# SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - IV

ARALIK 2021

EDİTÖR

PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

gece kitaplığı

**İmtiyaz Sahibi / Publisher** • Yaşar Hız

**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief** • Eda Altunel

**Editör / Editor** • Prof. Dr. Cem Everekliogˇlu

**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design** • Gece Kitaplığı

**Birinci Basım / First Edition** • © Aralık 2021

**ISBN** • 978-625-8075-02-1

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right 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 Araştırma ve Değerlendirmeler - IV

Aralık 2021

Editör

Prof. Dr. Cem Everekliogˇlu[1]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, everekliogˇlu@erciyes.edu.tr

# İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

GLUTENSİZ ÜRÜNLERİN SUNUMUNDAKİ DÜZENLEMELER VE ALTERNATİF ÜRÜNLER

Melike TAŞDELEN BAŞ ..... 1

Bölüm 2

HEMŞİRELİK ALANINDA ETKİN BİR LİDERLİK DAVRANIŞI OLARAK KAPSAYICI LİDERLİK DAVRANIŞI ÖNERİSİ

Kevser Sevgi ÜNAL ASLAN & Hüseyin ASLAN ..... 17

Bölüm 3

FONKSİYONEL GIDA OLARAK ARI ÜRÜNLERİ: ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Sema AĞAOĞLU & Seyda ŞAHİN & Tuğba DEMİR ..... 27

Bölüm 4

ÇOCUKLARDA ÖLÜM KAVRAMININ GELİŞMESİ VE ÖLÜMCÜL HASTALIĞA İLİŞKİN TEPKİLER

Ramazan İNCİ & Osman Tayyar ÇELİK & Mehmet Akif KAY..... 43

Bölüm 5

TEK SEANS CAD/CAM BLOKLARININ TRANSLUSENSİ ÖZELLİKLERİ

Dilara KÜÇÜK & Şevki ÇINAR & Bike ALTAN ..... 59

Bölüm 6

TİROİD KANSERİ VE GENETİK YAKLAŞIMI

Şeref Buğra TUNCER & Betül ÇELIK ..... 71

Bölüm 7

2020/2021 YILLARINDA TÜRKİYE'DE COVID-19 PANDEMİSİNDE KULLANILAN ÜRÜNLERİN VE AŞILARIN TOKSİKOLOJİK BAKIŞ AÇISIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Onur Kenan ULUTAŞ ..... 89

Bölüm 8

MULTİPLE PRİMER AKCİĞER KANSERİ VE GENETİK PROFİLİ

Şeref Buğra TUNCER & Betül ÇELİK ..... 107

Bölüm 9

TEK SAĞLIK

Ülken Tunga BABAOĞLU..... 119

Bölüm 10

KOMPOZİT REZİNLERİN POLİMERİZASYONUNDA KULLANILAN IŞIK KAYNAKLARI

Sevde Gül BATMAZ ..... 131

Bölüm 11

TÜKÜRÜĞÜN KOMPOZİSYONU, SALGILANMASI VE GÖREVLERİ

Ahmet Ercan HATAYSAL..... 147

Bölüm 12

ÇOCUKLARDA BRUKSİZM VE MULTİDİSİPLİNER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hayriye Özge DURGUN & Esra Ceren TATLI ..... 161

Bölüm 13

AĞIZ MIKROBIYOTASI, BIYOFILM VE CANDİDA

Gülçin ÖZCAN ATEŞ & Müşerref OTKUN..... 199

Bölüm 14

KASIK BÖLGESİ FITIKLARI

Turgay KARATAŞ ..... 217

Bölüm 15

KONVANSİYONEL VE GÜNCEL ENDODONTİK TEDAVİDE ÇAĞDAŞ REHBER YOL OLUŞTURMA SİSTEMLERİ

Cihan KÜDEN ..... 237

Bölüm 16

TOLL BENZERİ RESEPTÖR AİLESİ VE DAMP ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Celal GÜVEN & Salih Tunç KAYA & Aykut PELİT & Eylem TAŞKIN 253

Bölüm 17

KANATLI HAYVAN YETİŞTİRİCİLİĞİ VE REFAH

Can Metin YAZICI & Yahya ÖZTÜRK ..... 273

Bölüm 18

ÜLKEMİZ TAVUKÇULUĞUN DÜNYADAKİ KONUMU

Memiş BOLACALI ..... 295

Bölüm 19

SUBFATİN VE METABOLİK ETKİLERİ

Kıvanç İRAK ..... 313

Bölüm 20

COVİD 19 PANDEMİSİ'NDE HEMŞİRELİK VE ETİK

Nevin UTKUALP ..... 325

Bölüm 21

PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ANALİTİK OLARAK İNCELENMESİ

Taner ÇARIK & Sabriye AYDINOĞLU ..... 339

Bölüm 22

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE COVİD 19 PANDEMİSİNDE OZON UYGULAMALARI

Ebru AKLEYİN ..... 361

Bölüm 23

LİPOPROTEİN (A) VE KLİNİK ÖNEMİ

Nilüfer BULUT ..... 373

Bölüm 24

KEKİK BİTKİSİNİN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Tuncay TUFAN ..... 391

Bölüm 25

OKUL SAĞLIĞI HİZMETLERİ KAPSAMINDA YÜRÜTÜLEN TARAMALAR VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

Necmettin ÇİFTCİ & Abdullah SARMAN ..... 403

Bölüm 26

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE GIDA GÜVENCESİ

Yasin AKKEMİK & Kemal Kaan TEKİNŞEN ..... 421

Bölüm 27

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AVRUPA BÖLGESİ MÜLTECİ VE GÖÇMEN SAĞLIĞI RAPORU-2018 IŞIĞINDA MÜLTECİ VE GÖÇMEN SAĞLIĞI

Gonca SOYSAL ..... 437

Bölüm 28

HEMŞİRELİKTE UZAKTAN EĞİTİM

Hicran YILDIZ & Canan ARSLAN ..... 459

Bölüm 29

TERMİNAL DÖNEMDEKİ HASTAYA YAKLAŞIM

Hicran YILDIZ & Ebru DERELİ ..... 479

Bölüm 30

KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU

Mustafa Fatih YAŞAR ..... 505

Bölüm 31

POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE AKUAPORİNLER

Zeliha YETİM ..... 517

# Bölüm 1

## GLUTENSİZ ÜRÜNLERİN SUNUMUNDAKİ DÜZENLEMELER VE ALTERNATİF ÜRÜNLER

*Melike TAŞDELEN BAŞ*[1]

1 Öğr. Gör. Dr., Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, Akşehir / Konya, meliket@gmail.com, Orcid ID: **0000-0002-2389-7696**

Gluten buğday, arpa, çavdar ve bazı yulaf çeşitlerinin endosperminde bulunan bir tür proteindir. Bu, bu tahılların tüm formlarını ve bunların ürünlerini (malt, arpa, bulgur gibi.) kapsar. Gluten, Latince'de yapıştırıcı anlamına gelen bir kelimedir. Gluten visko-elastisitesi ile bilinen birçok gıda maddesinde bulunan ve dahil edilen fonksiyonel bir üründür. (Brockow ve ark. 2015 ).

Gluten en çok ekmeğe elastik bir kıvam vermesiyle bilinmektedir. Yapılan ekmeğin kabarmasını ve hava kabarcıkları oluşturmasını sağlayarak gözenekli bir yapı almasına yol açar., Glutensiz ürün tüketicileri, çok fazla gıdada bulunan glutenden kaçınmak zorundadır (Woomer &Adedeji, 2021). Düşük bir besin değerine sahip olan gluten, havayı tutma, kabartma ve işlenmiş ürünlerin özelliklerini iyileştirmesi nedeniyle gıda endüstrisinde kullanılmaktadır (Parada & Araya, 2010).

Glutenin içinde prolamin adında depo proteinler bulunur (Wieser, 2007). Gluten, buğday, arpa, yulaf, çavdar, kamut ve tritikale gibi besinlerin içinde bulunan bir bileşiktir (Ciacci ve ark., 2002; Wieser, 2007). Prolaminler, buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein, yulafta avenin olarak isimlendirilmektedir (Wieser, 2007).

Çölyak hastalığı, gluten proteinlerinin (hordein, gliadin, sekalin ve avenin) alkolde çözünür prolamin fraksiyonları tarafından tetiklenmektedir (Pasha ve ark., 2016 ). Gluten, çölyak hastalığındaki rolüyle ünlüdür. Bu otoimmün durum popülasyonun %1'ini etkilemektedir. İnce bağırsak mukozasındaki inflamatuar süreç sonrasında, ishal, kabızlık, şişkinlik, bulantı ve kusma gibi akut yansımaları olan bir durum gerçekleşir (Moreno ve ark., 2017; Caio ve ark., 2019; Leonard ve ark., 2017).

Çölyak hastalığı belirtileri genellikle sistemiktir. İntestinal bulguların yanı sıra anemi, kronik yorgunluk, kemik ağrısı ve kas krampları gibi bulgular da eşlik eder (Pasha ve ark. 2016 ). Barsak mukozası hasarı ve inflamatuar sürecin uzaması sonucu kalsiyum, D vit, demir, B12 vitamini, folik asit ve çinko gibi besinlerin emilim bozukluğu gelişir (Fernández-Bañares ve ark., 2009; Rondanelli ve ark., 2019). Çocuklarda ise, bu süreç sıklıkla malnütrisyon, gelişme geriliği, karın ağrısı ve distansiyon ile devam eder (Barker & Lio, 2008). Kalsiyum ve D vitamini emilimindeki bozukluklar, çölyak hastalığı bulunan çocuk hastaların büyüme ve gelişmesinde endişe yaratmaktadır (De Pablo ve ark., 2012; Hardy & Cooper, 2009).

Çölyak hastalığının kesin bir tedavisi yoktur. Hastalar katı bir glutensiz diyete bağlı kalıp, bulgularını yönetebilirler veya ortadan kaldırabilirler (Ciacci ve ark., 2015). Ömür boyu glutensiz diyet, çölyak hastalığı olan bireylerin tedavisidir. Gluteni almaya devam etmek klinik semptomları şiddetlendirebilir, bağırsak hasarını artırabilir ve ince bağırsak adenokar-

sinomu, özofagus kanseri, melanom ve Non- Hodgkin lenfoma dahil olmak üzere pek çok kanser riskini artırabilir (Green ve ark., 2003; Itzlinger ve ark., 2018).

Diyette iyi sonuçlar elde etmek için, diyetten buğday, arpa, çavdar ve yulafın ve bu tahıllarla ilişkili tüm tahılların çıkarılması gerekmektedir. Özellikle içerisinde glüten içermeyen, meyve, sebze, balık, et gibi ürünlerin diyete eklenmesi teşvik edilmelidir (Niland & Cash, 2018).

Gluten içeren gıdaların dünya çapında birçok evde temel beslenme bileşenlerini temsil ettiği göz önüne alındığında, glutensiz diyet, birçok zorluk yaratabilecek bir yaşam tarzı değişikliğini temsil etmektedir. Çapraz bulaş riski, glutensiz diyeti sürdürmekte olan bireyler için günlük bir sorundur. Glutensiz diyete uymayan kişilerle dolapları, tezgahları ve mutfak aletlerini paylaşmak, diyetin çizgisini bozan muhtemel kontaminasyon nedenleridir. Daha fazla güvenlik için yemekler, glütensiz gıdalardan uzak hazırlanmalı ve saklanmalıdır. Benzer bir endişe restoranlarda, yemek alanlarında ve yemek standlarında yemek yemeye kadar uzanır. Bireyler glütensiz seçenekler bulmakta zorluk çekse de, glutensiz diyetin artan popülaritesi nedeniyle restoranlar glutensiz seçeneklerini artırmaktadırlar (Lerner ve ark., 2019).

Glutensiz beslenmeye bağlı kalmak beslenme kalitesi konusunda endişeleri de beraberinde getirmektedir. Yapılan bir çalışmada, kendilerine çölyak hastalığı tanısı konan yada konmayan tüm çocukların beslenme eksiklikleri değerlendirilmiştir. Bu çocukların yetersiz lif, demir, D vitamini ve kalsiyum eksikliği olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, glutensiz diyete uyan çocukların yetersiz folat, magnezyum ve çinko tüketimi olduğu, yüksek glisemik indeksli yiyecek tüketimlerinin fazla olduğu belirtilmiştir (Di Nardo ve ark., 2019).

Çölyak hastalığı bulunan adölesanlarla yapılan bir çalışmada, 47 kişinin üç günlük beslenme düzeni incelenmiştir. Glutensiz diyete sıkı sıkıya bağlı kalan bu adölesanların protein ve lipid alımlarının yüksek olduğu ve obezite prevalansının arttığı saptanmıştır. Gluten, protein veya lipid açısından zengin gıdalarda değil, karbonhidrattan zengin gıdalarda doğal olarak meydana gelme eğiliminde olduğundan, bu sonuçlar beklenmektedir. Lipitlerin ve proteinlerin kalitesinin, endişe konusu olması gerektiğine dikkat etmek önemlidir (Mariani ve ark., 1998).

Glutensiz diyette, D vitamini, demir, kalsiyum, folat ve diyet liflerinde eksiklikler bulunmaktadır. Bu durum beslenmede pek çok dezavantaja neden olmaktadır (Sue ve ark., 2018; Deora ve ark., 2017).

Çölyak hastalığı bulunsun ya da bulunmasın, diyete bağlı olanlar, yukarıda listelenen tüm mineraller için günlük önerilen gereksinimlere ulaş-

tıklarından emin olmalıdır. İşlenmiş glütensiz alternatiflerden kaçınmak ve et, balık ve yeşil sebzeler gibi demir içeriği yüksek doğal olarak oluşan glütensiz yiyecekler yemek, diyetle ilişkili bu diyet sorununa önerilen bir çözümdür (Di Nardo ve ark., 2019). Glutensiz un karışımlarının içerikleri genelde, mısır, patates ve pirinç unundan oluşmaktadır (Masure, Fierens, & Delcour, 2016; Pruska-Kędzior ve ark., 2008).

Gluten içermeyen tahıl ürünleri lif ve diğer besin maddelerini içermemektedir. Bu nedenle, glutensiz diyette B vitamini, demir, kalsiyum ve lif alımı yetersiz olabilir. Çölyak hastalığı olan bireyler süt ve süt ürünlerini de az tüketirlerse, kalsiyum, D ve B1 vitamini eksikliği yaşayabilirler (Sylvia Llewelyn Bower & Sharrett, 2014).

Gluten içermeyen ürünlerine olan talep arttıkça, ürünlerin besleyicilikleri ve alternatif glutensiz farklı tahıl türlerinin araştırılması da artmıştır. Genel olarak, gluten içermeyen tahıllar, yerel yetiştirme bölgelerinde yüzyıllardır geleneksel pişirme teknikleri uygulanarak tüketilmektedir. Ancak daha yakın zamanlarda, glüten intoleransı ve glütene duyarlı popülasyonu için yeni alterntifler oluşturmak amacı ile, ekmekler, makarnalar, kahvaltılık gevrekler ve atıştırmalıklar geliştirmek için gluten içermeyen tahıllar kullanılmıştır. Bu bileşenlerin çoğu tahıl bazlıdır, yani kinoa, darı, sorgum, mısır, teff, yulaf, amaranth bunlardandır. (Dykes ve Rooney 2007).

Glutensiz bir diyet, buğday, arpa ve çavdarın ve bunların tüm türevlerinin tamamen diyetten çıkarılmasını içermektedir. Yulafın gluten içermediğine ilişkin kaynaklar olmasına karşın, öğütülmesi esnasında buğday, arpa ya da çavdarın bulaşma riski nedeniyle glüten içerebilir (Koerner ve ark., 2011; Leivers ve ark., 2014). Ayrıca, yulafın, çölyak hastalığına sahip kişilerde hastalığı tetiklediğini gösteren ve diyetten çıkarılmasını öneren çalışmalar da vardır (Arentz-Hansen ve ark., 2004; Lundin ve ark., 2003; Tuire ve ark., 2012). Bu nedenle yulaf, diyetten çıkarılmalıdır (Koerner ve ark., 2011; Leivers ve ark., 2014; Pinto-Sánchez ve ark., 2017).

Glutensiz ürünler besin içeriği açısından, buğday benzeri mikro besinler ile güçlendirilemezler (do Nascimento ve ark., 2013). Son zamanlarda besinsel olarak çoklu doymamış/ doymuş yağ asidi dengesi ile düşük trans yağ asidi sağlayan kinoa ve keten tohumu içerikli glütensiz ekmekler yapılmaktadır (Calderelli ve ark., 2010). Kinoa ve keten tohumu, glütensiz ürünlerde omega 3 miktarını artırdığı için önerilmektedir (Rahaie ve ark., 2014). İçeriğinde lif, mineraller, vitaminler, yağ asitleri ve antioksidanlar olduğu için değerli bulunmaktadır (Navruz-Varli & Sanlier, 2016). Amaranth, kinoa, karabuğday, pirinç ve mısır içeriği olan ürünlerde, protein, yağ, lif ve mineral katkısından dolayı önerilmektedir (Alvarez-Jubete, Arendt, & Gallagher, 2009; Molinari ve ark., 2018).

**Glütensiz Ürünlerin Sunumundaki Düzenlemeler**

"Codex Alimentarius", yiyeceklerde bulunması gereken minimum glüten miktarının belirlemek ve ürünleri "glütensiz" olarak tanımlamak için uluslararası bir standart belirlenmiştir. Birleşmiş Milletler Tarım ve Gıda Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından oluşturulan "Codex Alimentarius" adını taşıyan bu standartlar 2008 yılında "glütensiz" ürünler için eşik değerin 20 ppm veya kilogram ürün başına miligram glüten) olduğunu tespit etmiştir. (Codex Alimentarius, Revision, 2008).

Avrupa Birliği'ndeki ülkeler için, glutenin varlığı ile ilgili tüm gıda ürünlerinin etiketlenmesi zorunludur ve Codex Alimentarius'u takip ederler (Codex Alimentarius Komisyonu. 2008. Codex Standard 118-1979 (rev. 2008). Çölyak ve diğer gıda alerjisi olan tüketicileri korumak için, Codex Alimentarius standartlarına göre düzenlenen Avrupa mevzuatı, gıda etiketlerinde alerjen bilgilerinin verilmesini gerektirir; böylece hassas tüketiciler, alerjik reaksiyonlarını tetikleyen yiyeceklerden uzak durabilirler (European, Parliament. Regulation, 2011).

Avrupa Birliği, glutensiz gıdalar için evrensel etiketleme yasalarını kabul etmiştir. Eğer gıda 100 mg / kg'dan daha az içeriyorsa, "çok düşük gluten" olarak etiketlenebilir, 20 mg / kg'dan az içeriyorsa "glutensiz" olarak etiketlenebilir. Gıda etiketlemesindeki değişiklikler, Aralık 2014'ten bu yana yürürlüktedir. Örneğin, düzenleyici listede yer alan allerjenlerden herhangi biri, içerikte kullanıldıkları takdirde paketlenmiş bir gıda etiketinde vurgulanmalıdır (https://celiac.org/gluten-free-living/global-associations-and-policies/policies-around-the-world/).

İtalya'da cep telefonlarına yüklenebilen bir uygulama ile, glutensiz ürünler sunan restoranların listesi bulunabilmekte ve uygulama üzerinden rezervasyon yapılabilmektedir. Otellerde kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği için glütensiz ürünleri sunabilmektedir. Ancak otel içindeki farklı aktivitelerde sunulan yiyecekler her zaman glütensiz olmamaktadır. (http://www.celiachia.it/DIETA/Dieta.aspx?SS=95&M=1280.).

Amerikan Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA) tarafından onaylanan ürünlerde glütensiz ürünleri etiketlemek için İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) kuralları geçerli olmaktadır. İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) kurallarına göre paketlenmiş ürünlerin glütensiz olduğu belirtilirken, restoranlar için FDA kurallarına göre menülerde etiketleme önerilmektedir. Bir çok restoran glütensiz ürünler ve glutensiz menüler için "GF" (gluten free) yada benzeri bir sembol kullanarak menü seçeneklerini tanımlamaktadır (US Food and Drug Administration, 2014). Bu sayede bireyler, glüten içermeyen yiyecekleri sorgulamadan ve çapraz kirlenme riski konusunda endişe duymadan yiyecek tüketebilmektedirler (Thompson, 2015).

2017 tarihli ve 29960 sayılı resmi gazetede yayınlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliğinin 45. Maddesinde tüketiciyi bilgilendirmek amacıyla etiketlerin üzerinde gluten ile ilişkili kurallar aşağıda bildirilmiştir;

a) Glutenin gıdadaki yokluğu veya azaltılmış varlığı hakkında tüketiciyi bilgilendirmek amacıyla etiket üzerinde "glutensiz", gluten içermez" yada "gluten yoktur" ifadeleri kullanılması gerekmektedir. Aynı şekilde, "gluten intoleransı olan bireyler için uygundur" veya "çölyak hastaları için uygundur" ifadeleri kullanılabilir.

b) Gıdanın hazırlanmasına ilişkin özel bir işlem varsa, etiket üzerinde "gluten intoleransı olan bireyler için özel olarak formüle edilmiştir" veya "çölyak hastaları için özel olarak formüle edilmiştir" ifadeleri kullanılabilir (Resmi G. Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı; 2017.).

**Glutensiz Alternatif Ürünler**

**Karabuğday**

Karabuğday nişasta (%65-75), protein (%10-12.5), lipid (%4.7), mineraller ve vitaminler içerir (Arslan ve ark., 2021; Yalçın, 2021). Aynı zamanda iyi bir lif kaynağıdır, glüten içermez ve çeşitli biyoaktif bileşikler bakımından zengindir; ve bu nedenle giderek artan bir şekilde potansiyel bir fonksiyonel gıda olarak kabul edilmektedir (Yılmaz ve ark., 2020). Yüksek kaliteli bir protein, yani yüksek biyolojik değere sahip iyi dengelenmiş amino asitler içerir. Karabuğdayın baskın mineralleri arasında potasyum, magnezyum, fosfor, kalsiyum, demir, bakır, çinko, manganez; ve vitamin A (β-karoten), B dahil 1 (tiyamin), B 2 (riboflavin), B 3 (niasin), B5 (pantotenik asit), B6(piridoksin), C (askorbik asit) ve E (tokoferoller) bulunmaktadır (Ahmed ve ark., 2014).

Özellikle karabuğday glüten içermediği için glüten intoleransı olan kişilerin diyete kolayca dahil edilebilir. Karabuğday da B1 ve E vitamini içermektedir (Fessas ve ark., 2008; Molinari ve ark., 2018). Patates nişastası ve pirinç unu gibi karışımların içine kinoa ve karabuğday eklenmesi ile daha yumuşak kıvamlı glutensiz ekmekler üretilmektedir (Turkut ve ark., 2016).

**Teff Tahılı**

Teff tahılı, Etiyopya'daki nüfusun çoğunluğu tarafından günlük olarak tüketilen yerli bir tahıldır. Glutensiz olduğu ve mısır ve buğdaya göre daha besleyici olduğu bilinmektedir ( Kibatu ve ark, 2017 ; Dame, 2018 ). Ömür boyu glütensiz bir diyet, glütene karşı kalıcı bir intolerans olan çölyak hastalığı için bilinen tek çaredir. Glutensiz ürünler sınırlıdır

ve yetersiz beslenmeye yol açabilir ( Hopman ve ark., 2008).

Teff bu hastalar için alternatif bir tahıl olabilir. Teff'in diğer besinsel faydaları arasında yüksek lif içeriği, potasyum (K), Magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), sodyum (Na), demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr), ve manganez (Mn) diğer tahıllara kıyasla ( Kibatu ve ark, 2017 ; Sharma ve Chauhan, 2018 ). Son yıllarda popüler hale gelen ve yüksek diyet lifi içeren teff unu da, gluten içermemesi nedeni ile çölyak hastaları için uygun özellik taşımaktadır (Marti ve ark., 2017; Zhu, 2018). Teff unu içinde A, B1, B2, B3 vitaminlerini bulunmaktadır (SR28, 2016). Teff unu katılarak yapılan glütensiz ekmekler daha yumuşak olmaktadır (Marti ve ark., 2017; Zhu, 2018).

Bununla birlikte, diğer çalışmalar, Teff tahılının, diğer tahıllara kıyasla düşük miktarlarda selenyum (Se) ve sodyum (Na) içerdiğini göstermiştir ( Kibatu ve ark., 2017).). Günlük beslenmeyi mısır ve buğday gibi diğer tahıllarla desteklemek, aksi takdirde Teff tahılı sınırlı olabilecek besinleri sağlar ( Nuss &Tanumihardjo, 2010).

Teff'in iyi bir ham lif (%3.0), proteinler (%11.0), karbonhidratlar (%73.0), yağ (%2.5), vitaminler ve mineraller için iyi bir kaynak olduğu gösterilmiştir (Gebremariam, Zarnkow ve Becker, 2014). Teff, buğday, mısır, darı ve arpanın içinde bulunan protein miktarından daha fazla protein içerir. Teff proteininin amino asit profili, buğday, darı ve sorgumdan önemli ölçüde daha yüksek miktarda lizin, sınırlayıcı bir amino asit ile diğer tahıllarda bulduğunuza çok benzer. Diğer tahıllarda bulacağınızdan daha yüksek miktarda mumsu olmayan nişasta içeren önemli miktarda karbonhidrat içerir. Teff aynı zamanda zengin bir lif kaynağıdır ve koroner kalp problemleri, felç, hipertansiyon ve gastrointestinal hastalık riskini azaltmaktadır. (Gebremariam ve ark., 2014 ; Hager, Wolter ve ark., 2012).

Teff, organoleptik özellikleri, besin içeriğini ve sindirilebilirliği geliştirmek için geleneksel olarak çeşitli yiyecek ve içeceklere fermente edilir (Gebremariam ve ark., 2014 ). Teff yiyecek ve içecek kullanımları değiştirilebilir, ayrıca, ekmek, kek, kurabiye, bisküvi, makarnalar için uygun bir gıdadır (Zhu 2018 ). Teff tahılının kurabiye ve bisküvi formülasyonları için uygun olduğunu bulmuştur (Coleman ve ark. 2013 ).

**Kinoa**

Kinoa tohumu küçük, yuvarlak, gluten içermeyen ve Bolivya ve Peru bölgesine özgü bir sahte tahıl türüdür (Escribano ve ark. 2017 ). Kinoa, stresli yetiştirme koşullarına toleransı ve zengin besin içeriği nedeniyle önemli bir tahıldır. Kinoanın besin profili başlıca tahıllarla karşılaştırılabilir. İçeriğinde, nişasta (%58,1–64,2), ham lif (%1,29–10,5), protein (%12,5–16,7), yağlar (%5.5–8.5), vitaminler (tiamin, folik asit, C vitamini,

a-karoten ve niasin) ve mineraller (kalsiyum, magnezyum, demir, bakır ve çinko) bulunmaktadır. Kinoa, dokuz temel amino asidin tümünü içeren yüksek kaliteli proteine sahiptir (Vega-Gálvez ve ark. 2010).

Kinoanın, atıştırmalık gıdalarda fonksiyonel bir bileşen olarak potansiyele sahip olduğu da gösterilmiştir (Diaz ve ark. 2015 ). Kinoa tohumu birkaç farklı şekilde tüketilmekte, pilav gibi pişirilip tüketilebilmekte, fermente edilerek ve bira gibi alkollü içeceklerin yapımında, çimlenmiş fideler şeklinde salatalarda, unu ise fırıncılık ve yemek yapımında kullanılabilmektedir. Kinoanın, olağanüstü besleyici özelliği, onu ekmek, makarna ve bebek maması üretimi için işlevsel bir besindir (Nsimba ve ark., 2008 ).

**Darı**

Darı, geleneksel olarak temel olarak Sahra altı Afrika, Hindistan ve Çin'de yetiştirilen küçük, yuvarlak bir glutensiz bir tahıldır. Genellikle büyük tahılların üretilemediği fakir topraklardaki kurak bölgelerde yetiştirilirler. Proso darı, çoğunlukla ABD'nin Colorado, Nebraska ve Güney Dakota eyaletlerinin Orta Büyük Ovaları boyunca uzanan ovalar bölgesinde yetiştirilen çeşittir (USDA-NASS, 2021 ).

Darının yaklaşık içeriği türler arasında değişiklik gösterir, ancak ana tahıllarla karşılaştırılabilir kalır. Genel olarak darı iyi bir protein (%8.2 – 14.8), yağ (%1.8 – 4.9) ve ham lif (%0.7 – 12.19), yüzdeler çeşide göre değişse de iyi bir kaynaktır. Batı endüstriyel uygulamalarında darı öncelikle bisküvi, şekerleme, içecek, süt içeriği olmayan gıdalar ve bira üretiminde bir bileşen olarak kullanılır. Kökeni olduğu söylenen Afrika ve Asya'da ise temel gıda maddesidir ve her türlü ekmek, yulaf lapası, alkollü ve alkolsüz içeceklerin yapımında kullanılır (Singh & Adedeji 2017 ; Habiyaremye ve ark. 2017).

Gluten içermeyen gıdalarda darı kullanımının en büyük dezavantajı, tüketicilerin darıya alışık olmaması, bazı çeşitlerde protein sindirilebilirliğini azaltan yüksek anti-beslenme içeriği, bazılarında bulunan buruk aromadır. (Habiyaremye ve ark. 2017 ; Capriles ve Arêas 2014 ).

**Sorgum**

Sorgum, Afrika'nın kurak bölgelerinde ortaya çıkan küçük, yuvarlak bir tahıldır. Sorgum suyu verimli kullanır, kuraklığa ve kötü toprak koşullarına dayanıklıdır. Sorgum, Asya, Afrika'nın kurak bölgelerinde yetiştirilip tüketilmekte ve genellikle Avustralya, Kuzey Amerika ve Güney Amerika'da yemlik olarak yetiştirilmektedir. Sorgum, mısır, buğday, pirinç ve arpadan sonra dünyada en çok üretilen beşinci tahıldır. Sorgum, karbonhidratlar (%54,6-77.2), proteinler (%4.7-19.0), diyet lifi (%4.5-26.3) ve lipidler (%1.6-5.0) içeren iyi bir besin kaynağıdır (Chavez ve ark. 2018 ; Hager Wolter ve ark 2012 ). Sorgumun bir gıda bileşeni olarak uygu-

lanması, kahvaltılık gevrekler, tortillalar, ekmekler, kekler ve makarnalar dahil olmak üzere çeşitli glutensiz gıdalarına odaklanmıştır. Bir kahvaltı gevreği olarak sorgum, iyi duyusal sonuçlara sahiptir ve bir biyoaktif bileşik kaynağı sağlamaktadır (Anunciacao ve ark., 2017 ; Mkandawire ve ark., 2015; Winger ve ark., 2014 ).

Sorgum ile üretilen ekmeğin, küçük parçacık boyutuna ve daha yüksek derecede nişasta hasarına sahip un kullanılarak hazırlandığında daha iyi sonuçlar verdiğini bulmuştur (Winger ve ark. 2014 ). Görünüm ve doku göz önüne alındığında, ısıl işlem görmüş unla üretilen glutensiz ekmek ve kekin işlenmemiş sorgum unundan daha kabul edilebilir olduğu bulundu (Marston ve ark., 2016). Sorgumun bir makarna bileşeni olarak uygulamasını araştırılmış ve pirinç ve patates unu ile harmanlanmış sorgum ununun pişirme kalitesinin en iyi sonuçları verdiğini bulundu (Ferreira ve ark. 2016 ).

**Amaranth**

Amaranth, eski uygarlıklar, yani Güney Amerika'nın İnka, Maya ve Aztek halkı tarafından yüzyıllardır tüketilen küçük, yuvarlak bir glutensiz yalancı tahıldır. Amaranth'a olan ilgi 1980'lerde Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi'nden araştırmacıların yüksek besinsel ve tarımsal değerini ortaya koyduklarında artmıştır (Caselato-Sousa v& Amaya-Farfan 2012). Yüksek protein içeriği, aynı oranda kullanılan diğer glutensiz ürünlerle karşılaştırıldığında bileşenlerine kıyasla yüksek genleşme ve katıların daha iyi çözünürlüğü nedeniyle su emilimini artırma eğilimine sahiptir (Diaz ve ark. 2013).

Amaranthlar, %12,5 ile %18,19 arasında değişen yüksek bir protein içeriğine sahiptir. Amaranth proteini, metionin ve lizin bakımından yüksektir ve bu esansiyel amino asitlerde genellikle düşük olan diğer tahıl tanelerine kıyasla protein kalitesini daha da güçlendirir. Ek olarak, amaranth, yüksek oranda çözünmeyen lif içeriği, çözünür lif içeriği (%4,2), lipid içeriği (%1,9 – 9,7) ve vitaminler ve mineraller (riboflavin, niasin, askorbik asit, kalsiyum ve magnezyum) içerir. (Caselato-Sousa & Amaya-Farfan, 2012 ).

Glutensiz gıdalarda bir bileşen olarak amaranth ilavesinin ayrıca su tutma kapasitesini, viskoelastik özellikleri ve mikro besin içeriğini iyileştirdiği gösterilmiştir (D'Amico ve Schoenlechner 2017 ; Liu ve ark., 2019). Amaranth, makarna, ekmek, atıştırmalıklar gibi ürünlerin üretimesinde kullanılır (Mandala ve Kapsokefalou 2011).

**SONUÇ**

Glutensiz diyet, çölyak hastalığı için birincil tedavi olmaya devam etmektedir. Çölyak hastalığı olan hastalar, şu anda en iyi bilinen tedavi

olduğu için ömür boyu glutensiz diyete bağlı kalmalıdır. Mevcut glutensiz ürünler, özellikle nişasta içeren ürünlerden oluştuğunda, mikrobesinlerden yoksundur. Bu durum çölyak hastalarının besin içeriğinin yetersiz olduğu ürünleri tüketmesine neden olmaktadır. Beslenme kalitesinin artırılması için alternatif tahıl benzeri ürünlerin diyete eklenmesi çözüm olabilir. Bu konuda sağlık profesyonelleri hastalar için yol gösterici olmalıdır. Hastaların alternatif ürünleri tanımaları, bilmeleri kullanımına ilişkin bilgiye sahip olmaları, takip ettikleri glutensiz diyetin sağlıklı bir biçimde devamlılığını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

Ahmed, A., Khalid, N., Ahmad, A., Abbasi, N. A., Latif, M. S. Z., & Randhawa, M. A. (2014). Phytochemicals and biofunctional properties of buckwheat: a review. The Journal of Agricultural Science, 152(3), 349-369.

Anunciação, P. C., de Morais Cardoso, L., Gomes, J. V. P., Della Lucia, C. M., Carvalho, C. W. P., Galdeano, M. C., ... & Pinheiro-Sant'Ana, H. M. (2017). Comparing sorghum and wheat whole grain breakfast cereals: Sensorial acceptance and bioactive compound content. Food Chemistry, 221, 984-989.

Arslan, A., Haros, C. M., Yalçın, E., & Güneş, A. (2021). Wet milling of buckwheat cultivars and some quality properties of the fractions. *Food Science and Technology International*, 10820132211011303.

Barker, J. M., & Liu, E. (2008). Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics*, *55*(1), 349-365.

Brockow, K., Kneissl, D., Valentini, L., Zelger, O., Grosber, M., Kugler, C., ... & Ring, J. (2015). Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 135(4), 977-984.

Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, *17*(1), 1-20.

Caselato-Sousa, V. M., & Amaya-Farfán, J. (2012). State of knowledge on amaranth grain: a comprehensive review. Journal of Food Science, 77(4), R93-R104.

Chávez, D., Ascheri, J., Martins, A., Carvalho, C., Bernardo, C., & Teles, A. (2018). Sorghum, an alternative cereal for gluten-free product. Rev. chil. nutr, 169-177

Ciacci, C., Ciclitira, P., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Ludvigsson, J. F., McGough, N., ... & Swift, G. L. (2015). The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. United European gastroenterology journal, 3(2), 121-135.

Coleman, J., Abaye, A. O., Barbeau, W., & Thomason, W. (2013). The suitability of teff flour in bread, layer cakes, cookies and biscuits. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 64(7), 877-881.

Codex Alimentarius, Revision: 2008, www.fao.org/input/download/report/ 710 / al3226e.pdf

European, Parliament. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food

information to consumers. Off. J. Eur. Union 2011, L304, 18–63; presence of gluten in food. Off. J. Eur Union 2014, L228, 5–8.

Dame, Z. T. (2020). Analysis of major and trace elements in teff (Eragrostis tef). Journal of King Saud University-Science, 32(1), 145-148.

Diaz, J. M. R., Kirjoranta, S., Tenitz, S., Penttilä, P. A., Serimaa, R., Lampi, A. M., & Jouppila, K. (2013). Use of amaranth, quinoa and kañiwa in extruded corn-based snacks. Journal of Cereal Science, 58(1), 59-67.

D'Amico, S., & Schoenlechner, R. (2017). Amaranth: Its unique nutritional and health-promoting attributes. Gluten-free ancient grains, 131-159.

De Pablo, P., Cooper, M. S., & Buckley, C. D. (2012). Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample. *Arthritis & Rheumatism*, *64*(8), 2624-2631.

Di Nardo, G., Villa, M. P., Conti, L., Ranucci, G., Pacchiarotti, C., Principessa, L., ... & Parisi, P. (2019). Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: A systematic review. *Nutrients*, *11*(7), 1588.

Deora, V., Aylward, N., Sokoro, A., & El-Matary, W. (2017). Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *65*(2), 185-189.

Dykes, L., & Rooney, L. W. (2007). Phenolic compounds in cereal grains and their health benefits. Cereal foods world, 52(3), 105-111.

Escribano, J., Cabanes, J., Jiménez-Atiénzar, M., Ibañez-Tremolada, M., Gómez-Pando, L. R., García-Carmona, F., & Gandía-Herrero, F. (2017). Characterization of betalains, saponins and antioxidant power in differently colored quinoa (Chenopodium quinoa) varieties. Food chemistry, 234, 285-294.

Fernández-Bañares, F., Monzón, H., & Forné, M. (2009). A short review of malabsorption and anemia. *World journal of gastroenterology: WJG*, *15*(37), 4644.

Ferreira, S. M. R., de Mello, A. P., dos Anjos, M. D. C. R., Krüger, C. C. H., Azoubel, P. M., & de Oliveira Alves, M. A. (2016). Utilization of sorghum, rice, corn flours with potato starch for the preparation of gluten-free pasta. Food chemistry, 191, 147-151.

Green, P. H., Fleischauer, A. T., Bhagat, G., Goyal, R., Jabri, B., & Neugut, A. I. (2003). Risk of malignancy in patients with celiac disease. *The American journal of medicine*, *115*(3), 191-195.

Gebremariam, M. M., Zarnkow, M., & Becker, T. (2014). Teff (Eragrostis tef) as a raw material for malting, brewing and manufacturing of gluten-free foods and beverages: a review. Journal of Food Science and Technology, 51(11), 2881-2895.

Habiyaremye, C., Matanguihan, J. B., D'Alpoim Guedes, J., Ganjyal, G. M., Whiteman, M. R., Kidwell, K. K., & Murphy, K. M. (2017). Proso millet (Panicum miliaceum L.) and its potential for cultivation in the Pacific Northwest, US: A review. Frontiers in plant science, 7, 1961.

Hager, A. S., Wolter, A., Jacob, F., Zannini, E., & Arendt, E. K. (2012). Nutritional properties and ultra-structure of commercial gluten free flours from different botanical sources compared to wheat flours. Journal of Cereal Science, 56(2), 239-247.

Hardy, R., & Cooper, M. S. (2009). Bone loss in inflammatory disorders. *Journal of Endocrinology*, *201*(3), 309-320.

Hopman, E., Dekking, L., Blokland, M. L., Wuisman, M., Zuijderduin, W., Koning, F., & Schweizer, J. (2008). Tef in the diet of celiac patients in The Netherlands. Scandinavian journal of gastroenterology, 43(3), 277-282.

Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Gluten-Free Diet in Celiac Disease—Forever and for All?. *Nutrients*, *10*(11), 1796.

Kibatu, G., Chacha, R., & Kiende, R. (2017). Determination of major, minor and trace elements in Tef using portable total x-ray fluorescence (TXRF) spectrometer. EC Nutrition, 9(1), 51-59.

Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. (2017). Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. Jama, 318(7), 647-656.

Lerner, B. A., Vo, L. P., Yates, S., Rundle, A. G., Green, P. H., & Lebwohl, B. (2019). Detection of gluten in gluten-free labeled restaurant food: analysis of crowd-sourced data. *The American journal of gastroenterology*, *114*(5), 792.

Liu, S., Chen, D., & Xu, J. (2019). Characterization of amaranth and bean flour blends and the impact on quality of gluten-free breads. Journal of Food Measurement and Characterization, 13(2), 1440-1450.

Mandala, I., & Kapsokefalou, M. (2011). Gluten-free bread: sensory, physicochemical, and nutritional aspects. In Flour and breads and their fortification in health and disease prevention (pp. 161-169). Academic Press.

Marston, K., Khouryieh, H., & Aramouni, F. (2016). Effect of heat treatment of sorghum flour on the functional properties of gluten-free bread and cake. LWT-Food Science and Technology, 65, 637-644.

Mariani, P., Viti, M. G., Montouri, M., La Vecchia, A., Cipolletta, E., Calvani, L., & Bonamico, M. (1998). The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *27*(5), 519-523.

Mkandawire, N. L., Weier, S. A., Weller, C. L., Jackson, D. S., & Rose, D. J. (2015). Composition, in vitro digestibility, and sensory evaluation of extruded whole grain sorghum breakfast cereals. LWT-Food Science and Technology, 62(1), 662-667.

Moreno, M. D. L., Rodríguez-Herrera, A., Sousa, C., & Comino, I. (2017). Biomarkers to monitor gluten-free diet compliance in celiac patients. *Nutrients*, *9*(1), 46.

Niland, B., & Cash, B. D. (2018). Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non–celiac disease patients. *Gastroenterology & hepatology*, *14*(2), 82.

Nsimba, R. Y., Kikuzaki, H., & Konishi, Y. (2008). Antioxidant activity of various extracts and fractions of Chenopodium quinoa and Amaranthus spp. seeds. Food chemistry, 106(2), 760-766.

Nuss, E. T., & Tanumihardjo, S. A. (2010). Maize: a paramount staple crop in the context of global nutrition. Comprehensive reviews in food science and food safety, 9(4), 417-436.

Pasha, I., Saeed, F., Sultan, M. T., Batool, R., Aziz, M., & Ahmed, W. (2016). Wheat allergy and Intolerence; recent updates and perspectives. Critical reviews in food science and nutrition, 56(1), 13-24.

Resmi Gazete. (2017). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı; 2017

Rondanelli, M., Faliva, M. A., Gasparri, C., Peroni, G., Naso, M., Picciotto, G., ... & Perna, S. (2019). Micronutrients dietary supplementation advices for celiac patients on long-term gluten-free diet with good compliance: A review. *Medicina*, *55*(7), 337.

Singh, M., & Adedeji, A. A. (2017). Characterization of hydrothermal and acid modified proso millet starch. LWT-Food Science and Technology, 79, 21-26.

Sue, A., Dehlsen, K., & Ooi, C. Y. (2018). Paediatric patients with coeliac disease on a gluten-free diet: nutritional adequacy and macro-and micronutrient imbalances. *Current gastroenterology reports*, *20*(1), 1-12.

Sharma, K., & Chauhan, E. S. (2018). Nutritional composition, physical characteristics and health benefits of teff grain for human consumption: A review. The Pharma Innovation Journal, 7(10), 3-7.

US Food and Drug Administration. Questions and answers: gluten-free food labeling final rule. http://www.fda.gov/Food/ GuidanceRegulation/ GuidanceDocuments RegulatoryInformation/Allergens/ucm362 880. htm- Gluten-Free Dietitian. Restaurants and gluten-free labeling claims. http://www. glutenfreedietitian.com/newsletter/2014/ 01/28/restaurants-and-gluten-free-label ing-claims/

United States Department of Agriculture. (2021) National Agricultural Statistics Service Fact Finders for U.S. Agriculture 2021 Guide To Products and Services, https://www.nass.usda.gov/Publications/catalog.pdf

Vega-Gálvez, A., Miranda, M., Vergara, J., Uribe, E., Puente, L., & Martínez, E. A. (2010). Nutrition facts and functional potential of quinoa (Cheno-

podium quinoa willd.), an ancient Andean grain: a review. Journal of the Science of Food and Agriculture, 90(15), 2541-2547.

Winger, M., Khouryieh, H., Aramouni, F., & Herald, T. (2014). Sorghum Flour characterization and evaluation in gluten-free flour tortilla. Journal of Food Quality, 37(2), 95-106.

Wieser, H. (2007). Chemistry of gluten proteins. *Food microbiology*, *24*(2), 115-119.

Woomer, J. S., & Adedeji, A. A. (2021). Current applications of gluten-free grains–a review. Critical reviews in food science and nutrition, 61(1), 14-24.

Yalcin, S. (2021). Quality characteristics, mineral contents and phenolic compounds of gluten free buckwheat noodles. Journal of Food Science and Technology, 58(7), 2661-2669.

Yilmaz, H. Ö., Ayhan, N. Y., & Meriç, Ç. S. (2020). Buckwheat: a useful food and its effects on human health. Current Nutrition & Food Science, 16(1), 29-34.

https://celiac.org/gluten-free-living/global-associations-and-policies/policies-around-the-world/). http://www.celiachia.it/DIETA/Dieta.aspx?SS=95&M=1280.

# Bölüm 2

## HEMŞİRELİK ALANINDA ETKİN BİR LİDERLİK DAVRANIŞI OLARAK KAPSAYICI LİDERLİK DAVRANIŞI ÖNERİSİ

*Kevser Sevgi ÜNAL ASLAN*[1]

*Hüseyin ASLAN*[2]

1 Dr.Öğr.Üyesi Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, ksevgiunal@osmaniye.edu.tr, ORCİD ID: 0000-0002-5263-4465

2 Dr.Öğr.Üyesi Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi , huseyinaslan111@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0547-1317

## 1.Giriş

Günümüz dinamik ve rekabetçi iş dünyasında örgütsel düzeyde yaşanan değişimlere ve ihtiyaçlara bağlı olarak farklı liderlik yaklaşımlarının ortaya çıktığını söylemek mümkündür. Özellikle bilgi temelli bir dönüşümün yaşandığı günümüz dünyasında örgütlerin ihtiyaçları, beklentileri ve stratejileri benimsedikleri liderlik tarzlarını değiştirmektedir. Bu bakımdan yönetsel bağlamda örgütlerin; bilgi temelli, insan odaklı ve dinamik özelliklere sahip yapılara evirildiğini söyleyebiliriz. Söz konusu özellikler kapsamında örgütlerin ihtiyaç duyduğu farklı liderlik tarzlarından birisi de kapsayıcı liderlik yaklaşımıdır.

Çalışanların sahip oldukları pozitif kaynakları yaratmada kapsayıcı liderlik önemli bir kavramdır. Kapsayıcı liderlik takipçilerin eylemlerini liderlikle meşrulaştıran, tanınmaya, saygı duyulmasına, yanıt verilmesine ve sorumluluğa vurgu yapan bir liderlik tarzıdır (Hollander, 2009). Carmeli vd.(2010) kapsayıcı liderliği açıklarken takipçilerin düşünceleri karşısında kapsayıcı liderin açık, uygun ve erişilebilir davranış sergileyerek takipçilerinin isteklerine ve ihtiyaçlarına odaklandığını belirtmiş ve bu nedenle kapsayıcı liderliğin ilişkisel liderliğin merkezinde olduğunu belirtmiştir. Hollander (2012)'a göre kapsayıcı liderler çalışanların saygı duyan, kapsayıcı bir ortam yaratarak tüm çalışanları karar alma süreçlerine katan ve bu süreçte çalışanların katkısını adil bir şekilde takdir eden liderlerdir. Kapsayıcı liderler çalışanları işe katkıda bulunmaya teşvik etmede itici bir güç konumundadırlar. Kapsayıcı liderlerin çalışanların kaynaklarına yapmış oldukları katkının çalışanlar nezdine olumlu algılanması çalışanların rollerine daha fazla bağlanmalarına ve çalışanların kurumlarına karşılık göstermelerinde önemli bir etkendir (Choi vd., 2015).

Bu çalışmada hemşirelik alanında hemşire liderlerin sergiledikleri, dönüşümcü liderlik, etkileşimsel liderlik, hizmetkar liderlik vb. gibi liderlik davranışlarının yanında kapsayıcı liderlik davranışının da çalışanların tutum ve davranışları üzerindeki etkisinden bahsedilerek kapsayıcı liderliğin hemşire liderler tarafından uygulanmasının önemini ortaya konulmaya çalışılacaktır.

## 2.Kapsayıcı Liderlik

Nembhard ve Edmondson (2006:947) kapsayıcı liderliği "bir lider veya liderlerin başkalarının katkıları için davet ve diğerlerinin katkılarını takdir ettiğini gösteren sözleri ve eylemleri" olarak tanımlamıştır. Kapsayıcı kelimesi burada herhangi bir ortalama düzeyde bir masa etrafında toplanmak ve masada herhangi bir çalışanın masanın etrafındaki diğer çalışanların statü ve güç mesafesini görebildiği ve kapsayıcı lider tarafından diğerlerinin görüşlerine önem verildiği bir durum olarak ifade edilmektedir (Nembhard and Edmondson, 2006). Hollander (2009) ise, kapsayıcı liderliği birbirine bağlı ilişkilerin ortak bir amaç ve vizyon ile oluşan

kazan-kazan durumu olarak tanımlamıştır. Carmeli vd. (2010)'a göre ise kapsayıcı liderlik takipçileriyle etkileşimlerinde açıklık, uygunluk ve erişilebilirlik sergileyen liderlere atıfta bulunur. Bu tanımın gösterdiği gibi kapsayıcı liderlik spesifik olarak önemli bir işyeri faktörü olarak görülmekte ve bir liderin açıklığı, uygunluğu, erişilebilirliği ve çalışanların düşüncelerine önem vermesi ve farklı fikirleri konuşmaya ve tartışmaya uygun olması kapsayıcı liderliğin en güçlü yönüdür (Carmeli vd., 2010).

Kapsayıcı liderlik, liderin takipçilerinin ihtiyaçlarına önem vermesi ve takipçilerinin kendisine ulaşabilir olması açısından ilişkisel liderlik modeli olarak kabul edilmiştir (Hollander, 2009). Bu nedenle, kapsayıcı liderlik ilişkisel liderliğin merkezinde yer alır ve takipçilerin liderlerin kendileri için uygun olduğunu hissedip hissetmediklerine, liderin onları dinleyip dinlemediğine ve takipçilerin ihtiyaçlarına dikkat edip etmediğine odaklanır (Carmeli vd., 2010). Kapsayıcı liderlik, kavramsal olarak ilişkili olabilecek diğer liderlik biçimleriyle karşılaştırıldığında, kabul görmenin, ait olmanın, benzersizliğin ve kapsayıcılığın benzersiz niteliğini taşımaktadır. Spesifik olarak, dönüşümsel liderlik, organizasyonun ihtiyaçlarına göre çalışanlarını motive etmeye ve geliştirmeye odaklanmıştır ve dönüşümsel liderlik aktif olarak çalışan katılımı, karşılıklı etkileşim ve ödüller olmaksızın lider merkezinde toplanır. Buna karşılık, kapsayıcı liderlik, çalışanları olduğu gibi kabul etmeyi, özgün yetenek ve görüşlerine katkıda bulunmayı ve örgütsel faaliyetlere katılmalarını teşvik etmeyi vurgular (Randel vd., 2018; Qi vd., 2019).

Nembhard ve Edmondson (2006) tarafından ortaya atılan kapsayıcı liderlik, takipçileriyle etkileşimlerinde açıklık, erişilebilirlik ve ulaşılabilirlik sergileyen liderler anlamına gelir. Kapsayıcı liderliğin bu üç yönü, yalnızca liderin takipçilere olan ilgi ve ilgisini yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda kapsayıcı liderlerin arzu edilen beklentilerini takipçileriyle etkili bir şekilde iletmesine olanak tanır (Carmeli vd., 2010). Kapsayıcı liderlik, tüm bireylerin grup üyeliklerine bakılmaksızın paylaşılan hedeflere tam ve anlamlı bir şekilde katkıda bulunma yeteneğine sahip olmasını ve bunu yerleşik normları özümsemeden ve kimliklerinin herhangi bir kısmından vazgeçmeden yapabilmesini gerektirir (Ye vd., 2018). Başka bir deyişle, kapsayıcı liderler her zaman takipçilerini destekler ve girdileri davet etmek için onlarla açık iletişimi sürdürür. Bu liderler, takipçilerinin ilgi alanları, beklentileri ve duyguları hakkında endişe duyarlar ve yardıma hazır ve isteklidirler (Carmeli vd., 2010).

### 2.1.Kapsayıcı Liderliğin Çalışanların Tutum ve Davranışları Üzerindeki Etkisi

Kapsayıcı liderlik çalışanların işe adanmışlıklarını pozitif yönde etkileyen bir liderlik davranışıdır. Kapsayıcı liderlik genel olarak liderlerin

çalışanların katılımını sağlamaya çalıştıkları, iş sürecini iyileştirmek için çalışanların girdilerine dikkat ederek kapsayıcı bir sürece vurgu yapar (Javed vd., 2019). Liderleri ile yüksek kaliteli bir etkileşim yaşayan çalışanlar kendilerini psikolojik olarak güvende hissetmektedirler. Psikolojik olarak güven duygusunun yaşanması işe adanmışlığı oluşturan işe istek duyma düzeyini arttırmaktadır. Dolayısıyla liderleri ile yüksek düzeyde kaliteli etkileşim yaşayan çalışanlar karşılıklılık normu gereği liderlerin kendilerine olan katkılarının karşılığını vermede daha isteklidirler. Bu nedenle çalışanlar ile liderler arasında yaşanan etkileşimin kalitesi işe adanmışlığı arttırmaktadır (Aslan, 2019a). Ayrıca kapsayıcı liderin oluşturmuş olduğu destekleyici iklim algısı sayesinde takipçiler iş hakkında bilgi paylaşma ve gerçek düşüncelerini ifade etme noktasında kendilerini daha özgür hissederler. Ayrıca kapsayıcı liderler iş süreçlerinde takipçilerine destek sağlamak için insiyatif alırlar ve takipçilerinin iş gereksinimlerinin üstesinden gelmeleri için motive ederler. Bu nedenle kapsayıcı liderin destekleyici davranışı çalışanların içsel tatminlerini arttıracak ve işe adanmışlıklarını olumlu yönde etkileyecektir (Aslan vd., 2021). Literatürde yapılan çalışmalarda da kapsayıcı liderliğin işe adanmışlığı pozitif yönde etkilediği görülmektedir (Choi vd.,2015; Bannay vd.,2020; Bhutto vd.,2021; Chen vd.,2020; Carmeli vd., 2010; Aslan vd., 2020; Aslan vd., 2021).

Kapsayıcı liderlik çalışanların psikolojik güvenliğini pozitif yönde etkileyen bir liderlik davranışıdır. Kapsayıcı liderlik çalışanları bağımsız çalışmaya ve karar alma süreçlerine katılmaya teşvik eder ve çalışanların özerkliğini tatmin eden saygılı ve destekleyici bir çalışma ortamı yaratır. Kapsayıcı liderler tarafından oluşturulan bu destekleyici iş ortamında kapsayıcı liderler iş gereksinimlerini azaltır, fiziksel ve psikolojik tükenmeye karşı onları korur ve onların bireysel büyüme ve gelişmelerini destekler (Zeng vd., 2020). Nembhard ve Edmondson (2006)' a göre çalışanlar kapsayıcı liderlerin kendilerinin katkılarını davet ettiğini ve takdir ettiğini hissettiklerinde ve seslerinin takdir edildiği ve konuşma ve kendilerini ifade etme konusunda rahat olduklarını hissettiklerinde psikolojik olarak kendilerini güvende hissederler. Hollander (2009)'a göre liderlerin kapsayıcı liderlik davranışı sergilemeleri sayesinde çalışanlar arasında ve genel olarak iş yerinde çalışanların olumlu bir ruh hali yaşamaları çalışanların psikolojik olarak sıkıntı yaşamamalarına neden olur. Bu nedenle Kapsayıcı liderler çalışanlarına sağlamış oldukları destek sayesinde çalışanların kendilerini psikolojik olarak güvende hissedecekleri ve daha fazla psikolojik güvenlik yaşayacakları iş yeri ortamının şekillenmesine katkıda bulunurlar (Javed vd.,2019). Nitekim yapılan çalışmalarda da kapsayıcı liderliğin psikolojik güvenliği pozitif yönde anlamlı olarak etkilediği görülmektedir (Zhao vd.,2020; Khan vd., 2020; Javed vd.,2019; Carmeli vd., 2010; Zeng vd.,2020; Aslan vd., 2021).

Kapsayıcı liderlik çalışanlarda örgütsel destek algısını arttıran bir liderlik davranışı olarakta karşımıza çıkmaktadır. Örgütsel destek teorisine göre, çalışanlar kuruluşun kendileriyle ilgilendiğini algıladıklarında, tanınma, saygı, takdir ve dikkate alma gibi sosyo-duygusal ihtiyaçlarının karşılandığı inancı oluşmaktadır (Eisenberger vd., 1986).

Hollander (2009) kapsayıcı liderlerin her zaman takipçileri desteklediğini iddia etmiştir. Hollander (2012)'e göre ise kapsayıcı liderler takipçilerin katkılarının farkında olan ve onların katkılarını adaletli bir şekilde takdir eden, örgütsel hedefler hakkında çalışanların katılımını sağlayan, takipçilerin şahsiyetlerine saygı duyan ve güven ve sadakati besleyen dürüst bir anlayış ile mümkün olduğunca iletişime açık olan liderlerdir. Kapsayıcı liderler takipçilerinin düşünce ve fikirlerini dinlemeye, önemsemeye ve tartışmaya istekli oldukları için (Carmeli vd., 2010) takipçilerin düşüncelerini ifade etmeleri ve iş süreçlerine katkıda bulunmaları için güvenli bir sosyal bağlam geliştirirler (Choi vd.,2017). Dolayısıyla sosyal değişim teorisi çerçevesinde açıklık, uygunluk ve erişilebilirlik davranışları sergileyerek takipçilerinin beklenti, ihtiyaç ve isteklerin karşılanmasında ve fikirlerinin gerçekleşmesi noktasında her zaman onlara destek olurlar (Hollander, 2009; Carmeli vd., 2010). Nitekim yapılan çalışmalarda da kapsayıcı liderliğin algılanan örgütsel desteği pozitif yönde etkilediği görülmektedir (Aslan, 2019b; Qi vd., 2019).

Kapsayıcı liderlik psikolojik güçlendirmeyi pozitif yönde etkileyen bir liderlik davranışıdır. Psikolojik güçlendirme çalışanların karar alma sürecinde aktif rol oynamalarına izin veren ve merkezi olmayan karar vermeyi teşvik edici bir yapıya sahiptir (Spreitzer, 1995). Kapsayıcı liderler, çalışanların iş faaliyetlerine kendi başlarına karar verme konusunda büyük özerkliğe sahip oldukları çalışanlara yetki verirler. Aynı zamanda kapsayıcı liderler, çalışanların iş ortamına dahil edilmesine değer verirler ve çalışanların daha fazla yetkilendirilmesi için çaba harcarlar. Böylece kapsayıcı liderlerin destekleyici bir dış ortam geliştirmelerinin bir sonucu olarak çalışanların içsel motivasyonlarının artmasıyla psikolojik olarak güçlendirme duygusu yaşamaları olasıdır (Javed vd., 2018). Bu bağlamda, kapsayıcı liderlik ile katılımcı ve kapsayıcı bir çalışma ortamı psikolojik güçlendirme için en uygun ortam olarak düşünülebilir. Bu tür çalışma ortamlarında farklı seslere saygı duyulur, çeşitli ve farklı fikirler ve bakış açıları değerlendirilir ve çalışanlar örgütlerine faydalı katkı yapma noktasında teşvik edilir (Pless ve Maak, 2004). Nitekim Javed vd.(2018) yapmış oldukları çalışmada kapsayıcı liderlik ile psikolojik güçlendirme arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğunu belirtmişlerdir.

Kapsayıcı liderlik aynı zamanda çalışanların yenilikçi iş süreçlerine katılımını pozitif yönde etkileyen bir liderlik davranışıdır. Kapsayıcı liderler güven ve sadakati besleyen dürüst bir anlayış ile mümkün olduğun-

ca iletişime açık bir davranış sergileyerek (Hollander, 2012) kapsayıcılık kültürünü teşvik edebilme adına tüm çalışanları karar alma sürecine davet ederler (Nembhard ve Edmondson, 2006). Bu sayede çalışanlar kararlara ve tartışmalara katkıda bulunmada, açıkça fikirlerini beyan eder ve yeni fikirlerini uygulamaya geçirirler (Javed vd., 2018). Aynı zamanda Kapsayıcı liderler çalışanların yenilik süreçlerine katılmasında çalışanların motivasyonları arttırabilir, enerjilerini arttırabilir ve çalışanlara rol model olabilirler (Qi vd., 2019). Ayrıca kapsayıcı liderler, yenilikçi davranış için gerekli olan bilgi, zaman ve destek gibi kaynakları sağlayabilirler (Reiter-Palmon ve Illies, 2004). Literatürde kapsayıcı liderlik ile yenilikçi iş davranışı arasındaki yapılan çalışmalarda da kapsayıcı liderliğin yenilikçi davranışı pozitif yönde anlamlı olarak etkilediği görülmektedir (Javed vd., 2021; Bhutto vd., 2021; Shakil vd., 2021; Mansoor, vd., 2021; Wang vd., 2019; Choi vd., 2015; Javed vd., 2018; Javed vd., 2019; Qi vd., 2019; Ye vd., 2019; Fang vd., 2019; Wang vd., 2019; Choi vd., 2017; Aslan, 2019a; Aslan, 2019b; Aslan vd.,2020).

## 3. Sonuç ve Değerlendirme

Hemşirelik, ilgi çekici ve ilham verici rol modeller ve liderler gerektiren dinamik ve zorlu bir meslektir. Hemşire liderler, yön belirlemek, meslektaşlarını bir araya getirmek, onları ortak bir hedefe yönelik motive etmek ve onlara ilham vermek için organizasyonlar açısından artan öneme sahiptir. Günümüzün sürekli değişen ve talepkâr sağlık bakımı ortamında ise hemşire liderlerin belirlenmesi ve geliştirilmesi, hemşirelik mesleğinin karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir (Scully, 2015).

Liderlik, hemşirenin rolünün birçok yönü aracılığıyla etkisini gösteren hemşirelik uygulamasının önemli bir bileşenidir. Hemşirelikte liderliğin yalnızca yönetimin bir işlevi olmadığı, aynı zamanda profesyonel hemşirelik uygulamalarını kapsaması gereken önemde olduğu artık açıktır. Hemşirelerin bakım ortamında hastalar ile hastaların aileleriyle ve meslektaşları ile etkileşimleri sırasında liderlik yapmaları gerektiği için hemşirelikte liderlik becerilerine ihtiyaç duyulması hemşire liderlerin önemini arttırmaktadır.

Günümüzde hemşire liderlerin organizasyonlar açısından artan önem sahip olması ise hemşirelikte liderlik ihtiyacını ön plana çıkartmaktadır. Hemşirelikte artan liderlik ihtiyacına paralel olarak, uygulanan mevcut liderlik davranışlarının günümüz gereksinimlerin karşılamada pek sorun yaşandığı ve sağlık hizmetlerinde liderlik rollerini üstlenmeye hazır hemşirelerin yaşadıkları pek çok sıkıntı olduğu bilinmektedir (Curtis, 2011b). Bu açıdan hemşirelik alanında uygulanan liderlik davranışları çalışanların tutum ve davranışları üzerinde doğrudan etki yaratacağı için liderlerin sergilemiş oldukları liderlik davranışlarının önemi daha da artmaktadır.

Curtis, (2011a)'inde belirti gibi liderliğin etkili bir şekilde öğretildiği ve hemşireliğe entegre edildiği organizasyonlarda liderlik olumlu bir etkiye sahiptir. Bu nedenle bu çalışmada çalışanların tutum ve davranışları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olan kapsayıcı liderlik davranışının hemşirelik alanında uygulanması gerek çalışanların tutum ve davranışları üzerinde gerekse de sağlık uygulamalarında olumlu sonuçların alınmasına yol açacaktır. Bu açıdan gerek sektördeki mevcut hemşire liderlerin kapsayıcı liderlik davranışı benimsemesi ve gerekse de hemşirelik eğitiminde de kapsayıcı liderlik davranışlarının benimsetilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKÇA

Aslan, H. (2019a). The Mediating Role of Inclusive Leadership in The Effect of Work Engagement on Innovative Work Behavior. *OPUS–International Journal of Society Researches*, *14*(20), 1055-1069.

Aslan, H. (2019b). Mediating Role Of Perceived Organizational Support In Inclusive Leadership's Effect On Innovative Work Behavior. *Business & Management Studies: An International Journal*, *7*(5), 2945-2963.

Aslan, H., Çavuş, F.M., and Kapusuz, G.,A. (2020). The effects of ınclusıve leadershıp on job satısfactıon: the mediatıng role of work engagement. Pacific Business Review International, 12 (10), 22-29.

Aslan, H., Mert, I. S., and Sen, C. (2021). The Effect of Inclusive Leadership on the Work Engagement: An Empirical Study from Turkey. *The Journal of Asian Finance, Economics and Business*, *8*(11), 169-178.

Bannay, D. F., Hadi, M. J., & Amanah, A. A. (2020). The impact of inclusive leadership behaviors on innovative workplace behavior with an emphasis on the mediating role of work engagement. *Problems and Perspectives in Management*, *18*(3), 479.

Bhutto, T. A., Farooq, R., Talwar, S., Awan, U., & Dhir, A. (2020). Green inclusive leadership and green creativity in the tourism and hospitality sector: serial mediation of green psychological climate and work engagement. *Journal of Sustainable Tourism*, 1-22.

Bhutto, T. A., Farooq, R., Talwar, S., Awan, U., & Dhir, A. (2021). Green inclusive leadership and green creativity in the tourism and hospitality sector: serial mediation of green psychological climate and work engagement. *Journal of Sustainable Tourism*, *29*(10), 1716-1737.

Carmeli, A., Reiter-Palmon, R., and Ziv, E. (2010). Inclusive leadership and employee involvement in creative tasks in the workplace: the mediating role of psychological safety. Creativity Res. J. 22, 250–260.

Chen, L., Luo, F., Zhu, X., Huang, X., & Liu, Y. (2020). Inclusive Leadership Promotes Challenge-Oriented Organizational Citizenship Behavior Through the Mediation of Work Engagement and Moderation of Organizational Innovative Atmosphere. *Frontiers in Psychology*, *11*.1-11.

Choi, S. B., Tran, T. B. H., & Kang, S. W. (2017). Inclusive leadership and employee well-being: The mediating role of person-job fit. *Journal of Happiness Studies*, *18*(6), 1877-1901.

Choi, S. B., Tran, T. B. H., & Park, B. I. (2015). Inclusive leadership and work engagement: Mediating roles of affective organizational commitment and creativity. *Social Behavior and Personality: an international journal*, *43*(6), 931-943.

Curtis, E. A., de Vries, J., & Sheerin, F. K. (2011). Developing leadership in nursing: exploring core factors. *British Journal of Nursing*, *20*(5), 306-309.

Curtis, E. A., Sheerin, F. K., & de Vries, J. (2011). Developing leadership in nursing: the impact of education and training. *British Journal of Nursing*, *20*(6), 344-352.

Eisenberger, R., Huntington, R., Hutchison, S., & Sowa, D. (1986). Perceived organizational support. *Journal of Applied psychology*, *71*(3), 500-507.

Fang, Y. C., Chen, J. Y., Wang, M. J., & Chen, C. Y. (2019). The impact of inclusive leadership on employees' innovative behaviors: the mediation of psychological capital. *Frontiers in psychology*, *10*, 1803.

Hollander, E. P. (2009). Inclusive leadership: The essential leader-follower relationship. New York: Routledge.

Hollander, E. P. (2012). Inclusive leadership: The essential leader-follower relationship. New York: Routledge.

Javed, B., Abdullah, I., Zaffar, M. A., ul Haque, A., & Rubab, U. (2018). Inclusive leadership and innovative work behavior: The role of psychological empowerment. *Journal of Management & Organization*, *25*(4), 554-571.

Javed, B., Fatima, T., Khan, A. K., & Bashir, S. (2021). Impact of inclusive leadership on innovative work behavior: the role of creative self-efficacy. *The Journal of Creative Behavior*, *55*(3), 769-782.

Javed, B., Naqvi, S. M. M. R., Khan, A. K., Arjoon, S., & Tayyeb, H. H. (2019). Impact of inclusive leadership on innovative work behavior: The role of psychological safety. *Journal of Management & Organization*, *25*(1), 117-136.

Khan, J., Jaafar, M., Javed, B., Mubarak, N., & Saudagar, T. (2020). Does inclusive leadership affect project success? The mediating role of perceived psychological empowerment and psychological safety. *International Journal of Managing Projects in Business*.

Mansoor, A., Farrukh, M., Wu, Y., & Abdul Wahab, S. (2021). Does inclusive leadership incite innovative work behavior?. *Human Systems Management*, *40*(1), 93-102.

Nembhard, I. M., & Edmondson, A. C. (2006). Making it safe: The effects of leader inclusiveness and professional status on psychological safety and improvement efforts in health care teams. Journal of Organizational Behavior, 27(7), 941–966.

Pless, N., & Maak, T. (2004). Building an inclusive diversity culture: Principles, processes and practice. Journal of Business Ethics, 54(2), 129–147.

Qi, L., Liu, B., Wei, X., and Hu, Y. (2019). Impact of inclusive leadership on employee innovative behavior: Perceived organizational support as a mediator. *PloS one*, *14*(2), 1-14.

Randel, A. E., Galvin, B. M., Shore, L. M., Ehrhart, K. H., Chung, B. G., Dean, M. A., & Kedharnath, U. (2018). Inclusive leadership: Realizing positive outcomes through belongingness and being valued for uniqueness. *Human Resource Management Review*, *28*(2), 190-203.

Reiter-Palmon, R., & Illies, J. J. (2004). Leadership and creativity: Understanding leadership from a creative problem-solving perspective. *The Leadership Quarterly*, *15*(1), 55-77.

Scully, N. J. (2015). Leadership in nursing: The importance of recognising inherent values and attributes to secure a positive future for the profession. *Collegian*, *22*(4), 439-444.

Shakil, R. M., Memon, M. A., & Ting, H. (2021). Inclusive leadership and innovative work behaviour: the mediating role of job autonomy. *Quality & Quantity*, 1-15.

Wang, Y. X., Yang, Y. J., Wang, Y., Su, D., Li, S. W., Zhang, T., & Li, H. P. (2019). The mediating role of inclusive leadership: Work engagement and innovative behaviour among Chinese head nurses. *Journal of nursing management*, *27*(4), 688-696.

Wang, Y. X., Yang, Y. J., Wang, Y., Su, D., Li, S. W., Zhang, T., & Li, H. P. (2019). The Mediating Role of Inclusive Leadership: Work Engagement and Innovative Behavior among Chinese Head Nurses. *Journal of nursing management*. 27, 688–696.

Ye, Q., Wang, D., & Guo, W. (2019). Inclusive leadership and team innovation: The role of team voice and performance pressure. *European Management Journal*, *37*(4), 468-480.

Ye, Q., Wang, D., & Li, X. (2018). Promoting employees' learning from errors by inclusive leadership: Do positive mood and gender matter?. *Baltic Journal of Management*. 13(1), 125-142.

Zeng, H., Zhao, L., & Zhao, Y. (2020). Inclusive leadership and taking-charge behavior: roles of psychological safety and thriving at work. *Frontiers in psychology*, *11*, 62, 1-11.

Zeng, H., Zhao, L., & Zhao, Y. (2020). Inclusive leadership and taking-charge behavior: roles of psychological safety and thriving at work. *Frontiers in psychology*, *11*, 62.

Zhao, F., Ahmed, F., & Faraz, N. A. (2020). Caring for the caregiver during COVID-19 outbreak: Does inclusive leadership improve psychological safety and curb psychological distress? A cross-sectional study. *International journal of nursing studies*, *110*, 103725.

# Bölüm 3

## FONKSİYONEL GIDA OLARAK ARI ÜRÜNLERİ: ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

*Sema AĞAOĞLU*[1]

*Seyda ŞAHİN*[2]

*Tuğba DEMİR*[3]

1 Prof. Dr. Sema AĞAOĞLU1a, Doç. Dr. Seyda ŞAHİN1b, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba DEMİR
2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Sivas/TÜRKİYE. [a]0000-0001-5252-8040 [b]0000-0002-8173-7818 [c]0000-0002-5195-9372
3 Sorumlu Yazar; tugba@cumhuriyet.edu.tr

Arıcılık, dünyada ve Türkiye'de yaygın olarak yapılan, ekonomik yönden getirisi olan tarımsal bir faaliyettir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre; 2019 yılı dünya bal üretimi 1.852.598 ton, kovan sayısı 90.116 (bin adet) olup, kovan başına verim 20.7 kg olarak belirlenmiştir. Kovan varlığı yönünden Hindistan ilk sırada (12.247), Çin ikinci (9.088), Türkiye üçüncü (8.128), İran dördüncü (7.517) ve Etiyopya beşinci (6.220) sırada yer almaktadır. 2019 yılında bal üretimi Çin'de 444.100 ton, Kanada'da 80.345 ton, İran'da 75.463 ton ve Hindistan'da 67.141 ton olarak gerçekleşmiştir. Kovan başına bal verimi Çin'de 48.9 kg, Kanada'da 56.6 kg, Hindistan'da 5.5 kg, Portekiz'de 56.3 kg, Uruguay'da 42.4 kg ve Brezilya'da 41.1 kg olarak bildirilmiştir (TEPGE, 2020).

Türkiye bal üretimi yönünden Çin'den sonra 2. sırada yer almaktadır. Ege bölgesi başta olmak üzere, Doğu Karadeniz ve Akdeniz bölgeleri bitki florası yönünden arıcılığa uygundur. TÜİK verilerine göre; ülkemizde 2018 yılında toplam kovan sayısı 8.108.424 adet, bal üretimi 107.920 ton, kovan başına bal verimi ise 13.3 kg olarak belirlenmiştir. 2019 yılında kovan sayısı 8.128.360 adet, bal üretimi 109.330 ton, kovan başına verim 13.5 kg olup; 2020 yılında kovan sayısı 8.179.085 adet, bal üretimi ise önceki yıla oranla %4.8 azalarak 104.077 ton olarak bildirilmiştir. Bal üretimi il genelinde incelendiğinde; 2020 yılında Türkiye'de toplam bal üretiminde %16.5'lik paya sahip olan Ordu 17.213 ton üretim ile birinci sırada, Adana (%11.7'lik pay) 12.172 ton ile ikinci, Muğla (%13.4'lük pay) 6.104 ton üretim ile üçüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizde kişi başı bal tüketimi 1 kg'ın üzerindedir. Bu miktar dünyada 0.05 kg, AB ülkelerinde 0.7 kg, Çin'de 0.2 kg, Yeni Zelanda'da 0.9 kg ve ABD'de 0.6 kg'dır (TEPGE, 2020).

Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'nde bal; "Bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımlarının salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının bal arıları (*Apis mellifera* L.) tarafından toplanması, bileşimlerinin değiştirilip petek gözlere depo edilmesi ve olgunlaşması sonucunda oluşan doğal bir gıda" olarak tanımlanmıştır (TGK, 2020).

Ballar kaynağına göre; çiçek balı (nektar balı), salgı balı (çam balı), zehirli bal (deli bal), yapay bal, besleme bal ve ekspres bal; üretim ve pazar şekline göre petekli bal, doğal petekli bal, karakovan balı, süzme bal, petekli süzme bal, sızma bal, pres balı ve filtre edilmiş bal; renklerine göre su beyazı, ekstra beyaz, ekstra açık amber ve koyu renk şeklinde sınıflandırılmaktadır (TGK, 2020).

Üretim yapılan bölgenin iklimi ve bitki florası balın bileşimi üzerinde etkilidir. Bal genel olarak %80 şeker ve %17 su içerir. Geri kalan %3'lük kısım mineral maddeler, vitaminler, aminoasitler, renk maddeleri ve en-

zimlerden oluşur. Balın rengi içerdiği bitki pigmentlerine bağlı olarak, su beyazından koyu amber renge kadar değişiklik gösterir. Bal doğal bir tatlandırıcıdır. Bileşiminde yaklaşık 15 farklı çeşitte şeker bulunur. Kuru maddenin %95-99'unu değişik şekerler oluşturur. Balda glikoz ve früktoz oranı daha fazladır. Bal; yüksek şeker konsantrasyonu, düşük su aktivitesi ve asit yapıda (pH 3-4) olması nedeniyle mikrobiyal gelişmeye uygun değildir. Antioksidan özelliği yapısında bulunan fenolik bileşiklerden (flavonoidler, fenolik asit) kaynaklanır (Mutlu ve ark., 2017; TGK, 2020).

Enzimler balda önemli bir kalite kriteridir. Amilaz (diastaz), invertaz (sakkaraz), katalaz, fosfataz ve glikoz oksidaz balda bulunan temel enzimlerdir. Isıtılmamış ballarda enzim düzeyi daha yüksektir. Balda mineral madde miktarı kaynağına bağlı olarak 02-1.03 g/100 g arasında değişir. Salgı balları mineral yönünden daha zengindir. Balın aminoasit içeriği kalite ve botanik orijini yönünden önem taşır. Balda bulunan toplam serbest aminoasitlerin %50'sini prolin oluşturur. Prolin miktarı balın olgunlaşma düzeyini gösteren önemli bir parametredir (TGK, 2020).

Bal doğal enerji kaynağıdır. Yüz gram bal 304 kcal enerji sağlar. Diyabet ve alerjisi olanlar ile bir yaş altındaki çocuklar dışında, her yaş grubunda tüketilebilen doğal bir besindir. Bal ve diğer arı ürünleri (ham bal, arı sütü, polen, propolis ve arı zehiri) gıda, ilaç ve kozmetik sanayinde, bazı hastalıkların tedavisinde (apiterapi) geniş bir kullanım alanına sahiptir (Mutlu ve ark., 2017; Şeker ve Demir, 2020).

Bal arıları tarafından üretilen ürünler, arının doğadan toplayıp kendi salgılarını eklediği ya da vücut salgılarından ve direk arının kendisinden elde edilen ürünler olmak üzere iki grup altında özetlenebilir. Birinci grupta bal, arı poleni, arı ekmeği ve propolis; ikinci grupta ise arı sütü, bal mumu, arı zehri ve arı larvası (apilarnil) bulunmaktadır (Schmidt, 1996).

Bu çeşitliliğe rağmen arı ürünleri denince akla ilk gelen ve en çok bilinen ürün baldır. Baldan sonra bilinirliği en yüksek ürünler polen ve propolis olmakla birlikte, bala kıyasla çok daha az bilinmekte ve tüketilmektedir. Ayrıca bilinirlik ve kullanımlarının eğitim, gelir düzeyi ve yaş gibi bazı demografik özelliklere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (Niyaz ve Demirbaş, 2017).

Çiçekli bitkilerden toplanarak arıların arka bacağında depolanan polen yükleri 'arı poleni' olarak bilinmektedir. Arı poleni 'apicultural pollen', 'corbicular pollen' ve 'bee collected pollen' olarak farklı şekillerde de tanımlamıştır (Kňazovická ve ark., 2021).

Kovan içerisinde bulunan polenin arılar tarafından aktif olarak değerlendirilmesi için fermentasyon prosesinden geçmesi gerekmektedir. Bunun için petek gözlerine depolanan polenler, işçi arılar tarafından sıkıştırılır,

üzerine bir miktar sindirim içeriği ve bal eklendikten sonra petekler balmumu ile kapatılır (Nagai ve ark., 2004; Silici, 2014).

Arı poleni proteinler başta olmak üzere; çeşitli aminoasitler, karbonhidratlar, doymuş ve doymamış yağ asitleri, lipidler, steroller, vitaminler, terpenler, fenolik bileşikler, enzimler ve mineral maddeler açısından oldukça zengin bir içeriğe sahiptir (Conte ve ark., 2017).

Arı ekmeği ve arı poleninin içeriği benzer olmakla birlikte, fermantasyon sonucu oluşan yan ürünler iki ürünün içeriğinde farklılık oluşmasına neden olabilmektedir (Nagai ve ark., 2004). Arı ekmeğinin yapısında da proteinler, aminoasitler, yağ asitleri, lipidler, steroller, enzimler, mineraller, vitaminler ve fenolik maddeler bulunmaktadır. Buna ek olarak, arı ekmeği içerdiği baldan dolayı daha fazla karbonhidrat ve bal arısından gelen hormonları da içermektedir (Silici, 2014). Arı ekmeğinin, polene göre daha fazla K vitamini, lif ve indirgenmiş şeker içerdiği belirlenmiştir. Ayrıca içeriğinde bulunan laktik asit bakterileri ve *Bifidobakterium*'lar nişastayı parçalayarak arı ekmeğinin daha az nişasta içermesine neden olmaktadır (Ivanišová ve ark., 2015).

Deli bal, toksin içeren bitki nektarlarının bal arıları tarafından toplanarak dehidre edilmesi ve olgunlaştırılması sonucunda oluşan doğal bir üründür. Halk arasında zehirli bal, acı bal, tutan bal, komar balı, tıbbi bal ve orman gülü balı olarak ta bilinir. Deli bala daha çok Karadeniz bölgesinde, özellikle Samsun ve Kastamonu yörelerinde rastlanmaktadır (Sıralı ve Cınbıtlıoğlu, 2018 ).

Bal zehirlenmesinde etken madde grayanotoksin (andromedotoksin, asetillandrometol, rodotoksin, asebotoksin) olarak adlandırılan bir alkoloid'tir. Grayanotoksinler, orman gülü (*Rhododendron* spp.) bitkisinin gövde, çiçek, polen, nektar ve yaprak kısımlarında bulunurlar. Bu toksinler hücre membranlarında sodyum kanallarına bağlanarak etki gösterirler. Toksin balın bekletilmesi ya da kaynatılması ile etkisini kaybeder. Deli bal, geleneksel tıpta bazı hastalıkların tedavisinde (ağrı kesici, yüksek tansiyon, astım, bronşit, ülser) alternatif olarakta kullanılmaktadır (Gündüz ve ark., 2011; Mutlu ve ark., 2017).

Fundagiller (*Ericaceae*) familyasında yer alan orman gülleri (açelyalar) Karadeniz bölgesinin dağlık kesimlerinde, geniş bir alanda doğal olarak yetişmektedir. Bu familyada bulunan zehirli türlerden mor çiçekli orman gülü (*Rhododendron ponticum* L.) ve sarı çiçekli orman gülü (*Rhododendron luteum* L.) karadeniz sahili boyunca yaygın bir dağılım gösterir (Gündüz ve ark., 2011; Sıralı ve Cınbıtlıoğlu, 2018).

Deli bal zehirlenmesinde hastalık bulguları bal tüketiminden 1-3 saat sonra ortaya çıkar. 50-100 gram bal yetişkinler için toksik özellik gösterir.

Ateş, baş ağrısı, ağız çevresi ve boğazda yanma, baş dönmesi, terleme, kramp şeklinde karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, deride ve gözlerde kızarıklık, görmede bulanıklık ya da geçici körlük, kol ve bacaklarda felç, düşük tansiyon ve kalp ritminde bozukluklar başlıca bulgulardır. Hafif seyreden olgularda 12-24 saat içerisinde iyileşme görülür. Ciddi zehirlenmelerde ise semptomatik tedavi uygulanır (Aksoy ve ark., 2013; Uğur ve ark., 2015).

Propolis; bal arıları (*A. mellifera* L.) tarafından farklı ağaç (çam, meşe, huş, okaliptüs, kavak ve kestane gibi) ve bitkilerden (yaprak, sap ve tomurcuk) toplanan reçinemsi maddelerin bal mumu ve arıların kendi enzimleriyle (β-glukosidaz) birleştirerek oluşturdukları bir üründür (Gardana ve ark., 2007). Propolisin rengi toplandığı bölgeye, bekleme süresine ve bitki kaynağına bağlı olarak sarı yeşilden, kırmızı, koyu kahverengi ve siyaha yakın değişen renktedir. Fiziksel yapısı soğukta sert kırılgan, oda sıcaklığında yumuşak ve yapışkan olup, kendine has karakteristik kokuda organik bir maddedir (Şahinler ve Kaftanoğlu, 2005; Silici, 2019).

Propolisin kimyasal bileşimi çok çeşitli biyoaktif madde içermektedir. Bu kimyasal maddeler kaynağına bağlı olarak farklılık gösterse de ham propoliste 300'den fazla bileşen olduğu bildirilmektedir. Propoliste bulunan en önemli bileşik grubu fenolik asitler ve flavonoidlerden oluşmaktadır (Huang ve ark., 2014). Ayrıca yapısında alkoller, aldehitler, ketonlar, terpenler, kumarinler, steroidler, aminoasitler, yağ asitleri, mineraller, vitaminler ve enzimler gibi bileşikler de bulunmaktadır (Kumova ve ark., 2002). Propolisin kimyasal kompozisyonu coğrafi koşullar, bitki kaynağı, mevsim, yükseklik ve iklime göre değişiklik göstermektedir (Popova ve ark., 2007; Keskin ve ark., 2020). Bazı değişiklikler içerse de propolis genel olarak %45-50 reçine, %30 balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen, %5 organik bileşikler ve mineral maddelerden oluşmaktadır (Park ve ark., 2002).

Propolis kovanda arılar tarafından çok çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Propolisin; kovandaki çatlak ve yarıkları kapatarak ortamın nem ve ısısının ayarlanması, kovandan atılamayacak büyüklükte olan yabancı canlıların mumyalanarak kokuşmasının engellenmesi, kovanın bakteri, mantar, küf ve virüs gibi patojenlere karşı korunması gibi işlevleri bulunmaktadır. Ayrıca, petek gözlerinin temizliğinde, kraliçe arının bıraktığı yumurtanın steril bir ortamda gelişmesinde ve yavrunun korunmasında etkili olmaktadır (Silici, 2019).

Propolis; ilk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmıştır. Propolis; pro (önde veya girişte) ve polis (şehir) kelimesinden türetilmiş olup Yunanca "şehrin savunması" anlamına gelmektedir (Bankova ve ark., 2000). Propolisin Mısırlılar, Persler ve Ro-

malılar tarafından ölülerin mumyalanmasında, aromatik bitkilerle parfüm olarak, yara ve mide ülserlerinin tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalarda (De Barros ve ark., 2008; El Sayed ve ark., 2009; Temiz ve ark., 2011; Chan ve ark., 2013; Ripari ve ark., 2021; Özkök ve ark., 2021); propolisin antimikrobiyal, antioksidan, antikanser, antiülser, antidiabetik, antiinflamatuvar, antifungal, antiviral ve immun sistemi uyarıcı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Propolis, geleneksel ve tamamlayıcı tıp alanında arı ürünleri (bal, arı sütü, polen, arı ekmeği ve arı zehiri) ile tedavide (Apiterapi) de kullanılmaktadır (Ulusoy, 2012). Ayrıca; kozmetik ve gıda gibi çeşitli endüstri dallarında kullanımı son zamanlarda gündeme gelmiş ve araştırmalar propolisin tıp dışındaki alanlarda kullanımına yönelmiştir. Son yıllarda daha çok biyolojik, farmakolojik ve terapotik etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Keskin ve ark., 2020; Özkök ve ark., 2021; Ripari ve ark., 2021).

Propolisin; antimikrobiyal, antifungal ve antioksidan özellikleri nedeniyle gıda teknolojisinde kullanımına yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Nitekim, sosislere katılan propolis özütünün mikrobiyel yükte azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Ali ve ark., 2010; El-Mossalami ve ark., 2013; Viera ve ark., 2016). El-Mossalami ve ark. (2013) tarafından Mısır'da yapılan çalışmada, taze sosislere katılan propolis özütünün (600 mg/kg) proteolitik, lipolitik mikroorganizma ve maya-küf sayısını azalttığı ortaya konmuştur. Araştırmacılar ayrıca propolisin ürünün duyusal kalite özelliklerini olumsuz etkilemediği ve son üründe lipid oksidasyonunu kontrol etmede etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde, taze sosislere %0,6 oranında katılan propolis özütünün kontrol grubuna göre proteolitik, lipolitik mikroorganizma ve maya-küf sayısını azalttığı belirtilmiştir (Ali ve ark., 2010). Araştırmacılar, propolisi taze sosis işlemede koruyucu olarak tavsiye etmişlerdir. Viera ve ark. (2016) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Toskana tipi sosislere %2 oranında propolis ilavesinin, mezofilik ve psikrotrof mikroorganizma sayısını azalttığı, *Staphylococcus aureus* ve toplam koliform mikroorganizmalar üzerinde ise etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 4 hafta süreyle depolanan domuz sosislerine %0,4, %0,6 ve %0,8'lik propolis ekstraktı ve %0,1'lik potasyum sorbat ilave edilerek muhafaza süresi incelenmiştir. Propolis ile muamele edilen et ürünlerinin muhafaza süresinin kontrol grubuna göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, %0,4 propolis ekstraktı kullanılan etlerde tiyobarbütirik asit (TBA) ve malondialdehit (MDA) artışı en düşük düzeyde bulunmuştur (Han ve Park, 2002).

Mısır'da yapılan bir çalışmada, farklı propolis konsantrasyonunun (250, 500 ve 1000 ppm) Ras (Rumi) peyniri yüzeyine uygulanmasının *As-*

*pergillus versicolor*'un gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Peynirin 90 günlük olgunlaşma süreci sonunda, 1000 ppm konsantrasyonundaki propolisin küf ve sterigmatosistin üremesini durdurduğu gösterilmiştir. En yüksek konsantrasyondaki propolis uygulanması küf gelişimi ve toksin üretimini tamamen durdururken, kontrol grubunda küf gelişimine orantılı olarak toksin üretildiği belirtilmiştir (Aly ve Elewa, 2007).

Ayrıca, antifungal etkinliği nedeniyle meyve sularının raf ömrünü artırmak için propolis katılan çalışmalar bulunmaktadır. Koç ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada, pastörize edilmemiş meyve sularına (elma, portakal, üzüm ve mandalina) 0,01 ila 0,375 mg/mL miktarında propolis özütü ilavesinin, bozulma mayalarının (*Candida famata, C. glabrata, C. kefyr, C. pelliculosa, C. parapsilosis* ve *Pichia ohmeri*) gelişimini tamamen engellediği bildirilmiştir. Benzer şekilde elma suyu ve nar suyuna katılan propolis ekstraktının maya ve küf gelişimini engellediği bildirilmiştir (Kahramanoğlu ve Usanmaz, 2007; Silici ve Karaman, 2014).

Propolisin çeşitli et, et ürünü ve balık ürünlerinde antioksidan olarak kullanıldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. İtalya'da yapılan bir çalışmada, farklı konsantrasyonlarda propolisin İtalyan tipi salamlarda fiziko-kimyasal, mikrobiyal, lipid oksidasyonu ve duyusal özellikler üzerine etkisi incelenmiştir. Propolis, salam örneklerinde renk, pH, ağırlık kaybı ve su aktivitesi üzerine olumsuz bir etki oluşturmazken, depolama süresi boyunca oksidasyonu önlediği, ancak duyusal testlerde daha düşük sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (Bernardi ve ark., 2013).

Başka bir çalışmada ise, salamlara katılan yapay antioksidan olan bütil hidroksi tolüen (BHT) ile propolisin antioksidan etkileri karşılaştırılmıştır. Propolis katılan örneklerde fermantasyon süresi boyunca daha düşük oksidasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (Kunrath ve ark., 2017). Burger etine 0.3 g/kg oranında ilave edilen mikrokapsüllenmiş propolisin, lipid oksidasyonu üzerinde sentetik bir antioksidan olan sodyum eritrobat'a göre daha güçlü inhibitör etki oluşturduğu belirlenmiştir (dos Reis ve ark., 2017).

Son yıllarda gıdaların uzun süre korunması amacıyla propolisin filmlere veya gıda kaplamalarına katılması uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan bir tez çalışmasında, gıda kaplama materyali olan kitosanın propolis ve kekik yağı ile hazırlanan farklı kombinasyonlarının uygulandığı tavuk göğüs etlerinin bazı mikrobiyolojik ve kimyasal özellikleri incelenmiştir. Kaplama materyaline ilave edilen propolis ve kekik yağının toplam mezofilik aerobik bakteri, toplam psikrofil aerobik bakteri, *Lactobacillus* spp. ve *Pseudomonas* spp.'nin üremesini yavaşlattığı bildirilmiştir. Ayrıca, kaplama materyaline ilave edilen propolis ve kekik yağının depolama süresince yağ oksidasyonunu yavaşlattığı da belirtilmiştir (Ghebleh, 2019).

Propolisin, Yeni Tip Korona Virüs Salgınında (Covid-19) korona virüsü üzerine etkili olduğu birçok bilim insanı tarafından tespit edilmiştir (Bachevski ve ark., 2020; Berretta ve ark., 2020; Miryan ve ark., 2020; Ripari ve ark., 2021). Propolis ve bazı bileşenlerinin SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığın fizyopatolojisinde; virüsün hücreye girmesiyle monositlerin/makrofajların immünomodülasyonuna (IL-1beta ve IL-6 üretiminin azaltılması ve immüne edilmesi), transkripsiyon faktörlerinin, NF-KB ve JAK2/STAT3'ün azaltılmasına, inflamatuvar aktivitelerin neden olduğu fibrozu gösteren PAK1'in bloke edilmesine, TMPRSS2 ekspresyonu ve ACE2'nin azalmasına neden olduğu belirtilmektedir. Apiterapide özellikle propolis ve bileşenleri SARS-CoV-2 enfeksiyonunun fizyopatolojik sonuçlarını azaltmaya yardımcı olabilecek potansiyel aday olarak dikkat çekmektedir (Silici ve Özcan, 2021).

Türkiye'de yapılan yeni bir çalışmada, iki ayrı tıp fakültesi acil servis kliniğinde Covid-19 bulaşma riski yüksek olan 209 sağlık çalışanında (doktor, hemşire ve tıbbi sekreter) %30'luk propolisin koruyucu etkisi değerlendirilmiştir. Çalışanlar iki gruba ayrılmış, bir gruba bir ay boyunca düzenli olarak her gün %30'luk 40 damla propolis verilirken, diğer gruba verilmemiştir. Yapılan bu çalışmada, propolisin Covid-19 enfeksiyonuna karşı %98 oranında koruyuculuk gösterdiği bildirilmiştir (Bilir ve ark., 2021).

Balın antimikrobiyal özellik göstermesinin insan sağlığı açısından önemi; gıda patojenleri ve bozulma yapan mikroorganizmaların gelişmesini baskılaması ve enfeksiyonların iyileşmesine yardımcı olmasından ileri gelmektedir. Balın antimikrobiyal etki mekanizmasının, düşük su aktivitesi ve yüksek asitlik değerlerine sahip olmasının yanı sıra hidrojen peroksit, flavonoid ve fenolik asit gibi biyoaktif bileşikleri de yapısında bulundurmasından kaynaklandığı birçok çalışmada vurgulanmıştır. Bal sahip olduğu bu etki mekanizması sayesinde, insanlarda hastalık yapan patojen bakterilerin gelişmesini inaktive etmektedir (Aksoy ve Dığrak, 2006; Karadal ve Yıldırım, 2012).

Literatürde balın yalnızca bakterilere karşı değil aynı zamanda virüs, mantar ve parazitlere karşı da inhibe edici özelliklerini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, hidatik kiste (ekinokokkoz) yol açan *Echinococccus granulosus* paraziti üzerine uygulanan %10'luk (v/v) balın üçüncü dakikadan itibaren inhibe ettiği rapor edilmiştir (Mutlu ve ark., 2017). Farklı bir çalışmada ise, Bingöl yöresinden toplanan bal örneklerinde antimikrobiyal aktivite araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında, 0.1 mL bal örneğinin *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Bacillus brevis* ve *Pseudomonas aeroginosa* gibi bakteri türleri ile *Candida albicans* ve *Rhodotorula rubra* gibi mantar türlerinin gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir (Aksoy ve Dığrak, 2006).

Arı ürünlerinin yapısında bulunan fitokimyasal bileşiklerin biyoaktif özellikleri, yapılan birçok çalışma ile vurgulanmıştır. Antioksidan aktivitelerinin yanında, metal iyonlarını şelatlaştırıcı, detoksifiye enzimleri uyararak tümör gelişimini başlatan ve destekleyen transkripsiyon faktörlerini inhibe edici özelliğe sahiptir (Verma ve ark., 2009). Aynı zamanda dejeneratif hastalıkları önleyici, antialerjenik, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antitrombotik (kanın pıhtılaşmasını önleyici), antikanserojen, antiaterojen (damar sertliğini önleyici), antiülser ve vasodilator (kan damarlarını genişletici) ajan olarak görev yapmaktadır (Cemeroğlu, 2004; Verma ve ark., 2009).

Gıda bileşenleri ile atmosferde bulunan oksijen arasında gerçekleşen oksidasyon reaksiyonu, gıdalarda çoğunlukla besin değerinin azalması ile birlikte renk, tat ve koku değişimi gibi istenmeyen sorunlara da neden olabilmektedir. Arı ürünlerinde doğal olarak bulunabilen veya dışarıdan ilave edilen ve oksidasyon reaksiyonlarını engelleyen maddeler genel olarak antioksidan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bal doğal olarak antioksidan özelliği olan bir gıdadır (Köksel, 2007).

Bal ve diğer arı ürünlerinin yapısında bulunan çoklu biyoaktif bileşiklerin metabolik yararlanımı birçok araştırmada vurgulanmaktadır. İnsan vücudundaki antioksidan dengesi yaş, çevre kirliliği, yorgunluk, aşırı kalori alımı ve yüksek yağlı diyetler gibi faktörler nedeniyle değişebilmektedir. Oksidasyonun engellenmesi, gerekse geciktirilmesi için vücut fenolik bileşikler, karotenoidler, C ve E vitaminleri gibi eksojen kaynaklı antioksidanlara ihtiyaç duymaktadır (Samaranayaka ve ark., 2011). Bu maddeler, canlılarda serbest radikalleri nötralize ederek, hücrelerin bu radikallerden etkilenmesini ve tümör gelişimini önlerler. Böylece yaşlılık faktörlerinin en az seviyede olduğu kaliteli bir yaşam sağlamaktadırlar (Yıldız ve Baysal, 2003).

Oksijen aerobik solunum yapan organizmalar için oldukça hayati, fakat bir o kadar da toksik bir maddedir. Canlılardaki döngüsel reaksiyonlar ve oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılabilmesi için metabolik ve fizyolojik faaliyetler sırasında serbest ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) oluşmaktadır. Oksijen, aerobik solunum yapan organizmalar için oldukça hayati, fakat bir o kadar da toksik bir maddedir (Verma ve ark., 2009). Bunun yanında kirlilik, kimyasallara maruz kalma, radyasyon, uyuşturucu maddeler gibi dış kaynaklı faktörler de hücrelerdeki ROS'ların oluşumunu hızlandırabilmektedir (Meral ve ark., 2012). Kararsız yapıda olan bu radikaller hücrelerdeki biyomoleküller (lipidler, proteinler ve nükleik asitler) ve diğer reaktiflerle etkileşime girerek, zincir reaksiyonları başlatabilir ve oksidasyona sebep olabilirler (Verma ve ark., 2009). Zaman içerisinde hücrelerde biriken ROS'lar oksidatif stres ve buna bağlı olarak metabolik bozukluklar, yaşlanma, kronik kalp hastalıkları, kanser ve çeşitli dejene-

ratif hastalıklara zemin hazırlamaktadır (Clarkson ve Thompson, 2000).

Antioksidanlar ise hücrelerde bulunan ROS'ların zararlı etkilerini ortadan kaldıran maddelerdir. Polifenoller, bazı vitaminler, vitamin ön maddeleri, karotenoidler, mineraller, pigment ve enzimler antioksidan özelliğe sahip bileşiklerdir (Yılmaz, 2010). Yapılan birçok araştırma, arı ürünlerinin oldukça önemli ve doğal antioksidanları içerdiğini ortaya çıkarmıştır. Her arı ürününün antioksidan kapasitesi başta bitkisel orijini olmak üzere, temin edildiği bölgenin coğrafi ve iklimsel özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Arı poleni ve arı ekmeği polifenolik maddeler, vitaminler ve pigmentler açısından oldukça zengin bir içeriğe sahiptir (Silici, 2014; Bobiş ve ark., 2017).

Sonuç olarak, fonksiyonel gıda olarak arı ürünlerinin özellikleri ve sağlık üzerindeki etkileri yapılan birçok çalışmada vurgulanmıştır. Arı ürünleri; içeriğinde bulunan çeşitli sekonder metabolitlerin biyolojik aktivitelerinden (antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuar, antikanser ve antiülser) dolayı, kullanımı gittikçe artan doğal bir gıda maddesidir. Arı ürünlerinin, geleneksel tıpta birçok hastalığın tedavisinde alternatif olarak kullanılması doğal ve ekonomik bir uygulamadır.

## Kaynakça


Aksoy, F., Baş, H.A., Özaydın, M., Arslan, A., Kapçı, M. (2013). Deli bal zehirlenmesi; olgu sunumu. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *20*(4):155-157.

Aksoy, Z., & Dığrak, M. (2006). Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, *18*(4), 471-478.

Ali, F.H., Kassem, G.M., & Atta-Alla, O.A. (2010). Propolis as a natural decontaminant and antioxidant in fresh oriental sausage. *Veterinaria Italiana*, *46*(2), 167-172.

Aly, S.A., & Elewa, N.A. (2007). The effect of Egyptian honeybee propolis on the growth of *Aspergillus versicolor* and sterigmatocystin biosynthesis in Ras cheese. *Journal of Dairy Research*, *74*(1), 74-78.

Bachevski, D., Damevska, K., Simeonovski, V., & Dimova, M. (2020). Back to the basics: Propolis and COVID-19. *Dermatologic Therapy*, *33*(4), e13780.

Bankova, V.S., de Castro, S.L., & Marcucci, M.C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, *31*(1), 3-15.

Bernardi, S., Favaro-Trindade, C.S., Trindade, M.A., Balieiro, J.C.C., Cavenaghi, A.D., & Contreras-Castillo, C.J. (2013). Italian-type salamı with propolis as antioxidant. *Italian Journal of Food Science*, *25*(4).

Berretta, A.A., Silveira, M.A.D., Capcha, J.M.C., & De Jong, D. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19. *Biomed Pharmacother,* 131:110622.

Bilir, O., Kocak, A.O., & Atas, I. (2021). Evaluation of the effect of Anatolian propolis on Covid-19 in healthcare professionals: Effect of Anatolian propolis on Covid-19. *Science Open Preprints.*

Bobiş, O., Dezmırean, D., Mărghıtaş, L. A., Bonta, V., Mărgăoan, R., Paşca, C., ... & Sıngh Bandharı, P. (2017). Beebread from Apis mellifera and Apis dorsata. Comparative Chemical Composition and Bioactivity. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies*, *74*(1), 43-50.

Cemeroğlu B. 2004. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi 1. Cilt. Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 35: 77-88 s, Ankara.

Chan, G.C.F., Cheung, K.W., & Sze, D.M.Y. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *44*(3), 262-273.

Clarkson, P. M., & Thompson, H. S. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?. *The American journal of clinical nutrition*, *72*(2), 637S-646S.

Conte, G., Benelli, G., Serra, A., Signorini, F., Bientinesi, M., Nicolella, C., Mele, M.,& Canale, A. (2017). Lipid characterization of chestnut and willow honeybee-collected pollen: Impact of freeze-drying and microwave-assisted drying. *Journal of Food Composition and Analysis*, *55*, 12-19.

De Barros, M.P., Lemos, M., Maistro, E.L., Leite, M.F., Sousa, J.P.B., Bastos, J.K., & de Andrade, S.F. (2008). Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian green propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, *120*(3), 372-377.

dos Reis, A.S., Diedrich, C., de Moura, C., Pereira, D., de Flório Almeida, J., da Silva, L. D., ... & Carpes, S.T. (2017). Physico-chemical characteristics of microencapsulated propolis co-product extract and its effect on storage stability of burger meat during storage at -15° C. *LWT-Food Science and Technology*, *76*, 306-313.

El-Mossalami, H., & Abdel-Hakeim, Y.A. (2013). Using of propolis extract as a trial to extend the shelf-life and improving the quality criteria of fresh Egyptian sausage. *Assiut Veterinary Medical Journal*, *59*(139), 23-33.

El-Sayed, E.S.M., Abo-Salem, O.M., Aly, H.A., & Mansour, A.M. (2009). Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, *22*(2).

Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P., & Simonetti, P. (2007). Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *45*(3), 390-399.

Ghebleh, F. (2019). Propolis ve kekik yağı katkılı kitosan kaplamanın tavuk göğüs eti kalitesi üzerine etkisi. Doktora Tezi (Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, s: 53).

Gündüz, A., Türedi, S., Ayaz, F.A. (2011). Balın İcindeki Zehir: Grayanotoxin. *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 95-96.

Han, S.K., & Park, H.K. (2002). Accumulation of thiobarbituric acid-reactive substances in cured pork sausages treated with propolis extracts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *82*(13), 1487-1489.

Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., Li, G.Q., & Hu, F.L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, *19*(12), 19610-19632.

Ivanišová, E., Kačániová, M., Frančáková, H., Petrová, J., Hutková, J., Brovarskyi, V., Velychko, S., Adamchuk, L., Schubertová, Z., & Musilová, J. (2015). Bee bread-perspective source of bioactive compounds for future. *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*, *9*(1), 592-598.

Kahramanoglu, I., & Usanmaz, S. (2017). Effects of propolis and black seed oil on the shelf life of freshly squeezed pomegranate juice. *Food Science Nutrition*, *1*(2), 114-121.

Karadal, F., & Yıldırım, Y. (2012). Balın kalite nitelikleri, beslenme ve sağlık açısından önemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *9*(3), 197-209.

Keskin, Ş., Yatanaslan, L., & Karlıdağ, S. (2020). Farklı illerden toplanan propolis örneklerinin kimyasal karakterizasyonu. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, *20*(1), 81-88.

Kňazovická, V., Mašková, Z., Vlková, E., Švejstil, R., Salmonová, H., Ivanišová, E., & Kačániová, M. (2021). Pollen CAN-Testing of bee pollen fermentation in model conditions. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 805-811.

Koc, A.N., Silici, S., Mutlu-Sariguzel, F., & Sagdic, O. (2007). Antifungal activity of propolis in four different fruit juices. *Food Technology and Biotechnology*, *45*(1), 57-61.

Köksel, H., 2007. Karbonhidratlar. Gıda Kimyası, Editör İ. Saldamlı, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* 3. Baskı, Ankara, 72-77s.

Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı BC., & Ceyran G. (2002). Önemli bir arı ürünü: Propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, *2*(2), 10-24.

Kunrath, C.A., Savoldi, D.C., Mileski, J.P.F., Novello, C. R., Alfaro, A.D.T., Marchi, J.F., & Tonial, I.B. (2017). Application and evaluation of propolis, the natural antioxidant in Italian-type salami. *Brazilian Journal of Food Technology*, *20*.

Meral, R., Doğan, İ. S., & Kanberoğlu, G. S. (2012). Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Journal of the Institute of Science and Technology*, *2*(2), 45-50.

Miryan, M., Soleimani, D., Dehghani, L., Sohrabi, K., Khorvash, F., Bagherniya, M., ... & Askari, G. (2020). The effect of propolis supplementation on clinical symptoms in patients with coronavirus (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *21*(1), 1-2.

Mutlu, C., Erbaş, M., Tontul, S.A. (2017). Bal ve diğer arı ürünlerinin bazı özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 15(1):75-83.

Nagai, T., Nagashima, T., Myoda, T., & Inoue, R. (2004). Preparation and functional properties of extracts from bee bread. *Food/nahrung*, *48*(3), 226-229.

Niyaz, Ö. C., & Demirbaş, N. (2017). Arı ürünleri tüketicilerinin genel özellikleri ve tüketim tercihleri: Çanakkale ili örneği. *Tarım Ekonomisi Dergisi*, *23*(2), 255-262.

Özkök, A., Keskin, M., Samancı, A.E.T., Önder, E.Y., & Takma, Ç. (2021). Determination of antioxidant activity and phenolic compounds for basic standardization of Turkish propolis. *Applied Biological Chemistry*, *64*(1), 1-10.

Park, Y.K., Alencar, S.M., & Aguiar, C.L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(9), 2502-2506.

Popova, M.P., Bankova, V.S., Bogdanov, S., Tsvetkova, I., Naydenski, C., Marcazzan, G.L., & Sabatini, A.G. (2007). Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie*, *38*(3), 306-311.

Ripari, N., Sartori, A.A., da Silva Honorio, M., Conte, F.L., Tasca, K.I., Santiago, K.B., & Sforcin, J.M. (2021). Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for COVID-19 treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *73*(3), 281-299.

Sahinler, N., & Kaftanoglu, O. (2005). Natural product propolis: chemical composition. *Natural Product Research*, *19*(2), 183-188.

Samaranayaka, A. G., & Li-Chan, E. C. (2011). Food-derived peptidic antioxidants: A review of their production, assessment, and potential applications. *Journal of functional foods*, *3*(4), 229-254.

Schmidt, J., Bee Products: Chemical Composition and Application. Bee Products, Properties, Applications, and Apitherapy, The Conference on Bee Products Section 2, Proceedings Of An International Conference on Bee Products: Properties, Applications and Apitherapy, 1996, 26-30.

Sıralı, R., & Cınbıtoğlu, Ş. (2018). Ormangülü (*Rhododendron*) türlerinin bazı özellikleri ve arıcılık açısından önemi. *Journal of Apiculture Research*, *10*(2):45-53.

Silici, S. (2014). Arı poleni ve arı ekmeği. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, *14*(2), 99-105.

Silici, S., & Karaman, K. (2014). Inhibitory effect of propolis on patulin production of Penicillium expansum in apple juice. *Journal of Food Processing and Preservation*, *38*(3), 1129-1134.

Silici, S. (2019). Honeybee products and apitherapy. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, *7*(9), 1249-1262.

Silici S., & Özcan S. (2021). COVID-19 enfeksiyonunda propolis. Atayoğlu AT, Editör. Apiterapi. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri;* 2021. p.197- 204.

Şeker, F ve Demir, T. (2020). Hitit Çivi Yazılı Kil Tabletleri Işığında Anadolu'da Arı ve Bal. S.Topgül (Ed.)Sosyal ve İnsani Bilimler Teori ve Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler içinde (s.18-30). Cetinje: IVPE.

Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü (TEPGE). (2020). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Ürün Raporu Arıcılık. Yayın No:318, Ekim 2020, Çankaya/Ankara.

Temiz, A., Şener, A., Tüylü, A.Ö., Sorkun, K., & Salih, B. (2011). Antibacterial activity of bee propolis samples from different geographical regions of Turkey against two foodborne pathogens, Salmonella *enteritidis* and *Listeria monocytogenes*. *Turkish Journal of Biology*, *35*(4), 503-511.

Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2020): Bal Tebliği. Tebliğ No. 2020/7, Resmi Gazete, 22 Nisan 2020, s. 31107, Başbakanlık Basımevi, Ankara.

Uğur, H. G., Sıralı, R., & Aktürk, S. (2015). Deli Bal Zehirlenmesinde Kullanılan Geleneksel Tedavi Yöntemleri. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 34-5.

Ulusoy, E. (2012). Bal ve apiterapi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, *12*(3), 89-97.

Verma, B., Hucl, P., & Chibbar, R. N. (2009). Phenolic acid composition and antioxidant capacity of acid and alkali hydrolysed wheat bran fractions. *Food Chemistry*, *116*(4), 947-954.

Viera, V.B., Piovesan, N., Moro, K.I.B., Rodrigues, A.S., Scapin, G., Rosa, C.S.D., & Kubota, E.H. (2016). Preparation and microbiological analysis of Tuscan sausage with added propolis extract. *Food Science and Technology*, *36*, 37-41.

Yıldız, H., & Baysal, T. (2003). Bitkisel fenoliklerin kullanım olanakları ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, *7*(14), 29-35.

Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, *17*(2), 143-153.

# Bölüm 4

## ÇOCUKLARDA ÖLÜM KAVRAMININ GELİŞMESİ VE ÖLÜMCÜL HASTALIĞA İLİŞKİN TEPKİLER

*Ramazan İNCİ*[1]

*Osman Tayyar ÇELİK*[2]

*Mehmet Akif KAY*[3]

1 Arş. Gör., Batman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Batman, TÜRKİYE, ramazan.inci@batman.edu.tr, ORCID NO: 0000-0002-6855-4574

2 Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Malatya, TÜRKİYE, otayyar.celik@inonu.edu.tr, ORCID NO: 0000-0003-3951-7261

3 Öğr. Gör., İnönü Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Malatya, TÜRKİYE, mehmetakif.kay@inonu.edu.tr, ORCID NO: 0000-0002-7996-9310

## Giriş

Ölümcül hastalıkların çeşitli aşamaları vardır. Bunlar; tanı, remisyon, relaps ve terminal dönemi içerir. Terminal dönem beraberinde ölüm gerçeğini getirir. Bu aşamada tedavi ya da uzun süreli remisyon umudu yoktur (Kıvılcım & Doğan, 2014). Bu dönem çok kısa olabileceği gibi birkaç hafta hatta ay sürebilir. Çoğu enfeksiyonun kontrol edilmesi, aşılama ve antibiyotiklerin kullanılması, mortalite şekillerini değiştirmiştir. Tıbbi tedavideki gelişmeler nedeniyle ölüm anına kadar yoğun tedavi uygulanmakta ve ölüm evden çok hastanede olmaktadır (Bildik, 2013). Bu nedenle, ölümcül hastalığı olan çocuklara ve ailelerine bakım veren hemşirelerin, çocuklarda ölüm kavramının gelişmesi, ölümcül hastalığa ilişkin tepkiler, çocuklara ölümün açıklanması ve yaşamı tehdit edici hastalıklarla baş etme yöntemleri gibi konularda bilgi sahibi olmaları gereklidir (Tümlü, 2013).

Bir çocuğun ölümle ilgili fikirlerini ve düşünme yapısını hayat içindeki bazı deneyimler fazlasıyla etkiler ve değiştirir. Bunlar kısacası şöyle sıralanabilir; yaş, dini yapısı (maneviyatı), aile kültür yapısı, almış olduğu eğitim düzeyi, yakınları arasında şahit olduğu veya deneyimlediği ölüm ve haberleri şeklinde sıralanabilir. Çocuğun kendi ölümcül hastalığına nasıl tepki vereceği önceden tahmin edilemez. Ancak çocuğun kendi ölümüne tepkisi; onun anlama ve duygusal olgunluk düzeyi, hastalık sürecinin benlik kavramını nasıl etkilediği ve çevresindeki kişilerin tepkileri ile ilişkilidir (İnal-Emiroğlu, 2008).

## 1. YAŞ DÖNEMLERİNE GÖRE ÖLÜM DÜŞÜNCESİ

### 1.1. Oyun Dönemi (1-3 yaş)

Yaşamın ilk iki yılında, çocukların ölüme ilişkin herhangi bir anlayışları yoktur. Onlar şimdiki anı yaşarlar ve zaman kavramları henüz gelişmemiştir. Küçük çocuklar kendilerinin yok olabileceğinden endişe duymazlar. Ölümün üç yaşın altındaki çocuklar için anlamı, sadece çevresindeki insanları etkilemesidir. Onlar, ebeveynlerin çok büyük acı ve yas yaşadıklarını görünce buna tepki olarak deprese olabilirler (İnci & Çelik, 2021; Sağlam & Aral, 2013). İki yaşın altındaki çocuklar genellikle ölümün farkında değildirler. Ancak çocuğun doğum anında oksijen almak için mücadele etmesiyle ölümün farkına varmaya başladığı öne sürülmektedir. Yaşamı tehdit edici hastalığı olan dört ayın altındaki bebekler fiziksel olarak acı/ağrı duyma deneyimi yaşarlar, dört-on iki ay arasında bebek giderek ayrılıktan korkmaya başlar (Özmert, 2005; Sevimay & Özer, 2001).

Ebeveyn-çocuk ilişkisine müdahale edilmesi ve bakımdaki tutarsızlıklar bebeğin anksiyetesini artırır. Terminal dönemde bebeğin sevgi,

sıcaklık, dokunma, ağrı ve rahatsızlığın azaltılmasına ilişkin gereksinimleri artar. Bu nedenle, ebeveynlerin çocuğun bakımına katılmaları desteklenmelidir. Ayrıca bakımdaki sürekliliğin ve tutarlılığın sağlanması için primer hemşireliğin uygulanması, onların güven duymalarını sağlar. Dokunsal, işitsel ve görsel uyaranlar sağlayarak bebeğin gelişiminin olabildiğince normal olmasına çalışılmalıdır. Bebekler için en önemli uyaran dokunmadır. Tüm bakım işlemleri, bebeği tanıyan ve seven ebeveynler tarafından en iyi şekilde yapılabilir. Bu nedenle hemşire, ölümcül hastalığı olan bebeklere direkt olarak bakım vermekten çok, ebeveynlerin bakıma katılmalarına yardım etmelidir (Meraki & Bıçakçı, 2015; Kavaklı, 1992).

### 1.2. Okul Öncesi Dönem (3-6 Yaş)

Bu dönem çocukları ölümü normal ve gerçek manası ile anlamaz ve bilemezler. Ölüm bu dönem için geçici veya uyku ile aynı anlama gelen bir olgudur. Bu dönemde, çocuğun ölüm kavramını geliştirmesinde yaşam deneyimleri önemli rol oynar. Örneğin; çocuğun bir hayvanın öldüğünü görmesi ya da yolda ölmüş bir kuş bulması, ölüme ilişkin merakını uyandırır (İnci & Çelik, 2021; Sağlam & Aral, 2013).

3-5 yaş arasındaki çocukların mental yapısı daha bazı durumların ayrımını yapacak kadar gelişmemiştir. Yani onlar için ölüm ve yaşam ayrı şeyler değil, ölen kişi bir daha gelmemesine rağmen nefes alır, yer –içer ve başka yerde yaşıyordur. Dört-beş yaşlarındaki çocuklar için ölümün en çok anksiyete yaratan yönü ayrılıktır. Okul öncesi döneminin sonlarına doğru beş-altı yaşlarında çocuklar ölümü kabul ederler, ancak ölümün geri dönüşsüz olduğunu henüz kavrayamazlar. Bu dönem çocukları bazen bir konu hakkında bir yetişkinin düşünemeyeceği kadar farklı düşüncelere girebildiğini en net bir şekilde görebilmekteyiz. Hastalığı kendisinin kötü davranışları veya konuşmaları neticesinde kendine verilen ceza olarak görebildiği gibi, ailenin kendisini çok sevmediğini bu yüzden de hastalıklardan koruyamadığı düşüncesinde olabilmektedirler. Bu yüzden çocuklara hastalıktan kendilerinin sorumlu olmadıklarını açıklayarak zaten var olan bir hastalığa bir de bu tür hayali engeller eklenmesine izin verilmemelidir (Özmert, 2005; Sevimay & Özer, 2001).

Tedavi aldığı bu hastalık ve hastane sürecinde çocuğun evdeki rutinleri devam ettirilmeli, sevdiği eşyalar varsa getirilmeli, tedavi ve uygulamalardan hemen evvel çocuğa net ve gerçekçi olunmalı, ona destek olunduğunu sözel olarak ve hareketlerle anlatılmalı ki var olan stresle baş edilebilsin. Ancak durumlar kötüye doğru gittikçe bu dönem çocuklarında hastalığın veya travmanın tekrarlanması ve bazı rutinlerin değişmesi eşlik etmesi ile huzursuzluk, anksiyete türü korkular tekrarlanır (Meraki & Bıçakçı, 2015; Kavaklı, 1992).

### 1.3. Okul Dönemi (6-12 Yaş)

Ölüm süreci, okul çocuğu tarafından daha gerçekçi şekilde algılanır. Onlar ölümü kendilerinden uzaklaştırmak için tipik olarak ölümün yaşlılık, hastalık ve kaza nedeniyle olduğunu düşünürler. Okul çocuğunun ölüme ilişkin anksiyetesini yansıtan davranışları (örn: mezarlıktan geçerken nefesini tutma, gece ışıkta uyuma gibi) kolaylıkla fark edilebilir (İnci & Çelik, 2021; Sağlam & Aral, 2013). Bu yaştaki çocuklar, ölen kişinin gömülmesi ve mezarlık ziyareti gibi olaylara ilgi duyarlar. Bu dönem çocuklarında farklı yaş aralıklarında farklı anlamlandırmalar ortaya çıkar; 7 yaş civarında ölümün bir gün geleceğini, 8 yaşlarında ölümün tam olarak ne olduğunu ve sonrasındaki aşamalarda neler olacağını, 9-10 yaş civarında ise ölümün yaşamın durması, yetişkinlerdeki gibi manasıyla anlamaya başlar. Son olarak 6-12 yaş arası çocukları ise dönemin bitişine doğru bir gün herkesin öleceğini ve bundan kaçış olmadığını kavrarlar (Meraki & Bıçakçı, 2015; Kavaklı, 1992).

Ağır hastalığı olan ve hastalığı ağır seyreden çocuklarda, bu hastalık neticesinde kendilerinde meydana gelen görünümsel değişikliklerini farklı olarak düşünebilirler. Bu değişiklikler neticesinde arkadaşlarının kendisini reddedebileceği, yakınından ayrılmak ya da uzak durmak isteyebileceği düşüncesi ortaya çıkabilir (Kaya & Akyol, 2017). Ayrıca hastalığının okula devamını kötü etkileyebileceği düşüncesi çocuğun kendini dışlanmış hissetmesine ortam hazırlayabilir. Sağlık ekibi bu tür durumlarda, çocuğu aynı hastalığa sahip olan veya benzer şekilde hastanede izole edilen çocuklarla bir araya getirerek sosyal ve iletişim anlamında destekleyebilir (Özmert, 2005; Sevimay & Özer, 2001).

### 1.4. Adölesan Dönemi (13-18 Yaş)

Çocuklar adölesan dönemine ulaştıklarında, yetişkinler gibi ölümün geri dönüşsüz, evrensel ve kişisel bir deneyim olduğunu anlarlar. Adölesan dönemi, yaşanan sürekli değişiklikler nedeniyle gelişimsel kriz dönemidir. Onlar çocukluk kimliğinden kurtulmaya, aileden ayrılmaya ve yeni bir kimlik geliştirerek yetişkinlerin dünyasına adım atmaya çalışırlar. Adölesanların benlik kavramı büyük ölçüde akranları, okul çevresi ve karşı cinsin kendisine ilişkin görüşlerinden etkilenir (Özmert, 2005; Sevimay & Özer, 2001). Onlar geleceğe ilişkin eğitim, meslek ve evlilikle ilgili çeşitli planlar yapmaya başlarlar. Bu nedenle, içinde bulunduğu anı yaşayıp, geleceğe ilişkin zengin hayalleri olan adölesan için kendi ölümünü düşünmek son derece yıkıcıdır. Adölesanlar, hastalık sürecinden çok, hastalığın vücutlarında meydana getirdiği değişikliklerden daha fazla endişe duyduklarını ifade etmişlerdir. Dış görünümün değişmesi ve arkadaşlarının nasıl tepki verecekleri konusundaki endişeleri, adölesanın sıklıkla akranlarından uzaklaşmasına neden olur. Adölesanlar ölümcül hastalık

tanısını öğrendiklerinde, eğitimin, mesleğin ve geleceğe ilişkin hedeflerin gereksiz olduğuna inanırlar. Adölesanın umut duygusunu sürdürebilmesi ve hastalığına ilişkin olumlu bir tutum geliştirebilmesi için, hemşirenin yardımına gereksinimi vardır (Meraki & Bıçakçı, 2015; Kavaklı, 1992).

Bu dönemde hemşire, adölesanın ailesini ve arkadaşlarını, onunla destekleyici ilişkiyi sürdürmeleri için teşvik edebilir. Ayrıca hastanede benzer sorunu olan aynı yaştaki kişilerle ilişki kurması, karşılıklı destek ve anlayışı kolaylaştırabilir. Adölesanlarla çalışan hemşireler, adölesanı dinlemeye ve onunla konuşmaya istekli olmalı ve destekleyici bir rol üstlenmelidirler (İnci & Çelik, 2021; Sağlam & Aral, 2013).

### 1.5. Çocuğun Ölümün Farkına Varması

Ölümcül hastalığı olan çocuğun ebeveynlerinin ve sağlık ekibinin görevlerinden biri, çocukla hastalık ve ölüm hakkında konuşmaktır. Sıklıkla ebeveynler ve sağlık personeli çocuğu korumak için bu gerçeği ondan saklamak isteyebilirler. Ancak sağlık personeli ya da ebeveynler, ölümcül hastalığı olan çocuklarla hastalıkları hakkında konuşmasalar bile genellikle onlar, hastalıklarının önemli olduğunu anlayabilirler (Sezer & Pelin, 2009). Ölüm anksiyetesi sıklıkla on yaş ve üzerindeki çocuklarda görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, hastalık ve prognoz hakkında bilgi verilen çocukların, kendilerini daha rahat ve güvenli hissettiklerini ortaya çıkarmıştır (Tahta, Tahta & Dernek, 2015).

### 1.6. Çocuklara Ölümün Açıklanması

Ebeveynler sıklıkla çocuklarını ölüme ilişkin bilgi ve deneyimlerden koruma eğiliminde oldukları için, çocuğa ne söyleneceği konusundaki son karar onlara bırakılmalıdır. Günümüzde hastalık ve prognozun çocuğa söylenip söylenmemesi konusu tartışmalıdır (Hökelekli, 1991).

Çocuklara ölümü açıklarken dikkate alınacak üç ilke vardır:

1) Çocuğun gelişimsel yaşı,

2) Hastalığa ilişkin önceki bilgisi,

3) Dürüstlük. Çocukların farklı yaşlarda ölüme ilişkin farklı anlayışları ve korkuları vardır. Bu nedenlerle, çocuğa ölümü anlatırken gelişimsel yaşına uygun açıklamalar yapılmalıdır (Hökelekli, 1991).

Ebeveynler, bir-üç ve üç-altı yaş dönemindeki çocuklara ölümü bir böcek ya da ev hayvanının ölümü gibi doğal olayları kullanarak açıklayabilirler. Ayrıca ölümü ve ölümle ilgili deneyimleri anlatan kitapların çocuğa okunması da bu yaştaki çocuklar için diğer bir alternatiftir. Çocuğun ölüme ilişkin endişeleri, onun anlama düzeyinde ele alınmalıdır. Bu amaçla, hemşire ya da ebeveynler çocuğun ölüm kavramının çeşitli yönlerine ilişkin anlayışlarını ortaya çıkarmak için ona sorular sorabilir-

ler. Çocuğun ölüme ilişkin önceki deneyimlerini belirlemeye yönelik bazı sorular; "Daha önce hiç sahip olduğun bir hayvan öldü mü?", "Daha önce hiç tanıdığın kişilerden biri öldü mü?", "İnsanlar öldükten sonra neler olur?", "Eğer bir kişi iyileşmiyorsa, sence bunu bilmek ister mi? Şeklinde olmaktadır (Emre, 2017).

## 2. YAŞAMI TEHDİT EDİCİ / ÖLÜMCÜL HASTALIKLA BAŞETME YÖNTEMLERİ

Baş etme yöntemleri, çocuklarında ölümcül hastalık olan ebeveynler ve aile üyeleri için de geçerlidir.

### 2.1. İnkâr

Yaşamı tehdit edici/ölümcül hastalık tanısını öğrendikten sonra ebeveynlerin ilk tepkisi inkârdır (örn: "Hayır, bu doğru olamaz, bir yanlışlık olmalı"). İnkâr, yaşamı tehdit edici hastalık tanısının korkunç etkisini azaltır ve bu duruma uyum yapmak için ebeveynlere zaman kazandırır. Hemşire, ailenin inkâr gereksinimini desteklemeksizin kabul etmelidir. İnkâr, beklenmeyen kötü bir haber duyduktan sonra çocuğun ya da ebeveynlerin kendilerini toparlayıp savunma mekanizmalarını harekete geçirmelerini ve gerçeğe yavaş yavaş uyum yapmalarını sağlar (Lyons ve ark., 2021; Sezer & Pelin, 2009; Erden, 2002).

### 2.2. Öfke

Baş etme yöntemlerinden ilki olan inkâr çok çabuk kaybolup yerini öfkeye bırakan bir tepkidir. İkinci aşamada sadece öfke ile kalınmaz bunlara eşlik eden depresyon, suçluluk ve bazı somatik şikayetlerde eşlik edebilir. Bununla birlikte ebeveynler de çocuklara verilmesi gereken, çocukların ihtiyaç duydukları bakımda yetersiz kaldıklarını hissetmeleri ve kontrol dışına doğru çıktıklarını hissedebilirler. Bundan dolayı bakımı veren sağlık personeli (genellikle hemşireler) ebeveynleri de primer bakıma dahil ederek, hem onların bakım ile ilgili bilgi ve yeterliliklerinin artmasına neden olurlar, hem de duygusal ve psikolojik anlamda rahatlamalarına neden olmaktadırlar (Lyons ve ark., 2021; Tahta, Tahta & Dernek, 2015; Erden, 2002).

### 2.3. Pazarlık Etme

Pazarlık etme, kaçınılmaz sonu erteleme çabalarını içerir. Ebeveynler sıklıkla belirli özel bir olaya kadar (örn: okula başlama, doğum günü gibi) zamanı uzatabilmek için pazarlık yaparlar. Ebeveynlerin pazarlık etme çabalarına ilgi gösterilmeli ve pazarlığın temelinde yatan nedenler incelenmelidir. Ayrıca ölümle karşılaşan çocukların da yaşamlarında belirli şeyleri yapabilmek için (örn: eve gitme şanslarının olması için) pazarlık yaptıkları belirlenmiştir. Pazarlık yaratıcı ile olduğu gibi, sağlık ekibi ile

ya da önemli diğer kişilerle de yapılabilir (Lyons ve ark., 2021; Emre, 2017; Erden, 2002).

### 2.4. Depresyon

Depresyon, çok farklı durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Örneğin bir şeyi kaybetme duygusunda veya çok sevdiği birinden ayrılma konusunda verilen tepkidir denilebilir. Aileler açısından ise; hayatta kendileri için en ön emli kişi olarak sayılabilen çocukla ilgili bir kayıp veya ebeveynlik rolünde değişimin, kaybın meydana gelmesi durumunda ortaya çıkabilen bir duygu sonucudur (Attepe, 2010; Erden, 2002).

### 2.5. Kabul Etme

Ölüme ilişkin tepkilerin son aşaması kabul etmedir. Ölümün artık kaçınılmaz olduğu bu aşamada, ebeveynlerin ve çocuğun birlikte olmaları ve yaşadıkları yası paylaşmaları önemlidir. Bu dönemde gereksiz işlemler yapılmamalı ve ağrı sürekli olarak kontrol altında tutulmalıdır (Attepe, 2010; Erden, 2002).

### 2.6. Yasın Çözümlenmesi

Kayıp yaşayan kişi yeni ilişkilere ilgi duyduğu ve yaşama geri döndüğü zaman yas süreci tamamlanmış olur. Yas sürecini başarılı şekilde tamamlamanın kanıtı, kaybedilen ilişkinin hem zevkli, hem de hayal kırıklığı yaratan yönlerini rahat ve gerçekçi olarak hatırlama yeteneğidir. Hemşire, ebeveynlerin bu aşamaya gelip gelmediklerini, çocuğun ölümünden birkaç ay ya da bir yıl sonra aileyi ziyaret ederek ya da telefonla arayarak değerlendirebilir (Attepe, 2010; Bildik, 2013).

## 3. ÇOCUĞUN YAŞAMI TEHDİT EDİCİ / ÖLÜMCÜL HASTALIĞININ DİĞER AİLE ÜYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Çocuğun ölümcül hastalığı nedeniyle acı çeken ebeveynlerin yanı sıra, diğer aile üyelerine de (örn: kardeşler ve büyükanne/baba) özel ilgi gösterilmelidir. Ölümcül hastalığı olan çocuklarla çalışan hemşire, tüm aile üyeleri arasında sağlıklı ilişkiler kurulmasını sağlamak için, ebeveynlerin diğer çocuklarına karşı sorumluluklarını değerlendirmeli ve bunu ebeveynlerle tartışmalıdır (Yıldız, 2004).

### 3.1. Hastalığın Kardeşler Üzerindeki Etkisi

Ebeveynler zaman ve enerjilerinin çoğunu hasta çocuğa ayırdıkları için, diğer çocukların gereksinimlerinin daha az öncelik taşıması anlaşılabilir. Ancak ebeveynlerin sağlıklı çocuklarına karşı açık ve dürüst olmaları, onlara yaşlarına uygun ve anksiyetelerini azaltıcı açıklamalar yapmaları ve onların sorularını dinlemeleri önemlidir (Attepe, 2010). Sağlıklı çocuklara kardeşlerinin hastalığı konusunda bilgi verilmesi, onların hasta kardeşlerine yönelik öfke ve kıskançlık duygularını azaltmada ve iş-

birliğini sağlamada önemlidir. Ayrıca bu çocukların kardeşlerini hastanede ziyaret etmeleri, korkularının azalmasına ve hasta kardeşleri ile olumlu ilişkiler kurmalarına yardım eder (Yıldız & Balcı, 2016).

Bunların yanı sıra hasta çocuğun, ebeveynlerin zamanının çoğunu alması nedeniyle sağlıklı çocuklarda çeşitli sorunlar görülmektedir. Kramer'in (1984) yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre, ölümcül, Hastalığı olan çocukların kardeşlerinde; ağlama, okul sorunları, enürezis, depresyon, aşırı konuşma ve antisosyal davranışlar görüldüğü belirlenmiştir (Köylü, 2004).

### 3.2. Hastalığın Büyükanne/baba Üzerindeki Etkisi

Çocuğun ölümcül hastalığı büyükanne/babayı da önemli ölçüde etkiler. Başlangıçta büyükanne/baba çocuğu doktora daha erken götürmedikleri için, ebeveynlere öfke duyabilir ve düşmanca davranabilirler ya da çocuğun hastalığını anlamadıkları için bu duyguları kendilerine yöneltebilirler. Onlar tanıyı ebeveynlere göre daha güç kabul ederler ve böylece ebeveynlerin hastalık gerçeğini kabul etme ve onunla baş etme çabalarını da güçleştirirler (Elçigil & Conk, 2010).

## 4. HASTALIĞIN TERMİNAL DÖNEMİNDE HEMŞİRENİN ROLÜ

### 4.1. Terminal Dönemde Çocuğun Fiziksel Bakımı

Öz bakım ve ihtiyaçların uygun bir şekilde hazırlanıp çocuğa gerekli tüm zamanlarda verilmesi süreci, hem anne için hem çocuklar için aşırı hassas ve stresli bir süreç olabilmektedir. Çocukluk dönemlerinde en sıkıntılı olan dönem hastalık sürecidir. Bununla birlikte çocuklara, hastalık durumları içinde terminal dönem olarak adlandırılan hastalığın ağır geçirilmesi süreci, fiziksel bakım için de çok zor süreçler olmaktadır. Bunların hem hastanın, hem bakım veren ebeveynin fizyolojik, psikolojik süreçleri için aşırı önem arz etmektedir. Aşağıda bahsedilen durumlar terminal dönemde fiziksel ihtiyaçların olduğu durumlar olarak literatürden yararlanılarak belirlenmiştir (Karakuş ve ark., 2012; Duman, 2014; Çavuşoğlu, 2013).

#### 4.1.1. Yetersiz Beslenme:

Terminal dönemde ölümcül hastalığı olan çocukların istedikleri her şeyi yemelerine izin verilebilir.

Eğer çocuk kemoterapi ve radyoterapi alıyorsa, bulantı ve kusma sıklıkla terminal sürece eşlik eder. Bulantı ve kusma, fiziksel sorunlar ve tümör nedeniyle sindirim sisteminin tıkanması ya da sıvı- elektrolit dengesizlikleri sonucunda da gelişebilir (Karakuş ve ark., 2012; Duman, 2014).

### 4.1.2. Solunum Güçlüğü:

Terminal dönemde tümör metastazı, enfeksiyon ve sıvı retansiyonuna bağlı olarak solunumda değişiklikler görülebilir (Karakuş ve ark., 2012; Duman, 2014).

Bu dönemde hemşirenin, solunum güçlüğünü azaltacak rahatlatıcı yöntemleri uygulaması gereklidir. Bu yöntemler;

- Eğer mümkünse çocuğu dik pozisyonda oturtma.
- Nemlendirici kullanarak odanın nemini artırma.
- Aspire etme ve
- Oksijen vermeyi içerir.

### 4.1.3. Ağrı:

Terminal dönemde ağrı kronikleşebilir. Ağrıya ilişen geçmişteki ve şimdiki deneyimler, çocuk ve ailede anksiyete ve korkunun artmasına neden olur. Ağrı kontrolünde etkili olabilmek ve ağrıyı 24 saat süreyle kontrol edebilmek için, analjezikler çocuğa sadece gereksinim olduğu zaman değil, belirli bir programa göre düzenli olarak verilmelidir. Ağrı kontrolünde verilen ilaçlara, çocuğun tepkisi yakından gözlenmeli ve kaydedilmelidir. Hemşire, çocuğun durumunu izlemekten ve tedavi protokolünün yeterliliğini değerlendirmekten sorumludur (Karakuş ve ark., 2012; Duman, 2014; Çavuşoğlu, 2013).

### 4.1.4. Konstipasyon (kabızlık):

Kas zayıflığı, aktivite düzeyinin azalması, alınan bazı ilaçlar (örn: bazı kemoterapatik ve analjezik ilaçlar), diyette sıvı ve lifli yiyeceklerin eksikliği nedeniyle kabızlık sık görülebilir.

Diyette yeterli sıvı ve lifli yiyeceklerin bulunması, aktivitenin desteklenmesi ve düzenli bağırsak alışkanlıklarının sürdürülmesi önemlidir (Çavuşoğlu, 2013; Duman, 2014).

### 4.1.5. Anemi:

Ölümcül hastalığı olan ve özellikle kanserli çocuklarda sık görülen bir sorundur. Anemisi olan çocukta yorgunluk, enerjide azalma, letarji ve iritabilite görülebilir. Terminal dönemde anemi, verilen ilaçlara bağlı olarak kırmızı kan hücrelerinin yıkımı ve yapımının azalması nedeniyle gelişebilir. Anemisi olan çocuklara demir ve proteinden zengin diyet verilmelidir. Sıklıkla çocuğun hemoglobin ve hematokrit düzeylerini normal sınırlara getirmek için kan trans- füzyonu uygulanır (Çavuşoğlu, 2013; Duman, 2014).

#### 4.1.6. Aktivite:

Fiziksel aktivitelerin azaldığı terminal dönemde, çocuklar olabildiğince aktif olmaları için desteklenmelidir. Aktivite; deride bozulmalar, kabızlık ve kas zayıflığı gibi fiziksel komplikasyonları önlemenin yanı sıra, duygusal sağlığın da sürdürülmesini sağlar (Çavuşoğlu, 2013; Duman, 2014).

#### 4.1.7. Deri Bakımı:

Terminal dönemdeki çocuklar, yetersiz beslenme, fiziksel aktivitenin azalması, nörolojik sorunlar ve kemoterapinin doku onarımı üzerindeki etkileri nedeniyle deride bozulmalara/dekibütüslere son derece yatkındır. Sık sık pozisyon verilmelidir (Çavuşoğlu, 2013; Conk ve ark., 2013).

#### 4.1.8. Ağız Bakımı:

Çocuk oral yoldan yeterli beslenemezse ağızda kuruluk, yaralar ve dudaklarda çatlaklar oluşabilir. Lösemili çocuklarda sıklıkla dudaklarda yüzeysel hematomlar görülür.

Bu lezyonlar ağrılıdır ve sızıntı halinde kanama olabilir. Hemşire bu sorunları tedavi etmek için başlangıçta standart yöntemlerle, örneğin: sodyum bikarbonatla hazırlanmış solüsyonlarla ağız bakımı verebilir. Ayrıca ağrıyı hafifletmek için topikal olarak çeşitli ilaçlar (örneğin: lidokain) kullanılabilir (Çavuşoğlu, 2013; Conk ve ark., 2013).

### 4.2. Terminal Dönemde Çocuğun Bilgi Gereksinimi

Ölüm süreci sırasında çocuğa gereksinim duyduğu bilgilerin verilmesi çok önemlidir. Bilinmeyene ilişkin korku azalınca çocuk ölümle daha iyi baş edebilir. Hemşire, çocuğun ölüme ilişkin önyargılarını ortaya çıkarmalı ve yanlış anlamalarını düzeltmelidir. Küçük çocuklar genellikle ölürken ebeveynlerinin yanlarında olup olmayacağını sorarlar. Hemşire, çocuğun bu isteğini ebeveynlere iletmeli ve çocuğun yanında olmalarını desteklemelidir (Turan, Esenay & Güven, 2016; Karaman ve ark., 2013).

### 4.3. Terminal Dönemde Ailenin Baş etmesine Yardım Etme

Ebeveynlerin yas reaksiyonu ve baş etme yöntemleri büyük ölçüde hastalığın süresine bağlıdır. Eğer çocuk ani ve beklenmedik şekilde ölürse, çeşitli şok tepkileri (örn: histeri, bir süre için hareketsiz kalma gibi) görülebilir. Sıklıkla aile üyeleri şok anında yapılan açıklamaları tam olarak anlamazlar. Eğer ölüm ani değilse ve çocuğun hastalığı günlerce, haftalarca uzamışsa, ebeveynlerin ilerde gerçekleşecek kayba ilişkin korku ve endişelerini, çocuklarında benzer sağlık sorunu olan diğer ebeveynlerle paylaşmaları desteklenebilir.

Bu dönemde ebeveynlerin, çocuğun bakımına ilişkin dilek ve istek-

lerine saygı gösterilmelidir. Eğer çocuğun iyileşme umudu çok az ise ebeveynlerin belirli tedavilerin devam edip etmemesine karar vermelerine izin verilmelidir. Tedavi mümkün olmadığı zaman ebeveynler, çocuğu eve götürmek isteyebilirler. Bu durumda ebeveynlere olası sorunlar (örn: ağrı, inkontinans gibi) ya da komplikasyonlar hakkında bilgi verilmelidir (Turan, Esenay & Güven, 2016; Karaman ve ark., 2013).

### 4.4. Tedavinin Kesilmesine Karar verme

Yaşamı tehdit edici hastalığı olan çocuk, tıbbi tedaviye yanıt vermiyorsa doktor tedavinin kesilmesini önerebilir. Ancak bu karar aile ile birlikte verilmelidir. Aile, çocuğun daha fazla ağrı ve stres yaşamaması için tedavinin kesilmesini isteyebilir. Bu karar, ailenin çocuğun yaşamından umudu kestiklerini ve kaçınılmaz sonu yani ölümü kabul ettiklerini gösterir. Eğer aile tedavinin kesilmesine karar verirse bu aşamada primer amaç, çocuğun rahatlığını sağlamaktır (Turan, Esenay & Güven, 2016).

### 4.5. Terminal Dönemde Ağrının Yönetimi

Terminal dönemde palyatif bakımın primer amacı, ağrıyı azaltmak ve rahatlığı sağlamaktır. Terminal hastalığı olan bebek ve çocuklarda ağrı kontrolü sıklıkla önerilen parametreleri aşan ve solunum depresyonu nedeniyle ölümü hızlandıran opioid ilaç tedavisini gerektirir. Bu çocukların bakımında yaşamı kısaltma olasılığı olan analjeziklerin kullanılması çeşitli etik sorunlara neden olmaktadır. Ağrı kontrolünde ölümü hızlandıran farmakolojik bir ajanın kullanılması, aktif ve pasif ötanaziden ayırt edilebilir. Dolaylı ötanazide aktif ve pasif ötanaziden farklı olarak amaç, eylem ve sonuç arasında doğrudan bir bağlantı yoktur. Farklılık, amacın ölümü sağlamak değil, ağrıyı azaltmak olmasına dayanır. Acı ve ağrının azaltılması, hasta bireyin hakkı ve hemşirenin sorumluluğudur (Karaman ve ark., 2013).

### 4.6. Terminal Dönem ve Ölüm

Ebeveynler terminal dönemde çocuğun son günlerini olabildiğince birlikte ve mutlu bir şekilde geçirmeye çalışırlar. Bu nedenle onlar, çocuğun yanından ayrılmayı ve uyumayı, istemezler ve geriye kalan her zamanı çocukları ile birlikte geçirmek ve çocuk ölürken yanında olmak isterler. Bu dönemde ebeveynlerin yaşadıkları aşırı duygusal fiziksel gerilim, onların tükenmesine ve yorulmasına neden olur. Bilinmeyene ilişkin korku sıklıkla gerçeğin kendisinden daha kötü olabilir. Bu nedenle ebeveynlerin, çocuğun ölümüne gerçekçi şekilde hazırlanmaları sağlanmalıdır. Ebeveynlerin çoğu ölüm anında çocukları ile beraber olmak isterler, ancak ölümün nasıl olacağından ve kendilerinin nasıl tepki vereceklerinden korkabilirler. Ebeveynlere bilgi verirken çocuğun durumu kritik" ya da "çok kötü" gibi dolaylı anlatımlardan kaçınılmalı ve onlara "çocuğunuz ölüyor

denilmelidir. Ebeveynler, çocuk ister evde ister hastanede ölsün, ölüm anında bir hemşirenin kendileri ile beraber olmasını isteyebilirler. Ailenin bu isteğine yönelik gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (Turan, Esenay & Güven, 2016; Karaman ve ark., 2013).

### 4.7. Terminal Dönemde Çocuğun Evde Bakımı

Terminal dönemde çocuğun bakımının evde yapılmasına karar verirken dikkate alınması gereken kriterler şunlardır:

- Tedavinin sonlandırılmış olması.
- Ebeveynlerin, çocuğun evde olmasını istemeleri.
- Ebeveynlerin, hasta çocuğun evdeki bakımı konusunda kendilerini yeterli hissetmeleri.
- Hemşirenin evdeki bakımı kolaylaştırmak için 24 saat süreyle ulaşılabilir olması.
- Çocuğun doktorunun telefonla danışmanlık yapmaya istekli olması.

Çocuğun evde bakımına karar veren ebeveynler, onun evde daha mutlu olacağını ve ona son günlerinde ev ortamında daha çok şey verebileceklerini düşünürler. Ebeveynlerin ev ortamında gerekli tedavi ve bakımı uygulamada kendilerini yeterli hissetmeleri için, çocuk taburcu olmadan önce hemşirenin, çocuğun evdeki bakımı konusunda aileyi eğitmesi gereklidir (Turan, Esenay & Güven, 2016).

## 5. ÇOCUĞUN ÖLÜMÜNDEN SONRA AİLENİN DESTEKLENMESİ

Aile üyelerinin anlamlı bir ilişkiyi, çocukla ilgili umutlarını ve hayallerini kaybetmeleri, onların yaşayabileceği en yoğun acı deneyimlerden biridir. Aile, çocuğun ölümüne ne kadar iyi hazırlanmış olursa olsun, çocuğun ölümünden sonra kısa şok dönemi yaşanır. Ölen çocuğun ailesi ile kurulan ilişki ölümden sonra hemen kesilmemelidir. Eğer ebeveynler, çocuğun ölümü nedeniyle gerekli desteği görmezlerse, yasın ifade edilmesinde sorunlar olabilir. Yas maskelenebilir, baskılanabilir, uzun süre devam edebilir ve ilerde fiziksel ve psikolojik sorunlara neden olabilir (Erden, 2002).

Aile ile özel bir ilişki kurmuş olan hemşire, ailenin yas sürecinde izlenmesinde aktif rol alabilir. Ailenin, hemşireye ulaşmasını beklemeden, hemşirenin aileye ulaşması daha uygundur. Çocuğun ölümünden birkaç hafta sonra ailenin nasıl olduğunu değerlendirmek için ev ziyareti yapılmalı ya da en azından telefon edilmelidir. Çoğu zaman hemşireler, çocuğu ölen bir aile ile kişisel yas ya da kayıp deneyimini paylaşmaktan çekinir-

ler. Çocuk öldüğü zaman basmakalıp sözler kullanmaktan kaçınılmalıdır, örneğin: "siz çok gençsiniz, başka çocuklarınız olabilir" gibi. Bu ifadeler, ailenin duygularını ifade etmesini daha da güçleştirebilir. Çocuğun ölümünden sonra ebeveynlerin yaşadıkları yas süreci birkaç aydan bir yıla kadar değişebilir. Birçok ebeveyn için bir yıllık süre önemlidir. Çocuğun doğum günü ve ölüm yıldönümü ebeveynler ve aile üyeleri için önemli günlerdir (Elçigil & Conk, 2010).

### 5.1. Kardeşlerin Desteklenmesi

Ölen çocuğun kardeşlerine ölümün gerçek ve doğru şekilde açıklanması, yaşamın değerini anlamalarına yardım eder. Ebeveynler, diğer çocuklarına kardeşlerinin nasıl öldüğünü, vücuduna ne olduğunu ve cenaze törenini açıklayabilirler. Cenaze Töreni: Hayatta kalan çocuklar cenaze törenine katılmalı mıdır? Bazı uzmanlar çocukların cenaze törenine katılmalarım önermektedir, çünkü cenaze töreni çocukların ölüm gerçeğini görmelerini sağlar. Çocukların cenaze törenine ilişkin fantezileri gerçeğin kendisinden daha kötü olabilir (Yıldız & Balcı, 2016).

## 6. HEMŞİRELERİN KLİNİKTE ÖLÜMCÜL HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARA TEPKİLERİ

Ölümcül hastalığı olan çocuğun bakımını üstlenen hemşireler de hastanın kendisi ve ailesi gibi korku, kaygı, inkâr, öfke, suçluluk, depresyon ve çaresizlik duyguları yaşarlar. Ancak bunlara ek olarak, hemşire için başarısızlık ve yetersizlik duyguları da söz konusudur. Çünkü hemşirelik eğitimi, hastalıkların önlenmesi ve sağlığın geliştirilmesine yöneliktir. Hasta daha az insan (adıyla değil, hastalığı ile anılarak) ve daha çok obje olarak görüldüğünde, daha az tehdit edici olmaktadır. Çocuk ölümcül bir hastalık tanısı ile servise yatırılınca, hemşirenin başlangıçtaki tepkileri şok ve inkârdır. Hemşire bu duygularından uzaklaşmak için bakım yerine tedavi felsefesini benimser, ailenin sorularından kaçar ya da onlara daha çok tıbbi açıklamalar yapmaya yönelebilir. Hemşireliğin ve tıbbın amacı hastayı ölüme terk etmek değildir. Amaç, hastalığı tedavi etmek ve yaşamı kurtarmaktır. Ancak hemşireler başarısızlığı reddeder ve tedavinin etkinliğine ve değerine bakmaksızın ona sıkı sıkıya bağlanırlarsa o zaman inkâr yararlı fonksiyonunu kaybeder (Elçigil & Conk, 2010).

Ölümcül hastalığı olan bir çocuğun bakımı çok fazla bilgi, beceri ve duygusal olgunluk gerektirir. Hemşirenin, ölümcül hastalığı olan çocukların bakımına ve mesleki amaçlarına uyum sağlaması önemlidir. Terminal dönemdeki hastaların bakımında başarının, hastanın hayatta kalmasına bağlı olmadığı ve yaşamın niteliğinin niceliğinden daha önemli olduğu hatırlanmalıdır (Turan, Esenay & Güven, 2016).

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılmış çalışmaların ve diğer literatürlerin çocuklara ölüm gibi durumların anlatılması konusunda daha ayrıntılı örneklerle donatılması gerekliliğinin önemi vurgulanmaktadır. Yaş dönemlerine göre ele alınan çocuklar, çocuk gelişim uzmanları tarafından kliniklerde veya polikliniklerde görüldükten sonra uygun kelimeler, cümleler seçilerek, örneklem teknikleri kullanılarak, daha derin psiko-sosyal çıkmaza girmeyeceği şekilde yöntemler bulunup çocuklara aile ferdinin ölümü anlatılabilir.

Bununla ilgili geçmişten bugüne kuramcılardan faydalanmış kitaplar, makaleler ve diğer eserlerin incelenmesi, hatta bununla ilgili yaş dönemlerine ayrılmış, uzmanlar için bir kitap uzaklığında olabilecek yardımcı cep kitapları hazırlanabileceği düşünülmektedir.

Diğer meslek grupları ile bir sistem içinde birlikte çalışıp, çocuklar için en uygun günün, saatin ve durumun belirlenmesi kararlaştırılıp, ölümle ilgili süreçlerin anlatılması gerekmektedir. Ölüm hakkında birçok çalışmalara sahip olan Amerikalı psikiyatrist Yalom, ölüm korkusunu; 'yalnızlık korkusu, özgürlük korkusu ve yaşamına anlam verememe korkusu' gibi insanın var olan en büyük dört temel korkusu içinde ilk sıraya koymaktadır (Yalom, 2020). Bunun çocuklar boyutunda bir yok olma, bir daha bir yere sahip olamama şeklinde düşünüldüğünü varsaydığımızda, ölümün aslında çok yönlü ve mutlaka anlamlandırılması gerekliliği üzerinde uzmanlarca hem fikir olunması gereken bir konu olduğu düşünülebilir.

## KAYNAKÇA


1. ATTEPE, A. G. S. (2010). Anne baba kaybının çocuklar üzerindeki etkileri. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, *23*(23), 23-28.
2. Cem TÜMLÜ, 5-12 Yaş Aralığındaki Çocukların Ölüm Algısını İfade Biçimlerinin İncelenmesi, Yüksek Lisan Tezi. Malatya 2013.
3. Conk Z.,Başbakkal Z., Bal Yılmaz H., Bolışık B. Pediatri Hemşireliği, Ankara, Akademisyen kitabevi, 2013:901-918.
4. Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği I.2013.
5. Elçigil A., Conk, Z. (2010). Çocuğu Kanser Olan Annelerin Aile Yükünün Belirlenmesi. DEUHYO, 3 (4), 175-181.
6. Emre, Ü. (2017). Çocuklarda ölüm ve yas üzerine bir inceleme. *Dini Araştırmalar*, *20*(52 (15-12-2017)), 131-140.
7. F. Neslihan İNAL-EMİROĞLU, Aynur PEKCANLAR AKAY Kronik Hastalıklar, Hastaneye Yatış ve Çocuk, DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi CİLT 22, SAYI 2, (MAYIS) 2008, S: 99 – 105
8. Gizem KERİMOĞLU YILDIZ, Serap BALCI. Kayıp ve Yas Sürecinde Kardeşler, HSP 2016;3(3):208-215
9. Gonca Karakuş, Zehra Öztürk, Lut Tamam, Ölüm ve Ölüm Kaygısı, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(1):42-79
10. Gülsen Erden, Ölüm Sürecinde Olan Çocuk: Ölümü Kabul ve Tedavi Sürecinde Etkili Yardım, Kriz Dergisi10(1): 19-27, 2002.
11. Hökelekli, H. (1991). Ölüm ve ölüm hayatı.
12. İnci, R., Çelik, O.T., Bebeklik Döneminde Gelişim, Gece Kitap Evi, 2021
13. Kavaklı, A. (1992). Çocukluk Yaşlarında büyüme ve gelişme. İstanbul: Hilal Matbaacılık.
14. Kaya Ü.Ü, & Akyol A.K. ( 2017). Erken Çocukluk Döneminde Gelişim I, 0-36 Ay. Anı Yayıncılık.
15. Köylü, M. (2004). Ölüm Olayının Çocuklar Üzerine Etkisi ve "Ölüm Eğitimi". *Ondokuz Mayıs Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, *17*(17), 95-120.
16. Lyons, VH, Adhia, A., Moe, CA, Kernic, MA, Schiller, M., Bowen, A., ... & Rowhani-Rahbar, A. (2021). Yakın bir partner cinayeti sırasında çocuk ölümü için risk faktörleri: Bir vaka kontrol çalışması. *Çocuklara kötü muamele* , *26* (4), 356-362.
17. Meltem Kıvılcım, Derya Gümüş Doğan, Çocuk ve Ölüm, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2014:21(1):80-5.

18. Meraki, Z., & Yıldız Bıçakçı, M. (2015). Bebeklik ve İlk Çocukluk Döneminde Erken Müdahale, Bebeklik ve İlk Çocukluk Döneminde (0-36 Ay) Gelişim, Duyuların Gelişimi ve Desteklenmesi, ed. M. Yıldız Bıçakçı, 143-177.

19. Nagihan Saday Duman, Çocuklarda Kanser, Ölüm Kavramı ve Yas, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara,2014

20. Nurseven KARAMAN, Neriman SARI, İnci ERGÜRHAN İLHAN. Pediatrik onkoloji hastalarında kemoterapiye bağlı tat ve koku değişiklikleri. Türk Onkoloji Dergisi 2013;28(3):101-104.

21. Özer Sevimay, D. & K. Özer (2001). Çocuklarda motor gelişim. 2.Baskı. Ankara: Nobel Yayınevi.

22. Özmert, E. N (2005). Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-II: çevre. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005; 48.

23. Sağlam, M. & Aral, N.(2013). Bebeklik Döneminde Gelişim, Tüm Yönleriyle Özel Bebekler & Çocukların Gelişimi ve Etkinlik Örnekleri Ed: SS Yıldırım ve AŞ Öz, s, 107-128.

24. Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay, Menevşe Güven. Kanserli Çocuklarda Kemoterapi Sonrası Görülen Semptomlar. J Curr Pediatr 2016;14:74-81.

25. Sezer, S., & Pelin, S. A. Y. A. (2009). Gelişimsel Açıdan Ölüm Kavramı. *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi*, (13), 151-165.

26. Tahta, F., Tahta, K., & Dernek, S. (2015). Çocukların yakınlarının ölüm kavramlarını algılama üzerine kurdukları sistemler ve oyunlar. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*.

27. Tezan BİLDİK. Ölüm, kayıp, yas ve patolojik yas, Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 2013;52(4):223-229

28. Yalom, I. D. (2020). *Existential psychotherapy*. Hachette UK.

29. Yıldız, A. (2004). Çocuk, Ölüm ve Kayip. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, *7*(12), 125-144.

# Bölüm 5

## TEK SEANS CAD/CAM BLOKLARININ TRANSLUSENSİ ÖZELLİKLERİ

*Dilara KÜÇÜK*[1]

*Şevki ÇINAR*[2]

*Bike ALTAN*[3]

1 Dt., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. dilara.kucuk@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-5718-2886

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. sevki.cinar@sbu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9983-7449

3 Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. bike.altan@sbu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3230-1006

## GİRİŞ

Renk ve translusensi kavramlarının anlaşılması için, ışık kavramının anlaşılması şarttır. Objeler, üzerlerine gelen ışık dalgalarını emerek o objenin esas rengini belirleyen dalga boylarını geri iletirler. Bu, görüntü ve rengin, ışık olmadan oluşamayacağı anlamına gelmektedir (1). Rengi anlaşılması ve doğru renk seçimi için ton, doygunluk, parlaklık ve tranlusensi gibi farklı kavramların da anlaşılması şarttır.

Ton (hue) ; basitçe kırmızı, mavi, yeşil gibi rengin çeşitliliği ya da rengin ta kendisi olarak tanımlanabilmektedir. Rengin tonunu hesaplayabilmek için, yansıtılan ve geçirilen ışığın dalga boyu bilgilerine sahip olmak gerekmektedir (Gürel,2004).

Doygunluk (chroma); kısaca rengin tonunun yoğunluk değeri olarak belirtilir. Tonun gücü ve pigmentinin konsantrasyon değeri anlamına gelir. Doğal dişlerin 0.5-4 aralığında doygunluk değerlerine sahip olabileceği belirtilmiştir.

Parlaklık (value) ; ton değerinin açıklığı veya koyuluğunu gösteren değerdir. Objenin, ışık kaynağına yakınlığı bu noktada önemli bir etkendir. Objenin ışık kaynağına olan yakınlığı arttıkça parlaklık da doğru orantılı olarak artacaktır. Ağız içindeki doğal dişlerin 5,5 ile 8,5 arasında değişkenlik gösteren parlaklık değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (Gürel,2004).

Rengin tonunun, doygunluğunu ve parlak değerleri gibi kavramların ölçülmesi için zaman içinde farklı renk tanımlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu amaç için en yaygın kullanılan sistemler; Munsell, CMYK, RGB, CIE XYZ VE CIE Lab (L*a*b*) (Comission Internationale de L'Eclairage) renk sistemleridir. Munsell renk sistemi, üç boyutlu silindirik bir renk sistemidir. Cismin renginin belirlenme mekanizması şu şekildedir: Renkli kağıtlarla karşılaştırılarak en yakın, benzer renkli kâğıda göre renk değerinin belirlenmesi şeklindedir (Konica Minolta, 2007).

CIE Lab renk sistemi ise, renk dağılımındaki düzgünlük ve tutarlılık daha hassas olarak yapılabildiği için sıklıkla kullanılan bir sistemdir. Bu sistemde iki farklı nesnenin renklerindeki farklılığı tek değerle ifade etmek adına aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır (Konica Minolta, 2007):

$$\Delta E^*ab = \sqrt{(\Delta L^*)^2+(\Delta a^*)^2+(\Delta b^*)^2}$$

*Şekil 1: Renk farkı hesaplama formülü*

**Translusensi**

Translusensi, materyalin ışık geçirgenlik düzeyi için kullanılan bir terimdir. Transparant ve opaklık arasında bir orta nokta değeri olarak belirtilir. Transparant objelerin yüzeylerinden ışık yansımaz, translusentlerde bu durum farklıdır. Translusent objelerin yüzeyinden belli bir miktar ışık yansıması olduğu için bu materyaller daha opak görünürler. Kısaca, materyalin ışık geçişine izin verme yeteneği şeklinde ifade edilebilir ve bu durum diş hekimliğinde önemli bir kavram halini almıştır. Opasite ise, materyalin ışık geçişini engelleme durumudur. Translusensi ve opasitenin birbirlerine zıt olan bu durumları kısaca şu şekilde ifade edilebilir: Translusensi değeri yüksek olan objeler, düşük opasite göstermektedirler (Paravina ve Powers, 2004).

Translusensi değeri yüksek olan dişler, düşük parlaklık değerine sahip olmalıdır. Bunun nedeni şudur: Bu değer, ışığın doğal dişin içinden kolaylıkla geçmesine izin verir ve ağız boşluğunun doğal gölge ve karanlığının emilmesini sağlar. Bu sebeple hasta ağzına uygulanacak restoratif tedavide kullanılacak materyallerin, doğal görünümünü sağlamak ve opak görünümünü engellemek adına translusensi özelliğinin bulunduğuna emin olunmalıdır. Metal destekli seramik kuron ve köprü protezlerinde ışığın penetrasyonu daha güç olmaktadır.

Kullanılan materyallerin içerdiği partikül boyutları, translusensiyi büyük oranda etkilemektedir. Işığın dalga boyuna yakın boyuttaki tanecikler, en yüksek saçılma değerlerini gösterenlerdir. Saçılma ve opasitenin en yüksek olması için, ışık dalga boyundan daha yüksek ve matristen farklı kırılma indeksine sahip partiküllerin olması gerekmektedir ( Heffernan ve ark., 2002).

Bu noktada, translusensi parametresi (tp) kavramını bilmek önemlidir. Belirli kalınlıktaki bir maddenin siyah ve beyaz olmak üzere iki değişik zemin üzerinde gösterdiği renk farklılığı olarak tanımlanmaktadır. Bir materyalin translusensi değerini ölçmek için, translusensi parametresinin hesaplanması gerekmektedir. Formülü aşağıda görüldüğü gibidir (2,3):

$$TP = [(L^*_s - L^*_b)^2 + (a^*_s - a^*_b)^2 + (b^*_s - b^*_b)^2]^{1/2}$$

*Şekil 2: Translusensi parametresi hesaplama formulü*

Burada S siyah zemini temsil ederken, B ise beyaz zeminin göstergesidir. Materyalin CIE Lab değerleri ölçülür ve yukardaki formüle uygulanır.

Kontrast oranı (CR), translusensi karşılaştırmalarında sıkça kullanılmakta olan bir metottur. Materyalin siyah zemin üzerindeki yansımasının (Ys), beyaz zemin üzerindeki yansımasına (Yb) oranı, (Ys/Yb) şeklinde hesaplanmaktadır. Özetle bir materyalin kontrast oranı azaldıkça translusensi değeri artar diyebiliriz (Antonson ve Anusavice,2001; Paravina ve Powers, 2004).

**Renk Belirlenmesinde Kullanılan Yöntem ve Aygıtlar**

Konvansiyonel ve dijital yöntemler olmak üzere iki şekilde hesaplanır. Konvansiyonel yöntem gözle yapılan seçimdir. Renk skalaları kullanılır ve subjektif bir yöntemdir. Ancak bu skalalardaki renkler, doğal diş renklerinin tamamını karşılamamaktadır. Bu yöntem için en sık kullanılan skalalar; Vitapan Classic ( Vita Zahnfabrik Almanya) ve Vita 3D Master ( Vita Zahnfabrik, Almanya) skalalarıdır. Vita Classic' te hue olarak bilinen grup A, B, C, D harfleriyle gruplandırılırken; chroma gruplandırması da A1, B2 şeklinde rakamlarla gruplandırılmıştır (4).

Dijital renk ölçümünde ise, elektronik aygıt kullanılmaktadır. Bu sayede subjektivite ihtimali ortadan kalkarak tamamen objektif renk ölçümü sağlanabilmektedir. Gelişen teknoloji ve artan estetik beklentiler sonucu dijital renk ölçüm cihazlarının kullanımı giderek artmaktadır. Spektrofotometre, kalorimetre, RGB cihazları ve dijital kameralar, bu amaç için kullanılan cihazlardır. Özellikle gelişen spektrofotometre cihazları arasından Vita EasyShade diğerleri arasından en fazla tekrarlanabilir renk ölçümü kalitesi ile en sık tercih edilen renk ölçüm cihazı haline gelmiştir (5,6).

**CAD/CAM Sistemleri**

Bu sistemler, bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli üretim sistemlerinin bir sentezidir. Veriyi tarayarak elde etme, veriyi yazılımla işleme ve freze yöntemiyle üretimleme esasına dayanır. Bu sistemle fazla zaman kullanımı ve yetenek gereksinimi en aza inerken, yüksek hassasiyete sahip ve daha homojen restorasyonlar elde etmek mümkün hale gelmektedir. Bu sistemde direkt klinikte üretim (tek seans), laboratuvar ortamında üretim ve merkezileştirilmiş üretim olmak üzere üç tip üretim metodu kullanılmaktadır (7).

Tek seans üretimde; görüntü alma, restorasyonun tasarlanması ve üretilmesi aşamaları klinikte tamamlanır. Yaygın olarak kullanılmakta olan tek seans CAD/CAM sistemlerine CEREC ve 3Shape örnek verilebilir (8). Ek olarak laboratuvar masrafı gerektirmemesi, zamandan tasarruf sağlaması, hekim kontrolünde hassas değerlendirme sağlaması gibi avantajları vardır (9,10).

CAD/CAM sistemlerinde kullanmak için çeşitli kimyasal yapıda ve birleşimde bloklar geliştirilmiştir. Özel geliştirilen seramik bloklar, yük-

sek basınç altında sıkıştırılırlar; bu sebeple porözite içermezler, artık stres barındırmazlar ve mekanik özellikleri ve dayanımları yüksektir (11). Tek seans sistemler için blok seçimi yaparken, tek tabaka (monolitik) bloklar seçimine dikkat edilmelidir. Çünkü ek laboratuvar işlemine ihtiyaç duyulmaması önemlidir. Bu bloklar, oksit seramikler kadar yüksek dayanıma sahip değildir ancak translusensi özellikleri daha yüksektir ( Fasbinder 2012).

**Feldpatik CAD/CAM Seramik Bloklar**

Cam matriks içinde %30-35 oranında ve 3-4 nanometre boyutlarında feldpar partikülleri bulundurur (13). Monokromatik bloklarının beklenen estetiği verememesinden dolayı, polikromatik bloklar geliştirilmiştir. Üretilen yeni bloklarla ışık geçirgenliği artırılmış ve yeni renk seçenekleri eklenmiştir (12). İlk üretilenler Vita Mark 1 (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) ve 2 (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya)'dir. Vita Mark 2'nin 3 farklı geometride bloğu vardır ve yüksek translusensi göstermesine rağmen monokromatiktir. Daha sonra geliştirilen VitaTriluxe (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya), sırasıyla 3-4 ve 6 farklı renk renk tabakasına sahip multikromatik bir bloktur.

CEREC blok ise, translusent(T), medium(M) ve opak(O) olmak üzere 3 tür üretilmektedir, böylece doğal bir dişin ışık geçirme özelliğini kolayca kopyalarak restorasyonda estetik beklentiyi karşılayabilmektedir (14). Vita Realife blokların ise translusensi derecesi, Mark 2 ve Triluxe'a göre çok daha yüksektir.

**Lösitle Güçlendirilmiş CAD/CAM Seramik Bloklar**

İçerisinde %68 kuartz ve %18 alüminyum oksit kristalleri barındıran bu blokların cam matriksinin yapısını %35-an oranında 5-10 nanometre büyüklüğündeki lösit kristalleri oluşturmaktadır. Materyalin ışık geçirgenliği ve aşındırma etkisinin mineye olan benzerliği ndeniyle, yüksek estetik istenen bölgelerde rahatça kullanılabilmektedir (15). Bu bloklar renk özelliklerine göre; yüksek translusensiye sahip bloklar (HT), düşük ışık geçirgenlikli bloklar (LT) ve polikromatik muti bloklar (MT) olarak 3 gruba ayrılırlar (Fradeani ve Redemagni,2002; Heffernan ve ark.,2002) .

Bu grupta sıklıkla kullanılan IPS Empress CAD (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) blokları, HT ve LT olmak üzere iki ayrı şeffaflık derecesinde bulunur, ayrıca 4 Bleach renk tonundaki IPS Empress CAD LT blokları da bulunmaktadır (16,17). IPS Empress CAD Multi (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) ise, Empress CAD HT ve LT bloklardan daha yüksek translusensi özelliği gösterir ve bukalemun efekt sayesinde doğal diş yapısına en yakın ayarlamaların yapılabilmesini sağlar.

**Lityum Disilikat ile Güçlendirilmiş CAD/CAM Seramik Bloklar**

%70 oranında kristal içeriğe sahiptir. 1.5 nanometre büyüklüğündeki lityum disilikat kristalleri ve lityum ortafosfat cam matriksten oluşur. En yüksekten en düşüğe sırasıyla HT, MT, LT ve MO olmak üzere 4 farklı translusensi özelliği gösterirler ( Guess ve ark., 2010).

Bu gruptaki IPS e.max CAD (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn); HT, MT, LT, MO ve Impluse olmak üzere 5 farklı translusensi özelliği gösterir. 530 MPa gibi bir yüksek dayanım gösterir ve geniş yelpazesiyle estetik beklentinin yüksek olduğu yerlerde rahatça kullanılabilir. IPS e.max CAD Impluse (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn), opalescent etkisi gerektiren açık renkli veneerler için son derece uygundur. Aynı zaman IPS e.max CAD blokların, yüksek oranda renklenmiş dişlerin tedavisinde tabakalama tekniğiyle birlikte multi bloklarının kullanımı önerilmektedir (18).

**Zirkonya ile Güçlendirilmiş Lityum Silikat CAD/CAM Seramik Bloklar**

Yapısında lityum disilikat cam seramikleri ve %10 oranında zirkonya bulundurur. Zirkonya ve cam seramiklerin pozitif özellikleri birleştirilmiş denilebilir. Son fırınlamadan sonra yaklaşık olarak 420 MPa kırılma dayanımına sahip olur (19,20). Bu blok grubunda yer alan Vita Suprinity (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya), T ve HT translusensi derecelerinde üretilmektedir. Veneerleme materyali olarak Vita VM11'in kullanımı tavsiye edilmektedir (21). Estetik düzenlemelerin yapımı ve bitim işlemleri için; Vita Azkent Plus staining ajanı veya cut-back tekniği için Vita VM 11 materyalinin kullanılabileceği belirtilmiştir (21).

Bir diğer blok çeşidi olan Celtra Duo(Dentsply, Konstanz, Almanya) ise, HT ve LT olmak üzere iki çeşittirve 8 farklı renk tonu bulunmaktadır. HT blok inleylerde kullanılırken, LT bloğun kuronlarda kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu bloklar, frezeleme işlemi sonrasında fazladan bir ısıl işleme tabi tutulmadan ağız içerisine uygulanabilme kolaylığı sunmaktadır.

**Rezin Nanoseramik Bloklar**

İçeriğinde 20 nanometre boyutunda silika ve 4-11 nm çapında zirkonya nanomer içermektedir. Bu blok çeşidiyle birlikte, kompozit materyalinin kullanım kolaylığı ve porselenin kırılmaya karşı gösterdiği dayanım gibi pozitif özellikler bir araya getirilmiştir. Bu blok grubundaki Lava Ultimate (3M ESPE, Seefeld, Almanya) HT ve LT olmak üzere iki farklı translusensi özelliği göstermektedir. LT bloklarının A1, A2, A3, A3.5, B1, C2, D2 ve Bleach olmak üzere 8 renk seçeneği mevcuttur. HT lokların ise A1, A2, A3 ve B1 olmak üzere 4 farklı renk seçeneği bulunmaktadır (Acar ve ark., 2012).

Grubun diğer bir bloğu ise Cerasmart (GC, Tokyo, Japonya)'dır. Yüksek translusensi (HT) A1, A2, A3, A3.5, B1 ve düşük translusensi (LT) A1, A2, A3, A3,5, B1 olmak üzere farklı renk ve translusensi özelliğinde bloklar mevcuttur. Yüksek translusensi özelliğine sahip bloklar genellikle, sadece mine dokusunu restore etmek amacıyla ve dişte maskeleme gerektirecek yoğun bir renklenme yoksa kullanılırken, düşük translusensi özelliğine sahip bloklar, dentini de içine alacak bir kesim gerekiyorsa ve ilgili dişlerdeki renklenmeler yoğun ise tercih edilir. Cerasmart materyali ile restorasyon üretildikten sonra, renk karakterizasyonunu sağlamak ve glaze işlemini uygulamak için, bu sistem için geliştirilen 'Optiglaze color' kullanılabilir. Bu sistem ile estetik düzenlemeler istenilen şekilde yapılabilir (22,23).

**Hibrit Seramik Bloklar**

Bu gruptaki Vita Enamic (Vita, Bad Sackingen, Almanya), çift ağ yapısına sahip olan tek hibrit seramik olma özelliğine sahiptir. %84 seramik ağ yapısı ve %14 polimer ağ yapıdan oluşmaktadır. İnleyden non-prep veneerlere kadar çok geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. T ve HT olmak üzere iki farklı translusensi derecesine ve 6 farklı renk seçeneğine sahiptir. HT bloklar daha çok ön bölgede kullanılırken, T blokların renkleşmiş dişlerde daha başarılı olduğu bildirilmiş ve önerilmiştir (Stawarczyk ve ark., 2015). Endikasyonları inley, onley, ön ve arka bölge kuronlar, implant üstü kuron restorasyonlar, kole defektleri gibi minör defeklerin rekonstrüksiyonu ve nonprep veneerlerdir.

Frezeleme işlemi sonrasında, üretici firma tarafında geliştirilen bu bloklar için özel olarak üretilmiş cilalama setleri ile bitim işlemlerinin yapılması tavsiye edilir. Restorasyonların simantasyon işleminde ise öncelikle 60 saniye boyunca hidroflorik asitle restorasyonun pürüzlendirilmesi, sonrasında silan uygulanması ve son olarak adeziv yöntemle simante edilmesi önerilmektedir (Della Bona ve ark. 2014; Nguyen ve ark. 2014; Peumans ve ark. 2016).

**Kompozit CAD/CAM Bloklar**

İçeriğini farklı orandaki silika tozu, zirkonyum silikat, pigmentler-UDMA, TEGDMA gibi çeşitli materyaller oluşturmaktadır. Ağırlıkça %60'tan fazlası inorganik yapıdır. Karşıt arkta daha az aşınma yapmaları, glaze işlemine gerek duyulmaması, kolay cilalanabilirlikleri gibi cam seramiklere göre önemli avantajlara sahiptirler (24).

Yapısında monokromatik yapıda zirkonya ve silika doldurucular bulundurmaktadır. Bu grupta bulunan Paradigm MZ-100 Blok (3M ESPE, Seefeld, Almanya) HT ve LT olmak üzere 2 çeşit translusensiye, her iki çeşit translusensi için de 4'er çeşit renk değerine sahiptir (25). Diğer bir

blok olan Tetric CAD (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein) ise, HT ve MT olmak üzere iki çeşit translusensi değerine sahiptir. MT için BL, A1, A2, A3, A3.5 ve HT için A1, A2, A3, A3.5 olmak üzere toplam 9 farklı renk seçeneğine sahiptir.

**Polimer Esaslı CAD/CAM Bloklar**

Kısa süreli kullanım sağlayan geçicilerden, implant restorasyonları için kullanılması gerekli olabilen uzun süreçli geçicilere olan yönelim, bu alanda kullanılan blokların gelişimini desteklemektedir.

Yüksek çoğunlukla geçici yapımı için kullanılan bu bloklara örnek olarak Telio CAD (İvoclar,Vivadent) verilebilir. LT olmak üzere tek translusensi değeri gösterirler. B1, BL3, A1, A2, A3 ve A3.5 olmak üzere toplam 6 farklı renk seçeneği mevcuttur (26).

**Monolitik Zirkonya Bloklar**

Bu blokların içeriğinde; %87-95 oranında zirkonyum oksit ve konvansiyonel olanlarında %3 oranında, diğerlerinde ortalama 4-6 oranında yitriyum oksit ve diğer oksitler bulunmaktadır. Bu blok grubunda VITA YZ HT/ST/XT (VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany) bloklar bulunmaktadır. En yüksek yitriyum oksit oranı %8 ile VITA YZ XT bloklarda bulunmaktadır. Bu bloklar için en önemli detay; yapısında bulunan alumina içeriğinin %0.01'e kadar azaltılmış olmasının, ışık geçirgenliğinin önemli ölçüde artışına katkı sağlamasıdır (Zhang ve ark. 2013). Aynı zamanda içeriğinde barındırdığı gren boyutunun daha büyük oluşu, partiküllerin düzenli dağılımına sebep olur ve translusensi değerini artırır. Homojen partikül dizilimi sağlanmıştır.

VITA YZ HT yüksek translusensi gösterir, renkli ve renksiz olmak üzere iki renk seçeneği vardır. VITA YZ ST, renksiz, monokromatik-diş renginde ve polikromatik-diş renginde olmak üzere 3 renk seçeneği sunar. Aynı zamanda posteriorda monolitik ve kısmi kaplı restorasyonlar için süper translusensi özelliği göstermektedir. VITA YZ XT ise renksiz, monokromatik ve polikromatik olmak üzere 3 renk seçeneği sunar ve anteriorda ekstra translusent özellik gösterir.

**SONUÇ**

Hekim en doğru tedaviyi uygularken istenilen rengin elde edilebilmesi için, kullanılan seramiğin yapısı ve kalınlığına, alttaki dişin rengine, simantasyonda kullanılan kompozit rezin simanının rengine ve ışık geçirgenliği değerlerine dikkat etmelidir. Diş hekiminin klinikte materyal seçiminde bu faktörleri göz önüne alarak seçim yapması esastır.

Bahsedilen seramik ve kompozit içerikli CAD/CAM bloklarının translusensi özelliklerinin; ışık, doygunluk, parlaklık, yapısındaki gren-

lerin büyüklüğü ve dizilimi, uygulanan üretim yöntemleri gibi birçok faktöre bağlı olduğu unutulmamalı, özellikle ön bölge estetik restorasyonlar için seçim yapılırken tüm bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi ve tüm bileşenlerin birlikte incelenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES


1. Touati B, Miara P, Nathason D. Esthetic *dentistry and ceramic restorations*. London: Martin Dunitz Ltd 1999.
2. Lee SH, Lee YK. Effect of thermocycling on optical parameters of resin composites by the brand and shade. American journal of dentistry. 2008;21(6):361-7.
3. Ryan EA, Tam LE, McComb D. Comparative translucency of esthetic composite resin restorative materials. Journal (Canadian Dental Association). 2010;76:a84.
4. Meirles SS, Demarco FF, dos Santos Ida S, Dumith Sole C, Bona AD. Validation and reliability of visual assessment with a shade guide for tooth color classification. *Oper Dent* 2008;33:121-6.
5. Yu B, Ahn JS, Lee YK. Measurement of translucency of tooth enamel and dentin. *Acta Odontol Scand* 2009;67:57-64.
6. Derdilopoulou FV, Zanter C, Neumann K, Kielbassa AM. Evaluation of visual and spectrophotometric shade analysis: a clinical comparison of 3758 teeth. *Int J Prosthodont* 2007;20:414-6.
7. Mörmann WH. The evolution of the Cerec system J Am Dent Assoc 2006;137(9):7-13.
8. Schneider, P. M., Messer, L. B. & Douglas, W. H. The Effect of Enamel Surface Reduction in vitro on the Bonding of Composite Resin to Permanent Human Enamel. *J. Dent. Res.* **60**, 895–900 (1981).
9. Leinfelder KF, Isenberg BP, Essing Me. A new method for generating ceramic restorations: A CAD/CAM system. J Am Dent Assoc 1989; 118: 703-707
10. Liu PR. A panorama of dental CAD/CAM restorative systems. Compend Contin Educ Dent 2005;26(7):507-12
11. Mörmann WH, Schug J. Grinding precision and accuracy of fit of CEREC 2 CAD/CIM inlays. J Am Dent Assoc 1997;128(1): 47-53.
12. Conrad, H. J., Seong, W.-J. & Pesun, I. J. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: A systematic review. *J. Prosthet. Dent.* **98**, 389–404 (2007).
13. Oh WS, Koh IW, O'Brien WJ. Estimation of visual shade matching errors with 2 shade guides. *Quintessence Int* 2009; 40:833-6.
14. CEREC CAD/CAM Materials | Dentsply Sirona [Internet]. [a.yer 20 Temmuz 2019]. Erişim adresi: https://www.dentsplysirona.com/en/explore/cerec/cad-cam-materials.html

15. Tinschert J, Zwez D, Marx R, Anusavice KJ. Structural reliability of alumina-, feldspar- leucite-, mica-and zirconia-based ceramics. J Dent. 2000;28(7):529–535.

16. Pagniano Jr RP, Seghi RR, Rosenstiel SF, Wang R, Katsube N. The effect of a layer of resin luting agent on the biaxial flexure strength of two all-ceramic systems. J Prosthet Dent. 2005;93(5):459–466.

17. Okubo SR, Kanawati A, Richards MW, Childress S. Evaluation of visual and instrumental shade matching. *J Prosthet Dent* 1998;80:642

18. Asai T, Kazama R, Fukushima M, Okiji T. Effect of overglazed and polished surface finishes on the compressive fracture strength of machinable ceramic materials. Dent Mater J. 2010;29(6):661–667.

19. Denry, I. & Kelly, J. State of the art of zirconia for dental applications. *Dent. Mater.* **24**, 299–307 (2008).

20. Rinke, S., Pabel, A.-K., Rödiger, M. & Ziebolz, D. Chairside Fabrication of an All-Ceramic Partial Crown Using a Zirconia-Reinforced Lithium Silicate Ceramic. *Case Rep. Dent.* **2016**, 1–7 (2016).

21. Awad D, Stawarczyk B, Liebermann A, Ilie N.Translucency of esthetic dental restorative CAD/CAM materials and composite resins with respect to thickness and surface roughness. J Prosthet Dent 2015;113:534-40.

22. GC Cerasmart Product Description. 2014; 800.323.7063 www.gcamerica.com.

23. Güth JF, Zuch T, Zwinge S, Engels J, Stimmelmayr M, Edelhoff D. Optical properties of manually and CAD/CAM-fabricated polymers. Dent Mater J 2013;32:865-71

24. Wolfram Ho¨ land, Marcel Schweiger, Martin Frank, Volker Rheinberger. A Comparison of the Microstructure and Properties of the IPS EmpressT2 and the IPS EmpressT Glass-Ceramics. J Biomed Mater Res (2000).

25. Gracis S, Thompson VP, Ferencz JL, Silva NR, Bonfante EA. A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. Int J Prosthodont. 2015;28(3):227- 235.

26. Telio CAD- Ivoclar Vivadent Brochure. https://www.ivoclarvivadent.com.tr/tr/p/tum/telio-cad/telio-cad.

# Bölüm 6

## TİROİD KANSERİ VE GENETİK YAKLAŞIMI

*Şeref Buğra TUNCER*[1]
*Betül ÇELIK*[2]

1 İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye (tuncerbugra@gmail.com) orcid id: 0000-0001-8023-3223
2 İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye (celikbetul6@gmail.com), orcid id: 0000-0001-7923-275X

## 1.Giriş

Tiroid kanseri, tiroid parankimal hücrelerinden kaynaklanan bir malignitedir. Ölüm oranı son birkaç yılda sabit kalırken, insidansı dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Tiroid kanserinin klinik prognozu yavaş ilerleyen tümörlerden yüksek ölüm oranlarına sahip agresif tümörlere kadar oldukça değişkendir. İlerlemiş tiroid kanseri için son teknoloji tedavi seçenekleri vardır, ancak artan veriler, düşük riskli tiroid tümörlerinin çok fazla tedavi edilmemesi gerektiği yönündedir. Bu nedenle, tiroid kanseri türlerinin ve yönetiminin tam olarak anlaşılması, hastaya uygun tedavinin sağlanmasında büyük önem taşımaktadır.

Tiroid kanseri, tiroid parankimal hücrelerinin malignitesidir. Tiroid bezi histolojik olarak iki ana parankimal hücre tipinden köken almaktadır: diferansiye tiroid kanserine (DTC) yol açan tiroid foliküler hücreler ve medüller tiroid kanserine (MTC) yol açan parafoliküler veya C hücreler. Foliküler hücreler kolloid folikülleri kaplarken, hem iyodu konsantre eder ve hem de tiroid hormonlarını üretir. Bu hücreler hem iyi farklılaşmış kanserlere (papiller ve foliküler) hem de anaplastik tiroid kanserine yol açmaktadır. C veya parafoliküler hücre tipi olarak bilinen diğer hücreler ise kalsitonin hormonu üretmekte ve medüller tiroid karsinomuna (MTC) yol açmaktadır. DTC, tüm tiroid malignitelerinin %90-95'ini oluşturan papiller tiroid kanseri (PTC), foliküler tiroid kanseri (FTC) ve Hurthle hücre kanserlerini içermektedir. MTC ise tiroid tümörlerinin yaklaşık %1 ila %2'sini oluşturmaktayken ve anaplastik tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %1'inden azını oluşturur(A. M. Noone, 2017).

## 2.Tiroid Kanseri Etiyolojisi

PTC ve FTC 'in %5'i ailesel iken bu oran MTC'i için %15 ila %30'dur(Y. E. NikiforovM. N. Nikiforova, 2011). Mitojenle aktive olan protein kinaz(MAPK) hücresel sinyal yolağında bulunan genlerde meydana mutasyonlar ve translokasyonlar, çoğu tiroid kanserinin genetik temeli olarak kabul edilmektedir(J. A. Fagin, 2004).

### 2.1.PTC

BRAF geninde meydan gelen *BRAF* V600E nokta mutasyonu, PTC'de %29-69 oranında görülmekteyken ve PTC ile ilişkili anaplastik tiroid kanserinde % 12 oranında rastlanan en yaygın mutasyondur(T. CarlingR. Udelsman, 2014).*RET*-papiller tiroid kanserinin (*RET/PTC*) translokasyonu ise, PTC'nin yaklaşık %7'sinde meydana gelir(N. Cancer Genome Atlas Research, 2014). *RAS* proto-onkogenindeki mutasyonlar, foliküler varyant PTC'nin (FVPTC) %10-20'sinde meydana gelmektedir(Y. E. NikiforovM. N. Nikiforova, 2011).

### 2.2.FTC

*RAS* proto-onkogeninde ortaya çıkan mutasyonlar, FTC'de %40 ila %50 oranında görülmektedir.*PAX8*-peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör γ (*PPARγ)* translokasyonu, FTC'nin yaklaşık %30 ila %35'inde tanımlanmıştır(P. RamanR. J. Koenig, 2014).

### 2.3.Anaplastik

Anaplastik tiroid kanserli vakaların yaklaşık %50 ila 80'inde erken evrede *TP53* tümör süpresör geninde meydana gelen inaktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır(P. Hou, 2007; M. N. Nikiforova, 2013; L. Santarpia, 2008). Ayrıca anaplastik tiroid kanserlerinin %66'sının *CTNNB1* geninde mutasyon barındırdığı tespit edilmiştir(T. CarlingR. Udelsman, 2014). *RAS* mutasyonları ise anaplastik tiroid kanserlerinin %20 ila %40'ı ile ilişkilidir.

### 2.4.MTC

Kalıtsal MTC tümörlerinin yaklaşık %25'inde *RET* proto-onkogeninin germline mutasyonları ve %25'inde *RAS* mutasyonları tanımlanmıştır.

*TERT* geninde meydana gelen ve yaygın olmayan gen mutasyonu özellikle oldukça agresif PTC tiroid kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir(I. Landa, 2013). DTC, otozomal dominant kalıtım gösterebilir veya tümör yatkınlık sendromlarının bir parçası olarak kabul edilebilir(C. D. MalchoffD. M. Malchoff, 2006).

## 3.Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi

Tiroid Kanseri, tüm malignitelerin %1 ila %4'ünü oluşturan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir(R. L. Siegel, 2015) ve kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla görülmektedir(S. Franceschi, 1993). Tüm dünyada tiroid kanseri insidansında düzenli bir artış olmuştur; özellikle, PTC oranı son otuz yılda %240 artmıştır(L. DaviesH. G. Welch, 2006). İnsidanstaki bu artış, her iki cinsiyette ve tüm ırklarda gözlenmiştir ve bunun öncelikle tanısal görüntüleme sistemlerindeki artış olduğu düşünülmektedir(L. Davies, 2010; C. Zhu, 2009). PTC en yaygın endokrin kanseridir ve endokrin kanserlerine bağlı tüm yeni kanserlerin %96'sından ve ölümlerin ise %66.8'inden sorumludur(R. Siegel, 2013). Çoğu tiroid kanseri foliküler epitelden türetilir, PTC ve FTC anaplastik tiroid kanserinden çok daha yaygındır(K. A. Echanique, 2019; J. Pancer, 2019).

Cinsiyet(R. L. Siegel, 2015), ailede tiroid kanseri öyküsü(M. R. Galanti, 1997) ve çocukluk döneminde tiroid bezine radyasyona maruziyeti [15] DTC ile ilişkili başlıca risk faktörleridir(J. RobbinsA. B. Schneider,

2000). Tiroidlere radyasyon maruziyeti dış kaynaklı olabileceği gibi radyoaktif maddelerin yutulmasından da kaynaklanabilir. Çernobil kazasından sonraki ilk on yılda, Belarus'un bazı bölgelerinde 15 yaşın altındaki bireylerde tiroid kanser oranlarında 100 kat artış görülmüştür(J. RobbinsA. B. Schneider, 2000) ve bu oran radyasyona bağlı tiroid kanseri gelişiminde maruz kalma yaşının önemini yansıtmaktadır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009). Epidemiyolojik çalışmalar, birinci derece akrabalarında iyi diferansiye tiroid kanseri olan ve tiroid neoplazisine sahip olan kişilerin normal populasyona göre tiroid kanseri geliştirme riskinin dört ila on kat daha fazla olduğunu göstermiştir(M. R. Galanti, 1997).

Moleküler patolojisi iyi tanımlanan MTC'nin aksine, foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserinin moleküler ve klinik genetiği daha az nettir. İyi diferansiye tiroid kanseri, bazı sendromlarda olduğu gibi hem otozomal dominant bir şekilde kalıtsal olabilir hem de diğer tümör yatkınlık sendromlarında artan bir insidansa sahiptir(C. D. MalchoffD. M. Malchoff, 2006). Ailesel olmayan foliküler hücrelerden köken alan tiroid kanserinde tanımlanan en yaygın bilinen genetik değişiklikler: *RET/PTC* yeniden düzenlenmesi, *BRAF* mutasyonu, *NTRK1* yeniden düzenlenmesi, *RAS* mutasyonu, *PPARG* yeniden düzenlenmesi, *CTNNB1* mutasyonu, *TP53* mutasyonlarıdır.

**4. Tiroid Kanseri Tanı ve Patolojisi**

Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu hasta veya klinisyen tarafından yapılan fiziki muayene sırasında veya diğer rahatsızlıklar için boyun görüntülemesi esnasında tespit edilen tiroid nodülleri olarak ortaya çıkmaktadır. Tiroid nodüllerinin küçük bir kısmı malignidir. Genel populasyonda tespit edilen tiroid nodüllerinde ~%5–10 malignite olasılığı vardır, ancak erkekler ve ileri yaştaki hastalar daha yüksek risk altında bulunmaktadır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009).

Nodül boyutunun hızla büyümesi, dispne, disfaji veya ses kısıklığı öyküsü, Horner sendromu gelişimi tiroid kanserinde endişe verici bulgulardır. Ailede tiroid kanseri öyküsü ise kapsamlı bir araştırmayı gerektirmektedir. Boyunda sertlik ve hareketsizlik, büyük nodül boyutu, çevre dokulara yapışıklık ve lenfadenopati varlığı artan karsinom olasılığını gösteren önemli ipuçlarıdır. Bununla birlikte, bu özellikler malignite için özgüllükten yoksundur. Bir hasta bir tiroid cerrahına başvurduğunda, laringoskopi sadece ameliyat öncesi değerlendirmede değil, aynı zamanda bir tiroid nodülünün değerlendirilmesinde de önemlidir. Vokal kord paralizisi ise genellikle ileri tiroid malignitesi ile ilişkilidir. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ölçümü de dahil olmak üzere tiroid fonksiyon testi, tiroid

fonksiyon bozukluğunun altında yatan nedenleri belirlemek için kullanılsa da iyi huylu ve kötü huylu nodülleri ayırt etmede kullanılmamalıdır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009). Bununla birlikte, bir tiroid nodülü durumunda baskılanmış bir TSH seviyesi, bir nodül varlığını düşündürür. Bu "sıcak nodüller" nadiren kötü huylu olduklarından ve ince iğne aspirasyonunu (İİA)bulguları genellikle yanıltıcı olduğundan, ince iğne aspirasyonuna (İİA) kullanılmamalıdır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009). Tiroid nodülü olan hastalarda sporadik veya ailesel MTC'den şüphelenildiğinde serum kalsitonin düzeyi belirlenmelidir(F. American Thyroid Association Guidelines Task, 2009). Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, tiroid nodüllerini değerlendirmek, palpasyonla fark edilmeyen çoklu nodülleri saptamak, İİA performansına yardımcı olmak ve şüpheli servikal lenf nodlarının varlığını değerlendirmek için klinik muayeneyede de oldukça önemlidir. Ultrasonografi bir lezyonun kistik mi yoksa solid mi olduğunu belirleyebilir ve tamamen kistik tiroid lezyonlarının büyük çoğunluğu iyi huyludur. İİA kullanılarak yapılan sitolojik tanının doğruluğu %70 ile %97 arasında değişmektedir ve büyük ölçüde hem biyopsiyi yapan kişinin hem de sitopatologun yorum yapma becerisine bağlıdır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009). Tiroid İİA yapıldığında, yaklaşık %70'i iyi huylu, %4 'ü kötü huylu ve %10'u şüpheli veya belirsiz olarak sınıflandırılırken ve %17'si yetersiz örnek olarak kabul edilmektedir(C. G. Theoharis, 2009).

Foliküler neoplazmların malign potansiyeli nadir olarak sitolojik değerlendirme ile belirlenir; bu nedenle, bu tür lezyonlardan alınan biyopsiler genellikle şüpheli veya belirsiz olarak sınıflandırılır ve çoğu cerrahi rezeksiyona gelir. Foliküler adenomlar ve foliküler karsinom hücreleri sitolojik olarak aynı görünür; sadece histolojik örneklerde kapsüler veya vasküler invazyon tanımlanarak kanser teşhisi konulabilir. Hurthle hücreli numuneler çoğunlukla aynı şekilde tedavi edilmekteyken; yoğun Hurthle hücre değişiklikleri Hashimoto tiroiditinde görülebilir. İİA ile belirsiz olarak sınıflandırılan foliküler ve Hurthle hücreli nodüllerin yaklaşık %20 -30'u maligndir.

Ameliyatta bulunan malignitler için daha ayırt edici sitolojik alt sınıflandırmalar geliştirmek amacıyla İİA örneklerinden elde edilen çeşitli moleküler belirteçler araştırılmıştır. *BRAF* (B-tipi Raf kinaz) mutasyon analizi, *RET/PTC* yeniden düzenlenmesi ve *RAS* mutasyonlarının analizi, yakın zamanda sitolojik numunelerde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir(Y. E. Nikiforov, 2009; M. Xing, 2010). Bazı kurumlarda ise İİA örneklerinde bu tür biyobelirteçlerin analizi, preoperatif tanının doğruluğunu artırmak için rutin hale gelmiştir(A. J. Adeniran, 2011).

Papiller tiroid kanseri, gelişmiş ülkelerde yeterli iyot takviyesinin alındığı diyetlerde ortaya çıkan malign epitelyal tiroid tümörlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır. Mikroskobik olarak, papiller karsinomlar papilla varlığı, papilla içermediği durumlarda ise tamamen foliküler şekilli olacak şekilde foliküler varyant olarak sınıflandırılır. Biyolojik olarak, tüm bu tümörler, foliküler patern derecelerinden bağımsız olarak benzer klinik özellikler gösterirler. Papiller karsinom, lenfatik boşluklara sızma eğilimine sahiptir ve bu nedenle, mikroskobik multimodal lezyonların yanı sıra yüksek sayıda lenf nodu metastaz insidansına yol açmaktadır. 1 cm'den küçük papiller tiroid karsinomları mikrokarsinomlar olarak adlandırılır.

Foliküler tiroid karsinomu (FTC), tiroid malignitelerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturan bir tümördür(V. A. LivolsiS. L. Asa, 1994). İyotlu tuzun piyasaya sürülmesinden önce, foliküler karsinom çok daha sık teşhis edilmekteydi. Yavaş yayılan iyi diferansiye tiroid karsinomlarının aksine, bu tümörlerin alt tipleri daha agresif olarak tanımlanmış ve bu nedenle ortalama farklılaşmış tiroid kanserleri olarak adlandırılmıştır. Bu tümörler, tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır (T. Carling, 2007).Bunlar Hurthle hücreli (onkositik, oksifilik) karsinomların yanı sıra uzun hücreli varyant, oval hücre varyantı, yaygın sklerozan varyant ve insular karsinom gibi PTC varyantlarını içermektedir.

## 5.Tiroid Kanseri Histopatalojisi

### 5.1.PTC

Mikroskobik olarak, PTC'nin karakteristik özelliği papilla oluşumudur. Papilla, fibrovasküler bir çekirdeği çevreleyen tümör hücreleri katmanlarından oluşmaktadır. Klasik PTC'de tipik olarak folikül yoktur. Tipik hücresel histomorfoloji, genellikle buzlu cam olarak tanımlanan, ince granüler kromatine sahip büyük ve berrak çekirdekli hücreleri içerir.

Muhtemelen nekroza uğramış papilladan türeyen kalsifiye hücre kümeleri olan psammoma cisimleri de yaygındır(C. Means, 2019). PTC'nin bazı varyantları papilla oluşturmaz ve PTC'nin foliküler varyantları olarak adlandırılır. Uzun hücreli varyant, kolumnar varyant, insular karsinom ve yaygın sklerozan varyant gibi PTC varyantları, klasik PTC'den daha agresiftir ve ara diferansiyasyonlu tiroid kanserleri olarak adlandırılmaktadır (T. Carling, 2007).

### 5.2.FTC

FTC'nin histolojik özellikleri, iyi diferensiye bir foliküler modelden, belirgin nükleer atipi, folikül yokluğu, yaygın kapsüler veya vasküler invazyon ile kötü farklılaştırılmış bir modele kadar oldukça değişken olabilir. Sonraki değişiklikler kötü bir prognoz ile ilişkilidir(P. Collini, 2003).

Foliküler bir karsinomu iyi huylu bir foliküler adenomdan ayırt etmek sadece ekstrakapsüler ve/veya vasküler invazyona dayalı olarak yapılabilir. FTC ayrıca invazyonun boyutuna bağlı olarak minimal invaziv, kapsüllü anjiyoinvaziv ve geniş çapta invaziv olarak sınıflandırılır.

**5.3.Hurthle hücreli karsinom**

Bu, bol sitoplazmalı (onkositler) ve belirgin nükleollere sahip eozinofilik oksifilik hücrelerin oluşumu ile karakterizedir(E. S. CibasS. Z. Ali, 2009)

**5.4.MTC**

Parafoliküler C hücrelerinden köken aldığı göz önüne alındığında, histolojik özellikleri, folikül oluşumu olmayan iğ şeklindeki hücrelerin varlığıdır. Amiloid birikimi ve kalsitonin immünoreaktivitesi tipik olarak mevcuttur.

**5.5.Anaplastik tiroid karsinomu**

İğsi hücreli, pleomorfik dev hücreli ve skuamoid varyantlar Anaplastik tiroid karsinomlarının olağan histolojik varyantlardır(M. L. Carcangiu, 1985). Bu kanserlerin çoğu, 2 veya 3 varyantın karışık bir morfolojisinden oluşmaktadır. Atipik mitoz ve çok sayıda mitotik figür çok yaygındır. Bu kanserlerin tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1), PAX 8 veya tiroglobulin ile boyanma olasılığı daha düşüktür.

**6.Fiziki Görünüm**

DTC'de en yaygın görülen özellik ya boyun şişmesi (hasta veya bir klinisyen tarafından saptanır) ya da boyun görüntülemesinde tesadüfen saptanan tiroid nodülüdür. Genel populasyonda bir tiroid nodülünün malignite riski, erkeklerde ve ileri yaşlarda daha yüksek olmakla birlikte %5 ila %10 civarındadır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009).

Dikkatli fizik muayene, bu belirti ve semptomların özgüllüğü olmamasına rağmen, düşük riskli ve yüksek riskli nodülleri ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. Hasta öyküsünde malignite ile ilgili olabilecek özellikler arasında ses kısıklığı, disfaji, dispne veya Horner Sendromu gibi semptomlar ile birlikte nodülün boyutunda ani bir artışın yanı sıra ailede tiroid kanseri öyküsü, çocuklukta baş boyun bölgesine radyasyon tedavisi veya kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik etkilerin ortaya çıkması yer alır. Boynun fizik muayenesinde nodülün sertliği, hareketsizliği ve boyun lenf nodlarının varlığı malignite şüphesini düşündürerek ve ileri değerlendirmeye yol açmalıdır. Ayrıca, anaplastik tiroid kanseri, hızla büyüyen bir boyun kitlesi ve aero-sindirim sistemi semptomlarının hızla ortaya çıkması ile belirlenebilir. Bazı hastalar ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi ya-

pısal semptomlarla başvurabilir(T. C. Chang, 1989; M. R. Galanti, 1997).

**7.Değerelendirme**

Tiroid fonksiyon paneli tiroid nodülü olan bir hastada en uygun başlangıç değerlendirmesidir. Hipertiroidi durumu genellikle daha düşük malignite riski ile ilişkilidir ve bu tür hastalarda bir radyonüklid alım taraması önerilmektedir. Nodül/nodüller hiperfonksiyon olarak tanımlanırsa, genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisinden (İİAB) kaçınılmalıdır. Bunun nedeni, bu nodüllerin nadiren malign olması ve hiperfonksiyonel nodüller için İİAB sonuçlarının sıklıkla hatalı olmasıdır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009).

Biyokimyasal olarak ötiroid veya hipotiroid durumunda tiroid nodülünün değerlendirilmesine yüksek çözünürlüklü tanısal tiroid ultrasonu ile başlanmalıdır. Bu, nodüllerin yüksek riskli özellikler açısından değerlendirilmesine, fizik muayenede hissedilmeyen ek nodüllerin saptanmasına, boyun lenf nodlarının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Ultrasondaki yüksek riskli özellikler arasında önceki görüntülemeye göre nodül boyutunda önemli bir artış olması, hipoekojenite, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, ekstra-tiroidal yayılım ve merkezi vaskülarite yer alır. Daha düşük bir malignite riski ile ilişkili özellikler arasında ise, tamamen kistik bir nodül, süngerimsi görünüm, kuyruklu yıldız kuyruğu gölgelenmesi ve periferik vaskülarite yer almaktadır. İİAB için nodül uygulama kararı, Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) veya Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kriterlerinin rehberliğinde bu radyolojik kriterlere dayanmalıdır, ancak görüntüleme kriterlerinden bağımsız olarak klinik endikasyonlara da önem verilmelidir(B. R. Haugen, 2016; E. Horvath, 2017).

**7.1.İİAB'nin Sınırlamaları**

İİAB'nin tanısal doğruluğu, işlemi uygulayan kişinin ve sonuçları yorumlayan patoloğun becerisine bağlı olarak doğruluğu %70 ila 97 arasında değişir. İİAB'nin yaklaşık %17 ila %20'si yetersiz numuneler olarak sınıflandırılır(C. G. Theoharis, 2009). Ayrıca, İİAB, nodülün genel yapısının değil hücresel özelliklerin analizine izin verdiğinden, PTC'nin teşhisi için mükemmeldir, ancak FTC tarafından kapsüler veya vasküler invazyonları tespit edemez. Aynı durum Hurthle hücreli neoplazmalar içinde geçerlidir.

**7.2.Tiroid Sitopatolojisini Raporlamada Bethesda Sistemi**

İİAB sonuçları genellikle biyopsi sonuçlarını sitolojiye göre sınıflandıran ve başka bir eylem planı öneren Bethesda Tiroid Sitolojisi Rapor Etme Kriterlerine göre raporlanır(E. S. CibasS. Z. Ali, 2009).

**Bethesda Kategori 1**, tanısal olmayan İİAB'nin göstergesidir; yeniden aspirasyon önerilir.

**Bethesda Kategori 2**, periyodik tiroid ultrason ile klinik olarak izlenebilen iyi huylu bir nodülü düşündürür.

**Bethesda Kategori 3** (Önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz AUS veya Foliküler lezyon, FLUS) ve 4 (foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli), tiroid kanserinin dahil edilmesinin veya dışlanmasının net olmadığını ve bu hastaların tekrarlanan İİAB'den (Kategori 3), moleküler testten veya lobektomiden (Kategori 3 ve 4) fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

**Bethesda Kategori 5** (Malignite için şüpheli) ve 6 (Malign) genellikle operasyon gerektirir.

**8.Tiroid Kanserinde Moleküler Testin Rolü**

Moleküler testler genellikle sitolojinin belirsiz olduğu Bethesda kategori 3 ve 4'te kullanılır(B. R. Haugen, 2016). Yakın geçmişte, *BRAF* V600E veya *RET/PTC* translokasyonları gibi tek mutasyonlar için testler yapılmaktadır. Bu testler %100 oranda özgüllük sağlarken, duyarlılıkları genellikle zayıftır (%50 ila %60) (A. J. Adeniran, 2011; S. K. Kim, 2011).

**8.1. Moleküler Tanı Yaklaşımları**

1-*BRAF* V600E, *HRAS, KRAS* ve *NRAS* genlerindeki nokta mutasyonları ile *RET/PTC1*, *PAX8/PPARγ ve RET/PTC3* dahil olmak üzere Tiroid kanserinin yaklaşık %70'ini oluşturan translokasyonları içeren gen mutasyon profilleme panelleri testlerin duyarlılığını ve negatif tahminini >%90'a yükseltmiştir (Y. E. Nikiforov, 2011). Bu nedenle, mutasyon testleri tiroid kanseri için faydalıdır (Y. E. Nikiforov, 2011).se

2- 167-Gen ekspresyon sınıflandırma ile güçlü bir negatif tahmin değeri sağlarken, pozitif tahmin değeri yalnızca %50 civarındadır(E. K. Alexander, 2012).

Tiroid nodüllerinin maligniteler açısından değerlendirilmesinde CT ve MRI taramaları rutin yöntemler olmasa da, daha ileri seviye hastalıklarda veya şüpheli bir kitle ile birlikte genişlemiş servikal nodüllerde lokal yayılımın değerlendirilmesinde kullanımları uygun olabilir.

**9.Papiller ve Foliküler Tiroid Kanseri Tedavisi**

**9.1.Cerrahi tedavi**

Cerrahi rezeksiyon, hem PTC'de hem de FTC'de en önemli tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir, ardından radyoiyodin ablasyonu (RAI ablasyonu) ve tiroid hormonu ile baskılama tedavisi gelmektedir(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009;

F. Pacini, 2006). Sistemik radyasyon ve kemoterapi, geleneksel yöntemlere dirençli ileri vakalarda kullanılabilmelerine rağmen, tedavide nadiren önemli bir rol oynarlar.

Komplikasyon riskini, özellikle de tekrarlayan laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidizm riskini en aza indirmek için, deneyimli tiroid cerrahları tarafından gerçekleştirilecek cerrahi önerilir(M. A. Adam, 2017).

Ameliyat öncesi boyun ultrasonu uygun cerrahi prosedüre karar vermede çok önemlidir. Cerrahi rezeksiyon, lenf nodu diseksiyonu olan veya olmayan hemitiroidektomi veya total tiroidektomi olabilir. Cerrahi seçimi tümör boyutuna, lenf nodu metastazı varlığına, ekstratiroidal yayılıma, hastanın yaşına ve komorbid durumların varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda, ek olarak boyun görüntülenmesi önerilir. Çocukluk çağında baş ve boyun bölgelerine ışın tedavisi veya güçlü bir aile tiroid kanseri öyküsü gibi total tiroidektomi için gerekli endikasyonlar olmadıkça, tek taraflı ve boyutu 1 cm'den düşük olan DTC için tiroid lobektomisi tercih edilir.

Ekstratiroidal veya lenfatik invazyon olmayan 1 ile 4 cm arasındaki tümör boyutları için, hasta tercihine ve risk faktörlerine bağlı olarak tercih edilen prosedür total tiroidektomi veya lobektomi olabilir. Bu karar, patoloji sonuçlarına bağlı olarak tamamlayıcı tiroidektomi gerekebileceğinin farkında olarak hasta tarafından verilmelidir.

4 cm'den büyük, tiroid dışı veya lenf nodu invazyonu olan tümörler için, bu tür kanserlerde yüksek multifokal karsinom riski olduğundan total tiroidektomi tercih edilen cerrahi prosedürdür. Ayrıca, bir tümör belirteci olarak tiroglobulin ile RAI ablasyonunu ve gelecekteki sürveyansı kolaylaştırmayı amaçlamaktadır.

Lenf nodu diseksiyonu kararı hasta bazında verilmelidir ve profilaktik nod diseksiyonunun kanıtlanmış sağ kalım yararı hakkında hala birçok tartışma vardır. Kanıtlanmış veya şüphelenilen PTC'si olan tüm hastalar, olası nodal metastaz için hem merkezi hem de lateral boynun kapsamlı bir incelemesinden geçmelidir.Rutin olarak Lateral boyun kısımlarına tiroidektomide girilmez ve lenfatik yayılma için bir endişe varsa ameliyat öncesi ultrason ve ardından İİAB ile değerlendirilmelidir. Patolojik nodüllerin varlığı doğrulanırsa ipsilateral boyun diseksiyonu ile tespit edilen lenf nodları çıkarılabilir. Santral boyun lenf nodlarının yerleşimi nedeniyle ameliyat öncesi değerlendirilmesi zordur. Ameliyat sırasında santral boynun dikkatli bir muayenesi ve palpasyonu yapılmalı ve anormal nodüller bulunursa boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

### 9.2.Ameliyat Sonrası Risk Sınıflandırması

Özellikle RAI ablasyonu ile ek tedavi ihtiyacını belirlemek için ameliyat sonrası risk sınıflandırması yapılmalıdır. Amerikan Kanser Ortak Komisyonu'nun (AJCC) TNM (Tümör, Nodül, Metastaz) risk sınıflandırması hastalığa özgü mortaliteyi tahmin ederken, yaygın olarak kullanılan Amerikan Tiroid Birliği (ATA) risk sınıflandırma sistemi, hastalığın kalıcılığını veya tekrarını tahmin etmeye yardımcı olur (M. B. Amin, 2017).

TNM-AJCC sistemi, tümör boyutu, ekstratiroidal invazyon varlığı ve yaygınlığı, nodül metastaz sayısı ve distal metastaz olup olmadığı gibi faktörleri hesaba katar. Yaş, tiroid kanserli hastalarda mortaliteyi öngörmede önemli bir faktördür ve hastalığın evrelemesindeki rolü de önemlidir. Tanı anında 55 yaşın altındaki hastalara en fazla evre II tanı konur(R. M. TuttleA. S. Alzahrani, 2019).

### 9.3. Radyoiyodin (RAI) Ablasyon Tedavisi

Tiroidektomi sonrası RAI tedavisi, normal rezidüel tiroid dokusunun kalan ablasyonu için, subklinik mikrometastazlar için adjuvan tedavi olarak veya belirgin lokal veya uzak metastaz tedavisi olarak kullanılır. ATA risk sınıflandırma sistemine göre yüksek riskli ve orta riskli hastalar, RAI ablasyonundan yararlanabilir. RAI tedavisine aday olan hastalar, hücre içi iyot düzeyini azaltmak için tedaviden 1 ila 2 hafta önce düşük iyotlu bir diyet sürdürmelidir; tiroid foliküler hücrelerinin iyot aviditesini iyileştirmek için iyotlu kontrast veya amiodaron gibi büyük iyot uygulamalarına karşı da uyarılmalıdırlar. RAI ablasyonu, 30mIU/litre veya üzeri tiroid uyarıcı hormon (TSH) hormonu verildiğinde ve tiroid hormonu baskılandığında en iyi sonucu verir. Bu TSH düzeyi, ya tiroid hormonlarının baskılanması ya da eksojen rekombinant insan TSH'sinin uygulanması yoluyla elde edilebilir.

### 9.4.Tiroid Hormon Supresyon Tedavisi

Ameliyattan sonra çoğu hastada TSH'yi baskılamak ve böylece tiroid kanseri büyümesinin uyarılmasını potansiyel olarak en aza indirmek için tiroid hormon baskılama tedavisi önerilir. ATA'ya göre yüksek riskli hastalar için hedef TSH 0,1m IU/litre'den fazla olmamalı ve orta risk kategorisindeki hastalar için hedef TSH 0,1 ile 0,5 mIU/litre arasında olmalıdır. ATA düşük risk kategorisi için 0,5 ile 2,0 mIU/litre arasında bir TSH kabul edilebilirdir(B. H. Yoon, 2019).

### 9.5.Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi genellikle yalnızca, iyodüre dirençli, yüksek metastatik hastalık yüküne sahip veya hızla ilerleyen metastası olan dikkatle seçilmiş bir grup hastada düşünülür. Bu tür bir tedaviyle ilişkili önemli

yan etkiler nedeniyle, yalnızca yararları riskleri aştığında düşünülmelidir(B. R. Haugen, 2016).

DTC için sistemik kemoterapi tercihen bir klinik deney yoluyla uygulanır. Tercih edilen yaygın ajanlar, anti-anjiyojenik çok hedefli kinaz inhibitörleri (aaMKI-lenvatinib, sorafenib), *BRAF* kinaz inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib), *MEK* inhibitörleri (trametinib, cobimetinib), *NTR* kinaz inhibitörleri (larotrektinib) ve *RET* inhibitörü (selpercatinib) gibi kinaz inhibitör sınıfı ilaçlardır(K. Lee, 2021). Ajan seçimi, spesifik gen mutasyonlarının veya sinyal yolaklarındaki değişimlere bağlı olarak seçilmelidir. Tanımlanabilir mutasyonu olmayan hastalar için, aaMKI'ler önerilen birinci basamak tedavidir.

### 9.6.Dinamik Risk Sınıflandırması

Ameliyat sonrası ilk risk sınıflandırması ve uygun tedaviden sonra, hastalar tedaviye yanıtlarına bağlı olarak her takip sırasında klinik sonuçlarına göre 1. Mükemmel yanıt, 2. Biyokimyasal eksik yanıt,3.Yapısal eksik yanıt, ve 4.Belirsiz yanıt olacak şekilde yeniden sınıflandırılmalıdır (M. R. Galanti, 1997; R. M. TuttleR. Leboeuf, 2008).

Ameliyat sonrası ilk bir yıl içindeki izleme öncelikle riske bağlı olarak her 6 ila 12 ayda bir tiroid ultrason taraması 3-6 ayda bir ise TSH ve tiroglobulin seviye kontrolü ile yapılır.

Daha yüksek riskli hastalar için CT taraması, MRI, FDG-PET veya tüm vücut radyoiyot taraması gibi ek görüntüleme gereklidir.

## 10.Medüller Tiroid Kanseri Tedavisi

Lokal ve bölgesel metastazların rezeksiyonu ile total tiroidektomiyi içeren cerrahi tedavi, MTC tedavisinin temel dayanağıdır. Doğrulanmış MTC'si olan ve ultrasonda preoperatif servikal lenf nodu metastazı kanıtı olmayan hastaların çoğunda, total tiroidektomi sırasında profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Lateral zon nodal metastazı olan hastalara lateral kompartman diseksiyonu, santral boyun diseksiyonu ve total tiroidektomi yapılmalıdır. Serum kalsitonin, karsinoembriyonik antijen ve birlikte var olan hiperparatiroidizm ve feokromositoma için biyokimyasal testler yapılmalıdır. Hastalar seri kalsitonin seviyeleri, boyun ultrasonu ve fizik muayene ile uzun süre izlenmelidir. MTC foliküler orijinli olmadığı için, tedavisinde radyoiyodin ablasyonu veya TSH supresyonunun rolü yoktur (P. W. Rosario, 2019). Dirençli MTC için kinaz inhibitörleri ile sistemik kemoterapinin faydalı olduğu gösterilmiştir. *RET* mutasyonu olan hastalarda *RET*'e özgü kinaz inhibitörleri tercih edilirken, *RET* mutasyonu negatif olan hastalarda aaMKI'ler tercih edilen ilaçlardır.

## 11.Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri teşhisi konan hastalarda *BRAF* V600E mutasyon testi ve evrelemesi yapılır. Rezektabl hastalık cerrahi olarak çıkarılır, ardından *BRAF* V600E mutasyonu olan hastalarda spesifik BRAF kinaz inhibitörleri uygulanır. Diğer hastalar ameliyattan sonra hedefe yönelik radyasyon tedavisi ve sitotoksik kemoterapi alır. Bununla birlikte, hızlı ilerleyen seyri nedeniyle hastalarda ilk tanıda bile uzak metastazlar yaygındır ve trakea veya damar sistemine lokal invazyon meydana gelebilir ve bu da hastalığı rezeke edilemez hale getirebilir. Bu kanserler için %100'e yakın mortalite yaklaşımı ve bu tür yüksek riskli hastalarda palyasyon için konservatif cerrahi yaklaşım düşünülebilir.

## 12.Prognoz

Genel olarak, iyi diferansiye tiroid kanseri, hastaların uzun süre sağkalım gösterdiği en az morbiditeye sahip solid karsinomlardan biridir. Bununla birlikte, PTC'li hastaların küçük bir kısmı ve FTC'li hastaların biraz daha büyük bir kısmı hastalığa bağlı nedenlerden ölmektedir. Diğer solid neoplazmların aksine, bölgesel lenf nodu metastazlarının genel sağ kalım ile güçlü bir korelasyona sahip olmadığı, ancak lokal nüks ile tutarlı bir şekilde ilişkili oldukları tespit edilmiştir(C. I. Lundgren, 2006).

Başvuru anında, hastaların yaklaşık üçte ikisinde tiroide lokalize bir hastalık vardır. Tümörlerin ortlama boyutu 2,0 cm ile 2,5 cm arasındadır (B. CadyR. Rossi, 1988; E. L. MazzaferriS. M. Jhiang, 1994). 1.0 cm'den küçük papiller karsinomlu hastalar minimal veya gizli PTC (papiller mikrokarsinom) varlığı kabul edilir. Kuzey Amerika araştırmalarında, gizli papiller tümörlerin insidansı % 0.5 ile % 14.0 arasında değişmektedir ve daha büyük yaş gruplarında orantılı bir şekilde insidans daha fazladır. Japonya'da, bu tür gizli mikrokarsinomların çoğunluğunun klinik olarak önemli hastalığa yol açması olası değildir(Y. Ito, 2010). Ailesel tiroid karsinomu, boyun ışınlaması öyküsü veya başka bir şekilde sonografik özelliklerle ilgili durumlar dışındaki standart uygulamalarda <10 mm'den küçük olan biyopsi nodüllerini araştırmamak veya biyopsiye tabi tutmamaktır(N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, 2009).

Bölgesel lenf nodu metastazları, PTC'li hastaların %20-90'ında primer tanı anında ve diğer histotiplerde daha az oranda mevcuttur (T. Carling, 2007). Geniş aralık, yalnızca tümörün gerçek patolojik evresine değil, aynı zamanda potansiyel metastazları değerlendirmek için hangi tanı yöntemlerinin kullanıldığına da bağlıdır.

PTC hastalarında lenf nodu metastazı ile ilişkili faktörler arasında tümör boyutu, ekstrakapsüler invazyon ve multifokalite yer alır. Mikro-

metastazlar yaygındır. Bununla birlikte, literatürde tümör evrelemesinde makro ve mikrometastatik hastalık arasında bir ayrım eksikliği vardır, bu da mikro ve makrometastatik yayılımın gerçek insidansının tahminini zorlaştırmaktadır. Kapsamlı preoperatif servikal ultrasonografi, metastaz için hem merkezi hem de lateral lenf düğümlerini değerlendirmede standart bakımdır. Vakaların %20-31'inde servikal adenopatiyi tanımlar(S. Leboulleux, 2007).

Hastaların küçük bir kısmında tanı anında uzak metastatik hematojen hastalık vardır. Yapılan geniş spektrumlu çalışmalarda, PTC hastalarının %1 ila %2'sinde ve FTC hastalarının %2 ila %5'inde tanı anında boyun veya mediasten dışında metastaza rastlanmıştır(E. L. MazzaferriS. M. Jhiang, 1994). Bu bireylerin % 43-90'ı tiroid kanseri nedeniyle öldüğünden, başvuru anında uzak metastazların varlığı kötü prognozun önemli bir göstergesidir(E. L. MazzaferriS. M. Jhiang, 1994).

PTC'li genel popülasyonda %90 ila %95 oranında uzun süreli sağ kalım tespit edilmişken bu oran ve FTC'li hastalar için %70 ila %80 oranındadır. Rekürrens gösteren hasta gruplarının %20'si lenf nodlarında veya tirois bezlerinde lokal servikal nüksleri gösterirken hastaların küçük bir kısmı akciğere, kemiğe ve karaciğere uzak metastazlara sahiptir(E. L. MazzaferriN. Massoll, 2002). Birçok moleküler ve genetik anormallikler tiroid kanseri prognozunun klinik tahmininde kullanımına ek olarak tiroid kanserinde olası prediktif belirteçler olarakta incelenmiştir. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağında yer alan genler tiroid kanseri çalışmalarında oldukça ilgi çekmiştir. Örneğin bazı çalışmalarda *BRAF* genindeki mutasyonların ekstratiroidal yayılma, lenf nodu metastazı, nüks ve mortalite olasılığının arttığına rastlanmıştır(M. R. Galanti, 1997; M. Xing, 2013).

Tiroid kanserinin prognozu, tipine, tümör boyutuna, metastazın yaygınlığına, hastanın yaşına ve rezeksiyona uygunluğuna bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Büyük tümör boyutu, ekstra-tiroidal uzantıların veya metastazların varlığı, ileri yaş veya farklılaşmamış kanser gibi olumsuz tümör türleri gibi kötü prognostik faktörlere rağmen genel olarak, tüm yaş ve ırklardaki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %95'e kadar ulaşmaktadır(S. Y. Park, 2018).

## KAYNAKLAR


Adam, M. A. (2017). Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? *Ann Surg, 265*(2), 402-407.

Adeniran, A. J. (2011). Reflex BRAF testing in thyroid fine-needle aspiration biopsy with equivocal and positive interpretation: a prospective study. *Thyroid, 21*(7), 717-23.

Alexander, E. K. (2012). Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med, 367*(8), 705-15.

American Thyroid Association Guidelines Task, F. (2009). Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid, 19*(6), 565-612.

American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, N. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid, 19*(11), 1167-214.

Amin, M. B. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin, 67*(2), 93-99.

Cady, B.R. Rossi. (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery, 104*(6), 947-53.

Cancer Genome Atlas Research, N. (2014). Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell, 159*(3), 676-90.

Carcangiu, M. L. (1985). Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol, 83*(2), 135-58.

Carling, T. (2007). Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg, 31*(5), 916-23.

Carling, T.R. Udelsman. (2014). Thyroid cancer. *Annu Rev Med, 65*, 125-37.

Chang, T. C. (1989). Anaplastic thyroid carcinoma: review of 24 cases, with emphasis on cytodiagnosis and leukocytosis. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi, 88*(6), 551-6.

Cibas, E. S.S. Z. Ali. (2009). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid, 19*(11), 1159-65.

Collini, P. (2003). Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch, 442*(1), 71-6.

Davies, L. (2010). The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope, 120*(12), 2446-51.

Davies, L.H. G. Welch. (2006). Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA, 295*(18), 2164-7.

Echanique, K. A. (2019). Age-Related Trends of Patients Undergoing Thyroidectomy: Analysis of US Inpatient Data from 2005 to 2013. *Otolaryngol Head Neck Surg, 160*(3), 457-464.

Fagin, J. A. (2004). How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol, 183*(2), 249-56.

Franceschi, S. (1993). The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog, 4*(1), 25-52.

Galanti, M. R. (1997). Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer, 75*(3), 451-6.

Haugen, B. R. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid, 26*(1), 1-133.

Horvath, E. (2017). Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol, 27*(6), 2619-2628.

Hou, P. (2007). Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res, 13*(4), 1161-70.

Ito, Y. (2010). An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg, 34*(1), 28-35.

Kim, S. K. (2011). Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab, 96*(3), 658-64.

Landa, I. (2013). Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab, 98*(9), E1562-6.

Leboulleux, S. (2007). Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab, 92*(9), 3590-4.

Lee, K. (2021). Thyroid Cancer. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Livolsi, V. A.S. L. Asa. (1994). The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid, 4*(2), 233-6.

Lundgren, C. I. (2006). Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer, 106*(3), 524-31.

Malchoff, C. D.D. M. Malchoff. (2006). Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer Control, 13*(2), 106-10.

Mazzaferri, E. L.S. M. Jhiang. (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med, 97*(5), 418-28.

Mazzaferri, E. L.N. Massoll. (2002). Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer, 9*(4), 227-47.

Means, C. (2019). Tumor immune microenvironment characteristics of papillary thyroid carcinoma are associated with histopathological aggressiveness and BRAF mutation status. *Head Neck, 41*(8), 2636-2646.

Nikiforov, Y. E.M. N. Nikiforova. (2011). Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol, 7*(10), 569-80.

Nikiforov, Y. E. (2011). Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab, 96*(11), 3390-7.

Nikiforov, Y. E. (2009). Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab, 94*(6), 2092-8.

Nikiforova, M. N. (2013). Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab, 98*(11), E1852-60.

Noone, A. M. (2017). Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 26*(4), 632-641.

Pacini, F. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol, 154*(6), 787-803.

Pancer, J. (2019). A thyroid gland with over 30 foci of papillary thyroid carcinoma with activating BRAF V600E mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2019*.

Park, S. Y. (2018). Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. *Br J Surg, 105*(9), 1155-1162.

Raman, P.R. J. Koenig. (2014). Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol, 10*(10), 616-23.

Robbins, J.A. B. Schneider. (2000). Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev Endocr Metab Disord, 1*(3), 197-203.

Rosario, P. W. (2019). Risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and minimal extrathyroidal extension not treated with radioiodine. *J Endocrinol Invest, 42*(6), 687-692.

Santarpia, L. (2008). Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab, 93*(1), 278-84.

Siegel, R. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin, 63*(1), 11-30.

Siegel, R. L. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin, 65*(1), 5-29.

Theoharis, C. G. (2009). The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid, 19*(11), 1215-23.

Tuttle, R. M.A. S. Alzahrani. (2019). Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*.

Tuttle, R. M.R. Leboeuf. (2008). Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am, 37*(2), 419-35, ix-x.

Xing, M. (2010). Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol, 321*(1), 86-93.

Xing, M. (2013). Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA, 309*(14), 1493-501.

Yoon, B. H. (2019). Influence of Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *J Bone Metab, 26*(1), 51-60.

Zhu, C. (2009). A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid, 19*(10), 1061-6.

# Bölüm 7

# 2020/2021 YILLARINDA TÜRKİYE'DE COVID-19 PANDEMİSİNDE KULLANILAN ÜRÜNLERİN VE AŞILARIN TOKSİKOLOJİK BAKIŞ AÇISIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

*Onur Kenan ULUTAŞ* [1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, orcid.org/0000-0001-8819-9461, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Yenimahalle 06330, Ankara

Yeni bir koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni bulaşıcı hastalık COVID-19, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilen, endişe verici bir hız ve etkiyle Dünya'ya genelinde yayılmıştır (WHO, 2020b). 1 Aralık 2021 itibariyle, 250 milyondan fazla insan hastalığa yakalanmış ve Dünya çapında 5 milyondan fazla ölüm COVID-19'a bağlanmış durumdadır (WHO, 2021a).

Hastalıkla mücadelede hastalığın bulaşması ve yayılmasının önlenmesi öncelikli iki ana hedef olup, bunlar için su ve sabun, dezenfektanlar ile kişisel hijyenin sağlanması ile toplumsal aşı uygulamaları kullanılan araçlar olarak ön plana çıkmıştır.

## DEZENFEKSİYONDA OLASI METANOL VARLIĞININ TOKSİKOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dünya, COVID-19 pandemisi nedeniyle tıbbi bir krizle karşı karşıya kalmış olup enfeksiyonun yayılmasını kontrol etmek için yeterli el hijyeninin rolü kaçınılmaz hale gelmiştir. Pandemi başladığında SARS-CoV-2'nin bir yüzeyde ne kadar süre aktif kaldığı ve hastalığı başlatabileceği/yayabileceği kesin olarak bilinmemekteyken; benzer tip korona virüsleri ile yapılan önceki çalışmalar, virüsün cam, metal veya plastik gibi sert yüzeylerde 9 güne kadar kalabildiğini göstermekte (Kampf, Todt, Pfaender, & Steinmann, 2020b), Van Doremalen ve arkadaşları SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde 72 saate kadar stabil kaldığını bildirmişlerdir (van Doremalen et al., 2020).

SARS-CoV-2 zarflı bir virüs olduğundan, viral çekirdeği bir lipid tabakasıyla korunmaktadır ve alkol bazlı ürünler virüsün koruyucu lipidini kolayca parçalayabilmektedir (Jansen, 2020). El hijyeni kullanılarak yapılan dekontaminasyon, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların ve hastalar arasında çapraz enfeksiyonun azaltılmasında en önemli ve etkili yöntemlerden biri olarak bilinmekte olup, COVID-19 pandemisi için de etkin bir şekilde uygulanan el hijyeninin hayati bir müdahale olduğu kanıtlanmış ve hastalığın yayılmasını önlemek için kullanılabileceği belirtilmiştir (Hillier, 2020). Hastalık ilerledikçe, durumun ilk anlarından itibaren WHO ve ayrıca ulusal sağlık yetkilileri, enfekte olma şansını azaltmak veya COVID-19'un yayılmasını azaltmak için elleri alkol bazlı el dezenfektanı ile iyice temizlemek veya sabun ve su ile yıkamak gibi düzenli ve basit önlemler almak konusunda kamuoyuna bilgi vermişlerdir (WHO, 2021c). Kolonya çok popüler olduğundan ve alkol bazlı kozmetik ürün ve el dezenfektanı olarak kullanıldığı bilinip Türkiye pazarında ve Türk evlerinde zaten yaygın olarak bulunduğundan (TOBB, 2017), Türkiye bu basit koruma eylemine tamamen hazır olarak hızlıca adapte olmuştur.

Hayatta kalma süreleri yüzey türlerine göre değiştiğinden, en iyi dezenfektan uygulamalarına yönelik yönergeler, özellikle hastaneler, mar-

ketler ve diğer konumlardan daha yüksek yoğunluk ve risk oranıyla karşı karşıya olan ürün satış/toplama/dağıtım merkezleri gibi temel çalışma yerleri için hayati önem taşımaktadır. El hijyeni, hastalık bulaşmasını önlemede yaygın olarak kabul edilen bir ilke olup, uygun el hijyeninin bulaşıcı hastalıkların yayılmasını %24-31 oranında azaltma olasılığı olduğu bildirilmektedir (Huang, Stewardson, & Grayson, 2014; Kantor, 2020). Alkol bazlı el dezenfektanları, proteinleri denatüre etmek ve pıhtılaştırmak, hücresel metabolizmayı bozmak ve viral partikülün parçalanmasını sağlamak için viral membrana nüfuz ederek çalışmaktadırlar (Kampf, Todt, Pfaender, & Steinmann, 2020a). 2017 yılında yapılan bir çalışma, alkol bazlı el dezenfektanlarının SARS-CoV dahil olmak üzere çeşitli viral patojenlere karşı virüsidal aktivitesini değerlendirmiş olup, önceki 2002 SARS-CoV salgını sırasında etanol bazlı ve izopropil alkol bazlı el dezenfektanlarının etkili dezenfektanlar olduğunu belirlemiştir (Siddharta et al., 2017).

Etanolün çeşitli zarflı virüslere karşı etkili olduğu gösterilmiş olup, %42.6 (a/a) konsantrasyonundan başlayarak 30 saniye içinde SARS koronavirüsü, MERS koronavirüsüne karşı da etkili olduğu listelenmiştir (Kampf, 2018). Bu bilgiler ışığında el dezenfektanlarının enfeksiyon önleme önlemlerinin ön saflarında yer almaya devam edeceği ve seyreltik etanol (%70-90) bazındaki kolonyanın "yeni normal" için harika bir araç olarak hizmet vermeye devam edeceği kolayca tahmin edilebilir. Bir el dezenfektanının ve kolonyanın etkinliğini belirlemede en önemli faktör gerçekten de alkol içeriği olup, Türk Kozmetik Ürünler Yönetmeliğine göre kolonyalar %60 (h/h) alkol içermeli, limon kolonyaları ise %70 (h/h) üzerinde değerleri sahip olmalı, belirtilen alkol değerleri de kesinlikle etil alkol olmalıdır (SağlıkBakanlığı, 1994).

Ellerin ve tüm yüzeylerin, hatta alışveriş poşetlerinin, ambalajlı eşyalar vb. gibi dokunulabilen yüzeylerinin düzenli olarak dezenfektanlarla temizlenmesi de COVID-19'dan korunmak için yeni normal olurken, kolonya da bu amaç için en kullanışlı araçlardan biri olarak 2020/2021 yıllarında kabul görmüştür. Yalnız temizleme sırasında yüzey alanı geniş olduğunda daha fazla kolonya kullanılması gerekebilir, buharlaşma ve maruz kalma miktarının da artacağı orrtadadır. Bilinmeyen alkollere ve hatta metanol gibi toksik alkollere maruz kalma, endişe verici önemli bir sorun olabileceği ihtimalini düşündürmeye başlamıştır. Piyasadaki yüksek talep ile çoğu etkin bir şekilde düzenlenemeyebileceğinden, düşük miktarda veya bilinmeyen alkol içeriği içerebilen standart altı ürünler piyasada bulunabilir.

Standart altı veya daha doğru isimlendirme ile sahte alkol bazlı el dezenfektanlarının iki temel türü vardır:

1) metanol gibi listelenmemiş başka alkol içeriği içeren dezenfektanlar;

2) alkol içeriği %60'ın altında olan dezenfektanlar.

Tipik olarak listelenmemiş alkol metanol olarak ortaya çıkmaktadır. El dezenfektanlarında oldukça zehirli olduğu için ve cilde, akciğerlere veya ağza maruz kaldığında ciddi reaksiyonlara neden olabildiği için kullanılmamalıdır (England, 2015). Metanole maruz kalma, sistemik toksisiteye ve bazı durumlarda kasıtlı, kasıtsız veya mesleki veya mesleki olmayan maruziyetlerle ölüme neden olabilir (Choi et al., 2017; Ghannoum, Hoffman, Mowry, & Lavergne, 2014; Paasma, Hovda, Tikkerberi, & Jacobsen, 2007; Rostrup et al., 2016; Thanacoody et al., 2016; Zakharov et al., 2014). Maddenin yüksek içsel toksisitesi, hazır bulunabilirliği ve yaygın kullanımı, el dezenfektanlarında bildirilmemiş metanolden zehirlenmeyi önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (Law et al., 2014). Akut zehirlenmede, tipik olarak maruziyetten 12-24 saat sonra metanolün ana toksisitesi, metabolit formik asidinin toksik düzeylerde birikmesiyle kendini göstermektedir (McMartin, Jacobsen, & Hovda, 2016). Şiddetli metabolik asidoz, bulantı, kusma, baş ağrısı, yarı koma ve oküler toksisite görülebilmektedir (England, 2015). Zamanında antidotal tedavi verilmedikçe, önemli maruziyetlerle koma, nöbetler, ölüm, kalıcı körlük ve merkezi sinir sisteminde kalıcı hasar bildirilmiştir (Choi et al., 2017). Mesleki maruziyetlerde işçilerle subakut zehirlenme için inhalasyon ve cilt maruziyetleri de rapor edilmiştir (Ryu et al., 2016). Kronik toksisite hakkında çok az veri varken, işçilerde metanole kronik inhalasyon maruziyeti ile göz tahrişi ve baş ağrısı raporlanmıştır (England, 2015). El dezenfektanlarının asla yutulmaması gerektiği ve alkol bazlı el dezenfektanlarının sadece harici kullanım için olduğu ürün etiketlerinde açıkça belirtilmelidir. Bununla birlikte, yetişkinler, ergenler ve hatta çocuklar için kasıtsız yutma vakaları bildirildiği görülmektedir (Forrester, 2015; Gormley et al., 2012; Santos et al., 2017). Aslında, yasadışı olarak üretilen ve ayrıca içecek dışı alkollerin tüketimi dünyanın birçok yerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur (Lachenmeier, Rehm, & Gmel, 2007; Rehm et al., 2014). Ağız yoluyla alındığında, eğer izopropil alkol veya etanol yerine kullanılırsa, el ovucudaki metanol çok daha fazla ölüm ve morbiditeye neden olacaktır. Metanolün öldürücü dozu daha düşük olup zehirlenme, destekleyici tedavi ve yoğun bakıma ek olarak sıklıkla antidotal tedavi (fomepizol veya etanol) gerektirir (McMartin et al., 2016; Zakharov et al., 2014).

İkincisi, %60'tan az alkol içeren bir el dezenfektanı, mikrop öldürücü olarak etkisiz olabilir ve kullanıcılara biyosidal etki sunamayarak halkı COVID-19'a yakalanma ve yayılmaya karşı savunmasız bırakabilir.

Standart altı, ucuz fiyatlı ve aceleye getirilmiş üretim sahte ve/veya hatalı yapıdaki alkol bazlı dezenfektanların güvenliği, olası etkisizlik veya potansiyel toksisite nedeniyle tüketici sağlığını tehlikeye atabilmektedir. Çok düşük konsantrasyona sahip olduğu ve ayrıca metanol gibi toksik bi-

leşenlere sahip olan bu tarz ürünler dünya çapında bir sorun olup, 2020 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), "Kullanmayın / Do Not Use" listesinde en az 14 el dezenfektanı ilan etmiş ve halihazırda piyasaya sürülen ürünleri geri çağırdı bilinmektedir (Neal, 2020).

Önemli bir sağlık sorunu olan etanole göre daha ucuz olduğu için alkol üretiminde etanol yerine metanol kullanılabilinmektedir (Zakharov et al., 2014). Ek olarak, inhalasyon, yutma veya deri temasından sonra metanol iyi emilmekte olup ve formaldehite, ardından formik aside metabolize edilirken bu metabolik ürünler gecikmiş başlangıçlı asidoz, görme bozukluğu oluşturabilmekte ve hatta maruziyetler ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Registry, 1993).

İntihar veya kazara yutulma nedeniyle metanol zehirlenmesine dair birçok rapor ve hatta transdermal absorpsiyon raporları vardır (Uca, Kozak, & Altas, 2015). Kalkan ve arkadaşlarının çalışması, 1993'ten 2002'ye kadar İzmir, Türkiye'deki İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi'ne bildirilen akut metanol maruziyetlerinin profilini tanımlamış olup, metanol zehirlenmelerinin/toksisitelerinin esas olarak %72'lik kısmının kolonyalardan kaynaklandığını belirtmişler ve "Türkiye'de ucuz "eu de kolonya" üretmek için metanolün ciddi zehirlenme ve ölümlerin başlıca nedeni olduğu" sonucuna varmışlardır (Kalkan et al., 2003).

Bu durumun pandemi döneminde ne kadar büyük bir sorun teşkil ettiğini saptamak için, Türkiye pazarındaki çeşitli günlük süpermarket mağazalarından ve eczanelerden satın alınan farklı tür ve fiyat aralığındaki el dezenfektanı ve kolonya örneklerinin değerlendirdirmek ve tüketici güvenliğini ve toksikolojik olarak maruz kaldıkları riski kontrol etmek adına yapılmış ve yayımlanmış çalışmalarımız bulunmakta olup, bu çalışmalarımızda tüm kolonya örnekleri alkol içeriğini ayırt etmek için analiz edilmiş ancak test edilen tüm kolonyaların etanol bazlı olduğu, test edilen el dezenfektanlarından 3 tanesinin metanol içeriğinin tüketiciyi tehdit edebilecek düzeyde metanol içerdiği de görülmüştür (Berkkan, 2020, 2021).

WHO ve Türk Eczacılar Birliği, aktif bileşen olarak etanol içeren el dezenfektan formülasyonlarının hazırlanmasını önermekte olup, etanolün nihai konsantrasyonlarını %73,48 (a/a) veya %80,0 (h/h) üretecek şekilde formüle edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (TEB, 2015, 2020; WHO, 2020a). Kampf, etanolün, benzer SARS koronavirüsü, MERS koronavirüsü de dahil olmak üzere minimum %42.6 (a/a) konsantrasyonuyla çeşitli zarflı virüslere karşı etkili olduğunu çalışmalarında göstermiştir (Kampf, 2018). Türkiye pazarındaki çeşitli günlük süpermarket mağazalarından ve eczanelerden satın alınan farklı tür ve fiyat aralığındaki el dezenfektanı ve kolonya örneklerinin değerlendirdirmek ve tüketici güvenliğini ve toksikolojik olarak maruz kaldıkları riski kontrol etmek adına yapılmış ve

yayımlanmış çalışmalarımız, test edilen kolonyalardan sadece birinin bu etkili konsantrasyonun altında olduğunu, ancak test edilen 30 el dezenfektanı örneğinden 10'unun alkol içeriğinin %50'den düşük olduğunu gösterirken diğer tüm numuneler %43'ün üzerinde (a/a) etanol içeriğine sahip olduğu ve hastalığın yayılmasını kontrol etmeye yardımcı olmak için yeni koronavirüse karşı etkili olmaları beklenebileceği ama çoğu klinik durumda rutin bir el antisepsisi olması beklenmemesi gerektiğini de ortaya koymuştur (Berkkan, 2020, 2021).

## TÜRKİYE'DE PANDEMİ DÖNEMİNDE KULLANILAN AŞILAR HAKKINDA YAYIMLANMIŞ BİLGİLERİNİN TOKSİKOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirme, 2020 ve 2021'in en önemli zaman baskısı altındaki bilimsel zorluklarından biri olarak ortaya çıkmıştır. SARSCoV-2 için aşı geliştirmenin normalde klinik öncesi aşamalardan piyasaya sürülmesinin 10 yıldan fazla süreceği bilinmesine rağmen, 280'den fazla aşı projesi benzeri görülmemiş bir hızla geliştirme aşamasındadır ve zaman çizelgesi 12 - 18 ay olarak belirlenmiştir (WHO, 2021b). Bazı adaylar bu rekor hızda klinik öncesi ve erken klinik aşamalarda ilerlemeyi başarmışlar ve acil kullanım onayı alarak dünya genelinde kitleler ile kullanılmaya başlanmışlardır.

Farmasötiklerin geliştirilmesinde olduğu gibi, aşı geliştirme de klinik öncesi değerlendirme ve üç farklı klinik aşamadan geçer (Offit, 2018):

Faz I aşaması – Aşı güvenliğini test etmek için tasarlanmıştır, ancak immünojenisite de ölçülür; doz aralıklı çalışmalar da sıklıkla dahil edilir.

Faz II aşaması – Daha fazla sayıda katılımcıda güvenlik profilini ve bağışıklık tepkisi değerlendirmesini genişletilir.

Faz III aşaması – Önceden tanımlanmış bir son noktayı, genellikle laboratuvar tarafından doğrulanmış hastalığı önlemedeki etkinliği belirlemek için tasarlanmıştır. Yüzde olarak aşı etkinliği, aşı alanlar ile kontrol ürünü alanlar arasındaki hastalık insidansındaki azalmadır ve aşağıdaki formülle hesaplanır: ((aşısızdaki hastalık oranı - aşılıdaki hastalık oranı)/ aşısızdaki hastalık oranı ) x 100.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemek için çeşitli aşılar farklı ülkelerde kullanıma sunulurken, Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının da 12-17 yaş arası, son zamanlarda 5 yaş üstü çocuklar ve ergenlerde kullanılmasına izin verilmiştir (FDA, 2021a, 2021b, 2021d).

2020 yılında uluslararası literatürden Advers İlaç Reaksiyonları (ADR) vaka raporları incelendiğinde, yayınlanmış advers vaka raporları konusunda ABD'nin raporlamada başı çektiği görülmektedir (FDA,

2021e). ABD raporları 5000'den fazla olmakla birlikte, AB'nin tüm birlik ülkeleri için ortak bir raporlama sistemi vardır ve rapor edilen 100.000'den fazla tıbbi ürün ve aktif madde kodlanmış ve halihazırda binlerce potansiyel sinyal analiz edilmiş ve kayıt altına alınmıştır (EMEA, 2021a). Bildirilen bu şüpheli yan etkilere ilişkin bilgiler, aşılamanın veya etkin maddenin gözlemlenen etkiye neden olduğu veya kullanımının güvenli olmadığı şeklinde yorumlanmamalı, ancak bir ilacın veya etkin maddenin tüm yetkililer tarafından güvenilirliğini gözden geçirmek için hem ciddi hem de şeffaf bir yol sunulması şeklinde yorumlanmalıdır. Ayrıca Nisan 2020'den itibaren, COVID-19 ile ilgili güvenlik raporlarının görselleştirilmesini ve taranmasını kolaylaştırmak için COVID-19 ile ilgili ADR raporlarının özel olarak izlenmesi için yeni araçlar da web sitelerinde sunulmaktadır.

Farklı ülkelerin farklı aşı marka malzemeleri olması, hatta ilk aşı uygulamalarının yapılması için özel tahsis öncelikli kişi/meslekler de belirlenmiş olması, güvenlik endişelerinin ve sinyallerinin bildirilmesi için belirli bir grubun o anda aşılanmaya başladıktan hemen sonra erişilebilir hale getirmektedir. Şimdiye kadar, çocuklar da dahil olmak üzere genel olarak Pfizer-BionTech aşısının ikinci dozunu takiben yorgunluk, baş ağrısı, titreme ve miyalji reaksiyonları yaygın olarak bildirilirken, bu olumsuz etkilerin günlük aktivitelerden kaçınmaya yol açmadığı ve aşılamadan sonraki ilk iki gün ile sınırlı olduğu bildirilmektedir (Frenck et al., 2021).

Yapılan çalışmalar ve süre gelen aşı uygulamalarından elde edilen bilgiler ışığında beklenen yan etkiler bulunmakta olup, bu yan etkilerin kontrolü veya aşının kimde uygulanıp uygulanmaması gerektiğine karşı belirtilen kontraendikasyonlar için yayımlanmış bilgiler aşağıda derlenmiştir.

**Olası, görülmesi beklenecek lokal ve sistemik reaksiyonlar**

Aşı uygulanan kişilerde beklenen basit yan etkiler çıkmakta olup, enjeksiyon bölgesinde ağrı, ipsilateral aksiller lenf nodu büyümesi, ateş, yorgunluk ve baş ağrısı dahil olmak üzere lokal ve sistemik reaksiyonlardır. Bu yan etkiler ile karşılaşılabileceği konusu aşı uygulaması öncesinde kişilerle de paylaşılmaktadır (Chapin-Bardales, Gee, & Myers, 2021). Bu reaksiyonlar gelişirse analjezikler veya antipiretikler (örn., nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar veya parasetamol) alınabilse de, aşıya karşı konakçı immün yanıtı üzerindeki belirsiz etkisi nedeniyle bu tür ilaçların aşı alınmasından önce profilaktik kullanımı önerilmemektedir. Yine de yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, profilaktik parasetamol ile daha düşük bir antikor yanıtı olduğunu gösteriyor olsa da, çalışmalarda aşılara verilen antikor yanıtları koruyucu aralıkta kaldığı bildirilmiştir (Doedée et al., 2014; Prymula et al., 2009). Reye sendromu riski nedeniyle 18 yaş altı bireylere aspirin önerilmemektedir.

Özellikle ergenler ve genç yetişkinler arasında diğer enjekte edilebilir aşıların alınmasını takiben senkop bildirildiği bilinmektedir (CDC, 2008). Bu nedenle COVID-19 aşılarının uygulanmasından takiben 15 ila 30 dakika boyunca izleme önerilmekte olup, olası bir senkopla ilişkili yaralanma riskini azaltmaya yardımcı olabilecek bir güvenlik önlemidir.

**Olası kontrendikasyonlar ve önlemler**

COVID-19 aşısının tek kontrendikasyonu, COVID-19 aşılarına veya bileşenlerine karşı alerjik reaksiyonlardır (CDC, 2021b). Diğer tüm aşı ve ilaçların hasta bilgilendirme formlarında da benzer şekilde yer aldığı şekilde, önceki bir COVID-19 aşı dozuna veya aşının bir bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi) ile aşının bir bileşenine karşı bilinen (tanı konan) alerji olması durumunda aşı uygulamasının kontreendike olduğu bilgisi verilmektedir. Önlem olarak, aşırı alerjik kişiler, başka aşı ve tedavi uygulamalarına aşırı alerjik reaksiyon göstermiş kişilerin, bu tür reaksiyonları olan hastaların acil tıbbi karşılık verebilecek sağlık kuruluşlarında genellikle bir COVID-19 aşısı alabileceği, ancak aşılama sonrası normalden daha uzun süre izlenmesi gerektiği ifade edilerek aşı uygulamaları gerçekleştirildiği bilinmektedir.

Bu kitap bölümünün yazıldığı sırada Türkiye'de 2 adet aşı genel halka uygulanmak üzere izin almış ve uygulanmakta olup, Bu iki aşı hakkında yayımlanmış bilgiler derlenerek aşağıda paylaşılmıştır.

**BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı)**

Lokal ve sistemik yan etkiler, özellikle ikinci dozdan sonra nispeten yaygındır; çoğu hafif veya orta şiddettedir (yani, günlük aktiviteleri engellemez) ve aşılamadan sonraki ilk iki günle sınırlı olduğu görülmektedir (Chapin-Bardales et al., 2021; Gee et al., 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde 16 yaş üstü aşı uygulanmış ve aşı sonrası anketlere yanıt veren 1,6 milyon kişi arasında, her dozdan sonra yaklaşık yüzde 65 oranında bir enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (esas olarak ağrı, aynı zamanda kızarıklık, şişlik ve pruritus) bildirilmiştir. Yorgunluk, baş ağrısı ve miyaljiler ilk dozdan sonra yüzde 29, 25 ve 17'de, ikinci dozdan sonra ise yüzde 48, 40 ve 37'de bildirildiği raporlanmıştır. İkinci dozdan sonra, ateş, titreme ve eklem ağrısı yaklaşık % 20 oranında meydana geldiği ve bu reaksiyonlar en sık aşılamayı takip eden gün ortaya çıktığı, sırasıyla % 66, 65, 42 ve 32'de yorgunluk, baş ağrısı, titreme ve miyaljinin ikinci dozu takiben 12 ila 15 yaş arası ergenler arasında da yaygın görüldüğü bilgisi raporlarda yer almakta; 5 ila 11 yaş arası çocuklar arasında sistemik reaksiyonlar biraz daha düşük oranlarda rapor edildi ve daha hafif görüldüğü bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda tanım olmamakla birlikte, miyokardit ve perikardit, BNT162b2'nin alınmasından sonra erkek ergenlerde ve genç erişkinlerde beklenenden daha sık bildirilmiştir (FDA, 2021c; Frenck et

al., 2021).

Bildirilen alerjik reaksiyonlar arasında pruritus, döküntü, boğazda çizik hisleri ve hafif solunum semptomları olmaktadır. Aşılamadan sonra anafilaksi, 1 milyon doz başına yaklaşık 5 olay oranında bildirilmiştir. Anafilaksi vakalarının % 80'i alerjik reaksiyon öyküsü olan bireylerde gerçekleştiği bildirilmiş olup, bu reaksiyonların % 90'ının 30 dakika içinde meydana geldiği rapor edilmiştir (CDC, 2021a; Shimabukuro, 2021a).

Diğer önemli olumsuz olaylar BNT162b2 aşısı uygulanması ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmediği bildirilmektedir. Faz III denemesinde nadir görülen Bell paralizi vakaları kaydedilmiş olsa da, bu oran genel popülasyonda bulunan arka plan oranlarını aşmamakta ve aşı sonrası izleme, aşılama ve Bell paralizi arasında bir ilişki tespit etmemektedir (FDA, 2020; Klein et al., 2021). Diğer aşılarda ortaya çıkan trombositopeni ile serebral venöz sinüs trombozu için de Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 100 milyon doz BNT162b2 uygulandıktan sonra hakkında hiçbir rapor olmadığı görülmektedir (Shimabukuro, 2021b). İsrail'de yapılan büyük bir kohort çalışmasında, BNT162b2 aşısı en güçlü şekilde miyokardit, lenfadenopati, apandisit ve herpes zoster ile ilişkili olabileceği yönünde bilgi verdiği yayımlanmıştır (Barda et al., 2021). Özellikle erkek ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülen miyokardit ve perikardit, BNT162b2 (Biontech) gibi mRNA aşılarının alınmasından sonra beklenenden daha sık bildirilmekle birlikte, miyokardit ve perikardit vakalarının seyrekliği ve hafif doğası göz önüne alındığında, mRNA aşısının yararlarının oluşan riskten büyük ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir (EMEA, 2021b; Gargano et al., 2021).

**CoronaVac (Sinovac)**

Çin'de geliştirilen inaktive COVID-19 aşısı Sinovac, alüminyum hidroksit adjuvana sahiptir olup, Faz I/II randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, aşı üç yaş ve üstü sağlıklı bireylerde güvenli ve immünojenik olarak ortaya çıktığı raporlanmıştır (Han et al., 2021; Zhang et al., 2021). Ülkemizde, daha önceden SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulgusu bulunmayan 10.000 katılımcı ile gerçekleştirilen faz III denemesi sonuçlarına göre, tam aşılamadan 14 gün sonra başlayan aşı etkinliği yüzde 83,5 (%95 CI 65.4–92.1) olarak bildirilmiştir (Tanriover et al., 2021). Şili'de 10 milyondan fazla kişiyi kapsayan gözlemsel bir çalışmada, tahmini aşı etkinliği COVID-19'u önlemek için yüzde 70 ve hastaneye kabulü veya ölümü önlemek için yüzde 86 ila 88 olduğu, Brezilya'da yapılan ilerleyen dönemdeki bir çalışmada ise, yaygın Gama varyantına karşın, 70 yaşından büyük yetişkinler arasında aşı etkinliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (COVID-19, hastaneye yatış ve ölüme karşı sırasıyla 47, 56 ve yüzde 61 olarak bildirilmiştir (Jara et al., 2021; Ranzani et al., 2021).

Sinovac'ın yan etkileri için ülkemizde bir kesit çalışması da gerçekleştirilmiştir. Şubat 2021'de, merkezi olarak aşılanan Türk sağlık çalışanları arasında aşılamadan sonra dört hafta içinde meydana gelen lokal ve sistemik yan etkilerin incelendiği çalışmada, 780 sağlık çalışanın %62,5'i en az bir yan etki yaşandığı, enjeksiyon bölgesi ağrısı (%41,5) yorgunluk (%23,6), baş ağrısı (%18,7), kas ağrısı (%11,2) ve eklem ağrısı (%5,9) yaygın sistemik yan etkiler arasında tanımlanmış olup genel olarak sonuçlar faz çalışması sonuçları ile benzerlik içerisinde olduğu bildirilmiştir (Riad et al., 2021).

**Aşı Güvenlik ve Takip Sistemleri**

Aşı güvenliğinin yeterince değerlendirilmesi bağışıklama programlarının başarısı için kritik öneme sahiptir. Aşı güvenliğini izlemek için mevcut kapsamlı sistemler mevcut olmasına rağmen, COVID-19 aşı programının kullanıma sunulması için geliştirilmektedir. Aşı kullanımı ile nedensel olarak ilişkili nadir advers olayların belirlenmesi ve potansiyel aşı kontrendikasyonlarını bilgilendirmek için insidans ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi özellikle önemlidir.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı bünyesinde, Türkiye genelinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından sevk ve idaresi gerçekleştirilen soğuk zincire tabi ürünlerin (aşı ve antiserumların) tüm noktalarda saklandıkları depo ve dolaplardaki ve nakledildikleri araçlardaki sıcaklık takibinin gerçek zamanlı olarak kesintisiz ve düzenli bir şekilde yapılması, gerekli bilgilerin kayıt altına alınması, raporlanması, ilgili merkezlerden izlenmesi ve gerekli durumlarda ilgililere uygun yöntemlerle uyarı yapılması amacıyla dizayn edilmiş ve aktif olarak kullanılan Aşı Takip Sistemi (ATS) mevcut olup, Sağlık Bakanlığı sitesindeki bilgilendirmeye göre ülke bazında sıcaklık, miat ve stok takibi yapan dünyadaki ilk ve tek sistem olarak ön plana çıkmaktadır (SağlıkBakanlığı, 2021b). Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) İzleme Sistemi; 2003 yılından bu yana yürürlükte olan Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) kapsamındaki aşı uygulamaları ve diğer aşı uygulamaları sonrasında görülen istenmeyen etkilerin bildiriminin yapıldığı sistem olarak ön plana çıkmaktadır. Sağlık Bakanlığının web sitesinde yer alan bilgilere göre aşılama çalışmalarında görev alan sağlık personeli ile kamu ve özel sağlık kuruluşlarında çalışan sağlık personeli bildirim yapmakta olduğu, ayrıca COVID-19 aşılarına özel olmak üzere vatandaşlar tarafından da doğrudan Hayat Eve Sığar (HES) uygulaması üzerinden sisteme bildirim yapılabilmekte olduğu ve yapılan bildirimlerle olgular düzenli olarak izlenmekte, analiz edilmekte, yorumlanmakta olduğu bildirilmektedir (SağlıkBakanlığı, 2021a).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, lisans sonrası ortamda güvenliği değerlendirmek için çeşitli sistemler bulunmaktadır. Bunlar arasında aşı uy-

gulayıcı sağlık personeli ve aşı olan bireylerin olumsuz olayları bildirdiği pasif bir gözetim sistemi olan Aşı Advers Olay Raporlama Sistemi (VAERS) ile Aşı Güvenliği Veriağı (VSD), aşıların güvenliğini aktif olarak izlemek ve nadir ve ciddi aşı sonrası olumsuz olaylar hakkında çalışmalar yürütmek için kurulmuş bir aşı güvenliği uzmanı ağı tarafından takip edilmektedir (CDC, 2021c; Lee, Romero, & Bell, 2020).

**Sonuç**

Aşı ile önlenebilir hastalıkların çoğu kişiden kişiye bulaştığı için, etkili aşılama sadece alıcıyı korumakla kalmaz, aynı zamanda başka bir bulaşma kaynağını önleyerek aşılanamayan veya yeterli yanıt vermeyen başkalarını da dolaylı olarak korur. Bu nedenle, bireyin aşıdan yaralanması toplumsal bir görev olarak ortaya çıkmaktadır. Dünya çapında yeni yaş gruplarının aşılanmaya başlaması ve ayrıca bazı grupların vurulması için bir güçlendirici dozun başlamasıyla birlikte, daha fazla ve yeni sonuçlar beklenmektedir. Kısa bir süre içinde, ancak büyük bir şeffaflık ve raporlama ile, yıllar içinde teşvik edilecek yeni aşı türlerinin çıkacağı da öngörmelidir. Her değişiklik, yeni uygulama hatta yeni aşı, yeni güvenlik ve etkinlik değerlendirmelerini beraberinde getirecek, tüm elde edilecek veriler ile ortaya çıkacak yeni raporlar aşı kampanyalarına ve salgına karşı büyük savaşa öncülük edecek olsa da, hala en önemli sorun ve aynı zamanda savaş alanı belki de insanların düzgün bir şekilde aşılanmasını durduran yalan haberlere karşı olduğu görülmektedir.

## Kaynakça

Barda, N., Dagan, N., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E., Waxman, J., Ohana, R., . . . Balicer, R. D. (2021). Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med, 385*(12), 1078-1090. doi:10.1056/NEJMoa2110475

Berkkan, A., Ulutaş, O.K. (2020). Evaluation of Alcohol Content of Cologne Products in the Turkish Market Amid the COVID-19 Pandemic. *Gazi Medical Journal, 31*(3A), 513-517. doi:10.12996/gmj.2020.121

Berkkan, A., Ulutaş, O.K. (2021). ANALYTICAL PERFORMANCE AND VALIDATION OF HEAD SPACE – GAS CHROMATOGRAPHY – FLAME IONIZATION DETECTOR (HS-GC-FID) METHOD FOR ALCOHOL CONTENT AND EVALUATION OF EFFICIENCY AND POSSIBLE TOXICITY OF HAND SANITIZERS AT THE TIME OF PANDEMIC. *Revue Roumaine de Chimie, 66*(6), 547-556. doi:10.33224/rrch.2021.66.6.07

CDC. (2008). Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 57*(17), 457-460.

CDC. (2021a). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 70*(2), 46-51. doi:10.15585/mmwr.mm7002e1

CDC. (2021b). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Retrieved from https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html

CDC. (2021c). Vaccine Safety Datalink (VSD). Retrieved from https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html

Chapin-Bardales, J., Gee, J., & Myers, T. (2021). Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA, 325*(21), 2201-2202. doi:10.1001/jama.2021.5374

Choi, J. H., Lee, S. K., Gil, Y. E., Ryu, J., Jung-Choi, K., Kim, H., . . . Yun, J. Y. (2017). Neurological Complications Resulting from Non-Oral Occupational Methanol Poisoning. *J Korean Med Sci, 32*(2), 371-376. doi:10.3346/jkms.2017.32.2.371

Doedée, A. M., Boland, G. J., Pennings, J. L., de Klerk, A., Berbers, G. A., van der Klis, F. R., . . . Janssen, R. (2014). Effects of prophylactic and therapeutic paracetamol treatment during vaccination on hepatitis B antibody levels in adults: two open-label, randomized controlled trials. *PLoS One, 9*(6), e98175. doi:10.1371/journal.pone.0098175

EMEA. (2021a). Annual Report on Eudra Vigilance for the European Parliament, the Council and the Commission (2021). Retrieved from https://

www.ema.europa.eu/en/documents/report/2020-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf

EMEA. (2021b). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021

England, P. H. (2015). *Compendium of Chemical Hazards: Methanol*. England: Crown.

FDA. (2020). FDA Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. December 10, 2020. Retrieved from https://www.fda.gov/media/144245/download

FDA. (2021a). Emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Retrieved from https://www.fda.gov/media/146304/download

FDA. (2021b). Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Factsheet

for healthcare providers administering vaccine. Retrieved from https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

FDA. (2021c). EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) FOR 5 THROUGH 11 YEARS OF AGE. Retrieved from https://www.fda.gov/media/153714/download

FDA. (2021d). Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine. Retrieved from https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine#additional

FDA. (2021e). FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Retrieved from https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard

Forrester, M. B. (2015). Characteristics of hand sanitizer ingestions by adolescents reported to poison centers. *Int J Adolesc Med Health, 27*(1), 69-72. doi:10.1515/ijamh-2014-0014

Frenck, R. W., Jr., Klein, N. P., Kitchin, N., Gurtman, A., Absalon, J., Lockhart, S., . . . Gruber, W. C. (2021). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med, 385*(3), 239-250. doi:10.1056/NEJMoa2107456

Gargano, J. W., Wallace, M., Hadler, S. C., Langley, G., Su, J. R., Oster, M. E., . . . Oliver, S. E. (2021). Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 70*(27), 977-982. doi:10.15585/mmwr.mm7027e2

Gee, J., Marquez, P., Su, J., Calvert, G. M., Liu, R., Myers, T., . . . Shimabukuro, T. (2021). First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring - United States, December 14, 2020-January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 70*(8), 283-288. doi:10.15585/mmwr.mm7008e3

Ghannoum, M., Hoffman, R. S., Mowry, J. B., & Lavergne, V. (2014). Trends in toxic alcohol exposures in the United States from 2000 to 2013: a focus on the use of antidotes and extracorporeal treatments. *Semin Dial, 27*(4), 395-401. doi:10.1111/sdi.12237

Gormley, N. J., Bronstein, A. C., Rasimas, J. J., Pao, M., Wratney, A. T., Sun, J., . . . Suffredini, A. F. (2012). The rising incidence of intentional ingestion of ethanol-containing hand sanitizers. *Crit Care Med, 40*(1), 290-294. doi:10.1097/CCM.0b013e31822f09c0

Han, B., Song, Y., Li, C., Yang, W., Ma, Q., Jiang, Z., . . . Gao, Q. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis, 21*(12), 1645-1653. doi:10.1016/s1473-3099(21)00319-4

Hillier, M. D. (2020). Using effective hand hygiene practice to prevent and control infection. *Nurs Stand, 35*(5), 45-50. doi:10.7748/ns.2020.e11552

Huang, G. K., Stewardson, A. J., & Grayson, M. L. (2014). Back to basics: hand hygiene and isolation. *Curr Opin Infect Dis, 27*(4), 379-389. doi:10.1097/qco.0000000000000080

Jansen, K. (2020). How we know disinfectants should kill the COVID-19 coronavirus. *C&EN Global Enterprise, 98*(11), 7-7. doi:10.1021/cen-09811-scicon2

Jara, A., Undurraga, E. A., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., Jara, G., . . . Araos, R. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med, 385*(10), 875-884. doi:10.1056/NEJMoa2107715

Kalkan, S., Cevik, A. A., Cavdar, C., Aygoren, O., Akgun, A., Ergun, N., & Tuncok, Y. (2003). Acute methanol poisonings reported to the Drug and Poison Information Center in Izmir, Turkey. *Veterinary and human toxicology, 45*(6), 334-337. Retrieved from http://europepmc.org/abstract/MED/14640491

Kampf, G. (2018). Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. *Journal of Hospital Infection, 98*(4), 331-338. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.025

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020a). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect, 104*(3), 246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020b). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection, 104*(3), 246-251. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022

Kantor, J. (2020). Behavioral considerations and impact on personal protective equipment use: Early lessons from the coronavirus (COVID-19) pandemic. *J Am Acad Dermatol, 82*(5), 1087-1088. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.013

Klein, N. P., Lewis, N., Goddard, K., Fireman, B., Zerbo, O., Hanson, K. E., . . . Weintraub, E. S. (2021). Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA, 326*(14), 1390-1399. doi:10.1001/jama.2021.15072

Lachenmeier, D. W., Rehm, J., & Gmel, G. (2007). Surrogate alcohol: what do we know and where do we go? *Alcohol Clin Exp Res, 31*(10), 1613-1624. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00474.x

Law, R. K., Sheikh, S., Bronstein, A., Thomas, R., Spiller, H. A., & Schier, J. G. (2014). Incidents of potential public health significance identified using national surveillance of US poison center data (2008-2012). *Clin Toxicol (Phila), 52*(9), 958-963. doi:10.3109/15563650.2014.953171

Lee, G. M., Romero, J. R., & Bell, B. P. (2020). Postapproval Vaccine Safety Surveillance for COVID-19 Vaccines in the US. *JAMA, 324*(19), 1937-1938. doi:10.1001/jama.2020.19692

McMartin, K., Jacobsen, D., & Hovda, K. E. (2016). Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol, 81*(3), 505-515. doi:10.1111/bcp.12824

Neal, D. (2020). Two hand sanitizers recalled and 14 added to the FDA's Do Not Use list in 16 days. Retrieved from https://www.miamiherald.com/news/coronavirus/article246197495.html

Offit, P. (2018). Vaccine Development, Testing, and Regulation. Retrieved from https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation

Paasma, R., Hovda, K. E., Tikkerberi, A., & Jacobsen, D. (2007). Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila), 45*(2), 152-157. doi:10.1080/15563650600956329

Prymula, R., Siegrist, C. A., Chlibek, R., Zemlickova, H., Vackova, M., Smetana, J., . . . Schuerman, L. (2009). Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet, 374*(9698), 1339-1350. doi:10.1016/s0140-6736(09)61208-3

Ranzani, O. T., Hitchings, M. D. T., Dorion, M., D'Agostini, T. L., de Paula, R. C., de Paula, O. F. P., . . . Croda, J. (2021). Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *Bmj, 374*, n2015. doi:10.1136/bmj.n2015

Registry, A. f. T. S. a. D. (1993). Methanol toxicity. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Am Fam Physician, 47*(1), 163-171.

Rehm, J., Kailasapillai, S., Larsen, E., Rehm, M. X., Samokhvalov, A. V., Shield, K. D., . . . Lachenmeier, D. W. (2014). A systematic review of the epidemiology of unrecorded alcohol consumption and the chemical composition of unrecorded alcohol. *Addiction, 109*(6), 880-893. doi:10.1111/add.12498

Riad, A., Sağıroğlu, D., Üstün, B., Pokorná, A., Klugarová, J., Attia, S., & Klugar, M. (2021). Prevalence and Risk Factors of CoronaVac Side Effects: An Independent Cross-Sectional Study among Healthcare Workers in Turkey. *J Clin Med, 10*(12). doi:10.3390/jcm10122629

Rostrup, M., Edwards, J. K., Abukalish, M., Ezzabi, M., Some, D., Ritter, H., . . . Hovda, K. E. (2016). The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *PLoS One, 11*(3), e0152676. doi:10.1371/journal.pone.0152676

Ryu, J., Lim, K. H., Ryu, D. R., Lee, H. W., Yun, J. Y., Kim, S. W., . . . Kim, H. (2016). Two cases of methyl alcohol intoxication by sub-chronic inhalation and dermal exposure during aluminum CNC cutting in a small-sized subcontracted factory. *Ann Occup Environ Med, 28*, 65. doi:10.1186/s40557-016-0153-9

SağlıkBakanlığı. (1994). Kozmetik Yönetmeliği. Retrieved from https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/21899.pdf

SağlıkBakanlığı. (2021a). Genişletilmiş Bağışıklama Programı. Retrieved from https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77803/genisletilmis-bagisiklama-programi-gbp.html

SağlıkBakanlığı. (2021b). Sağlık Bakanlığı Aşı Takip Sistemi. Retrieved from https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77807/asi-takip-sistemi-ats.html

Santos, C., Kieszak, S., Wang, A., Law, R., Schier, J., & Wolkin, A. (2017). Reported Adverse Health Effects in Children from Ingestion of Alcohol-Based Hand Sanitizers - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 66*(8), 223-226. doi:10.15585/mmwr.mm6608a5

Shimabukuro, T. (2021a). COVID-19 vaccine safety update. Retrieved from https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf

Shimabukuro, T. (2021b). Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following Janssen COVID-19 vaccine. Retrieved from https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04-23/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf

Siddharta, A., Pfaender, S., Vielle, N. J., Dijkman, R., Friesland, M., Becker, B., . . . Steinmann, E. (2017). Virucidal Activity of World Health Organization-Recommended Formulations Against Enveloped Viruses, Including Zika, Ebola, and Emerging Coronaviruses. *J Infect Dis, 215*(6), 902-906. doi:10.1093/infdis/jix046

Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., . . . Unal, S. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet, 398*(10296), 213-222. doi:10.1016/s0140-6736(21)01429-x

TEB. (2015). *Türkiye Eczacılar Birliği Majistral İlaç Rehberi*. Ankara Turkey: Türk Eczacılar Birliği Yayınları.

TEB. (2020). Türkiye Eczacılar Birliği Eczanelerde El Antiseptiği Hazırlanması. Retrieved from https://www.teb.org.tr/news/8707/Eczanelerde-El-Antisepti%C4%9Fi-Haz%C4%B1rlanmas%C4%B1-Hakk%C4%B1nda

Thanacoody, R. H., Gilfillan, C., Bradberry, S. M., Davies, J., Jackson, G., Vale, A. J., . . . Thomas, S. H. (2016). Management of poisoning with ethylene glycol and methanol in the UK: a prospective study conducted by the National Poisons Information Service (NPIS). *Clin Toxicol (Phila), 54*(2), 134-140. doi:10.3109/15563650.2015.1116044

TOBB. (2017). *Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Türkiye Kozmetik ve Temizlik Ürünleri Sanayi Meclisi 2017 Sektör Raporu*. Ankara, Turkey: TOBB Yayınları.

Uca, A. U., Kozak, H. H., & Altas, M. (2015). An Undercovered Health Threat in Turkey: Transdermal Methanol Intoxication. *Clinical Neuropharmacology, 38*(2), 52-54. doi:10.1097/wnf.0000000000000071

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., . . . Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med, 382*(16), 1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973

WHO. (2020a). Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations. Retrieved from https://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf?ua=1

WHO. (2020b). Timeline of WHO's response to COVID-19. Retrieved from https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline

WHO. (2021a). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Retrieved from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

WHO. (2021b). COVID-19 vaccine tracker and landscape website. Retrieved from https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

WHO. (2021c). Q&A on coronaviruses (COVID-19). Retrieved from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses

Zakharov, S., Pelclova, D., Urban, P., Navratil, T., Diblik, P., Kuthan, P., . . . Hovda, K. E. (2014). Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol (Phila), 52*(10), 1013-1024. doi:10.3109/15563650.2014.974106

Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., . . . Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis, 21*(2), 181-192. doi:10.1016/s1473-3099(20)30843-4

# Bölüm 8

## MULTİPLE PRİMER AKCİĞER KANSERİ VE GENETİK PROFİLİ

*Şeref Buğra TUNCER*[1]

*Betül ÇELIK*[2]

1 İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye (tuncerbugra@gmail.com) orcid id: 0000-0001-8023-3223

2 İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye (celikbetul6@gmail.com), orcid id: 0000-0001-7923-275X

## 1.Giriş

## MULTİPLE PRİMER AKCİĞER KANSERİ (MPLC)

Yeni teşhis edilen tüm kanser vakalarının önemli bir yüzdesi (%8)'i daha önce tümörü olan ve ikincil primer kanser tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Akciğer kanserinde de diğer birçok kanser türünde olduğu gibi benzer bir eğilim vardır. Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Ölüm oranı için ise net bir bilgi yoktur. Bununla birlikte, onkolojik tedavinin yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerin de akciğer kanseri hastalarında rol oynadığı bilinmektedir. Akciğer kanseri insidansı arttıkça, multiple primer akciğer kanseri (MPLC) teşhisi konan hasta sayısı da artmaktadır. Gelişmiş tanı ve sürveyans mekanizmaları ve yaşlanan nüfus nedeniyle, dünya çapında multiple primer akciğer kanseri (MPLC) vakaları artmaktadır. Akciğer kanserinin MPLC ile intrapulmoner metastazını ayırt etmek tedavi stratejisi ve prognoz açısından önemli olmakla birlikte özellikle benzer histolojilere sahip olgularda oldukça karmaşıktır.

## 1. Giriş

Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda önde gelen ölüm nedenleri arasındadır (A. Jemal, 2008). Her yıl yaklaşık 1,6 milyon insan akciğer kanserinden dolayı hayatını kaybetmektedir ve toplam 5 yıllık sağkalım oranı %15'tir (A. Jemal, 2008). Akciğer kanserinin birçoğu ileri bir aşamada tespit edilir. Hastada kanser tedavisi sırasında veya sonrasında akciğer kanseri de dahil olmak üzere başka bir kanser gelişebilir. Senkronize multipl primer akciğer kanserli (MPLC) ve cerrahi tedaviye kontrendikasyonları olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 31 aydır (G. H. Griffioen, 2013). Tümör histolojileri benzer olduğunda intrapulmoner metastazlar ile yeni bir primer kanser arasında ayrım yapmak zor olabilir. MPLC'lerin yaklaşık %50,8-57,9'unun benzer histolojilere sahip olduğu tahmin edilmektedir (T. Antakli, 1995; M. Riquet, 2008). Daha önce radyoterapi ile tedavi edilen alanda meydana gelen morfolojik değişiklikler nedeniyle, daha sonraki bir primer akciğer tümörü ile intrapulmoner metastatik tümör arasında ayrım yapmak daha da zor olabilmektedir.

## 2. Multiple Primer Akciğer Kanserlerinin Tanımı

MPLC'nin ilk tanı kriterleri Martini ve arkadaşları tarafından 1975 yılında tanımlanmıştır (N. MartiniM. R. Melamed, 1975). Bu kriterlere göre; MPLC'ler, senkronize MPLC'ler (sMPLC'ler) ve metakron MPLC'ler (mMPLC'ler) olarak ikiye ayrılır. Küresel olarak kabul edilmiş hiçbir kılavuz olmamasına rağmen, klinik ortamda sMPLC'ler ve mMPLC'ler için üç tanı kriteri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterlere

göre senkron ve metakron MPLC ayırt edilebilir. Senkronize kanserler, histolojik olarak aynı veya farklı olacak şekilde, farklı segmentler, loblar veya akciğerlerde değişik şekillerde ortaya çıkan farklı neoplastik süreçlerdir. Metakron kanserler ise, en az 2 yıllık aralıklarla gelişen veya in situ karsinomlardan kaynaklanan veya 2. tümörün başka bir lob veya akciğerde yer aldığı, aynı veya farklı histolojilere sahip neoplastik süreçleridir, lenf nodu ve tanı anında ekstrapulmoner metastazı yoktur. Yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, bu kriterlerde değişikliklere yol açmıştır. 1995 yılında MPLC, Antakli ve arkadaşları tarafından yeniden tanımlanmıştır (T. Antakli, 1995). Tümörler farklı veya benzer histolojilere sahipse ve aşağıdaki 5 kriterden en az 2'sini karşılıyorsa MPLC tanısı konur:

– Farklı histolojik konum

– Premalign lezyon

– Metastaz yok

– Mediastinal infiltrasyon yok

– Farklı DNA ploidisi

Metakron akciğer kanserleri en sık görülen MPLC'dir ve tüm vakaların %50-70'ini oluşturur (Y. Tsunezuka, 2004).

Klinikopatolojik özelliklere dayanan Martini-Melamed kriterleri pratik ve rutin klinik kullanıma girmiştir. Daha sonra moleküler biyoloji ve NGS teknolojisinin gelişmesiyle Martini-Melamed kriterleri revize edilmiş ve geliştirilmiştir. American College of Chest Physicians hem sMPLC'ler hem de mMPLC'ler için bir tanı kriteri olarak farklı moleküler genetik özellikler eklemiştir (F. C. Detterbeck, 2003; K. R. Shen, 2007). Buna göre; histolojik tipler aynı olduğunda, tümörlerin yerleşimi açısından sMPLC'leri teşhis etmek için farklı loblar olması ve mMPLC'lerin gelişimi arasındaki aralığın dört yıl veya daha fazla olması gerektiğidir. Ayrıca multiple adenokarsinomların histolojik alt tiplerin (örn., lepidik, papiller, mikropapiller, asiner) oranlarına göre ayırt edilmesi ve MPLC'lerin tanısında multidisipliner bir ekibin konsültasyonunun dikkate alınması gerektiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, ikincil bir kanserin primer tümör mü yoksa tümörler arasında 2 ila 4 yıl ara ile metastatik bir tümör mü olduğunu belirlemek zordur. Bu konuda belirlenmiş spesifik moleküler biyobelirteçlerden ise bahsedilmemiştir.

### 3. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Multiple kanserlerin gelişimi farklı birçok faktör tarafından belirlenir. İlk kanser için uygulanan tedavinin, sonraki malignitelerin gelişimini etkileyen birincil faktör olduğu düşünülmektedir. Birincil kanser tedavisi tamamlandıktan sonra hayatta kalma süresi ile 2. kansere yakalanma ola-

sılığı artar. 60 yaş altı primer kanser teşhisi konan hastalarda ve iyileşme şansı oldukça yüksek olan daha düşük evreli primer kanserli hastalarda risk daha yüksektir. Sonraki neoplazi süreci – genetik faktörler dışında– büyük ölçüde tütün dumanı ve alkol gibi kanserojenlere maruz kalma durumu tarafından belirlenir.

Özellikle solunum yollarının karsinojen maddelere doğrudan maruz kalmasından dolayı sigara, kanser gelişiminden yaygın olarak bilinen sorumlu bir faktördür. Uzun yıllar sigara içmek, birincil kanser tümörünün rezeksiyonu sonrası herhangi bir noktada birkaç kanserin eşzamanlı gelişimine de katkıda bulunabilir (A. P. Polednak, 2006). Sigara bırakma programları ile Akciğer kanserinin önlenmesi için önemli harcamalar yapılmasına rağmen, bu malignite hala dünya çapında insidans ve kansere bağlı mortalite açısından 1. sırada yer almaktadır (E. T. Fontham, 1994). Akciğer kanseri vakalarının büyük çoğunluğu (%85-90) sigara ile ilişkilidir ve hiç sigara içmemiş kişilerin pasif içiciliği de buna dahildir (A. J. AlbergJ. M. Samet, 2003; E. T. Fontham, 1994). Ayrıca, sigarayı bıraktıktan sonra bile uzun yıllar bu malignite riski artmaya devam ettiğinden, eskiden sigara içenlerde büyük bir yüzdesinde akciğer kanseri teşhisi konulabilmektedir (L. Tong, 1996).

Retrospektif çalışmalar, 1. akciğer kanseri tanısı konulduktan sonraki akciğer kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olan hastalarda, başka bir kanser geliştirme riski yılda %1-2 olarak tahmin edilirken, başarılı bir şekilde tedavi edilen küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) olan hastalarda başka bir akciğer kanseri riski yılda %2-14 olarak tahmin edildiği rapor edilmiştir (B. E. Johnson, 1998; X. LiK. Hemminki, 2003).

Akciğer kanseri nedeniyle primer cerrahi rezeksiyon geçirmiş hastalarda MPLC riski yaklaşık olarak %16'dır. Risk çok yüksek değildir ancak bu, birincil akciğer kanseri teşhisi konan hastaların çoğunun başka bir kanser türü geliştirmeden ölmesiyle açıklanmaktadır. 3 yıldan fazla hayatta kalan hastalar düşünüldüğünde ilk kanser teşhisinden sonra %10-25'inin başka bir akciğer kanseri geliştirdiği gözlemlenmiştir (P. C. Van Bodegom, 1989).

## 4. Akciğer Kanseri Gelişiminde Genetik Faktörlerin Etkileri

Akciğer kanseri genom analizindeki son gelişmeler bu hastalığa dair moleküler bakış açısını büyük oranda değiştirmiştir. Akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli bilinen genler: *EGFR, KRAS, MET, LKB1, BRAF, PIK3CA, ALK, RET ve ROS1* olarak kabul edilmektedir (A. El-TelbanyP. C. Ma, 2012).

*EGFR, KRAS ve ERBB2*'deki mutasyonlar akciğer adenokarsinomun-

da yaygın bir şekilde gösterilmiştir (L. Ding, 2008). *EGFR* mutasyonlarının primer akciğer kanserinde mevcut olduğu, ancak metastazlarında bulunmadığı sıklıkla görülen bir durumdur (H. S. Han, 2011). Hem *EGFR* hem de *RAS* mutasyonları, NSCLC gelişimine de katkıda bulunur (L. Wang, 2014; Y. Yang, 2016). *KRAS* mutasyonları, skuamöz hücreli akciğer karsinomunda nadirdir, ancak akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık olarak %15-25'sinde bulunabilir (S. Aviel-Ronen, 2006). *EGFR/KRAS* ve *ALK* mutasyonuna sahip senkron triple primer akciğer kanserli bir vakada tanımlanmıştır (H. J. Yoon, 2014).

Tirozin kinaz reseptörü c-Met, neoplazi, hücre hareketliliği, invazyonu, ve metastatik yayılma süreçlerinde yer alan SCLC dahil olmak üzere birçok solid tümörün gelişiminde önemli bir rol oynar.

*LKB1*'deki fonksiyon kaybı mutasyonları başlangıçta sadece otozomal dominant bir genetik bozukluk olan Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkilendirilmiştir (A. Hemminki, 1998). Ancak Sanchez-Cespedes ve arkadaşları *LKB1* mutasyonunun tüm akciğer adenokarsinomlarının 1/3'ünde de mevcut olduğunu göstermiştir (M. Sanchez-Cespedes, 2002). NSCLC'de hastalarından toplanan örneklerin %1-3'ünde *BRAF* mutasyonları da tanımlanmıştır. *BRAF*(*V600E*) mutasyonları (%50) en yaygın olanıdır, bunu *BRAF(G469A*) mutasyonları (%39) ve *BRAF(D594G)* (%11) takip etmektedir (P. K. Paik, 2011). Akciğer adenokarsinomlu 127 hastada yapılan *BRAF* gen dizi analizinde, 2 spesifik mutasyon gösterilmiştir: biri ekson 11'de (*G465V*) ve diğeri ekson 15'te (*L596R*) mutasyonudur (K. Naoki, 2002).

Kawano ve ark., akciğer kanseri tanısı almış 135 hastayı kapsayan bir çalışmalarında, hastaların yaklaşık %3.4'ünde *PIK3CA* ekson 9 mutasyonunun meydana geldiğini göstermişlerdir (O. Kawano, 2006). Bu mutasyonun, akciğerin skuamöz hücreli karsinomunda (%6,5) akciğer adenokarsinoma (%1,5) göre daha yaygın olduğu saptanmıştır ve bu mutasyonun hastanın cinsiyeti veya sigara içme öyküsü ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir.

KHDAK hastalarında *ROS1*(%2) ve *RET* (%1) mutasyonları gibi daha az sıklıkta mutasyonların meydana geldiği bildirilmiştir (K. Bergethon, 2012; T. Kohno, 2012). *ROS1* mutasyonları hemen hemen her zaman yalnızca *KRAS, EGFR ve ALK* mutasyonları ile birliktedir(A. T. Shaw, 2014; A. Warth, 2014).

Onkogenetik akciğer kanseri araştırmaları yeni teşhis ve tedavilerin bulunmasını sağlamaktadır. Yakın gelecekte, bu hastalığın gelecekteki klinik yönetimini önemli ölçüde değiştirebilecek bilgiler üretmek için akciğer kanseri mutasyonlarını daha doğru bir şekilde karakterize etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

### 5. Akciğer Kanseri Tarama Testleri

Akciğer kanserini önlemek, taramaktan çok daha önemlidir. Randomize klinik çalışmalar, akciğer kanseri teşhisi konan hastaların akciğer grafisi çekmesinin sağkalımı artırmadığını göstermiştir. Ancak son çalışmalar, göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) ile yıllık akciğer kanseri taramasının nikotin bağımlılığı olan hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermiştir (U. Pastorino, 2012). Sonraki akciğer kanserlerini veya akciğer kanseri metastazlarını saptamak için yıllık göğüs BT taraması yoluyla yoğun sürveyansın etkinliği resmi olarak kanıtlanmamıştır, ancak sonraki dönemlerde yıllık BT taramaları genellikle Ulusal Kapsamlı Kanser (NCCN) kılavuzlarında tavsiye edilmektedir.

### 6. Multiple Primer Akciğer Kanserlerinin Metastatik Primer Tümörden Ayırt Edilme Kriterleri

Senkron veya metakron akciğer kanserlerinin insidansı son birkaç yılda artmaktadır. Bunun nedeni, teknolojik ilerleme ve bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi gibi yeni tanı yöntemlerinin artan kullanılabilirliğidir. Akciğer kanseri için mevcut TNM sınıflamasına (8. baskı) göre, tümör nodüllerinin ana tümör ile aynı lobda bulunması durumunda, tümör T3 olarak kategorize edilir; tümör farklı bir lobda ancak aynı tarafta bulunursa T4; ve karşı tarafta bulunuyorsa M1a'dir (M. B. Amin, 2017). Birden fazla primer akciğer tümörü mevcut olduğunda, multifokal akciğer kanserini farklı bir organdaki birincil kanserden ayırt etmek oldukça zordur (H. Asamura, 2010). Histopatolojiye dayalı olarak, özellikle hastada histolojik olarak ayırt edilmesi imkansız olan bir multiple akciğer malignitesi gelişirse, sonraki akciğer kanserlerinin çoğu hatalı olarak teşhis edilmektedir (G. H. Griffioen, 2013). Ancak böyle bir farklılaşma ayırımı, genetik ve immünohistokimyasal yöntemlerle mümkündür ve uygun tedavinin seçimi için doğru teşhis gereklidir. Birçok çalışmada, farklı MPLC'lerde, belirli kanser gen mutasyonu kromozom anomalilerine ve mikrosatellit değişikliklerine rastlanmıştır (S. J. Murphy, 2014).

19 metakron ve 11 senkron multiple akciğer tümör hastasını içeren bir çalışmada, *TP53* geninin aşırı ekspresyonu ve genetik anormallikleri araştırılmıştır (K. Hiroshima, 1998). Histolojik tiplerinin aynı olmasına rağmen, multiple tümörlerin bazılarının farklı klonal kökenlerden geliştiği gösterilmiştir. Mitsudomi ve arkadaşları *TP53* gen mutasyonu olan 16 hastada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve tek zincirli konformasyon polimorfizmi (SSCP) kullanarak fenotipleri analiz etmiştir (T. Mitsudomi, 1997). Bu akciğer tümörlü hastaların 9'unda en az bir *TP53* gen mutasyonu gösterilmiştir. Ancak bu hastaların *TP53* mutasyon durumları uyumsuzdu. Bu, 6 hastanın hemen hepsi aynı histolojik özelliklere sahip olmasına rağmen, farklı bir klonal kökene sahipti. Akciğer kanserinde, *TP53* geni

şimdiye kadar en yaygın mutasyona uğramış genlerden biri olarak kabul edilmiştir ve mutasyonlar KHDAK hastalarının %50'sinde ve hemen hemen tüm SCLC hastalarında mevcuttur (A. F. Gazdar, 1994). *TP53* gen mutasyonunun test edilmesinin sunduğu bir diğer avantaj ise, mutasyon, özellikle skuamöz hücre çeşidi olmak üzere akciğer kanseri seyrinde nispeten erken görülebilir, çünkü mutasyon malign fenotipin gelişmesinde rol oynar (G. Sozzi, 1992). Bu fenotip oluştuğunda, bu tümör ilerlemesi ve metastazı sırasında iyi korunur (M. B. Reichel, 1994). *TP53* gen mutasyonuna ek olarak, akciğer tümörlerinin klonal analizi için şu anda birkaç başka moleküler yöntem mevcuttur. X-kromozomu inaktivasyonunun analizi ve ek olarak, 3p, 5q, 9q, 11p, 13q, 17p veya 18q gibi belirli kromozom kollarında heterozigosite kaybı (LOH) veya *RAS* mutasyonları için testler yapılmaktadır.

Birçok çalışma, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve LOH ile hastalığın hem erken hem de geç evrelerinde yayılmış primer tümör ile sonraki primer tümör arasında ayrım yapmak için kullanılabileceğini göstermiştir (S. Dacic, 2005; T. W. Geurts, 2005; C. Shen, 2014). MSI ve LOH, neoplastik transformasyon sırasında hücre tarafından edinilen moleküler anormallikleri temsil eder. Shen ve ark. bir hastada bir tanesi sağ alt lobda diğeri sağ üst lobdan elde edilen 2 akciğer tümörünün moleküler analizini gerçekleştirdi ve 1. tümörde saptanan, diğerinde saptanmayan mikrosatellit aleli D2S1363'ü tespit etti. Her iki tümörde de 5 mikrosatelit belirteci için aynı allelik arka plan oluşturuldu, ancak mikrosatellit belirteci D2S1363 birincisinde saptandı, ancak diğer tümörde saptanmadı (C. Shen, 2015). Sebebi ise 2. lezyonun gerçekten de 1. tümörden kaynaklanan ve histolojik olarak doğrulanan bir metastatik lezyonu olmasıdır.

Wang ve ark. 30 hastadan elde edilen 70 adet akciğer tümörü genetik materyalini araştırdı (X. Wang, 2009). 30 hastanın hepsinde, 6 mikrosatellit markırının 1/4'ünde LOH olduğu ve 30 hastanın 23'ünün (%77) farklı tümörlerin monoklonal orijini ile uyumlu aynı genetik anormalliklere sahip olduğu gösterildi. Bu nedenle metastatik tümörleri MPLC'lerden ayırmak için farklı alellerin moleküler analizi ve mikrosatelit polimorfik markırların kullanılabileceği düşünülmektedir.

Tümörlerin ayırıcı tanısı *EGFR* mutasyonlarına bağlı olarak da yapılabilir (Y. Liu, 2016). Takuwa ve ark. her biri farklı bir yerde bulunan 2 adenokarsinomun eşzamanlı varlığına ilişkin bir vaka raporu yayınlamıştır (T. Takuwa, 2010). Orta lobda yer alan bir tümör, subkarinal lenf düğümlerinden elde edilen hücrelerdeki mutasyonla aynı olan *EGFR* ekson 21'de *L858R* mutasyonuna sahipti. Ancak üst lobda yer alan diğer tümörde böyle bir mutasyon saptanmadı. Buna dayanarak, çift primer akciğer kanseri teşhisi konuldu. Bu bilinen bir hot spot mutasyonudur ve Asya kökenli akciğer adenokarsinomu hastalarında bildirilen *EGFR* mutasyonlarının

%40'ından fazlasını oluşturur (T. S. Mok, 2009).

Akciğer kanseri için düşük doz BT taramasında ise, primer akciğer kanseri ile granülomatöz nodülleri ayırt etmek için non-invaziv bir markır arayışı yoğunlaşmıştır (C. Dennie, 2016; N. Sharma, 2008).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), multiple primer senkron tümörlerini metastatik primer tümörlerden ayırt etmek için kullanılabilir. Dijkman ve ark. 37 hasta üzerinde yürüttüğü bir çalışmaya göre; 2. primer tümörü olan hastaların (%58, $p < 0,001$) metastatik tümörü olanlarla karşılaştırıldığında (%28) önemli ölçüde daha yüksek bir SUV (standart uptake value=standart uptake değeri) farkı gösterdiklerini tespit etmişlerdir (B. G. Dijkman, 2010). Ayrıca, Hsu ve ark. yalnızca tümör boyutunun potansiyel lokal progresyon veya metastaz üzerinde güçlü bir etkisi olabileceğini ve SUVmax ile boyut kombinasyonunun cerrahi sonrası nüks açısından daha yüksek risk taşıyan bir hasta alt grubunu belirlediği gösterilmiştir (H. H. Hsu, 2016). 18F-FDG PET kullanılarak elde edilen görüntülerden elde edilen SUV değerleri bu nedenle senkron akciğer kanserli hastalarda metastatik tümörleri diğer primer tümörlerden ayırt etmede faydalı olabilir (J. A. Obando, 2008).

**7. Sonuç**

Primer akciğer kanseri teşhisi konan hastalar, sonraki bir malignitenin erken teşhisine olanak sağlamak için dikkatle izlenmelidir. İntrapulmoner yayılımı olan akciğer kanserli hastalarda MPLC tanısı gecikebilir veya yanlış olabilir. Primer bir tümörün intrapulmoner yayılımının MPLC'ye karşı ayırıcı tanısında yeni yöntemler, değerli tanısal ipuçları sağlayabilir. Kuşkusuz, moleküler yöntemler yakın gelecekte daha büyük bir role sahip olacak ve multiple neoplazmalı hastaların yönetimini optimize edecektir. Bununla birlikte, MPLC onkogenetiği hakkında mevcut bilgiler hala yetersizdir. Gelecekteki çalışmalar bu sorunun daha derinden anlaşılmasını sağlayacak ve böylece kanseri daha iyi önleme ve erken teşhisine katkıda bulunacaktır. MPLC'nin klonal kökeninin kesin olarak belirlenmesi, tedaviyi rasyonelleştirmeye ve hastaların prognozunu iyileştirmeye yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR


Alberg, A. J.J. M. Samet. (2003). Epidemiology of lung cancer. *Chest, 123*(1 Suppl), 21S-49S.

Amin, M. B. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin, 67*(2), 93-99.

Antakli, T. (1995). Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg, 59*(4), 863-6; discussion 867.

Asamura, H. (2010). Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question. *J Thorac Oncol, 5*(7), 930-1.

Aviel-Ronen, S. (2006). K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer, 8*(1), 30-8.

Bergethon, K. (2012). ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol, 30*(8), 863-70.

Dacic, S. (2005). Patterns of allelic loss of synchronous adenocarcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol, 29*(7), 897-902.

Dennie, C. (2016). Role of quantitative computed tomography texture analysis in the differentiation of primary lung cancer and granulomatous nodules. *Quant Imaging Med Surg, 6*(1), 6-15.

Detterbeck, F. C. (2003). Lung cancer. Special treatment issues. *Chest, 123*(1 Suppl), 244S-258S.

Dijkman, B. G. (2010). The role of (18)F-FDG PET in the differentiation between lung metastases and synchronous second primary lung tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37*(11), 2037-47.

Ding, L. (2008). Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature, 455*(7216), 1069-75.

El-Telbany, A.P. C. Ma. (2012). Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any? *Genes Cancer, 3*(7-8), 467-80.

Fontham, E. T. (1994). Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA, 271*(22), 1752-9.

Gazdar, A. F. (1994). The molecular and cellular basis of human lung cancer. *Anticancer Res, 14*(1B), 261-7.

Geurts, T. W. (2005). Pulmonary squamous cell carcinoma following head and neck squamous cell carcinoma: metastasis or second primary? *Clin Cancer Res, 11*(18), 6608-14.

Griffioen, G. H. (2013). Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol, 107*(3), 403-8.

Han, H. S. (2011). EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. *Clin Lung Cancer, 12*(6), 380-6.

Hemminki, A. (1998). A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature, 391*(6663), 184-7.

Hiroshima, K. (1998). Synchronous and metachronous lung carcinomas: molecular evidence for multicentricity. *Pathol Int, 48*(11), 869-76.

Hsu, H. H. (2016). SUVmax and Tumor Size Predict Surgical Outcome of Synchronous Multiple Primary Lung Cancers. *Medicine (Baltimore), 95*(6), e2351.

Jemal, A. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin, 58*(2), 71-96.

Johnson, B. E. (1998). Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst, 90*(18), 1335-45.

Kawano, O. (2006). PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer, 54*(2), 209-15.

Kohno, T. (2012). KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med, 18*(3), 375-7.

Li, X.K. Hemminki. (2003). Familial and second lung cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Lung Cancer, 39*(3), 255-63.

Liu, Y. (2016). Genomic heterogeneity of multiple synchronous lung cancer. *Nat Commun, 7*, 13200.

Martini, N.M. R. Melamed. (1975). Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg, 70*(4), 606-12.

Mitsudomi, T. (1997). Mutations of the P53 tumor suppressor gene as clonal marker for multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg, 114*(3), 354-60.

Mok, T. S. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med, 361*(10), 947-57.

Murphy, S. J. (2014). Identification of independent primary tumors and intrapulmonary metastases using DNA rearrangements in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol, 32*(36), 4050-8.

Naoki, K. (2002). Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res, 62*(23), 7001-3.

Obando, J. A. (2008). A case of two synchronous primary lung tumors demonstrated by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med, 33*(11), 775-7.

Paik, P. K. (2011). Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol, 29*(15), 2046-51.

Pastorino, U. (2012). Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev, 21*(3), 308-15.

Polednak, A. P. (2006). Obtaining smoking histories for population-based studies on multiple primary cancers: Connecticut, 2002. *Int J Cancer, 119*(1), 233-5.

Reichel, M. B. (1994). p53 mutations in primary human lung tumors and their metastases. *Mol Carcinog, 9*(2), 105-9.

Riquet, M. (2008). Multiple lung cancers prognosis: what about histology? *Ann Thorac Surg, 86*(3), 921-6.

Sanchez-Cespedes, M. (2002). Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res, 62*(13), 3659-62.

Sharma, N. (2008). Segmentation and classification of medical images using texture-primitive features: Application of BAM-type artificial neural network. *J Med Phys, 33*(3), 119-26.

Shaw, A. T. (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med, 371*(21), 1963-71.

Shen, C. (2014). Microsatellite alteration in multiple primary lung cancer. *J Thorac Dis, 6*(10), 1499-505.

Shen, C. (2015). "Different trend" in multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis. *Eur J Med Res, 20*, 17.

Shen, K. R. (2007). Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest, 132*(3 Suppl), 290S-305S.

Sozzi, G. (1992). Deletions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. *Cancer Res, 52*(21), 6079-82.

Takuwa, T. (2010). Diagnosis of synchronous primary lung adenocarcinomas based on epidermal growth factor (EGFR) gene status: A case report. *Lung Cancer, 68*(3), 498-500.

Tong, L. (1996). Lung carcinoma in former smokers. *Cancer, 78*(5), 1004-10.

Tsunezuka, Y. (2004). The results of therapy for bilateral multiple primary lung cancers: 30 years experience in a single centre. *Eur J Surg Oncol, 30*(7), 781-5.

Van Bodegom, P. C. (1989). Second primary lung cancer: importance of long term follow up. *Thorax, 44*(10), 788-93.

Wang, L. (2014). PIK3CA mutations frequently coexist with EGFR/KRAS mutations in non-small cell lung cancer and suggest poor prognosis in EGFR/KRAS wildtype subgroup. *PLoS One, 9*(2), e88291.

Wang, X. (2009). Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers. *J Natl Cancer Inst, 101*(8), 560-70.

Warth, A. (2014). ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology, 65*(2), 187-94.

Yang, Y. (2016). Phenotype-genotype correlation in multiple primary lung cancer patients in China. *Sci Rep, 6*, 36177.

Yoon, H. J. (2014). Synchronous triple primary lung cancers: a case report. *Korean J Radiol, 15*(5), 646-50.

# Bölüm 9

## TEK SAĞLIK

*Ülken Tunga BABAOĞLU*[1]

1 Doç.Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.

## Tek sağlık nedir?

Tek Sağlık, insan, hayvan, bitki ve onların ortak çevreleri arasındaki bağlantıyı kabul ederek optimal sağlık sonuçlarına ulaşma hedefiyle yerel, bölgesel, ulusal ve küresel düzeylerde çalışan işbirlikçi, çok sektörlü ve disiplinler arası bir yaklaşımdır (Prevention, 2021). İnsanların, hayvanların ve çevrenin sağlığının bağlantılı olduğunu kabul eden Tek Sağlık, tüm türlerin sağlığını geliştirmek, iyileştirmek ve savunmak için disiplinler arasında iletişimi ve işbirliğini artırmayı amaçlamaktadır (L. H. M. Kahn, Thomas P.; Bokma, Bob H.; Gibbs, E. Paul; Aguirre, A. Alonso, 2016). Amerikan Veterinerler Birliği (AVM) tarafından, Tek Sağlık "insan, hayvan ve çevre sağlığını yükseltmek için yerel, ulusal ve küresel olarak çalışan birden çok disiplinin ortak çabası" olarak tanımlamıştır (Association, 2008). Bu tanımlar doğrultusunda tek sağlık yaklaşımı, insan, hayvan ve çevre alanların da görülen sağlık risklerinin bütüncül değerlendirilmesidir. Tek Sağlık yaklaşımında, bunlarla sınırlı olmamak üzere bulaşıcı hastalıklar, kronik hastalıklar, farmakoloji, ekoloji, tarım ve sürdürülebilirlik, koruyucu tıp, ekonomi ve sosyal bilimler yer almaktadır. Bu bilim dallarında birlikte çalışarak, entegre bilgi üretme hedefi ile üç alanda mücadele eder, önleme stratejilerinin geliştirilmesini sağlar ve uygulanmasını içerir (Rabinowitz et al., 2013).

Bu strateji basit görünse de, ne yazık ki uygulanması kolay olmamaktadır. 20. yüzyılda tıp bilimde uzmanlaşmaya eğilimin artması, politikaların ve yatırımların tedavi edici sağlık hizmetlerine ağırlık verilmektedir. Tek sağlık yaklaşımının yaygınlaşması için bu uzmanlaşmış sistem içerisinde liderlik, ortak eğitim programları, finansal destek ve disiplinler arası çabaları teşvik eden stratejileri gerektirecektir (L. H. M. Kahn, Thomas P.; Bokma, Bob H.; Gibbs, E. Paul; Aguirre, A. Alonso, 2016).

Şekil 1'de Tek Sağlık kavramının tanımı daha iyi anlaşılmaktadır. İnsan, hayvan ve çevre alanlarının kesiştiği alanda oluşan sağlık problemlerine karşı kurulan transdisipliner çalışmalar tek sağlık kavramı olarak geçmektedir. Bu sayede birbirlerini etkileyecek alanlardaki sağlık sorunlarına ortak çözüm ve koruyucu hekimlik anlayışı ile koruma sağlanacaktır.

**Şekil 1**. *Tek sağlık anlayışı (Yılmaz, Oymak, & Serpen, 2018).*

## Tek sağlık Tarihçesi

1827'de Charles Darwin, Cambridge Üniversitesi'nde din ve doğa tarihi çalışmaları yapmak için Edinburgh Üniversitesi'ndeki tıp fakültesini bırakmaya karar verdi. Darwin'in zamanındaki sağlık pratisyenleri, bu disiplinler yakından bağlantılı olduğundan ve tıp eğitiminin ayrılmaz konuları olarak kabul edildiğinden, rutin olarak doğa tarihi ve zooloji konusunda eğitildi. Darwin tıp fakültesini asla tamamlamadı, ancak HMS Beagle'daki deneyimi ve büyük olasılıkla birden fazla disipline maruz kalması, 1859'da Türlerin Kökeni Üzerine adlı anıtsal kitabını yayınlamasına yol açtı (L. H. M. Kahn, Thomas P.; Bokma, Bob H.; Gibbs, E. Paul; Aguirre, A. Alonso, 2016).

Alman doktor ve patolog Rudolf Virchow (1821-1902), "zoonoz" terimini ortaya koydu ve "hayvan ve insan tıbbı arasında ayrım yoktur - olmamalı da" dedi: Veteriner tıbbını güçlü bir şekilde destekledi ve halk sağlığı için savunmuştur. Avrupa çapında sağlık et denetimleri ABD sonunda et denetimlerini de benimsedi.Bu yeni uygulama, veteriner hekimler tarafından günümüzün halk sağlığı et ve kümes hayvanı denetimlerinin temelini oluşturdu (L. H. Kahn, 2006).

Sir William Osler (1849-1919), Johns Hopkins Hastanesi'nde ilk Tıp Profesörü ve "modern tıbbın babası" olarak kabul edildi; Virchow ile çalışmak için Kanada'dan Almanya'ya gitmişti. Osler, McGill Üniversite-

si'ndeki tıp fakültesi Veterinerlik fakültesinde domuz kolerasını (klasik domuz vebası), o zamanlar mikrobiyal bir enfeksiyon olduğuna inanılan solucan otu (Senecio jacobaea) zehirlenmesinden kaynaklanan Pictou sığır hastalığını ve zararlı bronşiti araştırdı. Amerika Birleşik Devletleri Veteriner Hekimler Birliği Başkanı olan Albert W Clement gibi veterinerlerle yakın çalıştı (L. H. Kahn, Kaplan, & Steele, 2007).

Louis Pasteur (1822-1895) ve Robert Koch (1843-1910), mikroskobik organizmaların hastalığa neden olduğunu keşfederek tarihin akışını değiştirdi. Bu bilgi, patojenlere karşı etkili önleyici ve kontrol önlemlerinin geliştirilmesine izin verdi. Pasteur kuduza karşı bir aşı geliştirdi ve Koch Clostridium tetaninin tetanoza, Streptococcus pneumoniae'nin zatürreye ve Vibrio cholerae'nin koleraya neden olduğunu keşfetti (Munch, 2003).

20. yüzyıl ilerledikçe, tıp hekimleri giderek daha çok uzmanlaştı ve veteriner hekimlerle işbirliğine dayalı çabalar ve çalışmalar azaldı. İnsan ve hayvan hastalıkları büyük ölçüde ayrı konular olarak ele alındı. Bununla birlikte, ünlü veteriner epidemiyolog ve parazitolog Calvin W. Schwabe (1927- 2006) gibi birkaç veteriner hekim, Veteriner Tıbbı ve İnsan Sağlığı adlı kitabını yayınlayarak zoonotik hastalıklara birleşik bir insan ve veterinerlik yaklaşımını desteklemeye devam etti (Cardiff, Ward, & Barthold, 2008).

Günümüzde küresel sağlığa tehditleri incelendiğinde, insan nüfus hızlı ve yoğunluğundan bir şekilde artması, hızlı ve çarpık kentleşmenin artması, vahşi hayvanların yaşam alanlarının insan nüfusu ile işgal edilmesi, endüstriyel gelişim ile çevre kirliliğinin artması olarak sayılabilir. Tüm bunlar hastalıkların ortaya çıkmasının en önemli belirleyicileri olarak sayılabilir (Jones et al., 2008). Son yıllarda yeni veya yeniden önem kazanan bulaşıcı hastalıkların %80'inden fazlası zoonoz hastalık olduğu belirtilmektedir (Horby, Hoa, Pfeiffer, & Wertheim, 2014).

20. yüzyıldan önce doktorlar, insan ve hayvanların sağlığını iyileştirmek için tipik olarak veteriner hekim meslektaşları ve diğerleriyle birlikte çalıştı (L. H. M. Kahn, Thomas P.; Bokma, Bob H.; Gibbs, E. Paul; Aguirre, A. Alonso, 2016). Dünya genelinde tek sağlık konseptinin yeniden önem kazanması ve küresel sağlık sorunlarına karşı kullanılması amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya HayvanSağlığı Teşkilatı (OIE) 2010 yılında, bir bildiri yayımlayarak "Tek Sağlık" konseptini disiplinlerarası işbirliğiyle sağlanabilecek bir yaklaşım olarak açıklamışlardır. Zoonoz enfeksiyonların araştırılmasında, Avrupa Birliği oluşturduğu "Tıp-Veteriner-Ağı (Med-Vet-Net)" sistemi sayesinde meslek odaları arasındaki işbirliğini sağlanmaktadır (Cevizci & Erginöz, 2009).

## Neden tek sağlık yaklaşımı popüler oldu?

Son yıllarda insan nüfusunda hızlı artışın olması ve yaşam alanlarının yeni doğal coğrafi alanlara doğru genişlemektedir. Sonuç olarak, daha fazla insan hem çiftlik hayvanları hem de evcil hayvanlar olmak üzere vahşi ve evcil hayvanlarla yakın temas halinde yaşamaktadır. Hayvanlarla ve çevreleriyle yakın temas, hastalıkların hayvanlar ve insanlar arasında geçmesi için daha fazla fırsat sağlamaktadır. Dünya, ormansızlaşma ve yoğun tarım uygulamaları gibi iklim ve arazi kullanımında değişiklikler yaşamaktadır. Çevre koşullarındaki ve habitatlardaki bozulmalar, hastalıkların hayvanlara ve insanlara geçmesi için yeni yollar sağlamaktadır.

Milyonlarca hektar tropik yağmur ormanı, hayvan çiftliklerine yer açmak için kesilmesi ormansızlaşmaya neden olmuştur. Büyük ölçüde tahrip olan habitatta bulunan meyve yarasaları (virüsün doğal rezervuarı), domuz çiftliklerinin yakınındaki meyve ağaçlarından beslenmeye çalıştı ve ardından virüsü hayvanlara yaydı. Domuzlar, yarasa tükürüğü ve idrarıyla kontamine olmuş kısmen yenen meyveleri yediler. Yarasalar, daha önce bilinmeyen bir patojen olan Nipah virüsünü barındırıyordu. Salgının ekonomik ve insan sağlığı üzerindeki etkisi şiddetliydi: domuz çiftçileri milyonlar kaybetti ve ülkedeki domuz yetiştiriciliği büyük ölçüde çöktü ve artık yalnızca onaylanmış alanlarda izin veriliyor. Bu, sonuçta yüzlerce insanda ensefalit gelişimine ve 100'den fazla ölüme yol açan bir zincirleme reaksiyon başlattı (L. H. Kahn, 2011).

İnsanların, hayvanların ve hayvansal ürünlerin hareketi uluslararası seyahat ve ticaretten dolayı artmıştır. Sonuç olarak, hastalıklar sınırlar arasında ve dünya çapında hızla yayılmaktadır. Bu değişiklikler, hayvanlar ve insanlar arasında yayılabilen hastalıklar olan mevcut veya bilinen (endemik) ve yeni veya ortaya çıkan zoonotik hastalıkların yayılmasına neden olmuştur. Zoonotik hastalıkların örnekleri şunları içerir (CDC, 2020).

Kuduz

Salmonella enfeksiyonu

Batı Nil virüsü enfeksiyonu

Q Ateşi (Coxiella burnetii)

Şarbon

Bruselloz

Lyme hastalığı

Ebola

Ortaya yeni çıkan ve mevcut birçok bulaşıcı hastalık, salgın ve endemik potansiyelleri, geniş kapsamlı sosyoekonomik etkileri nedeniyle küresel halk sağlığını ilgilendirmektedir. Küresel salgınlara neden olan örneklerinden bazıları, insanlarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS), kanatlıları ve insanları etkileyen H5N15 ve en son COVİD 19 pandemisi zoonoz olduğu bildirilmektedir. Birçok patojen, yeniden ortaya çıkan ve geniş çapta pandemilere neden olma potansiyeline sahiptir (Organization, 2019). Antimikrobiyal direnç, bakteriyel enfeksiyonları başarılı bir şekilde tedavi etme kabiliyetini tehdit eden diğer bir küresel halk sağlığı krizidir (Health & Services, 2013). Ana sorun olarak antibiyotiklerin birden fazla sektörde (insan, hayvan, tarım) aşırı kullanımının olduğu gösterilmektedir (O'Neill, 2016). Herhangi bir sektördeki antimikrobiyal kullanımından oluşan mikrobiyal adaptasyonlar, başka bir sektöre kolaylıkla geçebilir. Direnç sorununu, tek sağlık gibi koordineli, çok sektörlü bir yaklaşım kullanarak ele almak mantıklıdır (Robinson et al., 2016). Küresel düzeydeki bu sorunların çözümü için oluşturulan tek sağlık konseptinde FAO, OIE ve WHO birlikte düzenledikleri raporda çözüm önerisi olarak kurumlar arası ve sektörler arası işbirliğini teşvik edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Tek sağlık çözümlerinde, farklı sağlık alanları ve sosyo-ekonomik boyutları içeren çok boyutlu doğasını kabul ederek, çok çeşitli paydaşlara ihtiyaç olduğunu ve çeşitli disiplinlerde stratejik işbirliği ve ortaklıklar teşvik edilmesini tavsiye etmektedir (Organization, 2019).

Bu nedenlerden dolayı populer olan tek sağlık konseptinde bilimsel araştırmalarda çoğalmaktadır (Şekil 2). Web of Science da tek sağlık konseptinde yayınlanan yayınların yıllara göre sayıları incelendiğinde son yıllarda hızlı bir yükseliş olduğu görülmektedir (Woods, Bresalier, Cassidy, & Mason Dentinger, 2017).

**Şekil 2.** *Tek Sağlık konseptinin yıllara göre yayın sayısındaki artışı (Woods et al., 2017)*

## Yaygın Tek Sağlık sorunları nelerdir?

Tek Sağlık sorunları, zoonotik hastalıklar, antimikrobiyal direnç, gıda güvenliği ve gıda güvenliği, vektör kaynaklı hastalıklar, çevresel kontaminasyon ve insanlar, hayvanlar ve çevre tarafından paylaşılan diğer sağlık tehditlerini içerir. Kronik hastalık, ruh sağlığı, yaralanma, iş sağlığı ve bulaşıcı olmayan hastalıklar alanları bile disiplinler ve sektörler arasında işbirliğini içeren Tek Sağlık yaklaşımından yararlanabilir.

Sorunun büyüklüğü, insan tıbbı, veterinerlik tıbbı ve ekolojinin neden yeniden güçlerini birleştirmesi gerektiğini gösteriyor. Taylor ve diğerleri. (2001) Zoonotik hastalıkların: diğer hastalıklara kıyasla yeni ortaya çıkan enfeksiyonlara yakalanma olasılığının iki katı olduğunu buldular. Özellikle RNA virüslerinin, hızlı mutajeneze maruz kaldıkları ve yeni konakçılara ve vektörlere kolayca adapte olabildikleri için hayvanlardan ortaya çıkma ve tür engellerini aşma olasılığı yüksektir. Örnekler arasında Batı Nil virüsü (WNV), kuş gribi virüsü, SARS koronavirüsü, arenavirüsler ve hantavirüsler bulunur (Cleaveland ve ark. 2001).

Tek sağlık konseptinin kullanım konuları aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

1. Biyomedikal araştırmalar
2. Biyoterörizm
3. Besin güvenliği ve koruma
4. Global besin ve su üretim sistemleri
5. Enfeksiyöz hastalıklar
6. Mikrobiyoloji eğitimi
7. Antimikrobiyal dirençlilik
8. İklim değişikliğinin etkileri
9. Halk Sağlığı

a. Ulusal

b. Uluslararası

10. Çevre sağlığı ve çevrenin korunması
11. Bulaşıcı hastalıkların ekolojisi
12. Veteriner ve profesyonel çevre sağlığı ve organizasyonları
13. Yaban hayatın korunması ve desteklenmesi
14. .Karşılaştırmalı tıp

15. Koruyucu hekimlik (Buregyeya et al., 2020; Serpen, 2021)

Tek Sağlık konseptinde, insan, hayvan ve çevre üçlüsünde insan ve hayvan sağlığında başarılı işbirlikleri gözükürken, çevre alanındaki işbirliklerinde eksiklikler bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak ekosistemlerin sağlık durumunu tanımlama yeteneği olduğu bildirilmektedir. Ekoloji araştırmalarda, sürdürülebilir kalkınma, türlerin korunması ve insan, hayvan ve bitki sağlığı konusunda karar vermede rehberlik gibi konularda ilgili bilgilere ve araştırmaara ihtiyaç duyulmaktadır (Giraudoux, 2014).

Tek Sağlık konsepti tasarlandığında, tıp hekimliği ile veteriner hekimliği arasındaki ilk işbirliği, zoonotik hastalıklara yönelik kaçınılmaz bir araştırma yanlılığı ile sonuçlandı. Günümüzde küresel hastalıkların önde gelen sağlık sorunları olan bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilgili önemli soruyu geçici olarak görmezden gelindi. Günümüzde, Tek Sağlık kavramı, antimikrobiyal direnç, ekotoksikoloji veya kentsel ortamlarda sağlık gibi diğer alanlara da çalışmalara yoğunlaşılması gerekti bildirilmektedir (Destoumieux-Garzón et al., 2018).

**Tek Sağlık yaklaşımı nasıl çalışır?**

Tek Sağlık, zoonotik hastalıklar da dahil olmak üzere insan-hayvan-çevre kesişim alanlarında sağlık sorunlarıyla mücadelede etkili bir yol olduğu tanınmaktadır. Halk sağlığı tehditlerini izlemek, kontrol etmek ve hastalıkların insanlar, hayvanlar, bitkiler ve çevre arasında nasıl yayıldığını öğrenmek için insan, hayvan, çevre sağlığı ve diğer ilgili disiplinler ve sektörlerdeki uzmanları dahil ederek Tek Sağlık yaklaşımını kullanır (CDC, 2020).

Başarılı halk sağlığı müdahaleleri, insan, hayvan ve çevre sağlığı ortaklarının işbirliğini gerektirir (Tablo 1).

**Tablo 1.** *Tek sağlık konseptinde görev alacak meslek dalları*

| |
|---|
| İnsan sağlığı |
| Tıp hekimleri |
| Hemşireler, |
| Halk sağlığı pratisyenleri, |
| Epidemiyologlar |
| Hayvan sağlığı |
| Veteriner hekimler, |
| Yardımcı profesyoneller, |
| Zootekni |
| Tarım işçileri |

Çevre

Ekolojistler,

Vahşi yaşam uzmanları

İnsan sağlığı (doktorlar, hemşireler, halk sağlığı pratisyenleri, epidemiyologlar), hayvan sağlığı (veterinerler, yardımcı profesyoneller, tarım işçileri), çevre (ekolojistler, vahşi yaşam uzmanları) ve diğer uzmanlık alanlarındaki profesyonellerin iletişim kurması, faaliyetler üzerinde işbirliği yapması ve koordine etmesi gerekir. Tek Sağlık yaklaşımındaki diğer ilgili oyuncular, kanun uygulayıcıları, politika yapıcıları, tarımı, toplulukları ve hatta evcil hayvan sahiplerini içerebilir. Hiç kimse, kuruluş veya sektör, hayvan-insan-çevre ortak alanlarındaki sorunları tek başına ele alamaz (CDC, 2020).

Tek Sağlık yaklaşımı, tüm sektörlerde işbirliğini teşvik ederek ortak bir ortamda insanlar, hayvanlar ve bitkiler için en iyi sağlık sonuçlarını elde edebilir.

Hayvanlar ayrıca bazı hastalıklara ve çevresel tehlikelere karşı duyarlılığımızı paylaşırlar. Bu nedenle, bazen potansiyel insan hastalığının erken uyarı işaretleri olarak hizmet edebilirler. Örneğin, kuşlar genellikle aynı bölgedeki insanlar Batı Nil virüsü enfeksiyonuna yakalanmadan önce Batı Nil virüsünden ölürler.

**Sürdürülebilir kalkınma hedeflerinde tek sağlık konsepti**

2008 yılında, Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tek sağlık yaklaşımını etkili bir şekilde yönetmek ve koordine etmek için, çok sektörlü bir bakış açısı sağlamak için üçlü bir işbirliği yaptı. Bu işbirliğinin başarısı için, bölgesel ve uluslararası düzeylerde mevcut hayvan ve halk sağlığı sürveyans sistemlerinin oluşturulması, acil müdahale, önleme ve hazırlık sistemlerinin güçlendirilmesini içermektedir (Organization, 2019). Sürdürülebilir kalkınma için Küresel Hedefler sağlık maddesinde ise küresel sağlık riskleri için erken uyarı sistemleri geliştirme (hedef 3 d) hedefi gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm ülkelerin ulusal ve küresel sağlık risklerinin erken uyarı, risk azaltma ve yönetme kapasitesini güçlendirilmesini gerektiğini bildirmektedir (Sachs, 2012). Bu hedefler ulaşılması için tek sağlık yaklaşımında çalışmalar başlatılmaktadır.

**Sonuç**

Tek sağlık anlayışı, günümüzde küresel olan sağlık sorunlarına karşı multidisipliner çalışmaları kapsamaktadır. Tek sağlık konsept çalışmaları sayesinde bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışını ve yeniden ortaya çıkışını anlamada, bulaşıcı olmayan hastalıkların günümüzde yaygın olarak gö-

rülmesinin anlaşılmasında ve yenilikçi erken tanı ve kontrol stratejileri oluşturmada ekolojik, evrimsel ve çevre bilimlerini dikkate almanın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, disiplinler arası yaklaşımların hala sınırlıdır. İnsan ve hayvan tıbbından ayıran disiplinlerarası engelleri kaldırmak, "Tek Sağlık" kavramının uygulanmasına yönelik büyük bir zorluktur.

Tek sağlık konseptinde son yıllardaki çalışmalar bakıldığında zoonotik hastalıklar, gıda güvenliği ve antibiyotik direnci ile ilgili tek sağlık çalışmaları görülmektedir. Bu üç konuda çok çalışma bulunmaktadır. Bu da tek sağlık konseptinin sadece bu konularda popüler olduğu gözlenmektedir. Tek sağlık konseptinin geniş yelpazesinde uygulanma alanlarının yetersiz dikkate alınmaktadır. Özellikle, yaban hayatı bileşeni ve ilgili sayısız ekolojik konu (topluluk ekolojisi ve evrimsel ekofizyoloji) ve bazı çevre bilimi bileşenleri (toprak ve iklim) hala ihmal edilmektedir (Barrett & Bouley, 2015; Lapinski, Funk, & Moccia, 2015). Hükümetler, araştırmacılar, fon sağlayan kuruluşlar ve paydaşlar için "Tek Sağlık" yaklaşımının katma değeri hakkında kanıt sağlamaya ihtiyaç vardır (Destoumieux-Garzón et al., 2018; Rüegg et al., 2017).

## Kaynakça

Association, A. V. M. (2008). One health: A new professional imperative. One Health Initiative Task Force: Final Report, 15.

Barrett, M. A., & Bouley, T. A. (2015). Need for enhanced environmental representation in the implementation of One Health. Ecohealth, 12(2), 212-219.

Buregyeya, E., Atusingwize, E., Nsamba, P., Musoke, D., Naigaga, I., Kabasa, J. D., . . . Bazeyo, W. (2020). Operationalizing the one health approach in Uganda: Challenges and opportunities. Journal of Epidemiology and Global Health, 10(4), 250.

Cardiff, R. D., Ward, J. M., & Barthold, S. W. (2008). 'One medicine—one pathology': are veterinary and human pathology prepared? Laboratory investigation, 88(1), 18-26.

CDC. (2020). Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). In.

Cevizci, S., & Erginöz, E. (2009). Kamu Sağlığına Yönelik Veteriner Halk Sağlığı Hizmetleri ve Bu Alandaki Fırsatların Değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 23(1), 65-71.

Destoumieux-Garzón, D., Mavingui, P., Boetsch, G., Boissier, J., Darriet, F., Duboz, P., . . . Morand, S. (2018). The one health concept: 10 years old and a long road ahead. Frontiers in veterinary science, 5, 14.

Giraudoux, P. (2014). Équilibre écologique et santé des écosystèmes: entre mythe biologique et consensus social. Nature ou Culture, Les colloques de l'Institut Universitaire de France, 129-142.

Health, U. D. o., & Services, H. (2013). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Centers for Disease Control and Prevention, 1-113.

Horby, P. W., Hoa, N. T., Pfeiffer, D. U., & Wertheim, H. F. (2014). Drivers of emerging zoonotic infectious diseases. In Confronting Emerging Zoonoses (pp. 13-26): Springer.

Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L., & Daszak, P. (2008). Global trends in emerging infectious diseases. Nature, 451(7181), 990-993.

Kahn, L. H. (2006). Confronting zoonoses, linking human and veterinary medicine. Emerging Infectious Diseases, 12(4), 556.

Kahn, L. H. (2011). The need for one health degree programs. Infection ecology & epidemiology, 1(1), 7919.

Kahn, L. H., Kaplan, B., & Steele, J. H. (2007). Confronting zoonoses through closer collaboration between medicine and veterinary medicine (as 'one medicine'). Veterinaria Italiana, 43(1), 5-19.

Kahn, L. H. M., Thomas P.; Bokma, Bob H.; Gibbs, E. Paul; Aguirre, A. Alonso. (2016). One Health, One Medicine. In R. S. O. A. Alonso Aguirre, Peter Daszak (Ed.), New Directions in Conservation Medicine: Applied Cases in

Ecological Health. New York: Oxford University Press.

Lapinski, M. K., Funk, J. A., & Moccia, L. T. (2015). Recommendations for the role of social science research in One Health. Social Science & Medicine, 129, 51-60.

Munch, R. (2003). Review: on the shoulders of giants. Microbes and Infection, 5(1), 69-74.

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations.

Organization, W. H. (2019). Taking a multisectoral one health approach: a tripartite guide to addressing zoonotic diseases in countries: Food & Agriculture Org.

Prevention, C. f. D. C. a. (2021). One Health. Retrieved from https://www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html

Rabinowitz, P. M., Kock, R., Kachani, M., Kunkel, R., Thomas, J., Gilbert, J., . . . Karesh, W. (2013). Toward proof of concept of a one health approach to disease prediction and control. Emerging Infectious Diseases, 19(12).

Robinson, T. P., Bu, D., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., . . . Kariuki, S. (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 110(7), 377-380.

Rüegg, S. R., McMahon, B. J., Häsler, B., Esposito, R., Nielsen, L. R., Ifejika Speranza, C., . . . Zinsstag, J. (2017). A blueprint to evaluate One Health. Frontiers in public health, 5, 20.

Sachs, J. D. (2012). From millennium development goals to sustainable development goals. The lancet, 379(9832), 2206-2211.

Serpen, A. (2021). Tek Sağlık. Türk Tabibler Birliği, 683-700.

Woods, A., Bresalier, M., Cassidy, A., & Mason Dentinger, R. (2017). Animals and the shaping of modern medicine: one health and its histories: Springer Nature.

Yılmaz, O., Oymak, S., & Serpen, A. (2018). Zoonozlarla Mücadelede Veteriner Halk Sağlığı ve Tek Sağlık. TVHB İzmir Veteriner Hekimler Odası, Veteriner Halk Sağlığı Çalışma Grubu Yayını, 1-64.

# Bölüm 10

## KOMPOZİT REZİNLERİN POLİMERİZASYONUNDA KULLANILAN IŞIK KAYNAKLARI

*Sevde Gül BATMAZ* [1]

1 Sevde Gül BATMAZ, Öğretim Görevlisi, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0364-8593

Geçen yüzyılın ortalarına doğru rezin esaslı dental materyallerin tanıtılması, restoratif diş hekimliğinde bir devrimdi. Dental kompozitler, diş benzeri bir görünüme sahip oldukları, ağız ortamında stabil oldukları, nispeten kolay tutuldukları ve kendi kendine polimerize oldukları veya ışıkla polimerize oldukları için estetik açıdan memnuniyet vericiydi (Jandt & Mills, 2013).

Günümüzde hastaların artan estetik beklentileri nedeniyle ışıkla polimerize olabilen dental materyaller yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş hekimliği pratiğinde sıklıkla kullanılan kompozit rezinlerin, adezivlerin, fissür örtücülerin ve rezin içerikli simanların polimerizasyonu çeşitli görünür ışık cihazlarıyla sağlanmaktadır (Türkoğlu & Bulut, 2019). Ticari dental kompozitlerin neredeyse tamamında, mavi görünür ışıkla başlatılan fotopolimerizasyon reaksiyonlarını kullanılır (Jandt & Mills, 2013).

Literatürde kompozit rezinlerin mavi ışık ile polimerize edilmesine ilk kez 1970 yılında rastlanmıştır. Dental ışık kaynakları, fotobaşlatıcı adı verilen moleküllerin aktivasyonu yoluyla fotopolimerize olabilen rezin esaslı kompozitleri polimerize için kullanılır. Polimerizasyon, kompozit rezinlerin yüzey sertliğini, aşınma direncini, su absorbsiyonunu, polimerizasyon sonrası oluşabilecek artık monomer miktarını ve biyouyumluluk gibi birçok özelliğini etkilemektedir. Bu yüzden kompozit rezinlerin doğru bir şekilde polimerize edilmesi, restorasyonların klinik başarısında önemli bir yer tutmaktadır (Çelik & Yonca, 2008). Polimerizasyon ve ışık kaynakla ilgili bazı kavramların bilinmesi konunun anlaşılırlığı arttıracaktır.

**Işık şiddeti:** Işığın uygulandığı birim alana düşen ışık gücüdür. Birimi mW/cm$^2$'dir. Kompozit rezinlerin polimerizasyonu için gereken ışık yoğunluğu minimum 400 mW/cm$^2$ olarak önerilmiştir (AUJ, Soh, & Siow, 2002; FA Rueggeberg, Caughman, & Curtis, 1994).

**Işık Gücü**: Işık kaynağının birim zamanda yaydığı toplam enerji miktarına ışığın gücü denir ve mW (miliwatt) cinsinden ifade edilir (Akgün, 2003).

**Dalga Boyu:** Elektromanyetik dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısına yani kendilerini tekrarlama sıklığına frekans denir. Bir ışığın bir salınımda aldığı yola da dalga boyu adı verilir (Akgün, 2003).

**Toplam Enerji Yoğunluğu:** Polimerizasyon süresince kompozit rezine uygulanan toplam enerji miktarıdır. Işık şiddetinin (mW/cm$^2$), uygulama süresi (sn) ile çarpılması ile hesaplanır. Birimi mJ/cm$^2$ ya da J/cm$^2$'dir (Asmussen & Peutzfeldt, 2005; Frederick Rueggeberg, 1999).

**Elektromanyetik Spektrum:** Çeşitli enerji tipleri dalga boylarına göre en uzundan en kısaya doğru elektromanyetik spektrum diye adlandırılır (Akgün, 2003).

## 1. POLİMERİZASYON

Polimerizasyon; monomer adı verilen çok sayıda molekülün kimyasal reaksiyonlarla bir araya gelerek makromolekül oluşturması olarak tanımlanmaktadır. Kısaca monomerlerden polimer oluşmasına **polimerizasyon** denilmektedir. Bir rezini polimerize etmek için ışık enerjisi kullanıldığında, fotonlar fotobaşlatıcı moleküllere (örn., kamforokinon) çarpar ve bunlar daha sonra aktive edilir ve "üçlü"(triplet) veya uyarılmış duruma geçerler. Bu uyarılmış durumda fotobaşlatıcı, bir amin ile çarpışırsa, bir serbest radikal oluşur. Bu serbest radikal daha sonra bir monomer molekülünün karbon-karbon çift bağı ile etkileşebilir ve polimerizasyonu başlatabilir (R. Price, Ehrnford, Andreou, & Felix, 2003).

Rezin materyallerde meydana gelen polimerizasyon, önceleri kimyasal iki farklı patın karıştırılmasıyla meydana gelirken, daha sonra UV ışık polimerizasyon da kullanılmaya başlanmıştır. UV ışığın hasta ve hekime zararlı etkileri olabileceğinden daha sonra görünür ışık kullanılmaya başlanmıştır (Gürpinar, 2012).

Polimerizasyonu etkileyen faktörler 3 ana başlık altında toplanabilir (Gürpinar, 2012):

A. Işık kaynağı ile ilgili faktörler

- Işık kaynağı lambasının arızalanması
- Işık yansıtıcı arızası
- Optik filtre arızası
- Fiber optik bağlantının kopması
- Kristal ucun kırılması
- Kristalin kirlenmesi
- Voltajın düşük olması
- Sterilizasyonda yaşanılan eksiklikler

B. Uygulama ile ilgili faktörler

- Uygulanan ışık yönü
- Restorasyona erişim
- Işıklanacak alan ve ışık cihazı arası mesafe
- Kristal ucun çapı
- Kristal ucun hareket etmesi
- Işığın uygulanma süresi

C. Restorasyona ait faktörler

- Restorasyon boyutu
- Kavitenin şekli
- Doldurucu miktarı ve boyutu
- Restorasyon rengi
- Monomer miktarı

Polimerizasyon süreci; aktivasyon, başlama, ilerleme ve bitiş olmak üzere 4 safhadan oluşmaktadır (Gürpinar, 2012).

**a. Aktivasyon Safhası**

Polimerizasyon reaksiyonunun başlaması için serbest radikallerin oluşması gerekmektedir. Serbest radikaller tek elektrona sahip doymamış reaktif moleküller olup, zayıf bağlı başlatıcıların farklı aktivatörler (ısı, kimyasal bileşikler, ışık) aracılığıyla parçalanmasıyla meydana gelir.

Işıkla polimerize olan rezin materyallerde aktivatör olarak ultraviyole ya da görünür ışık kullanılmaktadır. Dental rezin materyallerde ışık emici bileşik olarak genellikle kamforokinon (CQ) kullanılmaktadır. Bu bileşik oda sıcaklığında sarı ve katı bir maddedir. Işık spektrumunun mavi bölgesinde 450 nm–500 nm arasında dalga boyunda mavi ışığa duyarlıdır (Gürpinar, 2012). Kamforokinon uygun dalga boyu ve ışık şiddetine sahip elektromanyetik enerji altında, fonksiyonel grupları fotonları absorbe ederek molekülü aktifleştirir. Ayrıca kamforokinondan türetilen α-diketon grubundaki tepe absorpsiyon, görünür ışık aralığındadır ve normal aydınlatma ışıklarından gelen ışığın polimerizasyon reaksiyonunu başlatmasına neden olur (ÖZ, 2014). Bu da kamforokinon bir dezavantajıdır. Aktive olan molekül amin bileşiğiyle birleştiğinde elektron transferi meydana gelerek dış yüzeyde tek elektronlu serbest radikal oluşturur. Oluşan serbest radikal kovalent bağ oluşturma eğilimindedir (Bektaş, Siso, & Eren, 2006).

Işığın enerjisi arttıkça foton sayısı artar bu durumla aminle reaksiyona giren kamforokinon oranını ve buna bağlı olarak serbest radikal oluşumunu arttırır. Bu sebeple polimerizasyon oranını arttırmak amacıyla yüksek ışık şiddetine sahip ışık cihazları kullanılır (Gürpinar, 2012).

**b. Başlama Safhası**

Aktivasyon aşamasında oluşan serbest radikalin monomer ile reaksiyona girmesi ile polimerizasyon reaksiyonu başlar. Serbest radikaller çift bağlı monomerlerle reaksiyona girerek yeniden reaktif gruplar oluştururlar (Bektaş et al., 2006).

**c. İlerleme Safhası**

Meydana gelen reaktif gruplar başka monomerlerle etkileşime girerek yeni reaktif gruplar oluşturmaya devam ederler. Bu şekilde moleküller birbirlerine bağlanmaya devam ederek zincirin büyümesine katkı sağlarlar (Bektaş et al., 2006).

**d. Bitiş Safhası**

İlerleme reaksiyonunun bütün monomer molekülleri bitene kadar sürmesi beklense de pratikte meydana gelen polimer zincirinin bitmesine sebep olan diğer reaksiyonlar, ilave reaksiyonun oluşmasını engelleyebilir. Bu reaksiyonlarda ölü polimer zincirleri oluşur ve bu zincirler ilave reaksiyona girmezler.

Kompozit rezinlerin iyi bir restorasyon için gerekli fiziksel ve biyolojik özellikleri gösterebilmesi için etkili bir şekilde polimerize olması oldukça önemlidir (Çelik & Yonca, 2008). Yetersiz polimerizasyon mikro sızıntı, renklenme, yüzey sertliğinin azalması, restorasyon yüzeyinde meydana gelen aşınmaların artması, kırılmalara karşı direncin azalması, su emiliminin artması, restorasyonun kavite duvarlarına adezyonunun azalması, artık monomer oluşumu, pulpal reaksiyonlar ve restorasyon kaybına neden olabilir (ERSOY, Emre, & GÖKÇE, 2007).

Polimerizasyonun başlamasını sağlayan ışık kaynakları kompozit rezinin yapısında yer alan polimerizasyonu başlatan maddelere uygun aralıkta dalga boyu ışık vermelidir (Dayangaç, 2000). Uygun dalga boyunda ışık verilmediği zaman kompozit rezinde yeterli polimerizasyon meydana gelmez. Dalga boyu dışında polimerizasyon reaksiyonu birçok faktörden etkilenmektedir. Kullanılan restoratif materyalin tipi, rengi, tabaka kalınlığı, ışık kaynağının tipi, ışığın yoğunluğu ve uygulama süresi, ışık ucunun çapı, restorasyonla ışık kaynağının ucu arasındaki uzaklık ve uygulama açısı gibi faktörler polimerizasyon reaksiyonunu etkilemektedir (Ikemura & Endo, 1999; Ritter, 2017).

## 2. POLİMERİZASYON TEKNİKLERİ

### 2.1. Standart Polimerizasyon

Bu teknikte polimerizasyon süresince ışık yoğunluğu sabit kalmaktadır. Işık kaynağının cinsine göre ışık yoğunluğu ve uygulama süresi değişiklik gösterebilmektedir (Çelik & Yonca, 2008).

### 2.2. Soft-start Polimerizasyon

Bu teknikte, ışık gücü ve uygulama süresi ayarlanabilen ışık kaynağı kullanılmaktadır. Başlangıç aşamasında düşük ışık gücü verilerek polimerizasyon başlatılır ve bir süre sonra ışık gücü maksimuma çıkartılarak polimerizasyon tamamlanır. Polimerizasyon streslerinin

azaltılması için alternatif olarak geliştirilmiştir. Bu teknik farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Bunlar:

### 2.2.1. Kademeli Güç Artışı Gösteren Işık Uygulama Tekniği

Bu teknikte, kompozit rezine başlangıç aşamasında düşük ışık gücü verilerek ilk polimerizasyon sağlanır, daha sonra yüksek ışık gücü verilerek polimerizasyon tamamlanır. Başlangıçta düşük ışık gücü vererek polimerizasyon streslerini azaltmak amaçlanmaktadır. Step-curing tekniğinde aynı zamanda polimerizasyon büzülmesinde de azalma meydana gelmektedir.

### 2.2.2. Düzenli Artan Güçte Işık Uygulama Tekniği

Bu teknikte, başlangıçta ışık gücü düşüktür, daha sonra uygulama süresince ışık gücü artarak en yüksek seviyeye ulaşır. Böylece rezin materyalde daha yavaş polimerizasyon meydana geleceği için polimerizasyon streslerinin azalması sağlanır.

### 2.2.3. Ara Verilmiş Kademeli Işık Tekniği

Bu teknikte, ışık, restoratif materyale düşük güçte ve kısa bir süre ile uygulanır. Bunu kısa bir duraklama takip eder ve ardından daha yüksek güçte ve daha uzun süre ışık uygulanır. Bu uygulama en iyi şekilde, kesintiye uğramış kademeli artış olarak adlandırılabilir. Polimerizasyon büzülmesi ilk uygulama esnasında meydana gelmektedir.

### 2.2.4. Yüksek Enerjili Işık Tekniği

Bu teknikte, 10 sn gibi kısa bir sürede normalde uygulanan ışık gücünün 3-4 kat fazlası uygulanır (1000-2800 mW/cm$^2$) ancak bazı dezavantajlara sahiptir. Çok yüksek bir enerjinin çok kısa bir sürede uygulanması restorasyonda daha zayıf, kısa ve kırılgan rezin polimerlerin oluşmasına sebep olabilmektedir.

Kompozit rezinlerin polimerizasyonunda kullanılan farklı tipte ışık kaynakları mevcuttur. Bunlar;

- UV ışık kaynağı
- Quartz tungsten halojen (QTH)
- Lazer ışık kaynakları
- Plazma ark (PAC)
- Light emitting diode (LED) ışık kaynağı

## 3. IŞIK KAYNAKLARI

### 3.1. Ultraviyole ışık kaynakları

Işıkla polimerize olan rezinlerin polimerizasyonunda foto başlatıcıyı

etkinleştirmek ve böylece serbest radikaller oluşturmak için yaklaşık 365 nm dalga boyunda UV radyasyonu kullanılmıştır (F. A. Rueggeberg, 2011). Polimerizasyon reaksiyonu klinisyenin doğrudan kontrolü altında olmasına rağmen, 400 nm'den daha kısa dalga boyları "iyonlaştırıcıdır" ve katarakt oluşumuna veya oral biyoflorada seçici değişikliklere neden olabilir (Birdsell, Bannon, & Webb, 1977; F. A. Rueggeberg, 2011). Ek olarak, kısa UV dalga boyları kompozit rezine derinlemesine nüfuz edemez ve rezin tabakalarının kalınlığı 1 mm ile sınırlı kalır (Cook, 1980; F. A. Rueggeberg, 2011). Bu durum hasta başında geçen sürenin artmasına neden olmuştur. Materyalin yüzeyinde yüksek oranda polimerizasyon sağlamaları ve materyalde meydana gelen renklenmeleri önlemeleri, bu cihazların avantajları olarak söylenebilir (KÜÇÜKEŞMEN). Günümüzde UV ışık kaynakları kullanılmamaktadır.

### 3.2. Quartz-tungsten-halojen ışık kaynakları (QTH)

Quartz-tungsten-halojen ışık kaynakları (QTH) bir zamanlar ışıkla polimerize olan rezinlerin polimerizasyonunda en yaygın kullanılan ışık kaynaklarıydı. Bu ışık kaynakları, ısıyı en aza indirmek ve öncelikle spektrumun mavi bölgesinde ışık çıkışını sağlamak için filtrelenmesi gereken hem UV hem de beyaz ışık üretir (Cadenaro et al., 2019).

Işık kaynağı olarak halojen ampul kullanılmaktadır. QTH ampulü, klor bazlı bir halojen gazı ve bir tungsten filament içerir (Richard BT Price, 2017). Filamentten bir elektrik akımı geçtiğinde, tungsten tel akkor hale gelir ve atomlar yüzeyinden buharlaşır. Bu işlem, çoğu kızılötesi bölgede ısı olarak yayılan geniş bir radyan enerji spektrumu yayar. Akım kapatıldığında, filaman soğur ve halojen gazı buharlaşmış tungsten atomlarını filamanın yüzeyine yeniden bırakır. Bu sürece “halojen döngüsü” denir. QTH ampulünden gelen ışık, önce filamanın arkasında bulunan gümüşleştirilmiş bir parabolik reflektöre yönlendirilir. Bu reflektör, kızılötesi ışığın bir kısmının geçmesine izin verir, böylece ileriye yansıtılmaz. Işık demeti ise fiber optik tüp vasıtasıyla diş yüzeyine yansıtılır. Işık açıkken reflektör yüzeyi çok ısınır ve solventlerden, temizlik maddelerinden veya havadaki nemden gelen buharlar reflektör yüzeyinde birikebilir, böylece soğuduğunda yüzeyini matlaştırır veya bulanıklaştırır. Halojen ışık kaynakları, 380-520 nm dalga boyları arasında geniş bir spektruma sahiptir. 420-450 nm dalga boyundaki görünür mavi ışık spektrumunda oluşan maksimum absorbsiyon ile fotoiniatör maddeleri aktif hale getirerek meydana gelen serbest radikallerle polimerizasyonu başlatırlar.

Halojen ampul tarafından üretilen toplam enerjinin çoğu, cihaza dahil edilmiş küçük bir fan kullanılarak ısıya dönüştürülerek dağıtılır ve oluşan dalga boyunun %0,5'inden fazlası polimerizasyon için yararlıdır. QTH

ampulüne gelen elektrik enerjisinin %70 kadarının ısıya dönüştürüldüğü, yalnızca %10'unun görünür ışık ürettiği ve enerji girdisinin yalnızca %0,5 ile %2'sinin mavi ışık olarak yayıldığı tahmin edilmektedir (Shortall, Price, MacKenzie, & Burke, 2016; Yaman et al., 2011).

QTH ışık kaynakları geniş bir emisyon spektrumu sunsa da, 2 mm tabaka kalınlığında kompozit rezin tabakasının yeterli polimerizasyonunu sağlamak için 30-60 saniye arasında bir uygulama süresi gerekmektedir. Diğer ışık kaynaklarıyla kıyaslandığında daha ucuz, daha basit teknolojiye sahip olmasına rağmen, kullanım ömrünün kısa olması (50-100 saat), lambanın kullanıma bağlı olarak zaman içerisinde etkinliğinin azalması, polimerizasyon sırasında ısı oluşturması gibi dezavantajlara sahiptir (Dayangaç, 2000). Halojen ışık kaynakları belirli bir süre çalıştıktan lambanın soğutulması gerekmektedir. Soğutma yapılmazsa ışık kaynağının içerisine hava girer ve havada bulunan oksijen lambanın ömrünü kısaltır. Bu sebeple soğutmayı sağlamak için halojen ışık kaynaklarından fan bulunmaktadır. Işık kaynağında bulunan fan sistem için ayrı bir enerji kaybına sebep olur ayrıca havalandırma delikleri kontaminasyona sebep olabileceğinden dezenfeksiyon prosedürünü zorlaştırır. Halojen ışık kaynaklarının uç kısımları polimerize edilecek materyalle etkileşime girdiğinde kontamine olabilir bu sebeple ışık kaynağının uç kısmı sürekli kontrol edilmelidir (Gürpinar, 2012).

### 3.3. Lazer ışık kaynakları

Uzun yıllardır tıp alanında kullanılan lazer ışık kaynakları (Light amplification by stimulated emission of radiation) diş hekimliğinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Lazerler, birim içindeki belirli atomlara elektrik enerjisi vererek çalışır. Elektronlar "uyarılır" ve düşük enerjili bir yörüngeden atom çekirdeğinin etrafındaki daha yüksek enerjili bir yörüngeye geçerler. Elektronlar normal veya temel durumlarına döndüklerinde hepsi aynı dalga boyunda olan fotonlar yayarlar. Bir lazerden gelen ışığın spesifik dalga boyu, uyarılmış elektron alt yörüngeye geri düştüğünde salınan enerji miktarı ile belirlenir.

Diş hekimliğinde rezin polimerizasyonu, kavite preparasyonu, dentin hassasiyetinin tedavisi, çürük lezyonlarının oluşumunun önlenmesi, çürüğün teşhisi, uzaklaştırılması ve tedavisi, pulpadaki kan akışının tespiti, pulpa kaplaması ve ampütasyonu gibi pek çok farklı alanda kullanılmaktadır (Arısu, 2009; Dayangaç, 2000). Işık spektrumu oldukça dar olan (400-500 nm) lazer ışık kaynaklarında polimerizasyon süresi, görünür ışık kaynaklarına kıyasla daha kısadır. Lazerle ışık kaynakları, ekonomik nedenler, taşınabilir olmamaları, dar bir emisyon spektrumuna sahip olmaları ve pille çalıştırılamamaları nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamışlardır (Dayangaç, 2000).

### 3.4. Plazma ark ışık kaynakları

Kompozit rezinlerin polimerizasyon sürecinde daha etkili bir polimerizasyon sağlamak ve çalışma süresini kısaltmak amacıyla üretilmişlerdir (Çelik & Yonca, 2008; Dayangaç, 2000).Plazma ark ışık kaynaklarında xenon lambalar kullanılmaktadır. Plazma, yüksek ısıda pozitif iyonlardan ve elektronlardan oluşan iyonize gaz anlamına gelmektedir. Plazma ark ışık kaynağında üretilen ışık, iyonize molekül ve elektronların gaz karışımıyla oluşan plazmadan yayılmakta ve kamferokinonun aktivasyonu için, 440-500 nm aralığında dalga boylarında filtre edilmektedir.

Halojen ışık kaynaklarıyla kıyaslandıklarında daha uzun ömre sahip olmalarına rağmen yüksek ısı oluşturmaktadırlar. Plazma ark ışık kaynağında akım elektrotlardan geçerken ısı oluşur ve bu ısı restore edilen dişte intrapulpal ısı artışına neden olur(Gürpinar, 2012; Katahira, Foxton, Inai, Otsuki, & Tagami, 2004). Diğer ışık kaynaklarına göre klinikte daha çok yer kaplar ve daha maliyetlidir. Yüksek ışık yoğunluğu (2000mW/cm$^2$) sebebiyle diğer ışık kaynaklarına kıyasla daha kısa sürede (3-8 saniye) polimerizasyon meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalar, polimerizasyonun hızlı ve kısa sürede gerçekleşmesinin, kompozit rezinlerde polimerizasyon büzülmesinin artmasına neden olduğunu göstermektedir (Dayangaç, 2000).

### 3.5. Light-emitting-diode ışık kaynakları

Light emitted devices (LED) ışık kaynakları, QTH lambaların sahip olduğu dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla tanıtılan, uzun hizmet ömrü, düşük ağırlık ve küçük boyutlara sahip olması, herhangi bir filtrenin olmaması ve pil gücü kullanımı nedeniyle hızla popüler hale gelen ışık kaynaklarıdır. Bu kaynaklar, elektrik kablo ihtiyacını ortadan kaldırır (Cadenaro et al., 2019).

LED ışık kaynakları, ışığın oluşturulmasında, katı fazda yarı iletkenlerin bağlantılarını kullanmaktadırlar (Çekiç & Ergün, 2007; Çelik & Yonca, 2008; Dayangaç, 2000).

Yarı iletken malzeme, 2 yarı iletken malzeme arasında bir pozitif-negatif bağlantı oluşturmak için bir galyum nitrür ve indiyum nitrür karışımından yapılmıştır (Richard BT Price, 2017). Dalga boyu 468-470 nm, ışık yoğunluğu 1200 mW/cm$^2$ olan LED ışık kaynakları, halojen ışık kaynaklarına kıyasla daha dar bir ışık spektrumuna sahiptir. LED ışık kaynakları, polimerizasyon başlatıcı olarak kamforakinon içeren kompozitlerin polimerizasyonunda oldukça etkili iken, trimethyl benzoyl phosphine oxide (TPO) içeren kompozitlerde ise etkisiz olduğu görülmüştür.

Polimerizasyon için gereken süre halojen ışık kaynaklarına kıyasla daha kısa iken, plazma ark ışık kaynaklarına göre uzundur. Polimerizasyon esnasında ısı oluşmadığı için fan soğutması gerekmez ve bu sebeple sessiz çalışırlar. Halojen ışık kaynaklarına kıyasla uzun klinik ömürleri vardır (10.000 saat). Kablosuz kullanılabilmesi, ergonomik olması, hafif olması, şarj edilebilir olması hekime kullanım kolaylığı sağlar. Işık gücü zamanla azalmadığı için uzun süre aynı yoğunlukta ışık verirler (Dayangaç, 2000). Çağdaş LED ışık kaynakları rezin esaslı kompozit materyallerin polimerizasyon süresini azaltmada başarılı oldu, bu da dental tedavi sırasında hasta başında geçen süresinin azalmasına ve hasta konforunun artmasına neden oldu.

İlk ticari LED ışık cihazı 2000 yılında piyasaya sürüldü: LuxOMax LED LCU, 7 ayrı LED kullanan, kalem benzeri, kablosuz, pille çalışan büyük bir tasarımdır (Topcu et al., 2010). Işık kaynakları tasarımlarındaki başarılı iyileştirmelere dayanarak "nesiller" olarak sınıflandırılabilir.

### 3.5.1. Birinci nesil LED ışık kaynakları

Birinci nesil LED ışık kaynakları göreceli olarak düşük ışık gücüne sahiptir ve genel olarak QTH ışık kaynaklarına benzer bir polimerizasyon performansı sağlamak için çok daha uzun uygulama süreleri gerektirir ve uygulanan yüzeyde daha az sıcaklık üretirler.

LED'ler, tipik QTH ampulüne göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksek bir ışık etkinliği sağlamaktadır. Birinci nesil LED ışık kaynakları ortalama 150–400 mW/cm$^2$'lik bir ışınım (irradiance) ve 1 W'lık bir güç çıkışı gösterir. Birinci nesil LED ışık kaynaklarının oluşturduğu mavi ışığın dalga boyu, CQ'nun maksimum absorpsiyon aralığındaydı. Bu durum cihazı, dental rezinlerin fotopolimerizasyonu için gerekli serbest radikalleri üretmede oldukça verimli hale getirdi.

### 3.5.2. İkinci nesil LED ışık kaynakları

Birinci nesil LED ışık kaynaklarının dezavantajlarını ortadan kaldırmak için ikinci nesil LED ışık cihazları üretilmiştir. İkinci nesil LED ışık kaynaklarıyla, QTH ışık kaynaklarına benzer polimerizasyon performansları elde edebilir, birinci nesile göre daha iyi performans gösterir. İkinci nesil LED ışık kaynakları 800 mW/cm$^2$'ye kadar bir ışınım ve 5 W'lık bir güç çıkışı gösterir.

İkinci nesil LED ışık kaynaklarıi birden fazla ayrı LED kullanan cihazlardan, genellikle diş tedavi uygulamaları için özel olarak tasarlanmış daha güçlü tek LED içeren cihazlara geçiş olarak kabul edilir (Jandt & Mills, 2013).

Birinci ve ikinci nesil ticari LED ışıkkaynaklarının her ikisi de, dental

kompozit rezinlerin çoğunda tek foto başlatıcı olan kamforokinonun (CQ) absorpsiyon spektrumunda zirve yapacak şekilde tasarlanmış mavi LED'lerden oluşmaktaydı. Diğer foto başlatıcıların dahil edilmesi, üçüncü nesil ticari "çok dalgalı" LED ışık kaynaklarının geliştirilmesine yol açmıştır (Jandt & Mills, 2013).

### 3.5.3. Üçüncü nesil LED ışık kaynakları

Diş beyazlatma işlemleri popüler hale geldikçe, birçok diş hekimi, o zamanlar mevcut olan kompozit rezin renklerinin çok sarı olduğunu ve beyazlatılmış dişlerin rengiyle uyuşmadığını keşfetti. Bu durum, esas olarak rezinler fotobaşlatıcı olarak kullanılan CQ'nun parlak sarı olması nedeniyle meydana geldi. Sonuç olarak, bazı üreticiler CQ'nun etkinliğini artırıp, CQ konsantrasyonunu azaltmak için yardımcı başlatıcıları dahil ederken, bazı üreticiler de daha az sarı renk veren daha verimli "alternatif fotobaşlatıcılar" içeren rezin bileşimlerini kullanmaya başladı (Richard B Price, 2018). Bu değişiklik, üreticilerin restoratif rezinlerin daha açık tonlarını üretmelerine izin verdi. Alternatif foto başlatıcılar, mora yakın (410 nm veya altında) ışığın daha kısa dalga boylarına ihtiyaç duyar ve ikinci nesil LED ışık kaynakları 420 nm'nin altında çok az ışık yaydığından polimerizasyonda etkili olamadı (Richard B Price, 2018). Dar emisyon spektrumunun neden olduğu sorunu çözmek için LED ışık kaynağına ek bir renk yayıcı(lar) eklendi. Işık kaynağına birkaç farklı LED renk yayıcı dahil edilerek, artık 380 ile 500 nm spektral aralıktaki fotonlar iletilebilmektedir. Bu ışık kaynaklarına "üçüncü nesil" LED ışık kaynakları denir, yani viyole ve mavi ışığın bir kombinasyonunu yayarlar. Bu geniş spektrumlu ışık kaynakları, dental rezinlerde kullanılan tüm foto başlatıcıları etkinleştirebilir (Richard B Price, 2018).

Üçüncü nesil LED ışık kaynakları, çoklu diyotlar (menekşe / mavi diyotlar, çoklu dalga (polywave)) içerir (Flury, Lussi, Hickel, & Ilie, 2013). Kamferokinonu aktive eden ikinci nesil ile aynı tipe sahip bir adet LED ampul ve diğer polimerizasyon başlatıcılar için daha düşük güçte çip kullanılan viyole spektrumunda ışık üreten dört adet aksesuar LED ampulden oluşmuştur (Türkoğlu & Bulut, 2019).Bu ışık kaynakları, ikinci nesil LED ışık kaynaklarına göre daha geniş bir rezin yelpazesini polimerize edebilir. Üçüncü nesil LED ışık kaynakları yaklaşık 1.100 mW /cm$^2$ ışınım ve 8 W güç çıkışı gösterebilir (Mahant et al., 2016). LED ışık kaynakları ile fotopolimerizasyon işlemi, 21. yüzyılın başında dental kompozit rezinlerin polimerizasyonunda altın standart haline gelmiştir (Jandt & Mills, 2013). LED ışık kaynaklarının, enerji verimliliği, yüksek güçlü olması ve ticari olarak temin edilebilir olması göz önüne alındığında, bu eğilimin oldukça uzun bir süre değişmeyeceği muhtemeldir.

Son olarak geliştirilen üçüncü nesil LED cihazı ile daha kısa sürede

polimerizasyon amaçlanmıştır. Üretici firmanın önerilerine göre 3 farklı ışık uygulama modu bulunmaktadır (ÖZ, 2014).

-*Standart güç modu (1000 mW/cm$^2$ )*

Her tabaka için 10 sn'lik polimerizasyon ve son polimerizasyon için 20 sn.

-*Yüksek güç modu (1400 mW/cm$^2$ )*

Her tabaka için 8 sn'lik polimerizasyon ve son polimerizasyon için 12 sn'lik polimerizasyon

-*Ekstra güç modu (3200 mW/cm$^2$ )*

Her tabaka için 3 sn'lik bir polimerizasyon ve son polimerizasyon için 3 sn'lik iki polimerizasyon önerilmektedir.

LED ışık kaynaklarının bundan sonraki evrimi, cihazın ömrü boyunca tutarlı ve güvenilir spektral çıktılar ve tek tip ışınımlar sağlamak için cihazların ince ayarını yapmakla sınırlı olacaktır.

## 4.SONUÇ

Günümüz diş hekimliğinde, gelişen teknoloji ve hastaların artan estetik talepleri nedeniyle ışıkla polimerize olabilen restoratif materyaller hızla gelişim göstermektedir. Bu materyallerin polimerizasyon kalitesinin artması ve fiziksel ve mekanik özelliklerinin arttırılması amacıyla, ışık kaynakları ve polimerizasyon tekniklerinde de yeni gelişmeler meydana gelmektedir. Bu ışık kaynakları ve polimerizasyon tekniklerinin gelişimi, restoratif materyallerin klinik performanslarının daha arzu edilir bir düzeye ulaştırılması bakımından önemli görülmektedir.

Dental ışık kaynağından restoratif materyale hangi ışığın iletildiğini daha iyi anlayabilir ve bu bilgiyi klinisyenin rezin esaslı materyale yeterli ışık iletme yeteneğini geliştirmek için kullanabilirsek, o zaman restorasyonun yetersiz polimerize olma problemini çözebilir ve daha başarılı restorasyonlar elde edebiliriz. Kullanılan ışık kaynakların olası dezavantajlarının ve zararlı etkilerinin bilinmesi de, gerek restoratif materyallerde ideal bir polimerizasyon elde edilmesi ve gerekse hasta, hekim ve yardımcı personelin sağlığının riske edilmemesi açısından oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR

Akgün, B. (2003). LED ışık kaynakları. In: Dentalife.

Arısu, H. D. (2009). Restoratif diş hekimliği ve endodontide lazer kullanımı. *Gazi Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Dergisi, 26*(2), 125-132.

Asmussen, E., & Peutzfeldt, A. (2005). Polymerization contraction of resin composite vs. energy and power density of light-cure. *European journal of oral sciences, 113*(5), 417-421.

AUJ, Y., Soh, M., & Siow, K. (2002). Effectiveness of composite cure with pulse activation and soft-start polymerization. *Oper Dent, 27*, 44-49.

Bektaş, Ö. Ö., Siso, Ş. H., & Eren, D. (2006). Işık kaynakları, polimerizasyon ve klinik uygulamalar. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 27*(2), 117-124.

Birdsell, D. C., Bannon, P. J., & Webb, R. B. (1977). Harmful effects of near-ultraviolet radiation used for polymerization of a sealant and a composite resin. *The Journal of the American Dental Association, 94*(2), 311-314.

Cadenaro, M., Maravic, T., Comba, A., Mazzoni, A., Fanfoni, L., Hilton, T., . . . Breschi, L. (2019). The role of polymerization in adhesive dentistry. *Dental Materials, 35*(1), e1-e22.

Cook, W. D. (1980). Factors affecting the depth of cure of UV-polymerized composites. *Journal of Dental Research, 59*(5), 800-808.

Çekiç, I., & Ergün, G. (2007). Diş hekimliğinde kullanılan görünür ışık kaynakları. *Gazi Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Dergisi, 24*(2), 131-136.

Çelik, Ç., & Yonca, Ö. (2008). Rezin Restoratif Materyallerin Polimerizasyonunda Kullanılan Işık Kaynakları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi, 2*(2), 109-115.

Dayangaç, B. (2000). *Kompozit rezin restorasyonlar*: Güneş Kitabevi.

Ersoy, M., Emre, Ö., & Gökçe, K. (2007). Farkli Uygulama Yöntemlerinin Kompozit Rezinlerin. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2007*(1), 28-31.

Flury, S., Lussi, A., Hickel, R., & Ilie, N. (2013). Light curing through glass ceramics with a second-and a third-generation LED curing unit: effect of curing mode on the degree of conversion of dual-curing resin cements. *Clinical oral investigations, 17*(9), 2127-2137.

Gürpinar, A. (2012). Işıklı dolgu cihazlarının insan fibroblast hücrelerinde oluşturduğu etkilerin canlılık aktivite ve oksidatif stres yönünden değerlendirilmesi.

Ikemura, K., & Endo, T. (1999). Effect on adhesion of new polymerization initiator systems comprising 5-monosubstituted barbituric acids, aromatic sul-

finate amides, and tert-butyl peroxymaleic acid in dental adhesive resin. *Journal of Applied Polymer Science, 72*(13), 1655-1668.

Jandt, K. D., & Mills, R. W. (2013). A brief history of LED photopolymerization. *Dental Materials, 29*(6), 605-617.

Katahira, N., Foxton, R. M., Inai, N., Otsuki, M., & Tagami, J. (2004). Comparison of PAC and QTH light sources on polymerization of resin composites. *American journal of Dentistry, 17*(2), 113-117.

Küçükeşmen, Ç. Farkli Işik Kaynaklari Ve Yeni Polimerizasyon Teknikleri.

Mahant, R. H., Chokshi, S., Vaidya, R., Patel, P., Vora, A., & Mahant, P. (2016). Comparison of the amount of temperature rise in the pulp chamber of teeth treated with QTH, second and third generation LED light curing units: an in vitro study. *Journal of lasers in medical sciences, 7*(3), 184.

ÖZ, C. (2014). *Farkli Işik Cihazlari Ve Farkli Uygulama Teknikleri İle Polimerize Edilen Bir Posterior Kompozitin Mikrosertlik, Polimerizasyon Büzülmesi Ve Polimerizasyon Esnasinda Açiğa Çikan Isi Açisindan Değerlendirilmesi.* Dicle Üniversitesi,

Price, R., Ehrnford, L., Andreou, P., & Felix, C. A. (2003). Comparison of quartz-tungsten-halogen, light-emitting diode, and plasma arc curing lights. *The journal of adhesive dentistry*.

Price, R. B. (2017). Light curing in dentistry. *Dental Clinics, 61*(4), 751-778.

Price, R. B. (2018). The dental curing light. In *Dental composite materials for direct restorations* (pp. 43-62): Springer.

Ritter, A. V. (2017). *Sturdevant's art & science of operative dentistry-e-book*: Elsevier Health Sciences.

Rueggeberg, F. (1999). Contemporary issues in photocuring. *Compendium of continuing education in dentistry.(Jamesburg, NJ: 1995). Supplement*(25), S4-15; quiz S73.

Rueggeberg, F., Caughman, W. F., & Curtis, J. (1994). Effect of light intensity and exposure duration on cure of resin composite. *Operative dentistry, 19*, 26-26.

Rueggeberg, F. A. (2011). State-of-the-art: dental photocuring—a review. *Dental Materials, 27*(1), 39-52.

Shortall, A., Price, R., MacKenzie, L., & Burke, F. (2016). Guidelines for the selection, use, and maintenance of LED light-curing units-Part 1. *British dental journal, 221*(8), 453-460.

Topcu, F. T., Erdemir, U., Sahinkesen, G., Yildiz, E., Uslan, I., & Acikel, C. (2010). Evaluation of microhardness, surface roughness, and wear behavior of different types of resin composites polymerized with two different light sources. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The*

*Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 92*(2), 470-478.

Türkoğlu, Ö., & Bulut, A. C. (2019). Geçmişten Günümüze Polimerizasyon Cihazlari. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 29*(4), 683-690.

Yaman, B. C., Efes, B. G., Dörter, C., Gömeç, Y., Erdilek, D., & Büyükgökçesu, S. (2011). The effects of halogen and light-emitting diode light curing on the depth of cure and surface microhardness of composite resins. *Journal of conservative dentistry: JCD, 14*(2), 136.

# Bölüm 11

## TÜKÜRÜĞÜN KOMPOZİSYONU, SALGILANMASI VE GÖREVLERİ

*Ahmet Ercan HATAYSAL*[1]

1 Uzm. Dt. AHMET ERCAN HATAYSAL, Bozüyük Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Orcid Id: 0000-0003-0026-5562

## GİRİŞ

Tükürük, majör tükürük bezleri (parotis, sublingual ve submandibular) ile ağız içine dağılmış çok sayıda minör tükürük bezlerinin ekzokrin salgısıdır (Bellagambi et al., 2020). Submandibular, parotis ve sublingual bezlerin toplam tükürük miktarına katkısı sırasıyla %65, %23 ve %4'tür, kalan %10'luk kısım ise minör bezler tarafından üretilir. Sağlıklı yetişkinler tipik olarak bazal akış hızı yaklaşık 0,5 mL/dk olan 500-1500 mL/gün seröz ve müsinöz tükürük üretirler. Çeşitli proteinler, enzimler, immünoglobülinler, elektrolitler, mineraller, tamponlar, büyüme faktörleri, sitokinler, müsinler, diğer glikoproteinler ve yaklaşık %99 su içerir. Tükürüğün bileşenleri, ağız içi boşluğunun sağlığını koruma ve sürdürmede hayati öneme sahiptir.

Parotis en büyük majör tükürük bezidir. Seröz salgı yapan parotis bezi üst 2.molar diş hizasında "stenon kanalı" ile ağız içine açılır. Uyarılmış tükürük salgılanmasında parotis bezi baskındır. Submandibular tükürük bezi ise ikinci en büyük tükürük bezidir, "Wharton Kanalı" aracılığıyla ağız ortamına açılır ve salgısı hem seröz hem müköztür. Uyarılmamış tükürüğün büyük kısmını submandibular tükürük bezi sağlar. Sublingual tükürük bezi, Sublingual Fossa'da bulunur ve üçüncü en büyük tükürük bezidir. Yavaş ve sürekli salınım yapan minör tükürük bezleri, tükürükteki IgA salgısının ana kaynağıdır. Uyarılmış tükürük salgı hızı tükürük bezlerinin büyüklüğü ile orantılıdır.

Tükürük önce izotonik bir sıvı olarak salgılansa da, son hali duktal hücrelerdeki sodyum ve klorür emilimi nedeniyle hipotoniktir (E. Kaufman & I. B. Lamster, 2002).Tükürük duktusları geçip ağız içine girdiğinde kan hücreleri, dişeti sıvısı, dökülen epitel hücreleri, yemek artıkları, mikroorganizmalar, burun ve bronş salgıları ile karışarak toplam tükürüğü oluşturur.

Tükürük, ağız dokularının korunmasında önemli bir role sahip olan çok çeşitli proteinler nedeniyle çeşitli işlevlere sahiptir. Tükürüğün lubrikasyon, oral mukozanın onarımı, gıda boluslarının oluşumu ve yutulması, sindirim, tat alma, antimikrobiyal, tamponlama ve reminalizasyon gibi önemli görevleri vardır.

*Şekil 1. Majör tükürük bezlerinin şekilsel gösterimi (Miletich, 2010)*

## TÜKÜRÜĞÜN KOMPENENTLERİ

Tükürük; sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat ve fosfatlar dahil olmak üzere birçok elektrolit barındırır. Ayrıca tükürükte; immünoglobulinler, proteinler, enzimler, serbest yağ asitleri, müsinler, üre ve amonyak gibi azotlu ürünler de bulunur. Bikarbonatlar, fosfatlar ve üre, tükürük pH'ı ve tükürüğün tamponlama kapasitesini modüle etmekle görevlidir (Edgar, 1992). Makromolekül proteinler ve müsinler, diş plağı metabolizmasına katkıda bulunur (Mandel, 1987). Kalsiyum, fosfat ve proteinler diş yapılarının çözünmesine karşı olarak birlikte çalışırken, demineralizasyon ve remineralizasyonun düzenlenmesine yardımcı olurlar (Edgar, 1990). İmmünoglobulin, protein ve enzimlerse antibakteriyel etki sağlarlar (Garrett, 1987). Majör tükürük bezleri, salgı hacminin ve elektrolit içeriğinin çoğuna katkıda bulunurken, minör tükürük bezleri salgı hacmine daha az katkı sağlar (Edgar, 1990). Uyarılmış ve uyarılmamış tükürüğün komponentleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Glikoproteinler (müsinler ve prolinden zengin glikoproteinler gibi), enzimler (a-amilaz ve karbonik anhidraz gibi) ve çok çeşitli peptitler (sistatinler, statherin, histatinler ve prolinden zengin proteinler gibi) tükürüğün ana bileşenleridir. Tükürükteki başlıca protein kaynakları, majör (parotis, submandibular, sublingual) ve minör (von Ebner) tükürük bezleridir. Bununla birlikte, ağız dokuları ve mikroorganizmalar tükürük proteomuna katkıda bulunabilir. Tükürükteki proteinlerin miktarı ve türü sirkadiyen ritim, diyet, yaş, cinsiyet ve fizyolojik durum gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Battino, Ferreiro, Gallardo, Newman, & Bullon, 2002).

Tükürüğün son yapısal versiyonunda oral mukoza transüdası, intraoral kanama (serum ve hücreler), dişeti oluğu sıvısı, bronşiyal ve nazal sekresyonlar, ağız içi yaralardan kaynaklanan serum ve kan türevleri, ağız içi bakteriler, virüsler ve mantarlar, pul pul dökülmüş epitel ve kan hücreleri, yemek artıkları, ilaçların veya kimyasal ürünlerin artıkları da bulunabilir.

| | Uyarılmamış Tükürük | | Uyarılmış Tükürük | |
|---|---|---|---|---|
| | Ortalama | Aralık | Ortalama | Aralık |
| İçeriğin tamamı | 500 | 300--800 | 530 | 400--900 |
| Organik bileşenler | | | | |
| Proteinler | 220 | 140--640 | 280 | 170--420 |
| Amino asitler | | | 4 | |
| Amilaz | 38 | | | |
| Lizozim | 22 | | 11 | 0,4-6-2 |
| IgA | 19 | | | |
| IgG | 1,4 | | | |
| Glikoz | 0,2 | | | |
| Sitrat | 1 | | 1 | 0,5--3 |
| Laktat | | | Eser miktarda | |
| Amonyak | | | 3 | 1-- 12 |
| Üre | 20 | 12--70 | 13 | |
| Ürik Asit | 1,5 | 0,5--3 | 3 | 1--21 |
| Kreatinin | 0,1 | 0,05--0,2 | | |
| Kolestrol | 8 | 2,5--50 | | |
| CAMP | 7 | | 50 | |
| İnorganik Bileşenler | | | | |
| Sodyum | 15 | 0--20 | 60 | |
| Potasyum | 80 | 60--100 | 80 | |
| Tiyosiyanat (Sigara içen) | 9 | 6--12 | | |
| Tiyosiyanat (Sigara içmeyen) | 2 | 1--3 | | |
| Kalsiyum | 5,8 | 2,2- -11,3 | 6 | |
| Fosfat | 16,8 | 6,1--71 | 12 | |
| Klor | 50 | | 100 | |
| Flor | 0,028 | 0,015--0,045 | | |

*Tablo 1. Tükürük Kompozisyonu (mg/100ml) (Kumar et al., 2017)*

## TÜKÜRÜK AKIŞ HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Uyarılmış ve uyarılmamış tükürüklerin bileşimleri farklılık gösterirler. Bireysel değişkenlik olmasına rağmen, uyarılmamış tükürük için normal tükürük akış hızı 0.1 mL/dk'nın üzerindeyken, stimülasyon altında akış hızı yaklaşık 4 mL/dk'ya kadar çıkabilir. Normal tükürük akış hızları Tablo-2'de gösterilmiştir. Uyarılmış tükürükte bikarbonat konsantrasyonu daha yüksek olduğu için, uyarılmış tükürüğün pH'ı daha yüksektir. Yüksek tükürük akış hızları, sodyum ve klorür konsantrasyonlarını arttırır ve potasyum ve fosfat konsantrasyonlarını azaltır, böylece tükürük tonisitesini arttırır (Jensdottir, Nauntofte, Buchwald, & Bardow, 2005). İstirahatte, ekzojen veya farmakolojik uyarı olmadan, bazal uyarılmamış sekresyon adı verilen az miktarda ve sürekli bir tükürük akışı vardır. Bu akış ağız içi dokuları kaplar ve nemlendirir.

Tükürük akışı ve bileşimi esas olarak otonom sinir sisteminin aktivitesi tarafından düzenlenir. Parasempatik uyarım, düşük seviyelerde organik ve inorganik bileşenlerle sulu (daha az viskoz) tükürük salınımına yol açar. Sempatik bir uyarı, mukoid (daha viskoz) tükürük salgısına yol açar. α-adrenerjik stimülasyon, yüksek konsantrasyonda protein ve düşük konsantrasyonda müsin içeren düşük hacimli tükürük salgısına yol açar ve tükürüğün viskozitesi düşüktür (Aps & Martens, 2005). β-adrenerjik stimülasyon, yüksek protein ve müsin içeriğine, yüksek viskoziteye ve köpüklü görünüme sahip tükürük salgılanmasını sağlar(Aps & Martens, 2005). Böylece, parasempatik ve sempatik stimülasyon, tükürük akış hızı ve hacminin yanı sıra organik ve inorganik bileşiklerin seviyelerini de değiştirir. Hidrasyon, ağrı, gebelik, ilaçlar, radyoterapi, yaş, sistemik hastalıklar, enfeksiyon, hormonal değişiklikler ve stres tükürük salgısının bileşenlerinin miktarını ve hacmini değiştirebilir.

Tükürük akış hızı azaldığı durumlarda, besinlerin çiğnenmesinde ve yutulmasında problemler, konuşmada zorluk, tat duyusunda azalma, ağız içi enfeksiyonlarda artış ve çürük gelişiminde hızlanma olabilir.

| Tükürük Akış Hızı (ml/dakika) | | |
|---|---|---|
| | **Normal** | **Düşük** |
| **Uyarılmamış Tükürük** | 0,3-0,4 ml/dakika | ≤ 0.1 ml/dakika |
| **Uyarılmış Tükürük** | 1-2 mL/dakika | ≤0.7 ml/dakika |

*Tablo 2. Uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızları (J. A. Ship, Fox, & Baum, 1991)*

## TÜKÜRÜK AKIŞ HIZINI VE KOMPOZİSYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tükürük akış hızı ve bileşimi bireyden bireye değişiklik gösterebildiği gibi, aynı bireyde farklı koşullar altında da varyasyonlar gösterebilir (Dawes, 1987).

### 1.Hidrasyon

Bireysel hidrasyonun derecesi tükürük salgısını engelleyen en önemli faktördür (Dawes, 1987). Vücuttaki su içeriği %8 oranında azaldığında, tükürük akışı neredeyse sıfıra düşerken, hiperhidrasyon durumunda tükürük akış hızında artışa neden olur. Dehidrasyon sırasında tükürük bezleri vücuttaki suyu korumak için salgılamayı azaltır.

### 2. Yaş

Histolojik analizler, ilerleyen yaşla birlikte tükürük bezlerinin parankiminin yavaş yavaş yağ ve fibrovasküler doku ile yer değiştirdiğini ve asini hacminin azaldığını göstermiştir (Azevedo, Damante, Lara, & Lauris, 2005). Bununla birlikte, sağlıklı bireyler arasında yapılan fonksiyonel çalışmalar, yaşlanmanın tükürük üretme salgı bezi kapasitesinin azalmasına yol açtığını kesin olarak gösterememektedir (Nagler, 2004). Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı bireylerin çok düşük günlük tükürük üretimine sahip oldukları göstermiştir ancak bu durum kesin olarak yaşlanmaya bağlanamamış, yaşla birlikte artan sistemik hastalıklar ve sürekli ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (Lima, Machado, Santos, & Grégio, 2004).

### 3. Cinsiyet

Erkekler ve kadınlar arasındaki tükürük salgısındaki farklılıklar iki teoriye atfedilmiştir: kadınlar erkeklere kıyasla daha küçük tükürük bezlerine sahiptir ve kadınlık hormonları tükürük salgısının azalmasına katkıda bulunabilir (Percival, Challacombe, & Marsh, 1994).Menopoz öncesi ve sonrası sağlıklı kadınlar, hormon tedavisi gören menopoz sonrası kadınlar ile tedavi almayan kadınlar arasında tükürük akış hızı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Jonathan A Ship, Patton, & Tylenda, 1991).

### 4. İlaçlar

Birçok ilaç sınıfı, özellikle antikolinerjik etkiye sahip olanlar (antidepresanlar, anksiyolitikler, antipsikotikler, antihistaminikler ve antihipertansifler), tükürük akış hızında azalmaya neden olabilir ve kompozisyonunu değiştirebilir (Scully, 2003).

### 5. Hayali ve Görsel Uyarım

Yiyecekleri düşünmek veya yiyeceklere bakmak insanlarda tükürük

salgısını uyaran etmenlerdendir. Bazı araştırmacılar görsel uyaranlar karşısında tükürük akış hızında küçük bir artış gözlemlerken, diğerleri herhangi bir etki gözlemlememiştir (Edgar, 2004).

**6. Tütün Mamülleri Kullanımı**

Uzun süreli tütün ürünleri kullanan bireylerde tükürük akış hızı ve tükürük pH'ı önemli ölçüde azalır (Singh, 2015). Bu durumun ağız kuruluğu, servikal çürük, diş eti iltihabı, mobilite, diş taşı ve ağız kokusu ile ilişkili olarak ağız ve diş sağlığında problemlere sebep olduğu gösterilmiştir (Rad, Kakoie, Niliye Brojeni, & Pourdamghan, 2010). Ayrıca nikotin tükürük bezlerinde ciddi morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere de sebep olur (Maier, Born, & Mall, 1988).

**7. Sirkadyan Ritim**

Tükürük akış hızı, gün içerisinde öğleden sonra en yüksek seviyeye ulaşır, ancak uyku sırasında neredeyse sıfıra iner. Tükürük kompozisyonu da sirkadiyen ritim ile gün içerisinde değişiklik gösterir (Dawes, 1972). Toplam protein konsantrasyonu öğleden sonra zirveye ulaşırken, sodyum ve klorürün en yüksek seviyeleri sabahın ilk saatlerinde görülür gelir (Edgar, 2004).

Mevsimin de tükürük salgısı üzerinde etkisi vardır. Yaz aylarında parotis bezinden daha düşük miktarda tükürük salgılanırken, kış aylarında salgı maksimum seviyelere ulaştığı çalışmalarda gösterilmiştir (Edgar, 2004).

**8. Tükürük Bezlerinin Büyüklüğü**

Uyarılmış tükürük akış hızı, uyarılmamış tükürük akış hızının aksine tükürük bezinin boyutu ile doğrudan ilişkilidir (Edgar, 2004).

**9. Vücut Ağırlığı**

Uyarılmamış tükürük akış hızı vücut ağırlığından bağımsız olduğu ortaya konmuştur (Dawes, 1987). Öte yandan, obez erkek çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla çok daha düşük tükürük amilaz konsantrasyonu tespit edilmiştir (de Oliveira, Collares, Barbieri, & Fernandes, 1997).

**10. Beslenme**

Beslenme eksiklikleri tükürük fonksiyonunu ve kompozisyonunu da etkileyebilir (Humphrey & Williamson, 2001).

**11. Fiziksel Egzersiz**

Fiziksel egzersiz sekresyonu etkileyebilir. İmmünoglobulinler, hormonlar, laktat, proteinler ve elektrolitler gibi çeşitli tükürük bileşenlerinde

değişikliklere neden olabilir. Egzersizin yoğunluğuna ek olarak, tükürükteki α-amilaz ve elektrolit düzeylerinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Chicharro, Lucía, Pérez, Vaquero, & Ureña, 1998).

**12. Alkol kullanımı**

Sadece tek bir yüksek doz etanol alımı, uyarılmış tükürük hızında önemli bir azalmaya neden olur. Bu azalma, toplam protein ve amilaz salınımının değişmesinin yanı sıra elektrolitlerin salınımının azalmasından kaynaklanır (Enberg, Alho, Loimaranta, & Lenander-Lumikari, 2001).

**13. Sistemik Hastalıklar**

Pankreatit, şeker hastalığı, böbrek yetmezliği, anoreksi, bulimia ve çölyak hastalığı gibi bazı kronik hastalıklarda amilaz seviyesi yüksektir (de Ferraris, 1999). Psiko-duygusal durumdaki değişiklikler tükürüğün biyokimyasal bileşimini değiştirebilir. Depresyona tükürük proteinlerinde azalma eşlik eder (Grigoriev, Nikolaeva, & Artamonov, 2003).

**TÜKÜĞÜN ANA GÖREVLERİ**

Tükürük, ağız sağlığının korunmasında ve sindirimde önemli bir rol oynar. Tükürük, ağız boşluğunu patojenlere veya mekanik yaralanmalara (örneğin sürtünme) karşı korur ve yutma, çiğneme, konuşma ve tadı desteklemek için ağız içi dokularını nemlendirir. Ağız sağlığının korunması büyük ölçüde tükürüğün temizleme eylemlerine ve antimikyobiyal özelliklerine bağlıdır. Tükürük demineralizasyonu engeller, remineralizasyonu destekler ve antibakteriyel ve antiviral etkiye sahiptir. Tükürüğün etkilerini bölüm bölüm değerlendirecek olursak;

**1.Tat**

Asini hücreleri içinde izotonik olan tükürük, duktusları geçerken hipotonik hale gelir. Tat tomurcuklarında maddelerin çözünmesini sağlayan tükürüğün hipotonisitesidir (de Almeida Pdel, Grégio, Machado, de Lima, & Azevedo, 2008). Tükürüğün ana rolü, tat maddelerinin çözünmesini ve tat reseptörüne taşınmasını sağlamaktır. Tat duyusunun ilk sürecinde tükürük, tat maddeleri için bir çözücü görevi görür; tükürükte tat molekülleri çözülür ve sonrasında tat alıcı bölgelere yayılır (Matsuo, 2000). Bu işlem sırasında, bazı tükürük bileşenleri tat maddeleriyle kimyasal olarak etkileşime girebilir. Örneğin, tükürük tamponları (örneğin bikarbonat iyonları) serbest hidrojen iyonlarının (ekşi tat) konsantrasyonunu azaltır. Tükürüğün tat iletimi üzerindeki bir başka etkisi, bazı tükürük bileşenlerinin tat alıcısını sürekli olarak uyarabilmesi ve bunun da tat duyarlılığının değişmesine neden olmasıdır.

**2.Koruma ve Lubrikasyon**

Lubrikasyon, esas olarak tükürüğün yapısında bulunan müsinler ve prolinden zengin glikoproteinler tarafından gerçekleştirilir. Tükürüğün yapısındaki müsinler; koruyan, kayganlaştıran, dehidrasyonu önleyen ve tükürüğün viskoelastisitesini koruyan bir seromukozal zar oluşturur. Bu seromukozal zar sayesinde, besinlerin ve mikroorganizmaların diş yüzeyinde tutunması zorlaşır. Böylelikle, dokular mikroorganizmaların proteolitik saldırılarına karşı korunur (Llena-Puy, 2006). Tükürüğün kayganlaştırıcı etkisi sayesinde dil, ağız içinde daha rahat hareket etmektedir ve konuşmayı da kolaylaştırıcı etkisi vardır.

**3.Dilüsyon ve Temizleme**

Tükürük, karbonhidratları, bazı bakterileri, epitel hücrelerini ve yiyecek artıklarını ağız boşluğundan temizler. Şekerler serbest formlarında uyarılmış ve uyarılmamış tükürükte ortalama 0,5 ila 1 mg/100mL düzeylerinde bulunur. Tükürükte yüksek konsantrasyonda şeker esas olarak yiyecek ve içecek alımından sonra ortaya çıkar. Özellikle şeker hastalarında kandaki glikoz konsantrasyonu ile tükürük sıvısı arasında bir korelasyon olduğu bilinmektedir, ancak bu her zaman anlamlı olmadığı için tükürük kan şekerini izleme aracı olarak kullanılmaz(Ben-Aryeh, Cohen, Kanter, Szargel, & Laufer, 1988). Tükürük yoğun su içeriği sayesinde ağız içindeki şeker gibi molekülleri seyrelterek biyofilm oluşmasını azaltır. Tükürüğün, karbonhidratları tükürüğün bol miktardaki sıvı içeriği sayesinde temizlemesine karbonhidrat klirensi denir ve tükürük akış hızı ve tükürük viskozitesi karbonhidrat klirensini en çok etkileyen iki önemli faktördür. Bunlara ek olarak, zararlı maddeleri ağız içinde dilüe ederek konstantrasyonunu ve zararlı etkilerini de azaltır.

**4.Tamponlama**

Tükürüğün tamponlama kapasitesi; temel olarak karbonik anhidrazlar, histatinler, staterinler ve prolinden zengin anyonik proteinlerin etkisinden kaynaklanır (de Almeida Pdel et al., 2008; Llena-Puy, 2006). Ağız içinde oluşan organik asitleri tamponlayarak ve nötralize ederek, diş çürüğü gelişiminin önüne geçer. Bikarbonat, fosfat ve protein sistemleri gibi özel mekanizmalarla tükürüğün tampon kapasitesi, diş plağının asidini azaltır ve pH'ı kritik değerin üstünde bir seviyeye geri getirir. Tükürük proteinleri, asit ürünlerinin bakteri metabolizmasından nötralizasyonu için bir tampon sistemi görevi görür ve bu nedenle ortam bakteri kolonizasyonu için elverişsizdir.

Tükürüğün iki ana tampon sistemi vardır. Karbonik asit-bikarbonat sistemi, uyarılmış tükürükte en etkili olanıdır. Uyarılmamış tükürükteki ana aktif sistem ise fosfat tampon sistemidir. Tükürüğün yapısında bulu-

nan üre, üreaz enzimi tarafından parçalanarak karbondioksit ve amonyak oluşur ve tükürük pH'ının artmasına yardımcı olur. Tükürük üre konsantasyonunun DMFT indexi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Zabokova Bilbilova, Sotirovska Ivkovska, & Ambarkova, 2012).Tükürük PH değeri 6,2-7,6 arasında değişmekte olup, ortalama 6,7'dir (Baliga, Muglikar, & Kale, 2013). Ağız içi karyojenik mikroorganizmaların aktivitesi sonucu asit oluşur ve pH düşer. Hem tükürük tamponlama sistemi hem de tükürüğün zengin su içeriği sayesinde pH kritik seviyenin üzerine gelir.

**5.Diş Bütünlüğünün Korunması**

Tükürük, remineralizasyonu ve demineralizasyonu tükürükteki kalsiyum, fosfat, florür ve pH konsantrasyonu ile düzenler. Tükürükte florür varlığı biyofilmdeki asit üretimini azalttığı için çok önemlidir.

Serbest kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarının tükürükteki artmış doygunluğunun bir sonucu olarak başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunu desteklenir. Ayrıca prolinden zengin proteinler, staterinler, histatinler ve sistatinler, mine kristallerinin hidroksiapatitine bağlanır ve kalsiyum ve fosfatın çökelmesini engeller.

**6.Sindirim**

Sindirim fonksiyonu amilaz, ribonükleaz, proteaz ve lipaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Sindirim, a-amilaz enzimi tarafından ağız boşluğunda başlatılır ve bu enzimin etkileri ağızla sınırlıdır. α-amilaz, tükürük bezlerinin işlevinin iyi bir göstergesidir ve tükürüğün protein içeriğinin yaklaşık %40'ını temsil eder.

**7.Doku Onarımı**

Tükürüğün yapısında büyüme faktörleri bulunur ve özellikle epidermal büyüme faktörünün varlığı doku onarımında etkilidir.

**8.Tükürüğün Antibakteriyal Etkisi**

Antibakteriyel fonksiyon peroksidazlar, laktoferrinler, lizozimler, defensinler, histatinler, müsinler, sistatinler, immünoglobulinler ve prolinden zengin glikoproteinler tarafından gerçekleştirilir. Bağışıklıkta ana molekül; virüsleri, bakterileri ve enzim toksinlerini nötralize edebilen immünoglobulin A'dır (IgA). Bakteriyel antijenlere bağlanarak, bakteriyel agregasyonu teşvik eden ve oral dokulara bakteriyel yapışmanın inhibisyonunu sağlayan bir antikor gibi davranır. Yapılan çalışmalarda, tükürük IgA seviyeleri diş çürüğü ile ilişkili bulunmuştur (Haeri-Araghi, Zarabadipour, Safarzadeh-Khosroshahi, & Mirzadeh, 2018).

Lizozim (muramidaz), bazı bakterilerin hücre duvarını parçalayan bir enzimdir ve bağışıklık sisteminin önemli bir unsurudur. Bakteriyel enfeksiyon riskini azaltır.

Laktoferrin, serbest demire bağlanmada çeşitli mikroorganizmalarla rekabet eder. Çoğalması ve hayatta kalması için bu iyona bağlı olan çeşitli mikroorganizmalar üzerinde bakteriyostatik ve bakterisidal bir etkiye sahiptir.

Statherinler ve prolinden zengin proteinler, tükürük bezlerinde ve tükürükte kalsiyum ve fosfat iyonlarının kendiliğinden çökelmesini inhibe eder ve diş taşı oluşumunu engeller.

Tükürüğün antimikrobiyal özellikleri diş çürüklerinin kontrolünde önemli bir rol oynar. Bu kontrol, prolin açısından zengin proteinler, lizozimler, laktoferrinler, peroksidazlar, aglutininler, histidinler, sIgA, IgG ve IgM gibi çeşitli proteinlerin etkisine bağlı olarak oral ekosistem üzerinde uygun bir dengenin korunmasından kaynaklanmaktadır.

## TÜKÜRÜK VE TEŞHİS

Tükürük çoklu bileşenlerden oluşan bir yapıya sahip olduğundan, sistemik hastalıkların araştırılmasına ve genel sağlığın izlenmesine yardımcı olur (Lawrence, 2002).

Tükürük, hızlı ve kolay bir şekilde toplandığından ve tükürük bezlerinin vasküler yapısı sayesinde serumda bulunan elementlerden oluştuğundan sistematik hastalıkların tanısında kullanılabilmektedir. Bu elementler, sistematik hastalıkların teşhisinde kullanılan biyobelirteçleri oluşturur. Tükürük; endokrin bozuklukların, kalıtsal, otoimmün veya bulaşıcı hastalıkların teşhisinde, ilaçların ve yasadışı uyuşturucuların terapötik düzeylerinin izlenmesinde kullanılabilir (Eliaz Kaufman & Ira B Lamster, 2002) .Tükürük, hastalıkların evriminin kontrolü ve terapötiklerin dozajının izlenmesi için alternatif bir teşhis yöntemi olarak görünmektedir (Llena Puy, 2006).

Tükürük ayrıca HIV, meme kanseri, diyabet, artrit ve kalp hastalığı tanısında da potansiyel olarak kullanılabilir ve aynı düzeyde kan veya idrar analizinde tanı aracı olması beklenir (Segal & Wong, 2008).

Tükürük, diş çürükleri açısından da oldukça önemli bir teşhis aracıdır. Çürük oluşturan Streptococcus mutans ve Lactobacillus spp. kolonilerinin tükürükteki miktarlarının tayini ile yüksek çürük riskli hastaların kontrollerinde kimyasal tedavinin etkinliğinin izlenmesine izin verir (Llena Puy, 2006).

Diş çürüğünün tükürük biyobelirteçleri ile belirlenmesi, çürük riski olan bireylerin belirlenmesi ve koruyucu tedavilerin uygulanması için oldukça önemlidir. Diş çürüğü multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğundan, asıl zorluk çürük riskini belirleyebilmek için tek bir değişken belirlemeye çalışmaktır (Martins, Buczynski, Maia, Siqueira, & de Araujo Castro, 2013).Tükürük, ağız dışı hastalıkların teşhisi ve takibinde önemli bir rol oynar.

## REFERANSLAR


Aps, J. K., & Martens, L. C. (2005). Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int, 150*(2-3), 119-131. doi:10.1016/j.forsciint.2004.10.026

Azevedo, L. R., Damante, J. H., Lara, V. S., & Lauris, J. R. (2005). Age-related changes in human sublingual glands: a post mortem study. *Arch Oral Biol, 50*(6), 565-574. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.10.019

Baliga, S., Muglikar, S., & Kale, R. (2013). Salivary pH: A diagnostic biomarker. *Journal of Indian Society of Periodontology, 17*(4), 461-465. doi:10.4103/0972-124X.118317

Battino, M., Ferreiro, M. S., Gallardo, I., Newman, H. N., & Bullon, P. (2002). The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol, 29*(3), 189-194. doi:10.1034/j.1600-051x.2002.290301x.x

Bellagambi, F. G., Lomonaco, T., Salvo, P., Vivaldi, F., Hangouët, M., Ghimenti, S., . . . Errachid, A. (2020). Saliva sampling: Methods and devices. An overview. *TrAC Trends in Analytical Chemistry, 124*, 115*781. doi:https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115781*

Ben-Aryeh, H., Cohen, M., Kanter, Y., Szargel, R., & Laufer, D. (1988). Salivary composition in diabetic patients. *J Diabet Complications, 2*(2), 96-99. doi:10.1016/0891-6632(88)90011-6

Chicharro, J. L., Lucía, A., Pérez, M., Vaquero, A. F., & Ureña, R. (1998). Saliva composition and exercise. *Sports Med, 26*(1), 17-27. doi:10.2165/00007256-199826010-00002

Dawes, C. (1972). Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol, 220*(3), 529-545. doi:10.1113/jphysiol.1972.sp009721

Dawes, C. (1987). Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res, 66 Spec No*, 648-653. doi:10.1177/00220345870660s107

de Almeida Pdel, V., Grégio, A. M., Machado, M. A., de Lima, A. A., & Azevedo, L. R. (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract, 9*(3), 72-80.

de Ferraris, M. E. G. (1999). *Histología y embriología bucodental*: Editorial médica panamericana.

de Oliveira, C. G., Collares, E. F., Barbieri, M. A., & Fernandes, M. I. (1997). [Production and concentration of saliva and salivary amylase in obese children]. *Arq Gastroenterol, 34*(2), 105-111.

Edgar, W. M. (1990). Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J, 169*(3-4), 96-98. doi:10.1038/sj.bdj.4807284

Edgar, W. M. (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J, 172*(8), 305-312. doi:10.1038/sj.bdj.4807861

Edgar, W. M. (2004). *Saliva and oral health*. London: British Dental Association.

Enberg, N., Alho, H., Loimaranta, V., & Lenander-Lumikari, M. (2001). Saliva flow rate, amylase activity, and protein and electrolyte concentrations in saliva after acute alcohol consumption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 92*(3), 292-298. doi:10.1067/moe.2001.116814

Garrett, J. R. (1987). The proper role of nerves in salivary secretion: a review. *J Dent Res, 66*(2), 387-397. doi:10.1177/00220345870660020201

Grigoriev, I. V., Nikolaeva, L. V., & Artamonov, I. D. (2003). Protein content of human saliva in various psycho-emotional states. *Biochemistry (Mosc), 68*(4), 405-406. doi:10.1023/a:1023695729019

Haeri-Araghi, H., Zarabadipour, M., Safarzadeh-Khosroshahi, S., & Mirzadeh, M. (2018). Evaluating the relationship between dental caries number and salivary level of IgA in adults. *Journal of clinical and experimental dentistry, 10*(1), e66-e69. doi:10.4317/jced.54271

Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent, 85*(2), 162-169. doi:10.1067/mpr.2001.113778

Jensdottir, T., Nauntofte, B., Buchwald, C., & Bardow, A. (2005). Effects of sucking acidic candy on whole-mouth saliva composition. *Caries Res, 39*(6), 468-474. doi:10.1159/000088181

Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med, 13*(2), 197-212. doi:10.1177/154411130201300209

Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva—a review. *Critical Reviews in oral biology & medicine, 13*(2), 197-212.

Kumar, B., Kashyap, N., Avinash, A., Chevvuri, R., Sagar, M. K., & Kumar, S. (2017). The composition, function and role of saliva in maintaining oral health: A review. *International Journal of Contemporary Dental & Medical Reviews, 2017*.

Lawrence, H. P. (2002). Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *Journal-Canadian Dental Association, 68*(3), 170-175.

Lima, A. A. S., Machado, D. F. M., Santos, A. W. d., & Grégio, A. M. T. (2004). Avaliação sialométrica em indivíduos da terceira idade. *Rev. odonto ciênc*, 238-244.

Llena-Puy, C. (2006). The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 11*(5), E449-455.

Llena Puy, M. C. (2006). The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis.

Maier, H., Born, I. A., & Mall, G. (1988). Effect of chronic ethanol and nicotine consumption on the function and morphology of the salivary glands. *Klin Wochenschr, 66 Suppl 11*, 140-150.

Mandel, I. D. (1987). The Functions of Saliva. *Journal of Dental Research, 66*(1_suppl), 623-627. doi:10.1177/00220345870660S103

Martins, C., Buczynski, A. K., Maia, L. C., Siqueira, W. L., & de Araujo Castro, G. F. B. (2013). Salivary proteins as a biomarker for dental caries—a systematic review. *Journal of Dentistry, 41*(1), 2-8.

Matsuo, R. (2000). Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. *Crit Rev Oral Biol Med, 11*(2), 216-229. doi:10.1177/10454411000110020501

Miletich, I. (2010). Introduction to salivary glands: structure, function and embryonic development. *Front Oral Biol, 14*, 1-20. doi:10.1159/000313703

Nagler, R. M. (2004). Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology, 5*(4), 223-233. doi:10.1023/b:Bgen.0000038023.36727.50

Percival, R., Challacombe, S., & Marsh, P. (1994). Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *Journal of Dental Research, 73*(8), 1416-1420.

Rad, M., Kakoie, S., Niliye Brojeni, F., & Pourdamghan, N. (2010). Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 4*(4), 110-114. doi:10.5681/joddd.2010.028

Scully, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis, 9*(4), 165-176. doi:10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x

Segal, A., & Wong, D. T. (2008). Salivary diagnostics: enhancing disease detection and making medicine better. *European journal of dental education: official journal of the Association for Dental Education in Europe, 12*(Suppl 1), 22.

Ship, J. A., Fox, P. C., & Baum, B. J. (1991). How much saliva is enough? 'Normal' function defined. *J Am Dent Assoc, 122*(3), 63-69. doi:10.14219/jada.archive.1991.0098

Ship, J. A., Patton, L. L., & Tylenda, C. A. (1991). An assessment of salivary function in healthy premenopausal and postmenopausal females. *Journal of gerontology, 46*(1), M11-M15.

Singh, I. (2015). Effect of long-term smoking on salivary flow rate and salivary pH. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry, 13*(1), 11-13. doi:10.4103/ijmr.IJMR_118_18

Zabokova Bilbilova, E., Sotirovska Ivkovska, A., & Ambarkova, V. (2012). Correlation between salivary urea level and dental caries. *Prilozi, 33*(1), 289-302.

# Bölüm 12

## ÇOCUKLARDA BRUKSİZM VE MULTİDİSİPLİNER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

*Hayriye Özge DURGUN*[1]
*Esra Ceren TATLI*[2]

1 Araş.Gör. Hayriye Özge Durgun Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği ABD, ORCID ID: 0000-0001-5675-7641
2 Dr.Öğr.Üyesi Esra Ceren Tatlı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği ABD , ORCID ID: 0000-0001-8241-1310

## 1. GİRİŞ

Çiğneme sistemi; baş ve boyun çevresi kaslar, çiğneme kasları, ligamanlar, temporomandibular eklem (TME), dişler, yanaklar, dudak ve tükürük bezlerinden oluşmaktadır. Bu sistem sadece çiğneme sırasında değil, yutma, soluk alıp-verme ve konuşma esnasında da sürekli çalışmaktadır. Araştırmalar insanın çene eklemini bir günde 1500-2000 kez kullandığını; bu organlar topluluğu ile ortalama 1500 kez yutkunduğumuzu, dakikada 6-8 kez nefes aldığımızı göstermiştir. Bu nedenle, sistemin herhangi bir yerinde meydana gelen bir sorun yalnızca o bölgenin fonksiyonlarını etkilemekle kalmayıp, sisteme ait diğer bölge ve fonksiyonları da zincirleme olarak etkilemektedir (Özcan, 2005).

Çiğneme sistemi aktiviteleri fonksiyonel ve parafonksiyonel olarak çalışabilmektedir. Fonksiyonel aktiviteler; konuşma, yemek yeme veya çiğneme gibi anlamlı fonksiyonları içerirken; bruksizm, parmak emme, dudak veya tırnak ısırma parafoksiyonel alışkanlıkları örneklemektedir. Parafonksiyonel ve fonksiyonel aktivitelerin mekanizmaları birbirinden farklıdır (Alharby, 2018). Fonksiyonel aktiviteler, çiğneme sisteminin yapılarına minimum hasar vererek gerekli fonksiyonların gerçekleştirilmesini sağlayan kontrollü kas aktiviteleridir. Parafonksiyonel davranışların ise işlevsel bir yanı olmadığı gibi lokal doku hasarına yol açabilirler (Reddy, 2014).

## 2. BRUKSİZM TANIMI

Bruksizm, diş gıcırdatma ve/veya diş sıkma ile karakterize belirli güçlü çene hareketlerinin neden olduğu olağan dışı artmış aktivite olarak tanımlanan ve sık görülen bir bozukluktur (Clark, 2007). “Bruxomania” terimi, Marie ve Pletkiewicz tarafından 1907’de öne sürülen Fransızca “la bruxomanie” kelimesinden türemiştir (Reddy, 2014). Bruksizm terimi ise ilk olarak 1931’de Frohman tarafından ortaya atılmış ve kullanılmaya başlanmıştır. (Reddy, 2014).

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisine göre (2008), bruksizm, gündüz ya da gece meydana gelen dişlerin gıcırdatılması veya sıkılmasını içeren parafonksiyonel bir aktivitedir (De Leeuw, 2008). Protez Akademisi (2005), bruksizmi, bir bireyin, istemsiz, ritmik ve sürekli olarak dişlerini gıcırdattığı veya sıktığı bir oral alışkanlık olarak tanımlar (Lavigne, 2008, Alharby, 2018).

Güncel tanımlama Lobbezoo ve arkadaşları (2013) tarafından yapılmıştır. Lobbezoo ve arkadaşlarına göre bruksizm diş sıkma veya gıcırdatma ve/veya mandibulanın itilmesi veya mandibulaya kuvvet binmesi ile karakterize tekrarlayan çene ve kas aktivitesidir.

## 3. BRUKSİZM SINIFLANDIRILMASI

Bruksizmin sınıflaması çeşitli kriterlere göre yapılmaktadır. (Winocur, 2003; de la hoz-aizpurua, 2011) Bu sınıflandırma aşağıdaki gibidir;

### 3.1Ortaya çıktığı zamana göre

Bruksizmin sınıflandırılmasında en sık olarak bu sınıflama kullanılmaktadır (Winocur, 2003; de la Hoz-Aizpurua, 2011).

**a.** Uyanıklık bruksizmi (Diurnal bruksizm): Uyanık durumda ortaya çıkan bruksizm tipidir.

**b.** Uyku bruksizmi (Nokturnal bruksizm): Uyku sırasında ortaya çıkan bruksizm tipidir.

**c.** Birleşik bruksizm: Hem uyku hem de uyanıklık sırasında görülen bruksizm tipidir.

Uyku ve uyanıklık bruksizmi, etiyolojileri, patofizyolojileri, risk faktörleri ve yönetim planları farklı olan iki durumdur (Alharby, 2018). Uyanıklık bruksizmi uyanık bireylerde bilinçli veya bilinçsiz olarak diş sıkma veya daha nadir olarak da diş gıcırdatma şeklinde gözlenmektedir (Winocur, 2003). Uyanıklık bruksizminde, çene kasının istemsiz kasılması ve dişleri sıkma ön planda olup; dişleri birbirine sürtme ve/veya diş gıcırdatma daha seyrektir (Şener, 2014). Genellikle birey diurnal bruksizminin farkında değildir (Shetty, 2011).

Uyku bruksizmi (Nokturnal bruksizm) ise, uyku sırasında yapılan elektromiyografik kayıtlarla teşhis edilebilen ritmik çiğneme kası aktivitesi ile karakterizedir (Huynh, 2009). Uyku bruksizmi olanların, genelde uykularından yakınmaları yoktur (Bader, 2000). Uyku bruksizmi, hem gıcırdatma tipi hem de sıkma tipi bir aktivite ile karakterize edilir; uyanıklık bruksizmi ise uyku bruksizminden farklı olarak sıkma tipi bir aktivite ile karakterizedir (Perlman, 2016). Yapılan bir çalışmaya göre uyanıklık bruksizminde diş sıkma sırasında ses hiç oluşmaz veya az bir şiddette oluşurken uyku bruksizminde %50 -60 oranında gürültülü bir gıcırdatma sesi oluşmaktadır (Saulue, 2015). Uyku sırasında gıcırdatma süresi 5 ila 38 dakika arasında olabilir (Demjaha, 2019). Nokturnal bruksizmin en sık rastlanan bruksizm tipi olduğu düşünülmektedir (Şener, 2014).

Uyku bruksizminin hangi koşullarda var olduğunu anlamak için uyku fazları ve bu fazların hangisinde daha çok bruksizm meydana geldiğinin bilinmesi önemlidir. Uyku, REM ve REM olmayan olarak iki aşamada incelenir. REM uykusu aktif uyku olarak tanımlanırken, REM olmayan uykunun birinci ve ikinci aşaması hafif, üçüncü ve dördüncü aşaması derin olarak adlandırılır. Her 90-110 dakikada bu döngü tekrarlanır (Peever, 2007). Bu döngü bir ultradiyen ritim örneğidir. Ultradiyen ritimler

bir günde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. Kalp hızı, solunum sayısı, mide hareketleri, yeme, içme, REM/non-REM uyku dönemleri ultradiyen ritime örnek olarak verilebilir. Elimizdeki bilgiler uyku bruksizmi ataklarının çoğunluğunun, non-REM uyku aşamaları olan 1 ve 2'de meydana geldiğini, sadece %10'unun REM uykusunda gerçekleştiğini göstermektedir (Huynh, 2006). REM döneminde bruksizm daha seyrektir; ancak bu sıradaki bruksizm en çok zarar veren tiptir. Çünkü, REM döneminde spinal refleksler ve hasarı önleyen koruyucu çene refleksleri ile ağrı refleksleri baskılanmıştır. Böylece, çiğneme daha güçlü olur ve oluşacak hasar artar (Rugh, 1988).

Uyku bruksizmi, ilk süt dişi sürdükten 1 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir ve daha sık olarak genç popülasyonda görülmektedir (Herrera, 2006).

Kısa süre önce uluslararası bir uzman grubu tarafından hem uyku hem de uyanıklık bruksizmini kategorize etmek için hem klinik hem de araştırma amaçlı yeni bir tanısal derecelendirme sistemi kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu derecelendirmeye göre, uyku ve uyanıklık bruksizmi, olası, muhtemel ve kesin olarak üçe ayrılmaktadır. Olası uyku/uyanıklık bruksizmi yalnızca kişinin kendi bildirimine dayalıdır; muhtemel uyku/uyanıklık bruksizmi öz bildirim ve klinik belirti; kesin uyku bruksizmi, öz bildirim, klinik belirti ve polisomnografi (tercihen ses/video kayıtlarıyla birlikte), kesin uyanıklık bruksizmi ise öz bildirim, klinik belirti ve elektromiyografi bulgularına bağlıdır (Lobbezoo, 2013).

**3.2. Etiyolojisine göre;**

**a.** İdiyopatik (Birincil) bruksizm: Herhangi bir medikal durumdan bağımsız olarak ortaya çıkan bruksizm tipidir.

**b.** İyatrojenik (İkincil) bruksizm: Medikal problemler, nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar (depresyon, şizofreni gibi), uyku bozuklukları veya ilaç kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkan bruksizm tipidir. (Winocur, 2003, Lavigne, 2008, de la Hoz-Aizpurua, 2011, Demjaha, 2019

**3.3 Motor aktivite tipine göre:**

**a.** Tonik kasılmaların olduğu bruksizm: Kas kasılmasının iki saniyeden fazla sürdüğü bruksizm tipidir.

**b.** Fazik kasılmaların olduğu bruksizm: Kas kasılmasının 0,25 ila 2 saniye arasında sürdüğü ardışık üç veya daha fazla elektromiyografik aktivite patlamasıyla tekrarlandığı bruksizm tipidir.

**c.** Kombine bruksizm: Tonik ve fazik kasılmaların birlikte olduğu bruksizm tipidir.

Uyanıklık bruksizminde genel olarak tonik motor aktivite görülmektedir. Uyku bruksizminin ise yaklaşık %90'ı fazik ve kombine motor aktivitesine sahiptir (de la Hoz-Aizpurua, 2011).

### 3.4 Gerçekleştiği döneme göre:

**a.** Geçmişte görülen bruksizm

**b.** Şimdiki zamanda görülen bruksizm olarak sınıflandırılmaktadır.

## 4. BRUKSİZM EPİDEMİYOLOJİSİ

Uyku bruksizminin prevalansının genel popülasyonun yaklaşık %8-13'ü olduğu düşünülmektedir (Lavigne, 1994, Lavigne, 2008, Manfredini, 2013). Uyku bruksizmi prevelansı, çocuklarda daha yüksek oranda görülürken (%14-18), yaşla birlikte görülme sıklığı azalmaktadır (Lavigne, 2001). Yetişkinlerde uyku bruksizminin görülme sıklığı yaklaşık %8 (%5-10) olarak bildirilmiştir (Manfredini, 2013).

Uyanıklık bruksizmi uyku bruksizminden daha yaygındır; Bir sistematik derlemede %22,1-31 arasında bir prevelans bildirilmiştir (Manfredini, 2013). Yetişkinlerde uyanıklık bruksizminin prevalansı kimi çalışmalarda %20 kimi çalışmalarda %80-90 olarak bildirilmiştir (Kato, 2003, Lavigne, 2003, Carra, 2012). Ancak kişi farkında olmadığı için gerçek sıklığını bilmek zordur.

Bruksizm, her iki cinsiyette eşit olarak görülmektedir. Genç bireylerde daha sık görülmekle birlikte, yaşla birlikte görülme sıklığı azalmaktadır (Bader ve Lavigne 2000). Çalışmaların çoğunda uyku ve uyanıklık bruksizminin ayrı ayrı değerlendirilmediği görülmüştür (Motegi, 1992, Strausz, 2010, Carra, 2012). Bu yüzden uyanıklık bruksizmi için bilinen prevelans oranları, uyku ve uyanıklık bruksizminin 1/3 oranında birlikte görüldüğü bilgisinden hareketle tahmini olarak ifade edilmektedir (Carlsson, 2003).

### 4.1 Çocuklarda Bruksizm Epidemiyolojisi

Çocuklarda uyanıklık bruksizminin görülme sıklığının yaklaşık %12 olduğu (Motegi, 1992, Strausz, 2010, Carra, 2012) ve bu oranın yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (Egermark, 2001). Uyku bruksizminin ise çocuklar arasında yetişkinlere kıyasla daha yaygın olduğu (Beddis, 2018) ve yaygınlık oranlarının %13 ile %49 arasında değiştiği gösterilmiştir (Alfano, 2018). Sousa tarafından yapılan bir araştırmada ergenlerde uyku bruksizminin insidansının %22,2 olduğu ve erkek ergenlerde prevalansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Sousa, 2018). Ek olarak, araştırmalar bruksizm insidansının yaklaşık dokuz, on yaşına kadar azaldığını göstermiştir ki bu da bruksizmi olan çocukların çoğunun ergenlik ve yetişkinlik döneminde bu aktiviteyi sergilemeyeceği inancını desteklemektedir (Firmani, 2015, Guaita, 2016). Özge ŞENTÜRK'ün yaptığı tez çalışmasında bruk-

sizm ile yaş ilişkisi araştırılmış olup; 3-5 yaş grubunun (süt dişlenme dönemi) %60'ında, 6-10 yaş grubunun (karışık dişlenme dönemi) %33,3'ünde şiddetli seviyede bruksizm gözlendiği ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.

Uyku bruksizminin bebeklikte ilk keser dişlerin sürmesiyle başlayabileceği ancak genellikle 4-8 yaşlarında başladığı bildirilmiştir (Huynh, 2009). Uyku bruksizmi prevalansı okul öncesi çağındaki çocuklarda %5-9 (6-10 yaş), daha büyük okul çağındaki çocuklarda %2-4 (11-12 yaş) ve gençlerde %3 (13-17 yaş) civarında değişmektedir (Huynh, 2015). Bu bulgular uyku kayıtları gibi bir nicel veri olmaksızın ebeveyn ve kişisel bildirime dayanmaktadır (Huynh, 2015). Başka bir çalışmada da çocuklarının uyku bruksizmi geçmişi ile ilgili olarak anne-babalara yapılan anket çalışmasının sonucunda, 2,5 yaş civarında bu oran %10,4 iken 6 yaş grubunda %32,6 olarak bildirilmiştir. 12 yaş altı çocuklarda görülme sıklığı ise genellikle %3,5-40,6 arasında değişmektedir (Lobbezoo, 2006, Manfredini, 2013). Uyku bruksizmi insidansının 10 ila 14 yaş arasında en yüksek olduğu ve daha sonra azaldığı bildirilmiştir. (Restrepo, 2017). Çalışmalar cinsiyetler arasında fark olmadığını göstermektedir. Ancak bazı çalışmalarda kız çocuklarının daha çok etkilendiği de bildirilmiştir (Lavigne, 1994, Bayardo, 1996, Huynh, 2009, Manfredini, 2013). Çocuklarda bruksizm sıklığının eşlik eden bir psikolojik bozukluk varlığında, 3-6 kat, uyku sırasında salya kontrolü olmayanlarda 1-7 kat, uyurgezerlik durumunda ise 1-6 kat arttığı bildirilmiştir (Saulue, 2015). Ayrıca, çocukların yatmaya ebeveynle gitme istekleri ve uykuya geçerken onlardan ayrılma kaygısı, uyku bruksizmli olmayanlara göre uyku bruksizmli çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Bayardo, 1996).

Lira ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında 2 ila 6 yaş arasındaki 370 çocukta bruksizm prevalansı erkeklerde baskın olmak üzere %28,3 çıkmıştır. Clementino ve arkadaşları (2017) ve Alves ve arkadaşları (2019) da sırasıyla %32,4 ve %25,2 gibi yaklaşık değerler bulmuşlardır. Insana ve arkadaşları (2012) Kentucky-ABD'de okul öncesi çocukları üzerinde yaptıkları çalışmada, erkeklerde daha sık olmak üzere %36,8 gibi yüksek bir yaygınlık bulmuşlardır. Karışık dişlenme dönemindeki daha büyük çocukları içeren Drumond ve arkadaşları (2018) ve Feitosa ve arkadaşlarının (2016) araştırmalarında ise sırasıyla %40 ve %53,2 gibi daha yüksek prevalanslar bulunmuştur.

Ayrıca, Simões-Zenari ve Bitar (2010) dudak ısırma alışkanlığı olan çocukların bruksizm için beş kat daha fazla risk sergilediklerini gözlemlemişlerdir. Miamoto ve arkadaşları (2011), emme alışkanlığı olan bireylerde uyku bruksizmi görülme olasılığının dört kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

## 5. BRUKSİZM ETİYOLOJİSİ

Çocuklarda bruksizm etiyolojisi multifaktöriyeldir (Seraj, 2010, Muthu, 2015, Oliveira, 2015). Bu faktörler şöyle sıralanmaktadır:

### 5.1 Lokal Faktörler

Dental oklüzyon, orofasiyal iskelet anatomisi ve postür, bruksizm etiyolojisindeki lokal faktörler arasında yer almaktadır (Camoin, 2017, Demjaha, 2019). Oklüzyon, temporomandibular sistem kaslarının işlevini etkiler. Bu nedenle, oklüzyondaki herhangi bir değişiklik, TME yapıları ve çene kaslarını da etkileyecektir (Aguilera, 2017). Ayrıca, küçük çocuklarda, bruksizmin, çiğneme ile ilgili nöromüsküler sistemin olgunlaşmamış olmasının bir sonucu olabileceğine dair kanıtlar da vardır (Antonio, 2006).

Malokluzyon, yüksek restorasyonlar, erken temas, süt ve daimi dişlerin atipik erüpsiyonu, diş mobilitesi, diş eti hiperplazisi, dudakların deformasyonu, dental kistler bruksizme sebep olabilmektedir (Demjaha, 2019). Oklüzal düzensizlikler (örn., kapanış ve interkuspal pozisyon arasında kayma), geçmiş yıllarda bruksizmin en yaygın nedeni olarak kabul edilmiştir (Ramfjord, 1961, Sarı, 2001, Sarı, 2002). Son zamanlarda ise, oklüzyonun bruksizm etiyolojisindeki rolü tartışmalı hale gelmiştir. Çünkü deneysel olarak oluşturulan deflektif oklüzal kontakların bruksizm ortaya çıkarmadığı gösterilmiştir (Negoro, 1998).

Bazı yazarlar, uyku bruksizminin hipoplastik maksilla ve mandibula ile ilişkili göreceli makroglossi ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Bununla ilişkili olarak Trizomi 21 olan çocuklarda uyku bruksizmi görülebilmektedir. Hava yolu boşluğunun azalmasına yol açan diğer sert doku anomalileri (mikrognati) veya yumuşak doku hastalıkları (makroglossiler), bruksizmin dolaylı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Camoin, 2017).

Daha ön ve aşağı yönde konumlanmış baş postürleri ve kambur boyun uyku bruksizmli çocuklarda spesifik olabilmektedir. Bu postür hava yolu boşluğunu etkileyerek uyku bruksizmli çocuklarda parafonksiyonların etiyolojisinin bir parçası olabilmektedir. Ayrıca bu baş postürü, çiğneme kaslarında hipertrofi teşhis edilen hastalarda ve daha endişeli bireylerde görülen postüre benzemektedir ve her iki durum da bruksizm ile ilişkilidir (Vélez, 2007).

### 5.2 Sistemik Faktörler

Bağırsak parazitleri, kontrolsüz enzimatik sindirim, magnezyum ve vitamin eksiklikleri, ilaçların yan etkileri, gastrointestinal bozukluklar, beslenme yetersizliği, endokrin sistem bozuklukları, Down sendromu, beyin hasarı, zihinsel gerilik, merkezi felç bruksizme neden olan sistemik

faktörler arasında gösterilebilir (Lopez-Perez, 2007, Muthu, 2015, Demjaha, 2019).

Bruksizm, Down sendromlu çocukları birçok yönden olumsuz etkilemektedir. Uyku kalitelerini, diş estetiğini ve stomatognatik sistem fonksiyonlarını tehlikeye atabilmektedir (Ella, 2017). Down Sendromlu bireylerde obstrüktif uyku apnesi ve bruksizm gibi uyku bozuklukları oldukça yaygındır. Bu çocuklarda, mevcut veya sendromla ilişkili fiziksel ve psikiyatrik durumlar uyku bozukluklarına neden olabilmektedir (Stores, 2013, Ruy Carneiro, 2018).

Bağırsak parazitlerinin etken olarak değerlendirilmesi konusunda literatürde bir görüş birliğine varılmadığı görülmektedir. Paraziter enfeksiyonlarla bruksizm arasında ilişki olduğunu gösteren ampirik kanıtlar olmamakla birlikte (Van Rensburg, 1997); çocuklarda bruksizm ve bağırsak parazitleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda *E. vermicularis*, *G. lamblia, A. lumbricoides, Schistosoma matthei* (S. matthei), *H. nana* gibi parazitlerin semptomları arasında bruksizmin olabileceği bildirilmektedir (Van Rensburg, 1997, Waikagul, 2002, Astal, 2004, Jacobsen, 2007, Menezes, 2008)

Parazitlerin, yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarında salınan ve toksik etkileri olan non-spesifik proteinler olarak da bilinen metabolitler aracılığıyla bruksizme sebep olduğu bulunmuştur (Craig, 1970). Ahmad (1986), bruksizmde bağırsak parazitlerinin mutlak bir etken olarak düşünülmesi gerektiğini; Tehrani ve arkadaşları (2010,2013) da istatistiksel olarak parazitik enfeksiyonlarla bruksizm arasında belirgin bir bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık, bruksizm ile bağırsak parazitlerine ait enfeksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmediğini, ancak daha geniş bir örneklem grubuyla yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da bildirilmiştir (Díaz-Serrano, 2008).

### 5.3 Genetik Faktörler

Uyku bruksizminin genetik olarak aktarıldığını öne süren teoriler çoğunlukla monozigotik ikiz popülasyonlarının anketlerini, analizlerini veya diş aşınmalarını temel alan çalışmalara dayandırılmaktadır (Hoz-Aizpurua, 2011). Bu çalışmalar, bireylerin %20 ile %50'sinin uyku bruksizmi olan bir akrabaya sahip olduklarını bildirmiştir (Hoz-Aizpurua, 2011). Monozigotik ikizlerde bu ilişki özellikle önemlidir (Hublin, 1998). Bruksizmi olan bir ebeveynin çocuğunda bruksizm alışkanlığının görülme ihtimalinin 1,8 kat daha fazla olduğu da gösterilmiştir (Rintakoski, 2010, Carra, 2012). Serra-Negra ve ark (2013), pediatrik diş hekimliği kliniğindeki çocukların ebeveynlerinin arasında uyku bruksizmi olanların %62,9'unun çocuklarında da bruksizm olduğunu bildirmiştir.

Gelecekteki araştırmaların, uyku bruksizmi ile bir ilişkisi olabilecek genlerin ve proteinlerin keşfedilmesine yönelik olacağı düşünülmektedir (Hoz-Aizpurua, 2011).

### 5.4 Psikolojik Durum ve Stres

Bruksizm, çevresel strese anksiyete yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Deneysel koşullarda psikolojik stres arttırılınca, çiğneme kasında elektriksel aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Stresli ve yorucu günlerden sonra da bruksizmde artış gözlenmiştir (Pignitore, 1991).

Uyku bruksizminin etiyolojisinde başlıca faktör, emosyonel strestir (Takemura, 2006). Bruksizmin psikolojik temelini araştıran çalışmalarda anksiyete ile ilgili güçlü ilişkiler elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, bruksizmi olanlar, psikolojik ve psikiyatrik yönden iki alt gruba ayrılmıştır. İlk grup "gergin bruksizmliler" olup, öfkeli ve duygusal bozukluklara daha yatkın kişilerdir. İkinci grup "gergin olmayan bruksizmliler" olarak adlandırılmıştır ve içsel kontrolleri daha fazla olan, disforik, depresif, obsesif özellikleri olan bireyler oldukları öne sürülmüştür (Pignitore, 1991).

Çocuklarda hiperaktivite, dikkat eksikliği, uyuklama, zayıf okul performansı gibi davranışsal problemler bruksizm ile ilişkilendirilmiştir (Alencar, 2017). Çocuğun günlük hayatındaki, kardeş doğumu, temizlik gibi ev işlerine dahil olmak veya okula başlamak gibi olaylar çocuk için önemli olan konular arasındadır. Sorgulanan ebeveynlerin %34'ü, uyku bruksizmini bu olaylardan biriyle ilişkilendirmektedir. Kırılgan ve duygusal açıdan dengesiz çocukların kaygılarının bir sonucu olarak uyku bruksizmi sıklıkla görülmektedir (Camoin, 2017). Oliveira ve ark (2015), yaptıkları bir çalışmada, bruksizmi olan çocukların daha huzursuz olduğunu, okul hakkında endişelerinin daha fazla olduğunu ve bruksizmi olmayan çocuklara göre daha fazla spontan unutkanlık ve hafıza boşlukları şikayetleri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgu, ebeveynleri iyi notlar, ev ödevleri ve ev işleri konusunda ısrar eden çocukların, diş gıcırdatma ve sıkma gibi parafonksiyonel alışkanlıkların başlamasına izin veren duygusal savunma mekanizmaları geliştirebileceklerini öne süren önceki çalışmalarla uyumludur (Bouden, 2002, Antonio, 2006). Serra-Negra ve ark (2013), yaptıkları bir çalışmada, nevrotiklik skorları yüksek olan çocukların uyku bruksizmine daha yatkın olduklarını bulmuşlardır. Nevrotiklik, bir bireyin olumsuz duygulara yatkınlığı ile karakterize edilir (Mansur-Alves, 2010).

Uyku bruksizmli çocukların ve yetişkinlerin idrarında stres düzeyiyle ilişkili olan katekolamin seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Vanderas, 1999, 2002). Ayrıca uyku bruksizmli hastaların stres durumlarını tolere etme ve tepki verme kapasitelerinde bir eksiklik olduğu düşünülmektedir (Schneider, 2007). Herhangi bir bruksizm türü olan çocuklar, duygusal belirtilerden, davranış problemlerinden, akran problemlerinden

ve hiperaktiviteden oluşan tüm Somatoform Dissosiyasyon Anketi (SDQ) alt ölçeklerinde çok daha yüksek puan almışlardır. Depresyon ise hiçbir bruksizm sınıfıyla anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmamıştır (D'Urso, 2015). Çevre/ortam, ebeveynlerin ayrı olması gibi durumların çocuklarda stres kaynağı olabileceği ve bruksizme neden olabileceği bildirilmektedir (Antonio, 2006). Bu bulgular, bruksizmi olan bir grup insanda daha yüksek bir anksiyetenin varlığını ortaya koyan Kampe ve ark. (1997) tarafından da desteklenmektedir.

Alternatif olarak, uyku bruksizmi, gündüz gerçekleşen ve gece devam edebilen bir tik, bir refleks olarak da değerlendirilmiştir. Uyku bruksizminin fizyopatolojisinde yer alan psikososyal faktörleri daha iyi anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### 5.5 Aile Yaşantısı ve Yaşam Kalitesi

Çocukların demografik, klinik ve psikolojik özelliklerinin yanı sıra aile ortamı da çocuklarda uyku bruksizminin ortaya çıkmasında önemli bir faktör olarak görülmektedir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, İtalya'daki boşanmış ebeveynlerin çocukları arasında uyku bruksizmi prevalansının daha yüksek olduğunu bulmuştur (Rossi, 2013). Castelo ve ark (2010) tarafından yapılan bir çalışmada da küçük yaşta anne olan bireylerin çocuklarında uyku bruksizmi görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Anneleri daha yüksek eğitim seviyesine sahip olan çocuklar arasında uyku bruksizminin daha yaygın olduğu görülmüştür (Drumond, 2017).

Özge İrem Can tarafından 2019 yılında yapılan tez çalışmasında bruksist çocukların anne ve babalarının eğitim seviyelerinin daha yüksek olduğu, ailenin mevcut aylık gelirinin daha yüksek olduğu ve ailedeki çocuk sayısının daha az olduğu görülmüştür.

### 5.6 Uyku Bozuklukları ve Hava Yolu Problemleri

Uyku bruksizmi, uyku ile ilgili bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmıştır ve diğer uyku bozuklukları ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Serra-Negra ve ark 2014). Uyumakta güçlük çeken bireylerde daha sık görülmektedir. Uyku bruksizminin vücut hareketleri, artmış kalp atım hızı ve solunum değişiklikleri ile birlikte ortaya çıkan karmaşık bir sinir sistemi uyarma tepkisi olabileceği de düşünülmektedir (Sousa, 2018).

Bruksizme eşlik ettiği bildirilen uyku bozuklukları arasında obstrüktif uyku apnesi, parasomni, huzursuz bacak sendromu, oral mandibular miyoklonus (istemsiz seyirme) ve hızlı göz hareketi bulunmaktadır (Oliveira, 2015). Horlama, obstrüktif uyku apnesi gibi solunumsal uyku bozuklukları görülen çocukların yarısından fazlasında bruksizm bulunduğu bildirilmiştir (Lamberg, 2008).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku esnasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir klinik tablodur (Carter, 2014). OUAS'ın, bruksizmi tetikleyen bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Uyku bruksizmi sırasında ritmik çiğneme kası aktivitesinin, üst sindirim kanalını kayganlaştırdığı ve hava yolu açıklığını artırdığı öne sürülmüştür (Ferreira, 2015). OUAS'lı çocukların uyku esnasında daha sık uyandığı ve mikro uyarılma sayılarının arttığı görülmüştür. Çocuklar, hem mikro uyarılmalara yanıt olarak hem de üst hava yolu tıkanıklığına fizyolojik bir tepki olarak dişlerini gıcırdatmaktadırlar. Bu sayede daha iyi nefes alabildikleri düşünülmektedir (Fonseca, 2011, Carra, 2012). Bu durumda bruksizmin, uyku apnesi karşısında vücudun hayatta kalmak için başlattığı bir "refleks" olabileceği düşünülmektedir (Camoin, 2017). Solunum eksikliği, uyku sırasında daha fazla mikro uyarılma sıklığına neden olabilir. Dolaylı olarak uyku bruksizmi ile uyku bölünmesinin ilişkili olduğu düşünülmektedir (Eckert, 2014).

Bunların yanında gece uyanmaları, davranış ve dikkat eksikliğine sebep olabilmektedir (Beebe, 2004). Davranış ve dikkat eksiklikleri olan çocukların, bruksizme daha yatkın oldukları ve uyku düzeninde daha fazla bozulma yaşadıkları bildirilmiştir (D'Urso, 2015).

Şaziye GENÇ (2020) tarafından yapılan tez çalışmasında uyku bruksizmi olduğu belirlenen, 3-12 yaş aralığındaki çocuklarda uyku davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Uyku bruksizmli çocuklar ile sağlıklı çocuklar kıyaslandığında; yatma zamanına olan direnç, uykuya dalmanın gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, uykuda solunumun bozulması ve gün içinde uykululuk davranışları açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte, parasomnilerin (uykuya geçiş esnasında, uyku içinde ve uykudan uyanırken ortaya çıkan istenmeyen fiziksel olaylar) uyku bruksizmli çocuklarda daha yüksek oranda görüldüğü ve sağlıklı çocuklara kıyasla aralarında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir.

### 5.7 Nörotransmitterler, Hormonlar ve İlaç Kullanımı

Periferik sinir sistemi uyku uyanıklık mekanizmasını etkileyerek bruksizmi tetikleyebilmektedir. Ancak asıl santral (serebral korteks) ve/veya otonomik (kardiak) sinir sisteminin bruksizm oluşumunda etkili olduğu öne sürülmektedir (Kato ve ark. 2003). Uykuda ritmik çene hareketlerini artıran başlıca nörokimyasallar CCK (kolsistokinin), adrenalin ve noradrenalin, serotonin, glutamat/NMDA, histamin, VIP, P maddesi ve anjiotensindir. (Lavigne, 2003).

Ayrıca bazı ilaçlar bruksizmi tetikleyebilmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

**1**.Dopaminerjik ve antidopaminerjik ilaçlar: Merkezi dopaminerjik sistemin, uyku bruksizmiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dopamin antagonisti ilaçların bruksizmi tetikleyici veya mevcut olan bruksizmi kötüleştirici etkileri olduğu düşünülmektedir (Micheli, 1993, Kasantikul, 2007).

2.Antidepresan (AD) ilaçlar: Merkezi sinir sisteminde serotonin transmisyonunun artışı ile ilişkili olarak Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI grubu) ilaçlarla bruksizm arasında nedensel bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (Lavigne, 1994). Winocur ve ark (2003) da Venlafaksin ve SSRI sınıfı antidepresanların bruksizmi artırdığını bildirmişlerdir. Literatürde bu konuda kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte genelde kabul edilen görüş bu ajanların var olan bruksizmi ağırlaştırdıkları yönündedir (Kuloğlu, 2009).

**3**. Sedatif ve anksiyolitik ilaçlar: Stresin bruksizmi tetiklediği yönündeki genel kanıyla anksiyolitik etkili ilaçların bruksizmi ortadan kaldırıcı etkisi ile ilgili bulgular çelişkilidir. Diazepamın bruksizmi azalttığı yönündeki bulgulara (Winocur, 2003) karşın genel olarak benzodiazepinlerin bruksizmi arttırabileceği de düşünülmektedir (Yager, 2005).

**4.** Alkol ve diğer bağımlılık yapan maddeler: Alkol alımının bruksizmi artırdığı bilinmektedir (Winocur, 2003, Yager, 2005).

Nikotinle ilgili yapılan bir çalışmada, sigara kullananlarda bruksizmin daha sık olduğu gözlenmiştir (Lavigne, 1997, Madrid,1998). Pasif içiciliğin 7-11 yaş arası çocuklarda uyku bruksizmi ile büyük oranda ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Duman veya nikotine maruz kalma trigeminal bazal maddeleri aktif hale getirebilir ve bu durumda trigeminokardiyal reaksiyonların ortaya çıkması muhtemeldir. Bu reaksiyonlar, uyku bruksizminin patogenezinde önemli bir rol oynar (Bindu, 2017).

Kafein ile ilgili iki çalışma olup, bir çalışmada bruksizmi artırıcı etkisi bildirilirken, diğerinde etkisiz olduğu söylenmiştir. Ohayon ve ark (2001) kafein kullanıcılarının bruksizm açısından yüksek risk taşıdıklarını öne sürmüşlerdir. Bastien ve ark (1990) kafein ve plasebo alan kişilerde yaptıkları kontrollü çalışmada bruksizmle ilişkili masseter kası aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

### 5.8 Alerjiler ve Alerjik Astım

Bruksizm, alerjik süreçler, astım ve solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle olabilmektedir. Bruksizmin, işitme tüplerinin mukozasının alerjik ödeminin neden olduğu orta ve/veya iç kulaktaki negatif basınç artışı nedeniyle merkezi sinir sisteminin bir refleksi sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Grechi, 2008, D'Urso, 2015).

Marks (1980), alerjisi olan çocuklarda uyku bruksizminin 3 kat daha yaygın olduğunu bildirmiştir. Alerjik bir çocuk uyku sırasında ağız solunumu yapar ve ağız kuruluğu ortaya çıkar. Buna bağlı olarak tükürük miktarı ve yutma ihtiyacı da azalır. Yutma uykuda azalsa bile uyku sırasında timpanik boşluklar üzerindeki basıncı dengeleyen tek fonksiyon olacaktır ve refleks olarak bruksizme olan eğilim artacaktır. Bu nedenle, bruksizm, burada östaki borusunu görev dışı bırakarak, uyku sırasında bu basınçları dengelemenin tek yolu olmaktadır (Grechi, 2008, Camoin, 2017)

## 6. BRUKSİZMDE KLİNİK BELİRTİ VE SEMPTOMLAR

Bruksist parafonksiyonel kuvvetlerin çiğneme sisteminin tolerans eşiğini aştığı durumlarda, çiğneme sisteminin fonksiyonel dengesi değişebilmektedir (Hoz-Aizpurua, 2011). Hastalar, eşler, ebeveynler veya kardeşler tarafından rapor edilen diş gıcırdatma sesleri bruksizmin patognomonik bir belirtisidir (Hoz-Aizpurua, 2011).

Uyku bruksizmiyle ilişkili olarak temporomandibular bölgede baş ağrısı, çiğneme ve servikal kaslarda ağrı, sabahları sırt, omuz veya göğüste ağrı ve sertlik, temporomandibular eklem hassasiyeti, masseter kas hipertrofisi, kas aktivitesinde artış (polisomnograf ile kaydedilen), sabah uyandıktan sonra hastanın ağzını açma kapasitesinin azalması, kötü uyku kalitesi ve yorgunluk gibi semptomlar gözlenmektedir (Demjaha, 2019, Massignan, 2019). Diğer sık görülen bulgu ise, miyofasiyal ağrı ve gerilim tipi baş ağrısıdır. (Rugh, 1988).

Artmış diş mobilitesi, dişlerde hassasiyet, diş aşınması, dişlerde ve/veya restorasyonlarda kırık varlığı, diş eti çekilmesi, ısırma düzlemi boyunca belirgin bir şekilde linea alba'nın izlenmesi, dilde diş izleri de bruksizmin oral bulguları arasında sayılabilir (Hoz-Aizpurua, 2011).

Çocuklarda bruksizmin sonuçları; anormal diş aşınması, diş kırığı, artan diş hassasiyeti, diş minesinin hafif veya şiddetli erozyonu, dişlerde hipermobilite veya periodontal ligament yaralanması, kırık tüberkül tepeleri, pulpitis, pulpa nekrozu ve diş etlerinin iltihabı, diş eti çekilmesi, alveoler kemik rezorpsiyonu, çürüksüz servikal lezyonlar ve temporomandibular bozukluklar şeklindedir (Hoz-Aizpurua, 2011, Alfaya, 2015, D'Urso, 2015). Dişlerini gıcırdattığını bildiren hastalarda, TME'de "klik" sesi, çenede kilitlenme, çene kas yorgunluğu, rahatsız edici oklüzyon ve esnemede zorluklar yaşama riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Carra, 2011). Alamoudi (2001), okul öncesi çocuklarda oklüzal aşınmalar, TMD semptomları ve ağız açma sırasında oluşan deviasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte çocuklarda bruksizmin prevalansı, ilerleyen yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğundan temporomandibular bozuklukları tetikleyecek kadar uzun ve şiddetli değildir (Alencar, 2017).

Uyku bruksizminin belirti ve semptomları hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Uyku bruksizmli hastaların bazılarında bu olumsuz etkilerden hiçbiri de mevcut olmayabilmektedir (Massignan, 2019).

## 7. BRUKSİZMDE TEŞHİS

Bruksizmin teşhisinde anketler, klinik muayene, elektromiyografi ve polisomnografi (uyku bruksizmi teşhisi için altın standart) kullanımı önerilmektedir. Uyku bruksizminin tanısında ideal yöntemin Polisomnografi (PSG) tetkiki olduğu bildirilmiştir (Senel, 2015). Polisomnografi (PSG), tüm gece boyunca, laboratuvar ortamında elektrotlar ve sensörler yardımıyla, fizyolojik olayları kaydeden, uyku bozukluklarının tanı ve çalışmasında kullanılan bir sistemdir (Trindade, 2014). Elektrotların masseter ve temporal kaslara yerleştirilmesiyle bilgi sağlanır (de Freitas, 2014). Amaç ritmik mandibular hareketlerin sıklığının belirlenmesidir. PSG, güvenilir bir yöntem olmasına rağmen sadece bruksizmin aktif döneminde etkili olmaktadır. Aktif fazda olmayan bir günde uygulandığında tanı yanlış olabilmektedir (Trindade, 2014). Hastanın cihaza bağlı olarak bir gece boyunca hastanede kalması gerekmektedir. Yüksek maliyet, düşük kullanılabilirlik ve teknik gereksinim eksiklikleri PSG kullanımını sınırlamaktadır (Aurora, 2012, Sousa, 2018). Ayrıca, çocukların uyku laboratuvarına girme isteksizliği bu tekniği küçük çocuklar için zahmetli kılmaktadır (Muthu, 2015, Restrepo, 2017). Bu nedenle, çocuklarda uyku bruksizminin teşhisi, genellikle ebeveynlerin/bakıcıların, uyku sırasında çocuklarından duydukları diş gıcırdatma sesleri raporlarına dayanmaktadır (Duarte, 2019).

Diğer bir tanı yöntemi doğrudan görsel gözlemlerle ordinal skala kullanılarak, oklüzal apareyler yardımıyla veya dijital görüntü analiz programları kullanılarak diş dokularındaki aşınmanın değerlendirilmesidir (Pierce, 1989, Haketa, 2004, Al-Omiri, 2006) Patolojik oklüzal aşınma  çoğu zaman uyanıklık bruksizmi veya uyku bruksizmi sırasındaki parafonksiyonel hareketlerle ilişkilidir ve bruksizmden kaynaklanan aşınma, düzleşmiş oklüzal yüzeylere yol açarak alveolar procesin genişlemesine ve yatay oklüzal hareket alanının artmasına neden olmaktadır (Resrtrepo, 2008). Bruksizm kaynaklı diş aşınmaları genellikle izole bir diş grubundan ziyade genel dişlenmede görülmektedir (Abe, 2009). Aşınmanın varlığı, kesin olarak bruksizm varlığını göstermez. Tükürük miktarındaki ve niteliğindeki değişimler, asit atakları veya doku direncinin azalmasıyla ortaya çıkan bazı majör erozyon tiplerinin sebep olduğu aşınma ile karıştırılmamalıdır. Ayırıcı tanıda gastroözofageal reflü, indükte kusma ile birlikte bulimia ve anoreksiya gibi psikiyatrik bozuklukların neden olduğu endojenik erozyon da dikkate alınmalıdır. Astım ataklarının tedavisinde kullanılan bazı aerosol spreyleri de eroziv lezyonlara yol açabilmektedir. Süt dişlenmedeki fizyolojik aşınmada ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Durumla ilgili kesin kanıya varabilmek için hastanın tıbbi geçmişinin, alçı

modellerinin ve ağız içi fotoğraflarının yakından incelenerek, bruksizm kaynaklı olup olmadığının incelenmesi önerilmektedir (Saulue, 2015). Bir diğer önemli nokta ise, diş yüzeyinin aşınması için gereken süredir, yeni başlamış veya sonlanmış bir bruksizm durumunda diş aşınmalarına bakarak bruksizmi teşhis etmeye çalışmak yanıltıcı olabilir. Çünkü ağız içinde dişlerde var olan aşınma alanları, geçmişte varolan ancak artık sonlanmış bruksizm nedeniyle olabilir. Diş aşınması, bruksizmin farklı formlarını (uyku-uyanıklık; yeni başlamış veya sonlanmış) ayırt etmek için de yeterli olmamaktadır (Abe, 2009).

Bruksizm hastanın kendisinden veya ebeveynlerinden bilgilerin anketler aracılığıyla alınması ve anamnezin netleştirilmesiyle de teşhis edilebilir. Özellikle çocuk ve adölesan çalışmalarında uyku bruksizminin teşhisi ve prevelansını belirlemek için ebeveynlerden alınan bilgilerle veriler netleştirilmektedir (Huynh, 2009). Tanıya yönelik klinik görüşmede diş hassasiyeti, gıcırdatma hikayesi ve antidepresanlar veya antipsikotikler gibi rekreasyonel ilaçlarla ilgili sorular da sorgulanmalıdır. Uyku bruksizmi tanısı genellikle hasta uykudayken gıcırdatma sesini duymuş bir kardeş veya ebeveynler tarafından desteklenmektedir. Yatak odasının kapısını açık tutan ebeveynler, kapalı tutanlardan 1,7 kat daha fazla bruksizm insidansı rapor ederler. Baş ağrısı olan çocuklarda (%23,3) bruksizm prevalansının baş ağrısı olmayan çocuklardan daha yüksek (%16,5) olduğu rapor edilmiştir (Carra, 2012).

Klinisyen, eklem disfonksiyonunun veya diğer eklem hastalıkları tiplerinin neden olduğu ağrıyı elimine etmek için baş ve boyundaki kasların palpasyonu ve oral mukoza muayenesini (dişlerin ya da yanakların iç tarafındaki ya da dilin yan tarafındaki girinti ve çıkıntılar) dikkate almalıdır. Masseter kaslarının hipertrofisi, diş sıkma veya gıcırdatmayı gösteren dolaylı bir işaret olarak dikkate alınmalıdır. Ayrıca, klinisyen uyku bruksizminin teşhisi için uykuda solunum bozukluğuna yol açabilecek retrognati, mikrognati, makroglossi, tonsil hipertrofisi gibi durumları da tanımlamalıdır (Carra, 2012) Ayrıca, hastanın solunum alışkanlıkları (ağız solunumu, burun solunumu) ve davranışları (ajite, endişeli) da gözlemlenmelidir (Saulue, 2015).

Portatif elektromiyografi (EMG) izleme sistemleri, uyku bruksizminin teşhisinde yardımcı olabilecek diğer bir cihaz tipidir. Bunlar, maliyet avantajına ve hastanın düzenli uyku ortamında birden fazla kayıt yapma özelliğine sahiptir (Harada, 2006). Fakat ses/video kaydı olmadığı için, ambulatuvar (ayakta kliniğe yatırılmadan yapılan tedavi) EMG cihazları, bruksizm ile karıştırılabilecek birçok motor aktivitesine (öksürme, emme) aşırı duyarlılık eğilimindedir. Bununla birlikte, geçerlilikleri henüz geniş popülasyon gruplarında bilimsel olarak da gösterilmemiştir (de la Hoz-Aizpurua, 2011).

## 8. BRUKSİZMDE TEDAVİ

Bugüne kadar, çocuklarda bruksizm için literatürde yeterli derecede tedavi alternatifi bildirilmemiş olup, hiçbir tedavi yönteminin etkinliği de tam olarak kanıtlanmış değildir. Bu sebeple tedavi gerekliliği ancak bruksizme ilişkin ciddi semptomlar, orofasiyal yapıdaki düzensizlikler ve değişiklikler durumunda gündeme gelmekte, bu noktada da konservatif tedavi tercih edilmektedir (Carra, 2012). Manfredini ve ark (2013), çocuklarda uyku bruksizminin 9 ile 10 yaşlarında aşamalı olarak gerileme eğiliminde olduğu ve çoğunluğunun ergenlik döneminde veya yetişkinlikte alışkanlığı bıraktığını, bu sebeple küçük çocuklarda müdahaleci olmayan bekle-gör stratejisinin uygun olduğunu belirtmişlerdir.

Fizyolojik bruksizm, muhtemelen çocuğun yüz gelişimi (büyümesi) ve duygusal dengesi için olumlu ve gereklidir. Tedavi etmeye çalışılmamalıdır.

Bruksizmin etiyolojisi multifaktöriyel olduğundan tedavisi de hastadaki mevcut etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması prensibine dayanır (Eren, 2016). Tedavi diş hekimliği, tıp, fizyoterapi ve psikolojinin dahil olduğu multidisipliner bir çerçevede gerçekleşmelidir. Tedavi sürecinde diş hekimleri genellikle restoratif prosedürler ve oklüzal splintler ile ilgilenirlerken medikal hekimler ise bu sürece farmakolojik öneriler ya da psikolojik destek noktasında katkıda bulunmaktadır (Saletu, 2005, Freitas, 2014).

### 8.1 Restoratif Uygulamalar

Çalışmalar, erken temasların ve oklüzal değişikliklerin bruksizmin etiyolojik faktörleri arasında olmadığını göstermiştir (Saletu, 2005). Bununla birlikte, bruksizm oklüzal/insizal yüzeylerde aşınmaya ve ayrıca tüberkül tepeleri ve restorasyonlarda kırılmaya neden olabilir (de la Hoz 2013). Sonuç olarak estetik ve fonksiyonel bozulma ortaya çıkabilir. Hastanın dikey boyutunda değişikliklere rastlanabilir. Aşınma, çürük veya diş kaybı ile ciddi şekilde bozulmuş bir oklüzyon varlığında, oklüzal stabiliteyi ve dolayısıyla estetik ve fonksiyonel paterni yeniden kurmak için çiğneme sistemini restore etmek gerekir (Demir, 2004). Aşınmış dişlerin restorasyonu için, direkt hibrit kompozit/kompomer rezin restorasyonlar tercih edilmelidir (Gupta, 2010).

### 8.2 Oklüzal Splintler

Oklüzal splintler dişlerin aşırı kapanmasını önleyerek, kasların aşırı çalışmasını engellemiş olur (Somer, 1991). Böylece aşırı çalışan kasların dinlenmelerini ve iyileşmelerini sağlamaktadır (Lobbezoo, 2008). Oklüzal splintler oklüzal ilişkiyle birlikte temporomandibular eklem komponentlerinin (kondil- fossa) ilişkilerinin de değişmesini sağlarlar (Bulut, 2012). Literatürde oklüzal splintlerin hem bruksizmi olan hem de bruksizmi ol-

mayan hastalarda, temporomandibular disfonksiyonların semptomlarını ortadan kaldırdığı bildirilmektedir (Tsukiyama, 2001, Alvarez-Arenal, 2002, Fayed, 2004). Oklüzal splintler genel olarak oklüzal durumun değiştirilmesi, dikey boyutun arttırılması, mandibular kondil pozisyonunun değiştirilmesi, farkına varma ve plasebo etkisi ile kas hiperaktivitesini ve semptomlarını azaltırlar (Bulut, 2012). Bruksizm vakalarında oklüzal splint kullanımıyla; dişlerdeki aşınma, kırılma, mobilite ve ağrının azaltılması, TME ağrısının, travmatik artritin ve dokuların lokal deformasyonun önüne geçilmesi, çiğneme kaslarındaki ağrı ve koordinasyonsuzluk ile spazmın engellenmesi sağlanmış olur (Bulut, 2012, Lin, 2008, Al-Saad, 2001). Bununla birlikte splint kullanımıyla hastaların parafonksiyonel alışkanlıklarının engellenemediği de rapor edilmiştir (Babadağ ve ark 2004).

Farklı endikasyonlara göre planlanmış oklüzal splint tipleri bulunmaktadır. Sert oklüzal splintin yumuşak splinte göre daha etkili olduğu ve bruksizm tedavisine fayda sağladığı belirtilmektedir (Eren, 2016). Diş hekimliğinde bruksizmle ilişkili en yaygın tedavi, rijit oklüzal splint uygulamalarıdır (Restrepo, 2001, Carra, 2012). Bununla birlikte, çocuklarda oklüzal splintle bruksizm tedavisi için literatürde henüz kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır (Restrepo, 2011). Alveoler yapının büyümesini ve bu sürecin fizyolojik ilerleyişini kısıtlama riski nedeniyle çocuklarda kullanımı tartışmalıdır (Restrepo, 2001). Büyüme ve gelişim üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirmek için, çocuklarda ve genç erişkinlerde alt veya üst çeneye yerleştirilen yumuşak splintler tercih edilmektedir. Bununla birlikte, karışık dişlenme başlangıcına kadar, çenelerin daha stabil olduğu transversal veya sagittal yön boyutlarında önemli değişikliklerin olmadığı bildirilmiştir (de Freitas, 2014).

Kranyofasiyel büyüme, prepubertal dönemde en yüksek seviyeye ulaşan karmaşık bir kronolojik patern izler. Oklüzal splintlerin amacı, aşınmayı önlemek ve dolayısıyla okluzyonda dikey boyut kaybının önüne geçmektir (Giannasi, 2013). Buna ek olarak, bu apareyle birlikte, oklüzal stabilite sağlanmakta, temporomandibular eklem yapıları daha düzenli hale gelmekte, kas hiperaktivitesinin oluşması önlenmekte ve ağrı azalmaktadır (Gupta, 2010). Oklüzal splintlerin küçük çocuklarda, kemik uyuşmazlıkları gibi olumsuz sonuçları ortaya çıkarabildiğinden, splint uygulanan hastaların kemik büyümesini ve daimi dişlerin erüpsiyonunu takip etmek için düzenli takip randevuları planlanmalıdır (Kotsiomiti, 2000, Gupta, 2010).

Giannasi ve ark (2013), 6 ile 8 yaş arası uyku bruksizmli 9 çocukta oklüzal splintlerin etkisini değerlendirmişlerdir. 6 aydır uyku bruksizmi hikayesi olan çocukların sürmekte olan dişleri için oklüzal splint üzerinde boşluklar açılmıştır. 90 günlük oklüzal splint kullanımından sonra, 8 çocuğun artık gıcırdatma seslerini göstermediği ve ağız açık uyuma, horlama gibi durumların azaldığı görülmüştür. Tüm ebeveynler ayrıca, çocukları-

nın uyanış halindeki ruh hallerinin düzeldiğini bildirmişlerdir.

Hachmann ve ark (1999), 3 ile 5 yaş arası uyku bruksizmli 9 çocuktan ve sağlıklı çocuklardan oluşan çalışmada oklüzal splintlerin bruksizmi kontrol etmedeki yeterliliğini sekiz ay önce ve sonra elde edilen alçı modelleri karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonunda, oklüzal splintin uygulanmadığı kontrol grubunda önemli aşınmalar bulunmuştur. Buna karşın Restrepo ve ark. ise 3-6 yaş arasındaki bruksist çocuklarda oklüzal splintlerin hastalığın bulgularını azaltmada etkili olmadığını bildirmişlerdir (Resrtrepo, 2001)

Çocuklarda splint kullanımının üst çenede alveol kemik büyümesini sınırlandırıp sınırlandırmadığının ve çocuklarda bruksizm tedavisinde faydalı olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışmada; oklüzal splint kullanımının üst çenede kemik gelişimini sınırlandırmadığı, fakat bruksizm semptomlarının azalmasında da faydalı olmadığı sonucuna varıldığı bildirilmektedir (Hachmann, 1999).

Restrepo ve arkadaşları bruksist çocuklarda oklüzal splint uygulamasının TMD, dişlerde aşınma ve anksiyete üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında rijit oklüzal splintlerin bruksizm belirtilerinin azalmasında yeterli olmadığını ancak ağız açma sırasında oluşan deviasyonu azalttığını saptamışlardır (Restrepo, 2011).

7 ila 10 yaş arası 30 çocukta yapılan bir çalışmada oklüzal splint kullanımıyla görsel analog skalada kendilerinin bildirdiği bruksizmde azalma görülmüştür. Ebeveynler tarafından bildirilen bruksizm %76,7 oranında azalmıştır. Ayrıca, bu vaka raporunda hiçbir hastada splintte aşınma ve yırtılma gözlenmemekle birlikte bruksizm belirtilerinde (baş ağrısı ve kas rahatsızlığı) önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Oliveira, 2015).

### 8.3 Yumuşak Splint

Genellikle üst dişlere uygulanan termoplastik materyalden yapılan apareylerdir. Yumuşak splintlerin nöromusküler sisteme tam olarak doğru uyumlanması zordur. Yapımları kolay ve hızlıdır (Bulut, 2012). Plağın 2-3 mm kalınlıkta ve vestibülden lingual yüzeylere kadar uzanması önerilmektedir. Kullanılan okluzal splint hastanın bruksizm nedeniyle oluşan abrazyonlarını önleyebilmesi amacıyla tüm dişlerin okluzal yüzeylerini kaplamalıdır (Hachmann, 1999).

Özge İrem CAN tarafından 2019 da klinik kriterlere göre uyku bruksizmi teşhisi konulmuş bruksizmli bireyler ve bruksizm alışkanlığı olmayan bireyler üzerinde yapılan tez çalışmasında uyku bruksizmi tanısı konulan hastaların tedavisinde yumuşak oklüzal splintin etkinliği değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada yumuşak oklüzal splintlerin 90 gün boyunca düzenli kullanılmasından sonra çocukların %100'ünde (n=29) uyku bruksizminin

sonlandığı gözlenmiştir. Oklüzal splint kullanımı ile bruksizm alışkanlığının bırakılması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yumuşak oklüzal splint kullanımı sonrası hastaların %100'ünde baş ağrısı bulgusu, %100'ünde kulak ağrısı, %100'ünde çene eklemi ağrısı ve uyandığında çenede ağrı ve sertlik bulgusu ortadan kalkmıştır. Tedavi sonrası çiğneme kaslarında gözlenen hassasiyette bir düşüş izlenmiştir. Çocuklarda tedaviden önce yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında, tedavi sonrası mandibular deviasyonda bir düşüş izlenmiştir.

Bunların dışında Pivot splintler, arka ısırma plakları, ön ısırma plakları, ön konumlandırma splinti ve sentrik ilişki splintleri de bruksizm tedavisinde kullanılan farklı splint tipleri olmakla beraber, bu splint çeşitlerinin çocuk hastada kullanımını destekleyen bir literatür bilgisi bulunmamaktadır.

### 8.4 Psikolojik Tedavi

Tedavi sürecinde, bruksizm etiyolojisinde anksiyete ve stres gibi faktörlerin psikolojik ya da farmakolojik tedavi ile elimine edilmesi halinde, bruksizm semptomlarında azalma görülmektedir (Restrepo, 2008, Giraki, 2010).

Bruksizm teşhisi konulan çocukların %82,76'sının psikolojik ya da psikiyatrik değerlendirmelere ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. Ek olarak, bu çocukların %20,70'inde stresin önemli fiziksel ve psikolojik belirtilerinin bulunması, duygusal ve davranışsal sorunların, çocuklarda bruksizm gelişmesi için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (Ferreira- Bacci Ado, 2012).

Psikolojik tedavi teknikleri özellikle parafonksiyonel alışkanlıklarda tekrarlama olmaması için çok önemlidir. Psikolojik tedavi, temel olarak hipnoz, biyolojik geri bildirim, bilişsel ve davranışsal terapi, gevşeme egzersizleri ve stres yönetimi gibi tekniklerden oluşmaktadır (Carra, 2012, Yap, 2016). Restrepo ve ark (2001), yaptıkları bir çalışmada, psikolojik terapilerin okul öncesi çocuklarda bruksizm semptomlarını azaltmada etkin olduğunu belirtmişlerdir. Çocuklarda bruksizm tedavisinde psikolojik tedavilerin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek için daha fazla çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi gereklidir (Restrepo, 2011).

### 8.5 Uyku Sorunlarının Giderilmesi

Bruksizm tedavisinde uyku düzeni ile ilişkili olumsuz faktörlerin eliminasyonu hastalığın tedavisinde yarar sağlayıcı olabilmektedir. Bu yaklaşımlar genellikle kaliteli uyku düzeninin sağlanmasına yönelik olup; uyku alışkanlıklarına ilişkin bilişsel ve davranışçı terapiler, hipnoz, uyku hijyeni, biyolojik geri besleme ve aile danışmanlığını içermektedir. Uyku alışkanlıklarının düzeltilmesi ile ilgili olarak sakız çiğnemekten ve uyku-

dan önce televizyon izlemekten kaçınmak, yastıksız uyumak ve uykudan önce çene kaslarının gevşemesi için ıslak ısı pedi ile masaj yaygın öneriler arasında yer almaktadır (Paesani, 2011).

Uyku bruksizmini önlemek için hastalara yatmadan önce, televizyon, radyo ve cep telefonları gibi tüm uyarıcı cihazları kapatmaları önerilmektedir. Çocukların gün içinde en az bir kez kısa bir şekerleme yapmaları gerektiği, uykuya dalarken televizyon izlemek yerine ebeveynleri tarafından yüksek sesle kitap okunması ve çocukların yalnız uyumalarının önemli olduğu vurgulanmaktadır (Paesani, 2011, Saulue, 2015).

### 8.6 Farmakolojik Tedavi

Antienflamatuarlar, analjezikler, kas gevşeticiler, katekolamin öncüleri, benzodiazepinler ve betaadrenerjik antagonistlerin kullanımı yetişkinlerde uyku bruksizminin sıklığını azaltabilmektedir. Farmakolojik tedavi uyku bruksizminden şiddetli olarak etkilenmiş bireylerde yalnızca kısa dönemli bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülebilmektedir (Bulut, 2012, Eren, 2016). Santral sinir sistemine etki eden benzodiazepin grubu (Diazepam, Valum) ve kas gevşetici (Methocarbamol) ilaçların, bruksizm ile ilişkili kas aktivitesini azalttığı bilinmektedir; fakat gündüz uykulu olmaya neden olduklarından ve kontrollü çalışmaların eksikliğinden uzun dönem kullanımları önerilmemektedir. Bu ilaçların bir kısmı (Benzodiazepinler, Santral kas gevşeticiler, Trisiklik antidepresanlar) çene-yüz ağrısını önlemek için yaygın olarak kullanılırken, bazıları (L-dopa, Propranolol, Botulinum toksin A) nadir olarak kullanılmaktadır.

Mostafavi ve arkadaşları (2019) uyku bruksizmli çocuklarda düşük ve orta doz diazepamın etkinliğini araştırmıştır, ancak çalışılan popülasyonda uzun süreli kontrolde diazepamın plaseboya kıyasla daha etkili olmadığını bulmuşlardır.

Uyku bruksizminin tedavisi için tavsiye edilen bir başka ilaç grubu Trisiklik (Amitriptyline) antidepresanlardır. Ancak 1 ile 4 haftalık tedavi süresince Amitriptilin'in küçük dozlarının (25 mg) uyku bruksizmi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir (Bulut, 2012).

Tedavide buspiron kullanımıyla olumlu sonuçların elde edildiği de raporlanmıştır, ancak bunlar kısa süreli çalışmalardır (Ghanizadeh, 2013).

Uyku bruksizmi tedavisi için önerilen bir başka farmakolojik ajan adrenerjik antogonistidir (prapronolol). Bu ilacın bruksizmli bir hastada ve antipsikotik (dopaminerjik antogonist) ilaç tedavisi altındaki sekonder uyku bruksizmi olan iki hastada uyku bruksizmini azalttığı tespit edilmiştir. Uyku bruksizmi tedavisi için adrenerjik ilaç tedavisi bir seçenek olmadan önce kontrollü ve çift kör uyku çalışmaları ile etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu ilaç-

ların REM sırasındaki davranış bozuklukları, uyku apnesi ve insomnia gibi uyku bozukluklarını artırdığı bulunmuştur (Bulut, 2012). Plasebo kontrollü yapılmış bir çalışmada 1mg'lık Klonezepamın kas gevşetici etkisi nedeniyle bruksizmi %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (Saletu, 2010).

Bazı yazarlar psikolojik tekniklerle (Restrepo, 2001) ya da ilaçlarla (Saletu, 2005) anksiyete tedavi edildiğinde, bruksizm semptomlarının azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın çocuklarda kullanılması ile ilgili tartışmalar mevcuttur (Raigrodski, 2001). Ayrıca yukarda bahsedilen ilaçların çocuklarda kullanım etkinliğini ölçen klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Çocuklarda uyku bruksizmini kontrol etmek için diğer terapötik stratejilerin öncelikli olarak dikkate alınması önemlidir,

### 8.7 Hidroksizin

Hidroksizin; güçlü anksiyolitik, hafif antiobsesif ve antipsikotik özelliklere sahip güçlü bir H1 reseptörü ters agonistidir ve genellikle çocuklarda kaygıyı tedavi etmek için antihistamin olarak uygulanır (Guaiana, 2010). Çocuklarda uyku bruksizminin tedavisinde etkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır (Ghanizadeh, 2013, Ghanizadeh ve Zare 2013). Bir vaka serisi çalışması, iki ay süreyle hidroksizin uygulamasının çocuklarda uyku bruksizminin sıklığını azalttığını ve yan etki oluşturmadığını bildirmiştir (Ghanizadeh, 2013). Buna ek olarak, randomize bir klinik çalışma, hidroksizin tedavisi uygulanan 30 çocukta uyku bruksizm tedavisinin etkinliğini değerlendirmiş, etkili ve güvenli olduğunu bildirmiştir. Ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür (Ghanizadeh ve Zare 2013).

### 8.8 Botulinum Toksini Uygulanması

Botulinum toksin (BT), Clostridium Botulinumun ürettiği bir ekzotoksindir. Bu toksin kolinerjik sinir motor son plaklarında asetilkolin salınımını bloke ederek, kaslarda geçici inaktivasyona sebep olur (Eren, 2016).

Diş hekimliğinde, bruksizm, masseter kas hipertrofisi, temporomandibular bozukluklar, gülüş hattı asimetrileri ve belirgin gummy smile durumlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Bouso, 2010, Ernberg, 2011).

Deniz ERDİL (2021) bruksizme bağlı masseter kası hipertrofisi ve temporomandibular disfonksiyonu bulunan 18 yaşından büyük 25 hastada yaptığı tez çalışmasının sonuçlarında, BT-A uygulaması bruksizm alışkanlığının terk edilmesinde ve bruksime bağlı masseter kas hipertrofisinin tedavisinde etkili, güvenilir ve yan etkisi olmayan bir yöntem olduğunu raporlamıştır. Tedavi gören hastalar olumlu geri dönüşler vermiş ve bruksizm skorlarında azalma göstermiştir. Bruksizmi tedavi edilen hastaların depresyon ve anksiyete skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmalar, botoksun yetişkinlerde bruksizm tedavisinde kullanımını göstermektedir ancak etkinliğini doğrulamak ve uzun süreli kullanımda güvenliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmalıdır. Botoksun bebeklerde veya çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği halen tam olarak kanıtlanmadığından, on iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir (Kwon, 2019). Çocuklarda uyku bruksizm tedavisi için, botulinum toksini kullanımı, yüz büyümesine zarar verme olasılığı ve çok invaziv bir yaklaşım olması nedeniyle önerilmemektedir (Shim, 2014).

### 8.9 Fizyoterapi

Bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkların kas hiperaktivitesine sebep olduğu, kas liflerine ve çevre dokulara zarar verdiği bilinmektedir (Camparis, 2006). Bu nedenle, terapötik stratejiler, çiğneme ve boyun kaslarına masaj yaparak kas hiperaktivitesini azaltmayı amaçlamaktadır. Farklı kas gruplarında gevşeme ve kasılma döngüleri, hayal gücü (rahatlatıcı aktiviteler) ve diyafragmatik solunum eğitimi, kas gerginliği konusunda yüksek bir farkındalık oluşturmayı amaçlayan bazı gevşeme terapisi tekniklerdir (Ommerborn, 2007). Germe egzersizleri hareket aralığını arttırıp ağrıyı azaltır ve böylece daha iyi bir mandibular dinlenme pozisyonu sağlamaktadır (Visscher, 2000).

Quintero ve ark (2009), 26 çocukta (3-6 yaş) bruksizmi azaltmak için fizik tedavinin etkinliğini değerlendiren randomize bir klinik çalışma yürütmüşlerdir. Uyku sırasında ebeveyn tarafından bildirilen diş gıcırdatması, fizik tedavi müdahale grubunda %77, kontrol grubunda %15,38 oranında azalmıştır. Yazarlar, küçük çocuklarda, fizik tedavi müdahalesinin bildirilen yan etkileri olmaksızın bruksizmi azaltmada etkili olarak düşünülebileceğini öne sürmüşlerdir (Quintero, 2009).

### 8.10 Akupunktur

Akupunktur, çiğneme kaslarının aktivitesini indirgemek ve dolayısıyla bruksizmin parafonksiyonel hareketlerini azaltmak için kullanılır (Shen, 2007). Bununla birlikte, özellikle çocuklarda, akupunkturun bruksizm için etkinliğini gözlemlemek amacıyla ilave çalışmalara gereksinim vardır (de Freitas, 2014).

### 8.11 Hipnoz

Yapılan çalışmalar bireysel sorunların ve kişinin bilinçaltında yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasının bruksizmin tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (Eren, 2016). Hipnoz ile kişinin kendini kontrol etmesi ve sakinleştirmesi sağlanabilir (Lavigne, 1996). Oto hipnoz yolu ile kişiye kendini rahatlatma prosedürü öğretilerek ağrıların azaltılması hedeflenmektedir (Eren, 2016).

Hipnoz ile vücut, uyku sırasında kas gerilmesine karşı diş sıkma ve gıcırdatma alışkanlığını durdurmak için nasıl yanıt vereceğini öğrenmiş olur (Simon, 2000). Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar çeşitli orofasiyal ağrıların azaltılması ya da yok edilmesinin mümkün olduğunu göstermektedir (Eren, 2016).

Abrahamsen ve arkadaşları (2008), nedeni bilinmeyen ısrarcı bir yüz ağrısına sahip 46 bireye hipnoz uygulamıştır. Rasgele seçilen 41 bireyde aktif hipnoz uygulaması ya da basit rahatlatma metotları uygulanırken, diğer 5 bireye 1'er saatlik hipnoz seansları uygulanmıştır. Yüksek hipnoz grubundaki bireylerde ağrıda önemli derecede azalma saptanmıştır. Sonuç olarak hipnoz, orofasiyal ağrılı bireylerde başarılı bir tedavi yöntemi olarak bulunmuştur.

Golan, bruksizm ve emosyonel durumlar arasında güçlü bir etki olduğunu ve hipnozun vücut mekanizmasını kontrol etmesi sayesinde bruksizm tedavisinde oldukça başarılı bir yöntem olduğunu raporlamıştır (Golan, 1989). Somer ve ark (1991) yaptıkları çalışmada, 55 yaşındaki kronik bruksizmli erkek hastada hipnoanalitik teknikler uygulayarak hastanın stresinin kaynağını bulmuş ve bruksizm alışkanlığını kendi kontrolüyle yenmesini sağlamışlardır. Clarke ve Reynolds (1991), 36 aylık takip döneminde hipnoterapinin bruksizm semptomlarında objektif ve subjektif düzelme sağladığını göstermişlerdir

Simon ve Lewis yaptıkları çalışma ile medikal hipnozun temporomandibular rahatsızlıklarda oluşan ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (Simon, 2000). Başka bir çalışmada, konservatif tedavilere yanıt vermeyen 28 temporomandibular rahatsızlığı olan hastaya hipnozla tedavi uygulanmıştır. Sonuçta analizler hipnozun temporomandibular rahatsızlıkların tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir (Eren, 2016). Fakat hipnozun çocuk hastada bruksizm tedavisindeki etkinliğini ve başarısını değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### 8.12 Ortodontik Müdahaleler

Egermark ve Rönnerman'ın (1995) yaptıkları bir çalışmada, sabit aparey kullanan 50 çocuk ve ergenin (7 ila 16 yaş arası), kendi bildirdiği bruksizmde (%9) ve baş ağrısı prevalansında azalma (%13) olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, 6-8 ay süreyle hızlı maksiller genişletme yapılan 4 ila 11 yaş arası 12 çocukta kendi bildirdiği bruksizmde (çocukların %58.4'ü) önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Giannasi, 2015). Bellerive ve arkadaşları (2015), uyku bruksizmini teşhis etmek için enstrümantal olmayan (klinik muayene) ve enstrümantal yöntemler (polisomnografi ve elektromiyografi) kullanmışlar ve 8 ila 14 yaş arası çocukların ve ergenlerin %65'inde damak genişlemesinden sonra.ritmik mastikatör kas aktivitesi indeksinde ve epizodlarında önemli bir azalma gözlemlemişlerdir.

## 9. SONUÇLAR

Bruksizm multifaktöriyel etiyolojiye sahip, çocuklarda geniş bir yaş aralığında, yüksek oranlarda görülmekte olan parafonksiyonel bir alışkanlıktır.

Bruksizm, dişlerde atrizyon, mobilite, hassasiyet, diş etlerinde çekilme, masseter kasın hipertrofiye olması, baş ve yüz ağrıları gibi problemlere neden olabilmektedir. Kesin tanısının anamnez ve klinik muayene ile konulabilmesi mümkün olmasa dahi, hastadan ve velisinden alınan anamnezler ve detaylı bir klinik muayene ile muhtemel bruksizm teşhisi koyabilmemiz mümkündür. Ortaya çıkabilen semptomlar düşünüldüğünde, çocuk diş hekimlerinin, bruksizm tanı ve tedavisi konusunda bilgili olmaları gereklidir.

Çocuk diş hekimleri, ayrıntılı anamnez ve muayenelerden sonra, çocuklarda bruksizm sonrası ortaya çıkabilen semptomların hafifletilmesinde, yumuşak okluzal splinti uygulayabilir ve düzenli takiplerle hastaların bu olumsuz alışkanlıklarından vazgeçmelerine yardımcı olabilirler. Ayrıca, olası etiyolojik faktörlerin tespit edilerek, gerekli tedavilerinin yapılması amacıyla, gerekli hekimlere konsültasyonda bulunabilirler.

## KAYNAKLAR


1. Abe, S., Yamaguchi, T., Rompre, P. H., De Grandmont, P., Chen, Y. J., & Lavigne, G. J. (2009). Tooth wear in young subjects: a discriminator between sleep bruxers and controls?. *International Journal of Prosthodontics*, *22*(4).
2. Abrahamsen, R., Baad-Hansen, L., & Svensson, P. (2008). Hypnosis in the management of persistent idiopathic orofacial pain–clinical and psychosocial findings. *Pain*, *136*(1-2), 44-52.
3. Aguilera SB, Brown L, Perico VA, 2017. Aesthetic Treatment of Bruxism. *J Clin Aesthet Dermatol*, 10(5), 49-55.
4. Ahmad, R. (1986). Bruxism in children. *The Journal of Pedodontics*, *10*(2), 105-126.
5. Al-Omiri, M. K., Lamey, P. J., Cooper, C., & Clifford, T. (2006). Relationship between personality and satisfaction with the dentition in tooth wear patients. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, *14*(4), 179-184.
6. Al-Saad, M., & Akeel, R. (2001). EMG and pain severity evaluation in patients with TMD using two different occlusal devices. *International Journal of Prosthodontics*, *14*(1).
7. Alamoudi N, 2001. Correlation between oral parafunction and temporomandibular disorders and emotional status among saudi children. *J Clin Pediatr Dent,* 26(1), 71-80.
8. Alfano, C. A., Bower, J. L., & Meers, J. M. (2018). Polysomnography-detected bruxism in children is associated with somatic complaints but not anxiety. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(1), 23-29.
9. Alfaya, T. D. A., Tannure, P. N., Barcelos, R., Dıp, E. C., Uemoto, L., & Gouvêa, C. V. D. (2015). Clinical management of childhood bruxism. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*, *63*, 207-212.
10. Alharby A, Alzayer H, Almahlawi A, Alrashidi Y, Azhar S, Sheikho M, Alandijani A, Aljohani A, Obied M, 2018. Parafunctional Behaviors and Its Effect on Dental Bridges. *J Clin Med Res*, 10(2), 73-76.
11. Alvarez-Arenal, A., Junquera, L. M., Fernandez, J. P., Gonzalez, I., & Olay, S. (2002). Effect of occlusal splint and transcutaneous electric nerve stimulation on the signs and symptoms of temporomandibular disorders in patients with bruxism. *Journal of oral Rehabilitation*, *29*(9), 858-863.
12. Alves, C. L., Fagundes, D. M., Soares, P. B. F., & Ferreira, M. C. (2019). Knowledge of parents/caregivers about bruxism in children treated at the pediatric dentistry clinic. *Sleep Science*, *12*(3), 185.

13. Antonio, A. G., Santos da Silva Pierro, V., & Maia, L. C. (2006). Bruxism in children: a warning sign for psychological problems. *Journal of the Canadian Dental Association*, *72*(2).

14. Astal, Z. (2004). Epidemiological survey of the prevalence of parasites among children in Khan Younis governorate, Palestine. *Parasitology Research*, *94*(6), 449-451.

15. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Casey KR, 2012. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep*, 35, (11), 1467-73.

16. Babadağ, M., Görgün, S., & Sahin, M. (2004). Pre-and posttreatment analysis of clinical symptoms of patients with temporomandibular disorders. *Quintessence International*, *35*(10).

17. Bader, G., & Lavigne, G. (2000). Sleep bruxism; an overview of an oromandibular sleep movement disorder. *Sleep Medicine Reviews*, *4*(1), 27-43.

18. Bastien, R., Gale, E. N., & Mohl, N. D. (1990). An exploratory study on increases in masseteric muscle activity induced by caffeine. *Journal (Canadian Dental Association)*, *56*(10), 943-947.

19. Bayardo, R. E., Mejia, J. J., Orozco, S., & Montoya, K. (1996). Etiology of oral habits. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, *63*(5), 350-353.

20. Beebe DW, Wells CT, Jeffries J, Chini B, Kalra M, Amin R, 2004. Neuropsychological effects of pediatric obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(7), 962-975.

21. Beddis, H., Pemberton, M., & Davies, S. (2018). Sleep bruxism: an overview for clinicians. *British Dental Journal*, *225*(6), 497-501.

22. Bellerive, A., Montpetit, A., El-Khatib, H., Carra, M. C., Remise, C., Desplats, E., & Huynh, N. (2015). The effect of rapid palatal expansion on sleep bruxism in children. *Sleep and Breathing*, *19*(4), 1265-1271.

23. Bindu, B., Singh, G.P., Chowdhury, T., Schaller, B. (2017). Rhinitis and sleep disorders: The trigeminocardiac reflex link? *Med Hypotheses*, 103, 96-99.

24. Bouden A, Halayem M, Fakhfakh R, 2002. Preliminary validation study of infantile trait- anxiety scale. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 50(1), 25-30.

25. Bouso, O. V., González, G. F., Mommsen, J., Grau, V. G., Fernández, J. R., & Micas, M. M. (2010). Neurogenic temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: report of 4 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *109*(3), 33-37.

26. Bulut, A. C., & Saadet, A. T. S. Ü. (2012). Bruksizm Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *14*(1), 20-25.

27. Can Ö. İ. (2019). *7-12 yaş arası çocuklarda bruksizm varlığının saptanması ve okluzal splint etkinliğinin incelenmesi,* Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir.

28. Camoin A, Tardieu C, Blanchet I, Orthlieb J, 2017. Sleep bruxism in children. Archives de pediatrie: *Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie*, 24, 7, 659-66.

29. Camparis CM, Siqueira JT, 2006. Sleep bruxism: clinical aspects and characteristics in patients with and without chronic orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 101(2), 188-193.

30. Carlsson GE, Egermark I, Magnusson T, 2003. Predictors of bruxism, other oral parafunctions, and tooth wear over a 20-year follow-up period. *J Orofac Pain*, 17(1), 50-57.

31. Carra, M. C., Bruni, O., & Huynh, N. (2012). Topical review: sleep bruxism, headaches, and sleep-disordered breathing in children and adolescents. *J Orofac Pain*, *26*(4), 267-276.

32. Carra MC, Huynh N, Lavigne G, 2012. Sleep bruxism: a comprehensive overview for the dental clinician interested in sleep medicine. *Dent Clin North Am*, 56(2), 387-413.

33. Carra MC, Huynh N, Morton P, Rompre PH, Papadakis A, Remise C, Lavigne GJ, 2011. Prevalence and risk factors of sleep bruxism and wake-time tooth clenching in a 7- to 17-yr-old population. *Eur J Oral Sci*, 119(5), 386-394.

34. Carter, K. A., Hathaway, N. E., & Lettieri, C. F. (2014). Common sleep disorders in children. *American family physician*, *89*(5), 368-377.

35. Clark, G. T., & Ram, S. (2007). Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dental Clinics*, *51*(1), 225-243.

36. Clarke, J. H., & Reynolds, P. J. (1991). Suggestive hypnotherapy for nocturnal bruxism: a pilot study. *American Journal of Clinical Hypnosis*, *33*(4), 248-253.

37. Clementino, M. A., Siqueira, M. B., Serra-Negra, J. M., Paiva, S. M., & Granville-Garcia, A. F. (2017). The prevalence of sleep bruxism and associated factors in children: a report by parents. *European Archives of Paediatric Dentistry*, *18*(6), 399-404.

38. Craig, C. F, Faust, E. C. (1970). *Clinical parasitology.* 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 67.

39. Castelo, P.M., Barbosa, T.S., Gaviao, M.B. (2010). Quality of life evaluation of children with sleep bruxism. *BMC Oral Health,* 10, 16-23.

40. D'Urso, A., Coppotelli, E., Del Prete, S., & Meshkova, D. T. (2015). Sleep bruxism in children.

41. de Freitas, A.R., Dias, M.M., HilmoBarretoLeiteFalcãoFilho, A.A.d.V.(2014). Sleep bruxism in children: Prevalence and multidisciplinary therapy. *OHDM*, 13(4), 897-901.

42. de la Hoz-Aizpurua, J.L., Diaz-Alonso, E., LaTouche-Arbizu, R., Mesa-Jimenez, J. (2011). Sleep bruxism. Conceptual review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(2), 231- 238.

43. de-la-Hoz, J. L. (2013). Sleep bruxism: review and update for the restorative dentist. *Alpha Omegan*, *106*.

44. De Leeuw, R., & Klasser, G. D. (2008). American academy of orofacial pain. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management*, *4*, 25-48.

45. de Lira, A. D. L. S., de Sousa, F. D. C., de Sousa, F. J., Fontenele, M. K. V., Ribeiro, C. K. C., & Ferreira, L. E. G. (2020). Prevalence of sleep bruxism in children in primary dentition. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, *19*, e201025-e201025.

46. de Oliveira, M. T., Bressan, T., Pamato, S., Niehues, A. C., Niehues, N. F., Netto, J. N., & Bittencourt, S. T. (2014). Bruxism in children: Effectiveness of bite splints. *Journal of Research in Dentistry*, *2*(1), 22-29.

47. de Oliveira Trindade, M., Rodriguez, A. G. (2014). Polysomnographic analysis of bruxism. *Pain*, *22*, 23.

48. Demir, A., Uysal, T., Guray, E., Basciftci, F.A. (2004). The relationship between bruxism and occlusal factors among seven- to 19-year-old Turkish children. *Angle Orthod*, 74(5), 672-676.

49. Demjaha, G., Kapusevska, B., Pejkovska-Shahpaska, B. (2019). Bruxism Unconscious Oral Habit in Everyday Life. *Open Access Maced J Med Sci*, 7(5), 876-881.

50. Díaz-Serrano, K. V., da Silva, C. B. A., de Albuquerque, S., Pereira Saraiva, M. D. C., & Nelson-Filho, P. (2008). Is there an association between bruxism and intestinal parasitic infestation in children?. *Journal of Dentistry for Children*, *75*(3), 276-279.

51. Drumond, C.L., Souza, D.S., Serra-Negra, J.M., Marques, L.S., Ramos-Jorge, M.L., Ramos-Jorge, J. (2017). Respiratory disorders and the prevalence of sleep bruxism among schoolchildren aged 8 to 11 years. *Sleep Breath*, 21(1), 203-208.

52. Drumond, C.L., Ramos-Jorge, J., Vieira-Andrade, R.G., Paiva, S.M., Serra-Negra, J.M.C., Ramos-Jorge, M.L. (2018). Prevalence of probable sleep bruxism and associated factors in Brazilian schoolchildren. *Int J Paediatr Dent.* 9(2), 221-227.

53. Duarte, J., Souza, J.F., Cavalcante-Leao, B., Todero, S.R.B., Ferreira, F.M., Fraiz, F.C. (2021). Association of possible sleep bruxism with daytime oral habits and sleep behavior in schoolchildren. *Cranio,* 39(5), 372-378.

54. Eckert, D.J., Younes, M.K. (2014). Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol* (1985), 116(3), 302-313.

55. Egermark, I., Carlsson, G., Magnusson, T. (2001). A 20-year longitudinal study of subjective symptoms of temporomandibular disorders from childhood to adulthood. *Acta odontologica scandinavi*ca, 59(1), 40-48.

56. Egermark, I., Rönnerman, A. (1995). Temporomandibular disorders in the active phase of orthodontic treatment. *Journal of Oral Rehabilitation,* 22(8), 613-618.

57. Erdil, D. (2021). *Botulinum toksin A ile tedavi edilen bruksizm hastalarının masseter kas kalınlığındaki değişiklikler ile diş sıkma alışkanlıkları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi,* Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara.

58. Ella, B., Ghorayeb, I., Burbaud, P., Guehl, D. (2017). Bruxism in Movement Disorders: A Comprehensive Review, *J Prosthodont*, 26(7), 599-605.

59. Eren, S., Arıkan, H.K., Tamam, C., Kasapoğlu, Ç. (2016). Bruksizm ve güncel tedavi yaklaşımları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi,* 25(2), 241-258.

60. Ernberg, M., Hedenberg-Magnusson, B., List, T., Svensson, P. (2011). Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*, 152(9), 1988-1996.

61. Fayed, M., El-Mangoury, N.H., El-Bokle, D.N., Belal, A.I. (2004). Occlusal splint therapy and magnetic resonance imaging. *World Journal of Orthodontics*, 5(2),133-140.

62. Feitosa, G.M.A, Félix, R.C.R., Sampaio, D.C., Vieira-Andrade, R.G., Santos, C.C.O., Fonseca-Silva, T. (2016). Bruxism during childhood behavior profile, features of sleep and symptomatology. *Rev Bahiana Odonto,*7(2), 94-104.

63. Ferreira, N.M., Dos Santos, J.F., dos Santos, M.B., Marchini, L. (2015). Sleep bruxism associated with obstructive sleep apnea syndrome in children. *Cranio,* 33 (4), 251-255.

64. Ferreira-Bacci Ado, V., Cardoso, C.L., Diaz-Serrano, K.V. (2012). Behavioral problems and emotional stress in children with bruxism. *Braz Dent J*, 23(3), 246-251.

65. Firmani, M., Reyes, M., Becerra, N., Flores, G., Weitzman, M., Espinosa, P. (2015). Sleep bruxism in children and adolescents. *Rev. Chil. Pediatr*, *86*, 373–379.

66. Fonseca, C.M., dos Santos, M.B., Consani, R.L., dos Santos, J.F., Marchini, L. (2011). Incidence of sleep bruxism among children in Itanhandu, Brazil. *Sleep Breath*,15(2), 215-220.

67. Ghanizadeh, A. (2013). Treatment of bruxism with hydroxyzine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(6), 839-841.

68. Ghanizadeh, A., Zare, S. (2013). A preliminary randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of hydroxyzine for treating sleep bruxism in children. *J Oral Rehabil,* 40(6), 413-417.

69. Giannasi, L.C., Santos, I.R., Alfaya, T.A., Bussadori, S.K., Franco de Oliveira, L.V. (2013). Effect of an occlusal splint on sleep bruxism in children in a pilot study with a short-term follow up. *J Bodyw Mov Ther*, 17(4), 418-422.

70. Giannasi, L.C., Santos, I.R., Alfaya, T.A., Bussadori, S.K., Leitao-Filho, F.S., de Oliveira, L.V.F. (2015). Effect of a rapid maxillary expansion on snoring and sleep in children: a pilot study. *CRANIO®*, 33(3), 169-173.

71. Giraki, M., Schneider, C., Schafer, R., Singh, P., Franz, M., Raab, W.H., Ommerborn, M.A. (2010). Correlation between stress, stress-coping and current sleep bruxism. *Head Face Med,* 6, 2.

72. Golan, H.P. (1989). Temporomandibular joint disease treated with hypnosis. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 31(4), 269-274.

73. Grechi, T.H., Trawitzki, L.V., de Felicio, C.M., Valera, F.C., Alnselmo-Lima, W.T. (2008). Bruxism in children with nasal obstruction*, Int J Pediatr Otorhinolaryngol,* 72(3), 391-396.

74. Guaıana, G., Barbuı, C., Cıprıanı,A. (2010). Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews,12.

75. Guaita, M., Högl, B. (2016). Current Treatments of Bruxism. *Curr. Treat. Options Neurol. 18*, 10.

76. Gupta, B., Marya, C.M., Anegundi, R. (2010). Childhood bruxism: a clinical review and case report. *West Indian Med J,* 59(1), 92-95.

77. Hachmann, A., Martins, E.A., Araujo, F.B., Nunes, R. (1999). Efficacy of the nocturnal bite plate in the control of bruxism for 3 to 5 year old children. *J Clin Pediatr Dent*, 24(1), 9-15.

78. Haketa, T., Baba, K., Akishige, S., Fueki, K., Kino, K., Ohyama, T. (2004). Accuracy and precision of a system for assessing severity of tooth wear, *International Journal of Prosthodontics*, 17(5), 581-584.

79. Harada, T., Ichiki, R., Tsukiyama, Y., Koyano, K. (2006). The effect of oral splint devices on sleep bruxism: a 6-week observation with an am-

bulatory electromyographic recording device. *J Oral Rehabil*, 33(7), 482-488.

80. Herrera, M., Valencia, I., Grant, M., Metroka, D., Chialastri, A., Kothare, S.V. (2006). Bruxism in children: effect on sleep architecture and daytime cognitive performance and behavior. *Sleep*, 29(9), 1143-1148.

81. Hoz Aizpurua, J.L.D.L., Díaz Alonso, E., LaTouche Arbizu, R., Mesa Jiménez, J. (2011). Sleep bruxism. Conceptual review and update, *Med oral patol oral cir bucal*, 16(2), 231-238.

82. Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Koskenvuo, M. (1998). Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. *Journal of sleep research*, 7(1), 61-67.

83. Huynh, N., Guilleminault, C. (2009) Sleep bruxism in children. In: Lavigne CJ, Cistulli PA, Smith MT, eds. Sleep medicine for dentists: A practical overview. Chicago Quintessence Publishing Co, Inc: Quintessence, 125-133.

84. Huynh, N., Kato, T., Rompre, P.H., Okura, K., Saber, M., Lanfranchi, P.A., Lavigne, G.J. (2006). Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity. *Journal of sleep research*, 15(3), 339-346.

85. Huynh, N.T., Desplats, E., Bellerive, A. (2015). Sleep bruxism in children: sleep studies correlate poorly with parental reports, *Sleep Med*, 19, 63-68.

86. Insana, S., Gozal, D., McNeil, D.W., Montgomery-Downs, H.E. (2012). Community based study of sleep bruxism during early childhood. *Sleep Med.* 14(2), 183-188.

87. Jacobsen, K.H., Ribeiro, P.S., Quist, B.K., Rydbeck, B.V. (2007). Prevalence of intestinal parasites in young Quichua children in the highlands of rural Ecuador. *Journal of health, population, and nutrition*, 25(4), 399-405.

88. Kampe, T., Tagdae, T., Bader, G., Edman, G., Karlsson, S. (1997). Reported symptoms and clinical findings in a group of subjects with longstanding bruxing behaviour, *Journal of oral rehabilitation*, 24(8), 581-587.

89. Kasantikul, D., Kanchanatawan, B. (2007). Antipsychotic-induced tardive movement disorders: a series of twelve cases. *Journal-medical association of Thailand,* 90(1), 188-194.

90. Kato, T., Thie, N.M., Huynh, N., Miyawaki, S., Lavigne, G.J. (2003). Topical review: sleep bruxism and the role of peripheral sensory influences. *Journal of orofacial pain,* 17(3),191-213.

91. Kotsiomiti, E., Arapostathis, K., Kapari, D., Konstantinidis, A. (2000). Removable prosthodontic treatment for the primary and mixed dentition. *The Journal of clinical pediatric dentistry,* 24(2), 83-89.

92. Kuloğlu, M., Ekinci, O. (2009). Psikiyatride Bruksizm. In Yeni Symposium, 47(4).

93. Kwon, K.H., Shin, K.S., Yeon, S.H., Kwon, D.G. (2019). Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery,* 41(1), 1-13.

94. Lamberg, L. (2008). Despite effectiveness, behavioral therapy for chronic insomnia still underused. *Jama*, 300(21), 2474-2475.

95. Lavigne, G.J., Kato, T., Kolta, A., Sessle, B.J. (2003). Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(1), 30-46.

96. Lavigne, G.J., Khoury, S., Abe, S., Yamaguchi, T., Raphael, K. (2008). Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *Journal of oral Rehabilitation*, 35(7), 476-494.

97. Lavigne, G.J., Montplaisir, J.Y. (1994). Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*, 17(8), 739-743.

98. Lavigne, G.J., Lobbezoo, F., Rompré, P.H., Nielsen, T.A., Montplaisir, J. (1997). Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep*, 20(4), 290-293.

99. Lavigne, G.J., Rompre, P.H., Montplaisir, J.Y. (1996). Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *Journal of Dental Research*, 75(1), 546-552.

100. Lavigne, G.J., Rompre, P.H., Poirier, G., Huard, H., Kato, T., Montplaisir, J.Y.(2001) Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. *Journal of Dental Research*, 80(2), 443-448.

101. Lin, C.L., Wang, J.C., Chang, W.J. (2008). Biomechanical interactions in tooth–implant-supported fixed partial dentures with variations in the number of splinted teeth and connector type: a finite element analysis. *Clinical oral Implants Research,* 19(1), 107-117.

102. Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A.G., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G.J., de Leeuw, R., Manfredini, D., Svensson, P., Winocur, E. (2013). Bruxism defined and graded: an international consensus, *J Oral Rehabil*, 40(1), 2-4.

103. Lobbezoo, F., van der Zaag, J., Naeije, M. (2006). Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants–an updated review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(4), 293-300.

104. Lobbezoo, F., Van Der Zaag, J., Van Selms, M.K.A., Hamburger, H.L., Naeije, M. (2008). Principles for the management of bruxism. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(7), 509-523.

105. Lopez-Perez, R., Lopez-Morales, P., Borges-Yanez, S.A., Maupome, G., Pares-Vidrio, G.(2007). Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome*, Downs Syndr Res Pract*, 12(1), 45-49.

106. Madrid, G., Madrid, S., Vranesh, J.G., Hicks, R.A.(1998). Cigarette smoking and bruxism. Perceptual and motor skills, 87(3), 898.

107. Manfredini, D., Rossi, D. (2013). Family and school environmental predictors of sleep bruxism in children. *Journal of Orofacial Pain*, 27(2), 135-141.

108. Manfredini, D., Restrepo, C., Diaz-Serrano, K., Winocur, E., Lobbezoo, F. (2013). Prevalence of sleep bruxism in children: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil*, 40(8), 631-642.

109. Manfredini, D., Winocur, E., Guarda-Nardini, L., Paesani, D., Lobbezoo, F. (2013). Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. *J Orofac Pain*, 27(2), 99-110.

110. Mansur-Alves, M., Flores-Mendoza, C., Abad, F.J.(2010). Multi-source assessment of neuroticism trait in school children. *Estudos de Psicologia (Campinas),* 27(3), 315-27.

111. Marks, M.B. (1980). Bruxism in allergic children. *American Journal of Orthodontics,* 77(1), 48-59.

112. Massignan, C., de Alencar, N.A., Soares, J.P., Santana, C.M., Serra-Negra, J., Bolan, M., Cardoso, M. (2019). Poor sleep quality and prevalence of probable sleep bruxism in primary and mixed dentitions: a cross-sectional study. *Sleep and Breathing,* 23(3), 935-941.

113. Menezes, A.L., Lima, V.M., Freitas, M.T., Rocha, M.O., Silva, E.F., Dolabella, S.S. (2008). Prevalência de enteroparasitoses em crianças de creches públicas da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50(1),57-59.

114. Micheli, F., Pardal, M.F., Gatto, M., Asconapé, J., Giannaula, R., Parera, I.C. (1993). Bruxism secondary to chronic antidopaminergic drug exposure. *Clinical neuropharmacology*, 16(4), 315-323.

115. Mostafavi, S.M., Jafari, A., Hoseini, S.G., Khademian, M., Kelishadi, R. (2019). The efficacy of low and moderate dosage of diazepam on sleep bruxism in children: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Res. Med. Sci*, *31*, 24–28.

116. Motegi, E., Miyazaki, H., Ogura, I., Konishi, H., Sebata, M. (1992). An orthodontic study of temporomandibular joint disorders Part 1: Epidemiological research in Japanese 6–18 year olds*, The Angle Orthodontist*, 62(4), 249-256

117. Muthu, K., Kannan, S., Muthusamy, S., Sidhu, P. (2015). Sleep bruxism associated with nocturnal enuresis in a 6-year-old child, *Cranio*, 33(1), 38-41.

118. Negoro, T., Briggs, J., Plesh, O., Nielsen, I., McNeill, C., Miller, A.J. (1998). Bruxing patterns in children compared to intercuspal clenching and chewing as assessed with dental models, electromyography, and incisor jaw tracing: preliminary study. *ASDC journal of dentistry for children*, 65(6), 438-449.

119. Ohayon MM, Li KK, Guilleminault, C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest*, 2001, 119(1), 53-61.

120. Oliveira, M.T.D., Bittencourt, S.T., Marcon, K., Destro, S., Pereira,, J. R. (2015). Sleep bruxism and anxiety level in children. *Brazilian oral research*, 29, 1-5.

121. Ommerborn, M.A., Schneider, C., Giraki, M., Schafer, R., Handschel, J., Franz, M., Raab, W.H. (2007). Effects of an occlusal splint compared with cognitive-behavioral treatment on sleep bruxism activity. *Eur J Oral Sci*, 115(1), 7-14.

122. Quintero, Y., Restrepo, C.C., Tamayo, V., Tamayo, M., Velez, A.L., Gallego, G., Pelaez-Vargas, A. (2009). Effect of awareness through movement on the head posture of bruxist children. *J Oral Rehabil*, 36(1),18-25.

123. Özcan, B. (2005). *Bruksizme eşlik eden miyofasyal ağrı sendromlu ve temporamandibular rahatsızlığı olan hastalarda oklüzal splint ve tens tedavilerinin klinik ve ağrı eşiği üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması,* Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul.

124. Paesani, D. A. (2011). *Bruxism: Theory and practice*, 2 ed. London: Quintessence Publishing, 111-118.

125. Peever, J.H., McGinty, D.J. (2007). What is sleep and why do we sleep? Sleep and pain.

126. Pierce, C.J., Gale, E.N. (1989). Methodological considerations concerning the use of bruxcore plates to evaluate nocturnal bruxism. *Journal of dental research,* 68(6), 1110-1114.

127. Pingitore, G., Chrobak, V., Petrie, J. (1991). The social and psychologic factors of bruxism, *The Journal of prosthetic dentistry*, 65(3), 443-446.

128. Raigrodski, A.J., Christensen, L.V., Mohamed, S.E., Gardiner, D.M. (2001). The effect of four-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study. *CRANIO®,*19(1), 21-25.

129. Ramfjord, S.P. (1961). Bruxism, a clinical and electromyographic study. *The Journal of the American Dental Association,* 62(1), 21-44.

130. Reddy, S.V., Kumar, M.P., Sravanthi, D., Mohsin, A.H., Anuhya, V.(2014). Bruxism: a literature review*, J Int Oral Health*, 6(6), 105-109.

131. Restrepo, C., Manfredini, D., Castrillon, E., Svensson, P., Santamaria, A., Alvarez, C., Manrique, R., Lobbezoo, F. (2017). Diagnostic accuracy of

the use of parental-reported sleep bruxism in a polysomnographic study in children. *Int J Paediatr Dent*, 27(5), 318-325.

132. Restrepo, C., Manfredini, D., Lobbezoo, F. (2017). Sleep behaviors in children with different frequencies of parental-reported sleep bruxism. *J Dent*, 66, 83-90.

133. Restrepo, C., Manfredini, D., Manrique, R., Lobbezoo, F. (2017). Association of dietary habits and parental-reported sleep tooth grinding with tooth wear in children with mixed dentition. *BMC Oral Health*, 17(1), 1-9.

134. Restrepo, C.C., Alvarez, E., Jaramillo, C., Velez, C., Valencia, I. (2001). Effects of psychological techniques on bruxism in children with primary teeth. *J Oral Rehabil,,* 28(4), 354-360.

135. Restrepo, C.C., Medina, I., Isabel, P. (2011). Effect of occlusal splints on the temporomandibular disorders, dental wear and anxiety of bruxist children. *European Journal of Dentistry*, 5(4), 441-450.

136. Restrepo, C.C., Vásquez, L.M., Alvarez, M., Valencia, I. (2008). Personality traits and temporomandibular disorders in a group of children with bruxing behaviour. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(8), 585-593.

137. Rintakoski, K., Ahlberg, J., Hublin, C., Broms, U., Madden, P.A., Kononen, M., Koskenvuo, M., Lobbezoo, F., Kaprio, J. (2010). Bruxism is associated with nicotine dependence: a nationwide Finnish twin cohort study. *Nicotine Tob Res*, 12(12), 1254-1260.

138. Rossi, D. Manfredini, D (2013). Family and school environmental predictors of sleep bruxism in children. *Journal of Orofacial Pain*, 27(2),135-141.

139. Rugh, J.D., Harlan, J. (1988). Nocturnal bruxism and temporomandibular disorders. *Advances in Neurology*, 49, 329-341.

140. Ruy Carneiro, N.C., de Castro Souza, I., Duda Deps Almeida, T., Serra-Negra, J.M.C., Almeida Pordeus, I., Borges-Oliveira, A.C. (2020). Risk factors associated with reported bruxism among children and adolescents with Down Syndrome. *CRANIO®*, *38*(6), 365-369.

141. Saletu, A., Parapatics, S., Anderer, P., Matejka, M., Saletu, B. (2010). Controlled clinical, polysomnographic and psychometric studies on differences between sleep bruxers and controls and acute effects of clonazepam as compared with placebo. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience,* 260(2), 163-174.

142. Saletu, A., Parapatics, S., Saletu, B., Anderer, P., Prause, W., Putz, H., Adelbauer, J., Saletu-Zyhlarz, G.M. (2005). On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. *Neuropsychobiology,* 51(4), 214-225.

143. Sari, S., Sonmez, H. (2002). Investigation of the relationship between oral parafunctions and temporomandibular joint dysfunction in Turkish child-

ren with mixed and permanent dentition. *Journal of Oral Rehabilitation*, 29(1), 108-112.

144. Sari, S., Sonmez, H. (2001). The relationhip between occlusal factors and bruxism in permanent and mixed dentition in Turkish children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 25(3), 191-194.

145. Saulue, P., Carra, M.C., Laluque, J.F., d'Incau, E.(2015). Understanding bruxism in children and adolescents*, International Orthodontics*, 13(4), 489-506.

146. Schneider, C., Schaefer, R., Ommerborn, M.A., Giraki, M., Goertz, A., Raab, W.H., Franz, M.(2007). Maladaptive coping strategies in patients with bruxism compared to non-bruxing controls. *Int J Behav Med*, 14(4), 257-261.

147. Senel, G., Dede, H., Karadeniz, D. (2015). In Case Sleep Related Bruxism is Resistant to Treatment, 2(2), 42-43.

148. Seraj, B., Shahrabi, M., Ghadimi, S., Ahmadi, R., Nikfarjam, J., Zayeri, F., Taghi, F.P., Zare, H. (2010). The Prevalence of Bruxism and Correlated Factors in Children Referred to Dental Schools of Tehran, Based on Parent's Report, *Iran J Pediatr*, 20(2), 174-80.

149. Serra-Negra, J.M., Paiva, S.M., Abreu, M.H., Flores-Mendoza, C.E., Pordeus, I.A. (2013) Relationship between tasks performed, personality traits, and sleep bruxism in Brazilian school children--a population-based cross-sectional study. *PLoS One,* 8(11): e80075.

150. Serra-Negra, J.M., Scarpelli, A.C., Tirsa-Costa, D., Guimaraes, F.H., Pordeus, I.A., Paiva, S.M. (2014). Sleep bruxism, awake bruxism and sleep quality among Brazilian dental students: a cross- sectional study. *Braz Dent* J, 25(3), 241-247.

151. Shetty, S., Pitti, V., Babu, C.S., Kumar, G.S., Deepthi, B.C. (2010). Bruxism: a literature review. *The Journal of Indian prosthodontic society*, 10(3), 141-148.

152. Shim, Y.J., Lee, M.K., Kato, T., Park, H.U., Heo, K., Kim, S.T. (2014). Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. *J Clin Sleep Med*, 10(3), 291-298.

153. Shen, Y.F., Goddard, G. (2007). The short-term effects of acupuncture on myofascial pain patients after clenching*. Pain Pract*, 7(39), 256-264.

154. Simões-Zenari, M., Bitar, M.L. (2010). Factors associated to bruxism in children from 4-6 years. *Pro Fono.* 22(4), 465-472.

155. Simon, E.P., Lewis, D.M. (2000). Medical hypnosis for temporomandibular disorders: treatment efficacy and medical utilization outcome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(1), 54-63.

156. Somer, E. (1991). Hypnotherapy in the treatment of the chronic nocturnal use of a dental splint prescribed for bruxism. *International journal of clinical and experimental hypnosis,* 39(3), 145-154.

157. Sousa, H.C.S., Lima, M.D.M., Dantas Neta N.B., Tobias, R.Q., Moura, M.S., Moura, L.(2018). Prevalence and associated factors to sleep bruxism in adolescents from Teresina, Piaui. *Rev Bras Epidemiol*, 21, e180002.

158. Stam, H.J., Mcgrath, P.A., Brooke, R.I. (1984). The treatment of temporomandibular joint syndrome through control of anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 15(1), 41-45.

159. Stores, G., Stores, R. (2013). Sleep disorders and their clinical significance in children with Down syndrome, *Dev Med Child Neurol*, 55(2), 126-130.

160. Strausz, T., Ahlberg, J., Lobbezoo, F., Restrepo, C.C., Hublin, C., Ahlberg, K., Könönen, M.(2010). Awareness of tooth grinding and clenching from adolescence to young adulthood: a nine-year follow-up, *Journal of oral rehabilitation*, 37(7), 497-500.

161. Şener, S., Karabekiroğlu, S., Ünlü, N. (2014). Assessment of bruxism awareness and related various factors in young adults, *Cumhuriyet Dental Journal*, 17(4), 361-371.

162. Şentürk, Ö. (2018). Çocuklarda enterobius vermicularis enfeksiyonu ile bruksizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Aydın.

163. Tachibana, M., Kato, T., Kato-Nishimura, K., Matsuzawa, S., Mohri, I., Taniike, M. (2016). Associations of sleep bruxism with age, sleep apnea, and daytime problematic behaviors in children, *Oral Dis*, 22(6), 557-65.

164. Takemura, T., Takahashi, T., Fukuda, M., Ohnuki, T., Asunuma, T., Masuda, Y.T., Shimizu, T.A. (2006). Psychological study on patients with masticatory muscle disorder and sleep bruxism. *CRANIO®,* 24(3),191-198.

165. Tehrani, M.H., Sadri, L., Mowlavi, G. (2013). Intestinal Parasites and Bruxism in Children, *Iranian Journal of Public Health*, 42(10), 1199.

166. Tehrani, M.H.N., Pestechian, N., Yousefi, H., Sekhavati, H., Attarzadeh, H. (2010). The correlation between intestinal parasitic infections and bruxism among 3-6 year-old children in Isfahan. *Dental Research Journal*,7(2), 51.

167. Researches, O., & Supervision, T. (2005). Glossary of Prosthodontics terms. *J Prosthet Dent,* 94(1), 10-92.

168. Tsukiyama, Y., Baba, K., Clark, G.T. (2001). An evidence-based assessment of occlusal adjustment as a treatment for temporomandibular disorders. *The Journal of prosthetic dentistry*, 86(1), 57-66.

169. Vanderas, A.P., Papagiannoulis, L. (2002). Multifactorial analysis of the aetiology of craniomandibular dysfunction in children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12(5), 336-346.

170. Vanderas, A.P., Menenakou, M., Kouimtzis, T.H., Papagiannoulis, L. (1999). Urinary catecholamine levels and bruxism in children. *Journal of oral rehabilitation*, 26(2), 103-110.

171. Van Rensburg, L.J., Heitmann, L.P., Van Wyk, J.A. (1997). Schistosoma mattheei infection in cattle: The course of the intestinal syndrome, and an estimate of the lethal dose of cercariae, *Onderstepoort Journal of Veterinary Research,* 64, 65-75.

172. Vélez, A.L., Restrepo, C.C., Peláez-Vargas, A., Gallego, G.J., Alvarez, E., Tamayo, V., Tamayo, M. (2007). Head posture and dental wear evaluation of bruxist children with primary teeth. *Journal of oral Rehabilitation*, 34(9), 663-670.

173. Visscher, C.M., Lobbezoo, F., Naeije, M. (2000). Treatment of bruxism: physiotherapeutic approach, *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 107(7), 293-296.

174. Waikagul, J., Krudsood, S., Radomyos, P., Radomyos, B., Chalemrut, K., Jonsuksuntigul, P., Looareesuwan, S., Kojima, S., Thaineau, W.A. (2002). Cross-sectional study of intestinal parasitic infections among schoolchildren in Nan Province, Northern Thailand. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health,* 33(2), 218-223.

175. Winocur, E., Gavish, A., Voikovitch, M., Emodi-Perlman, A., Eli I. (2003). Drugs and bruxism: a critical review, *Journal of orofacial pain*, 17(2), 99-111.

176. Yager, J., Gitlin, M.J. (2005). *Clinical manifestations of psychiatric disorders. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sadock B.J., Sadock V.A. (Ed.), (Vol. 1) 8th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 8, 998.

177. Yap, A.U., Chua, A.P. (2016). Sleep bruxism: Current knowledge and contemporary management. *J Conserv Dent*, 19(5), 383-389.

# Bölüm 13

## AĞIZ MIKROBIYOTASI, BIYOFILM VE *CANDİDA*

***Gülçin ÖZCAN ATEŞ*** [1]

***Müşerref OTKUN***[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi Gülçin ÖZCAN ATEŞ, (https://orcid.org/0000-0002-8467-2378) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çanakkale Türkiye. gulcinozcan@comu.edu.tr, gulcinozcan87@gmail.com

2 Prof. Dr. Müşerref OTKUN, (https://orcid.org/0000-0001-8977-1140) (Emekli)

## 1. Giriş

Ağız boşluğu, insan organizmasında bulunan ikinci en çeşitli mikrobiyotayı oluşturmaktadır. Ağız boşluğu, açık bir ekosistem olup, ağızda bulunan mikroorganizmalar iç ve dış etkenlerden sürekli etkilenmektedir. Ağız boşluğunun sabit ekolojik parametresi aşırı anaerobik ve aerobik koşullara sahip alanlarda (örnek olarak yanak mukozası ve dil yüzeyi ile ağız bölgelerinde) kritik olarak farklı seviyelerdeki $O_2$ varlığıdır. Ağızın farklı bölgelerindeki farklı ekolojik koşullara ve mikrobiyal adaptasyona bağlı olarak, farklı ağız bölgelerinde bulunan mikroorganizmalarda önemli taksonomik farklılıklar gözlenmektedir. Dolayısıyla ağız boşluğunun farklı ekolojik koşullara sahip olması sonucunda polimikrobiyal biyofilmlerin oluşması için ideal bir ortam karşımıza çıkmaktadır. (Lamont vd., 2018; Belstrøm vd., 2021)

## 2. Mikrobiyal Biyofilm

Son yirmi yılda, mikrobiyal biyofilmlerin araştırılmasına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Araştırmalar sonucunda ortaya çıkan bilimsel kanıtlar, mikrobiyal yaşam hakkında bildiklerimizi değiştirmeye başlamıştır. Mikroorganizmalar geleneksel olarak kültürlerde serbest yüzen (planktonik) veya besleyici agar plaklarının yüzeylerinde gelişen koloniler olarak çalışılmış olsa da, artık biyofilmlerin çoğu mikroorganizma için tercih edilen ve muhtemelen "doğal" büyüme durumu olduğu kabul edilmektedir. Biyofilm, bir yüzeye yapışmış (veya hava-sıvı ara yüzünde bulunan), hücre dışı bir matrisle çevrili ve serbest türlerinden farklı özelliklere sahip mikrobiyal hücreler topluluğudur. Biyofilm hakkındaki ilk bilimsel belgelenmiş rapor 1683'te Antonie van Leeuwenhoek tarafından Londra Kraliyet Cemiyeti için yazılan bir makalede diş plağı hakkındaki mikroskobik gözlemde belirtilmiştir. Bu gözlemde "Bir erkeğin dişlerinin kabuğundaki bu hayvanların sayısı o kadar çok ki bir krallıktaki erkek sayısını aştıklarına inanıyorum" şeklinde ifade edilmiştir. Günümüzde mikrobiyal biyofilmler, hem biyotik çevreleri (su ortamları, bitki dokuları ve memeli dokuları vb.) hem de abiyotik çevreleri (biyomalzemeler, kateterler ve protez cihazları vb.) içeren çok çeşitli ortamlarda gözlemlenmiştir. Biyofilm yapısının gelişimi ve eşsiz özellikleri, biyofilmi oluşturan (veya üyesi olan) mikrobiyal türlerin özellikleri ile ilgilidir. *Candida* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. ve *Escherichia coli* dahil olmak üzere çoğu tür katı yüzeylerde biyofilm oluştururken, *Bacillus* sp. ve *Mycobacterium* sp. gibi türler hava-sıvı ara yüzlerinde biyofilm oluşturmaktadır. (Gulati ve Nobile, 2016; Martins vd., 2016).

Mikroorganizmalar biyofilm yapılarını oluştururken, fizyolojik işlevleri yerine getirmek ve mikrobiyal patogenezi indüklemek için yoğun bir

şekilde etkileşime girebilirler. Biyofilmdeki hücrelerin etkişimleri

- Besin maddeleri için rekabet etmek,
- Bir veya daha fazla mikroorganizma ile büyüme veya hayatta kalma için sinerjik olarak etkileşimde bulunmak,
- Başka bir mikroorganizmanın büyümesini engelleyen antagonist bileşikler üretmek.
- Başka bir yerleşik mikroorganizma tarafından üretilen bir virülans faktörünü nötralize etmek.
- Başka bir yerleşik mikroorganizmanın büyümesine bağlı sinyal mekanizmalarına müdahale etmek.

Sonuç olarak, mikroorganizmaların yakından etkileşim halinde olması sebebiyle karışık tür biyofilm yapısının da oluşması muhtemeldir (Kuramitsu vd., 2007; Thein vd., 2009; Kolenbrander vd., 2010; Martins vd., 2016).

Biyofilmler, ilişkili hücrelerin sıklıkla birbirine ve/veya hareketsiz veya canlı bir yüzeye yapışmış, hücre dışı DNA, karbonhidratlar, proteinler, heksozamin, fosfor ve üronik asitten oluşan kendi ürettiği hücre dışı polimerik maddelerden (EPS) oluşan matris içine sarılmış hücre katmanlarından oluşan mikrobiyal hücrelerin yapılandırılmış bir topluluğu olarak tanımlanabilir. EPS matrisi, mikroorganizmalara yalnızca çoğu hücrenin hücre-hücre teması yaşadığı çok katmanlı bir yapı iskelesi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda önemli çevresel girdiler açısından diğer alanlardan farklı bir mikro ortam da oluşturur. pH, redoks ve besin mevcudiyeti dahil olmak üzere mikrobiyal davranışları etkilediği bilinmektedir. (Flemming ve Wingender, 2010; Khatri vd., 2015; Gulati ve Nobile, 2016; Martins vd., 2016; Miquel vd., 2016; Sida vd., 2016; Jiao vd., 2019; Shrestha ve Shakya, 2020).

Biyofilmlerin $10^8$–$10^{11}$ hücre/g yaş ağırlığa kadar çıkan çok sayıda mikrobiyal tür içerdiği tahmin edilmektedir. Biyofilm oluşumunun standart bir laboratuar modeli iki operasyonel adımı içerir: (a) yapışma ve (b) biyofilm büyümesi ve olgunlaşması. Biyofilmin erken (0-11 saat), orta seviye (12-30 saat) ve olgun (38–72 saat) olmak üzere üç farklı gelişim aşaması bulunmaktadır. Kısaca, klasik biyofilm yaşam döngüsü, mikrobiyal bağlanma, biyofilm olgunlaşması ve biyofilm dağılımını içeren çok aşamalı bir süreç olarak tanımlanabilir. (Flemming ve Wingender, 2010; Khatri vd., 2015; Gulati ve Nobile, 2016; Martins vd., 2016; Miquel vd., 2016; Sida vd., 2016; Jiao vd., 2019; Shrestha ve Shakya, 2020).

Biyofilmlerin evrensel özelliği fiziksel ve kimyasal yaralanmalara karşı mikroorganizmaya direnç sağlamasıdır. Biyofilm yapısı, mikroor-

ganizmalara sınırlı ilaç penetrasyonu, yavaş büyüme hızı, kısıtlı besin ve stres koşullarına bağlı olarak değişen hücre metabolizma regülasyonu, hücre yoğunluğu ve direnç genlerinin ekspresyonu gibi mekanizmalarla direnç sağlamalarına neden olmaktadır. Olgun biyofilm yapısında yer alan mikroorganizmalar, planktonik mikroorganizmalarla karşılaştırıldığında, antimikrobiyal ajanlara daha fazla direnç göstermektedir. Dolayısıyla, biyofilm yapısındaki mikroorganizmalara antibiyotiklere ve antifungallere direnç sağlar ve doğal immünolojik savunmalara karşı maruziyeti engeller, bu da klinik ortamlarda mücadele etmeyi çok zorlaştırır ve insan sağlığı açısından üstesinden gelinmesi gereken bir yüktür. Sonuç olarak, biyofilm üreten mikroorganizmalar, birçok inatçı enfeksiyondan sorumludur ve biyofilm ilişkili enfeksiyonlar, hem ekonomik hem de sağlık açısından toplumda büyük bir sorun teşkil etmektedir. Biyofilm oluşumunun herhangi bir aşamasını engelleyecek madde, süreç ve stratejiler, biyofilm ile ilişkili enfeksiyonların kontrolünde potansiyel olarak değerli kabul edilmektedir. (Kuramitsu vd., 2007; Thein vd., 2009; Flemming ve Wingender, 2010; Kolenbrander vd., 2010; Seneviratne vd., 2010; Khatri vd., 2015; Gulati ve Nobile, 2016; Martins vd., 2016; Miquel vd., 2016; Jiao vd., 2019; Shrestha ve Shakya, 2020).

## 3. Ağız Mikrobiyotası ve Biyofilm

Ağız boşluğundaki mikrobiyom çekirdek mikrobiyom ve değişken mikrobiyom olarak sınıflandırılabilir. Çekirdek mikrobiyom, tüm insanlar için benzer olan ve sağlıklı vücudun farklı bölgelerindeki baskın türlerden oluşur. Değişken mikrobiyom ise yaşam tarzına, fenotipik ve genotipik faktörlere bağlı olarak farklı türlerden oluşmaktadır. Özellikle oral mikrobiyomu, endojen ve eksojen faktörlerin (diyet, sigara, alkol, sosyoekonomik durum, antibiyotik kullanımı ve gebelik) modüle ettiğini destekleyen bilimsel kanıtlar sunulmuştur. (Jia vd., 2018)

Ağız boşluğu, dişler, dişeti oluğu, yapışık diş eti, dil, yanak, dudak, sert ve yumuşak damak gibi birçok mikrobiyal habitattan oluşur ve çok çeşitli mikrobiyal türleri bulundurmaktadır. İnsanların ağız boşluğunda 700'den fazla farklı mikroorganizma türü tespit edilmiş olup, arkeler, bakteriler, funguslar, protozoalar ve virüsler içermektedir. Her türün kendine özgü rolü vardır ve konakçı ile güçlü bir şekilde etkileşim halindedir. *Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes* ve *Proteobacteria* ailesine ait bakteriler muhtemelen ağız sağlığı için en önemli olanlardır. Ağız boşluğunda en fazla bulunan bakteri cinsleri ise *Streptococcus, Prevotella, Haemophilus, Rothia, Veillonellaceae, Neisseria, Fusobacterium* ve *Porphyrin* cinsleridir. Son zamanlarda, 16S rRNA analizleri ile *Chloroflexi, Synergistetes, Chlorobi, Gracilibacteria, Saccharibacteria* ve diğer daha az bilinen cinsler de tanımlanmıştır. (Cho vd., 2014; Marsh vd., 2015; Jia vd., 2018)

Ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmalar simbiyotik, fırsatçı patojen ve patojen olarak bulunabilir. Oral mikrobiyota genellikle bir biyofilm şeklinde bulunur ve oral homeostazın sağlanmasında, ağız boşluğunun korunmasında ve hastalık gelişiminin önlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Konaktaki oral mikrobiyota-ekoloji dengesinin bozulması genellikle diş çürükleri, apikal periodontitis, periodontal hastalıklar, perikoronit ve kraniyofasiyal kemik osteomiyelitini içeren bir dizi oral enfeksiyon hastalığına neden olur. Oral mikrobiyota ayrıca kardiyovasküler hastalık, zatürree, kalp hastalığı, romatoid artrit, pankreas kanseri, kolorektal kanser, özofagus kanseri, felç ve olumsuz gebelik sonuçları gibi çeşitli sistemik hastalıklarla da ilişkilidir. Dolayısıyla insan oral mikrobiyotası, son zamanlarda hastalıklar için biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Hastalıkların teşhisi, hastalık tedavisine yardımcı olmak ve kişiselleştirilmiş ilaçlar geliştirmek için yeni bir odak araştırması haline gelmiştir. (Larsen ve Fiehn, 2017; Bandar vd., 2019; Jiao vd., 2019)

Ağız, besleyici, nemli ve sıcak ortam olması dolayısıyla mikrobiyal büyüme ve çoğalma için ideal bir kuluçka ortamı oluşturmaktadır. Mikroorganizmalar, konakçı ve diyet arasındaki karmaşık dinamik etkileşimler, mikrobiyal kolonizasyona ve ardından patojenik biyofilm oluşumuna neden olur. Ağızda biyofilmler olarak bilinen diş veya diş malzemesi yüzeylerinde biyofilm oluşumu, diş çürükleri, periodontitis ve endodontik enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok oral enfeksiyon hastalığında bir virülans faktörü olarak açıkça tanınmıştır. (Larsen ve Fiehn, 2017; Bandar vd., 2019; Jiao vd., 2019)

Dental biyofilm, dişlerde ve destek dokularında hastalıklara yani diş çürüklerine ve periodontal hastalıklara neden olmaktadır. Diş çürüğü, çevre dokularda eşzamanlı iltihaplanma olmaksızın dişlerin demineralizasyonu ile karakterize edilirken, tedavi edilmezse devamı olan minber ve apikal periodontitis enfeksiyonlarını oluşturmaktadır. Benzer şekilde gingivitis, periodontitis ve peri-implantitis gibi periodontal hastalıklar da inflamatuar bir yanıta neden olmaktadır. (Larsen ve Fiehn, 2017)

Dental restorasyonlar (diş implantları, cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedaviler ve kanal tedavisi vb.) diş hastalıkları için birincil tedavi planı olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat bu tedavi planı diş sağlığı üzerine etkili olan ikincil biyofilm enfeksiyonlarını tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu enfeksiyonların sonuçları, biyofilmlerin konumuna ve diş materyallerinin özelliklerine bağlıdır. Diş-restorasyon sınırında biyofilmler tarafından asit üretimi, restorasyon başarısızlıklarının ana nedeni olan ikincil çürüklere neden olur. Dental restorasyonlardan sonra klinik olarak pulpa enfeksiyonları da gözlemlenmiştir. Kanal tedavisinden sonra kök kanal sistemi içinde kalan biyofilmler, yeniden enfeksiyonlara ve kalıcı apikal periodontite neden olabilir. Periodontal dokulardaki ve diş

implantlarındaki biyofilmler periodontitis ve peri-implantitis'e neden olabilir. (Jiao vd., 2019)

## 4. Ağız Mikobiyomu, Biyofilm ve *Candida*

Fungusların 3,8 milyon türden oluştuğu tahmin edilmektedir. Diğer canlı mikroorganizmalarla karmaşık ve henüz bilinmeyen etkileşimlerde yer alan yaşam formlarının taksonomik ve işlevsel bir çeşitliliğini temsil etmektedirler. Funguslar mikroökaryotlardır ve bakterilere kıyasla insan mikrobiyomunun daha küçük bir bölümünü oluşturarak "insan mikobiyomunu" oluştururlar. (Vallianou vd., 2021)

Oral mikolojideki araştırmaların büyük çoğunluğu yakın zamana kadar hem klinik hem de bilimsel açıdan önemli fırsatçı patojen olan *Candida* cinsi mayalar üzerine gerçekleştirilmiştir. *Candida* cinsi dışında kültüre edilebilen diğer funguslar ise *Aspergillus, Cladosporium, Cryptococcus*, *Fusarium, Geotrichum, Hemispora, Hormodendrum, Penicillium, Rhodotorula, Saccharomyces cerevisiae* ve *Scopulariopsis* türleri olduğu belirlenmiştir. Ağızdan kültüre edilebilen funguslar ile ilgili çalışmalarda çok sınırlı cinsler belirlenmiş olup, özellikle son zamandaki moleküler çalışmalar da ağızdaki mikobiyomun çeşitliliğini ortaya çıkarmıştır (Diaz vd., 2017; Bandara vd., 2019; Hong vd., 2020).

Özellikle yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisi mikrobiyota çalışmalarında çığır açmıştır. ITS bölgelerine benzer hedefler ve rRNA (16S, 5.8S ve 28S rRNA genleri) bileşenlerinden türetilen klon kitaplıkları kullanan NGS ile daha gelişmiş ve kapsamlı fungal ribozomal veri tabanları oluşturulmuştur, fakat bu veri tabanları hala tam olarak oluşturulamamıştır. Bununla birlikte özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, oral mikobiyom da dahil olmak üzere insan mikobiyomunun şaşırtıcı çeşitliliğini ortaya koymuştur. Nadir biyosferin üyeleri olarak, yakın zamanda tanımlanmış bu kültüre edilemeyen fungusların büyük bir bölümünün fizyolojisi, yaşam tarzı ve konakçı-patojen etkileşimleri henüz tam olarak çözülmemiştir. (Ghannoum vd., 2010; Dupuy vd., 2014; Bandar vd., 2019)

NGS kullanan daha yeni mikobiyom çalışmaları, ağızdan alınan örneklerin çoğunda *Malassezia* türlerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu mikroorganizma ağızdan nadiren izole edilmiştir. *Malassezia* cinsinin ağız sağlığı ve hastalıkta ki rolü henüz tanımlanmamıştır. (Dupuy vd., 2014; Bandar vd., 2019; Hong vd., 2020)

Mayalar, yapay malzemelerin yüzeylerine yapışmakta ve biyofilm oluşturmaktadırlar. Dişler, diş dolguları ve protezler, ortodontik cihazlar, dil mücevheratı ve ağız boşluğunda bulunan endotrakeal tüp gibi yapay ve doğal olarak yenilenmeyen yüzey çeşitleri mayalar için bir rezervuar olabilmektedir ve bu yapılar düzenli olarak temizlenmediğinde potansiyel bir

enfeksiyon kaynağı olmaktadırlar. Bu yüzeylerde mayalar, antimikrobiyal tedaviye doğal olarak dirençli ve yüksek mukozal inflamasyon seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilen karmaşık kandidal-bakteriyel biyofilm konsorsiyumunu hızla oluşturmaktadırlar. Yatkınlaştırıcı faktörlerin kontrolü ve biyofilm yapısının kontrolü olmaksızın antimikrobiyal tedavi nükse neden olur (Jabra-Rizk vd., 2004; Rautemma ve Ramage, 2011; Martins vd., 2016).

*Candida* türleri, insanlarda ve çevrelerinde çok yaygın olarak bulunan aseksüel, diploid, dimorfik mantardır. *Candida* mayaları genellikle kommensaldır. *Candida albicans* sağlıklı insan mikrobiyotasının bir üyesidir, konakçının bağışıklığı zayıfladığında fırsatçı enfeksiyona neden olabilen kommensal fungal patojendir. Patojenik *Candida* cinsi enfeksiyonlarının çoğu, konağın derisini ve mukozal zarını etkiler ve vajinit, oral kandidiyazis, kutanöz kandidiyazis, kandidemi ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. *Candida* türleri nozokomiyal invaziv enfeksiyonun en yaygın bilinen dördüncü etkenidir. Konak mikrobiyotası ve immün sistemindeki değişiklikler ve çevresel varyasyonlar *Candida* enfeksiyonuna neden olur. *Candida* enfeksiyonu için yaygın risk faktörleri arasında antibiyotik kullanımı, gebelik, diabetes mellitus, bağışıklığı riskli durumlar, intravenöz ilaç kullanımı, oral kontraseptifler ve yetersiz tedavi yer almaktadır. İmmün sistemi baskılanmış, yaşlı, uzun süreli antibakteriyel ve agresif kanser kemoterapisi alan veya invaziv cerrahi prosedürler geçiren ve organ nakli yapılan hasta sayısının artması ile özellikle bu hastalarda *Candida* enfeksiyonu endişe verici bir fırsatçı hastalık olarak ortaya çıkmıştır. *C. albicans* türü genellikle ciddi fungal enfeksiyonu tanımlanmış ve belirlenmiş olsa da özellikle son zamanlarda diğer *Candida* türleri de fırsatçı patojenler olarak ortaya çıkmıştır. Son yirmi yılda dünyanın farklı yerlerinde ve çeşitli klinik ortamlarda *Candida* enfeksiyonu insidansında bir artış olmuştur. (Khatri vd., 2015; Martins vd., 2016; Shrestha ve Shakya, 2020).

*Candida albicans*, mayaların neden olduğu mukozal ve sistemik fungal enfeksiyonları ile ağırlıklı olarak ilişkili olan türdür. Bununla birlikte, non-albicans türler, büyük bir fırsatçı patojenler olarak ortaya çıkmıştır. *Candida* cinsi mayalar insan ağız boşluğunda yaşar ve en sık izole edilen türü ise *Candida albicans* olup, *Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis* ve *Candida krusei* sıklıkla ağız boşluğundan izole edilmiştir. *Candida* türleri de oral plak biyofilmlerinin önemli bileşenleri olarak kaydedilmiştir. (Thein vd., 2009; Martins vd., 2016)

Kommensal mikrobiyomun bileşimi, bakteri çeşitliliğine ve bağışıklık sistemi tarafından düzenlenen konakçının durumuna bağlıdır. Kommensal bakteriler ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki dengede bir bozulma, sınırlı ağız boşluğunda bile sağlıklı bir durumdan hastalıklı bir duruma geçişle sonuçlanır. *Candida* türleri, çekirdek oral mikrobiyota-

nın bileşenleri olarak iyi bilinmektedir. Yaşlanma, diş kaybı, takma diş takma, dokuların yaşlanması ve sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, maligniteler, doku implantasyonu vb.) oral homeostazı bozar ve oral mikobiyotanın parçası olan *Candida* türleri enfeksiyonlara neden olabilir. Özellikle *C. albicans* türü bağışıklığı baskılanmış konaklarda oral kandidiyaza neden olur. *Candida* türleri sıklıkla protez ve kateter gibi tıbbi cihazlarda kolonize olur ve biyofilm oluşturur. Bu nedenle, *Candida* protezlerdeki biyofilm, bakteri çeşitliliğinde azalmaya ve ardından oral mikrobiyotanın bileşiminde bir değişikliğe yol açar. (Cho vd., 2014; Martins vd., 2016)

Hayatta kalmak ve tür devamlılığı için hemen hemen tüm patojenik mikroorganizmalar etkili bir virülans faktörüne yardımcı olacak kolonizasyon, invazyon ve patogenez gibi teknikler geliştirmiştir. Biyofilm, *Candida* türlerinin virülansına katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir. Yapışma, hücre dışı hidrolaz üretimi, hemoliz, fenotipik değişim ve filamentasyon gibi virülans faktörlerinin tümü, *Candida* türlerinin patogenezini etkileyebilmektedir. *Candida* türleri glikoz içeren ortamlarda yapışkan madde üretmektedir. Olgun *Candida albicans* biyofilmlerinin ayrıntılı yapısına bakıldığında yoğun bir maya, hif ve psödohif ağından oluştuğu belirlenmiştir. Biyofilm oluşturmanın avantajları arasında çevreden korunma, besin bulunabilirliği, metabolik işbirliği ve yeni özelliklerin edinilmesi yer almaktadır. Bu özellikle önemlidir, çünkü tüm insan mikrobiyal enfeksiyonlarının yaklaşık % 65'inin biyofilm içerdiği tahmin edilmektedir. *Candida* türleri, çoğu implante edilmiş biyomateryaller, konakçı yüzeyler ve biyofilm oluşumu ile karşılaşmalarını kolaylaştıran, insanların normal yerleşim yerlerinde sıklıkla bulunur; bu, konakçı savunmalarından kaçmaya yardımcı olur, kalıcı bir enfeksiyon kaynağı olarak bulunur ve antifungal ajanlara karşı direnç geliştirir. Kateterler ve diğer prostetik cihazlar üzerinde kapsamlı biyofilm oluşturma yeteneği, intravasküler nozokomiyal enfeksiyonun etiyolojik bir ajanı olarak prevalansına katkıda bulunur. Biyofilm üreten dirençli *Candida* türleri, özellikle terapötik ve profilaktik stratejilerin tasarımında sağlık personeli ve ilaç şirketleri için büyük bir zorluk teşkil etmektedir; başarısızlık, yüksek mortalite ve uzun süreli hastanede kalış nedeniyle ekonomik sorunlara yol açmaktadır. (Dhale vd., 2014; Khatri vd., 2015; Sida vd., 2016; Shrestha ve Shakya, 2020). Ek olarak, biyofilm üreten türler enfekte hastaların ölümü ile de ilişkilendirilmiştir. Kimyasal veya mekanik tedaviden sonra protezlerde hayatta kalan *Candida* hücreleri, besinlerin varlığında biyofilm oluşturarak kronik enfeksiyonun nüksetmesine neden olmaktadır. (Tumbarello vd., 2007; Silva vd., 2011; Tumbarello vd., 2012; Martins vd., 2016).

Ağız boşluğundaki sağlık, mikroorganizmaların istilasını önlemek için bir bariyer görevi gören mukozal yüzeylere bağlıdır. Hem bakteri hem de fungus içeren oral ekoloji, patojenler tarafından büyümeyi ve koloni-

zasyonu en aza indirmeye çalışır. Tüm mikroorganizmalar arasındaki bu denge fiziksel, kimyasal ve metabolik etkileşimler yoluyla sağlanmaktadır. (Krom vd., 2014; Sultan vd., 2018).

İlginç bir şekilde, ağız boşluğunda ortak kolonize ediciler olarak *Streptoccocus* türlerinin *C. albicans* türünün üremesi için karbon kaynağı sağladığı ve ağız boşluğu içinde kalması için yapışma bölgeleri sağladığı belirlenmiştir. *C. albicans* türü sakkaroz ve glikozun yanı sıra fermente edilemeyen laktatı da kullanabilir, bu nedenle *Streptoccocus mutans* türlerinin oluşturduğu laktik asidi *C. albicans* türünün karbon kaynağı olarak kullandığı belirlenmiştir. Bununla birlikte *C. albicans* türü hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında gelişebilir. Dolayısıyla oral biyofilmlerde bulunan sınırlı oksijeni kullanarak anaeroblar için uygun koşullar sağlamaktadır. *C. albicans* türü oksijen gerilimini *Streptococcus gordonii* için uygun seviyelere indirerek *S. gordonii* türünün hayatta kalmasını ve kolonizasyonunu desteklediği belirlenmiştir. (Jenkinson ve Lamont, 2005; Krom vd., 2014; Sultan vd., 2018).

Ağız boşluğundaki bakteri-fungus ilişkisinin konakçı üzerine etkileri olabileceği sıçan modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Sıçan modeli kullanılarak yapılan çalışmada *C. albicans* ile *S. mutans* arasındaki birlikteliğin diş çürüğünün gelişimini artırabileceği belirlenmiştir. (Metwalli vd., 2013; Krom vd., 2014)

Bakteriler, "çoğunluğu algılama" (quorum sensing, QS) olarak isimlendirilen sinyaller aracılığıyla iletişim sağlarlar. Çoğunluğu algılama süreci "QS molekülleri" olarak adlandırılan küçük moleküllerin üretimi, salgılanması ve algılanmasını ifade etmektedir. Bu moleküller spesifik olabilir. Gram negatif bakteriler açillenmiş homoserin laktonlar (HSL) üretirken, Gram-pozitif bakteriler ise türe özgü küçük sinyal peptidleri üretebilir. Alternatif olarak, QS molekülleri, LuxS gen ailesi tarafından sentezlenen otoindükleyici-2 (AI-2) gibi daha genel molekülerde olabilir. AI-2 sinyalinin ağız boşluğu içindeki biyofilm oluşumunu ve mikrobiyal bileşimi etkilediği belirlenmiştir. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis* ve *Streptococcus spp.* gibi LuxS genini taşıyan birçok oral bakteri tarafından salgılanan türler arası iletişim sinyali AI-2 molekülü karışık *C. albicans* biyofilmleri içindeki etkileşimlerde yer alır . Örneğin, *S. Gordonii* türünün *C. albicans* ile etkileşiminde hif oluşumunu arttırır ve biyofilm gelişimini destekler; bu etkinin luxS mutantında azaldığı belirlenmiştir. Özetle, hem bakteri hem de fungal kaynaklı QS moleküllerinin hücre dışı ve her yerde bulunan doğası nedeniyle, ağız ekolojisinde kimyasal etkileşimlerin meydana geldiği ve sağlıklı bir dengenin korunmasında yer aldığı açıktır. (Bamford vd., 2009 Kolenbrander ve diğerleri , 2010 ; Zijnge ve diğerleri , 2010 Wright vd., 2013; Krom vd., 2014).

Son in vitro çalışmalarda, karışık biyofilm oluşumu sırasında *C. albicans* türünün bakteriyel patojen olan *Staphylococcus aureus* türünü antimikrobiyallere karşı koruma sağladığı belirlenmiştir. Mekanizmanın, biyofilm yapısında, fungal hücre duvarından salgılanan polisakkaritleri içerdiği gösterilmiş olsa da, salgılanan moleküllerin aracılık ettiği QS veya hücre-hücre iletişiminin de artan bakteriyel ilaç toleransına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ağız boşluğundaki bakteriyel-fungal biyofilmlerde benzer süreçlerin meydana gelip gelmediği ise araştırılmaktadır. Kombine olarak, bu çalışmalar fungusların oral mikrobiyomun önemli bir bileşenini temsil ettiğini göstermektedir. (Krom vd., 2014; Kong vd., 2016; Kong vd., 2017)

## 5. Klinik *Candida* İzolatlarının Biyofilm Oluşturma Kapasiteleri ve Antifungal Duyarlılıkları İle İlgili Çalışmalar

İnsanların mikrobiyotasından ya da hastalık etkeni olarak belirlenen *Candida* türlerinin biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirlenmesine yönelik çeşitli çalışmalar literatürde yer almaktadır.

Dhale, Ghorpade ve Dharmadhıkarı, (2014) selülit, septisemi, ketoasidoz, pnömoni, solunum yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, apse, diyabet, retro viral hastalıklar, böbrek yetmezliği, kalp hastalıkları, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, ağız lezyonları, diş çürüklerinden elde ettikleri 425 klinik *Candida* izolatının biyofilm oluşumunun tespiti için en hassas ve spesifik olan yöntemi belirlemek için 3 farklı kantitatif yöntemi (XTT (2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil)-2H-tetrazolyum-5- karboksianilid) indirgeme testi, yüzde iletim (percentage transmission, %T) ve Kristal viyole yöntemi) karşılaştırmışlar. Sonuç olarak 425 izolatının XTT indirgeme testi ile %16,94'ünün (72 izolat) biyofilm oluşturduğunu tespit etmişler. Yüzde iletim (% T) yöntemi ile ise %13,17'sinin (56 izolat) ve Kristal viyole yöntemi ile de %11,76'sının (50 izolatın) biyofilm oluşturduğunu tespit etmişler. Yüzde İletim (% T) ve Kristal viyole yöntemiyle karşılaştırıldığında, XTT indirgeme testinde daha fazla biyofilm oluşturma kapasitesine sahip izolatın belirlendiğini bildirmişlerdir. Biyofilm oluşturma kapasitesinin belirlenmesinde en hassas ve doğru yöntemin XTT indirgeme testi olduğunu belirtmişlerdir.

Khatri, Sumana, Mahale ve Kishore, (2015) yoğun bakım ünitesinde yatan 80 kişiden *Candida* izolatları elde etmişler. İzolatların biyofilm üretme potansiyelini Congo Red Agar (CRA), tüp yöntemi (TM) ve doku kültürü plak yöntemi (TCP) kullanarak ve antifungal dirençliliklerini Vitek-2 ile belirlemişler. Seksen adet izolattan 58 tanesinin non- albicans (*C. tropicalis* (38, %47,5), *C. famata* (9, %11,25), *C. parapsilosis* (4, %5), *C.*

*glabrata* (3, %3,75), C. krusei (2, %2,5) ve C. lusitaneae (2, %2,5)) türü olduğunu, 22 tanesinin ise *C. albicans* olduğunu belirlemişler. Doku kültürü plak yöntemi ile izolatların 29'unu güçlü, 20'sinin orta düzeyde biyofilm üreticisi olduğunu tespit etmişler. TM'ye göre güçlü biyofilm üretici sayısının 13, orta düzeyde 33 ve zayıf veya biyofilm olmayan üretici sayısının 34 olduğunu belirlemişlerdir. CRA yönteminde ise sadece 4 izolatın yüksek düzeyde biyofilm üreticisi olduğunu belirlemişlerdir. Standart TCP yönteminde toplam test edilen izolatın 49'unun (% 61,25) biyofilm üreticisi olduğu, TM yönteminde ise 46 (% 57.50) izolatın biyofilm üreticisi olduğu ve iki sonuç arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. CRA yönteminde ise sadece 28 (% 35) izolat biyofilm üreticisi olduğunu belirlemişlerdir. 80 Candida izolatından non-albicans türü olan 38 (%47,5) izolatının ve 11 (%13,75) *C. albicans* izolatının biyofilm oluşturduğunu belirlemişlerdir. Non-albicans türlerinden ise *C. tropicalis* türünün (27 izolat, % 33,75) en yüksek biyofilm üreticisi olduğunu belirlemişler. İzolatların antifungal dirençliliklerini ise; flusitozin için, MİK 4 µg/mL gösteren izolatlar duyarlı, 8-16 µg/mL orta ve ≥32µg/mL dirençli ve amfoterisin B için, MİK 1,0 µg/mL gösteren izolatlar duyarlı, > 1 µg/mL olanlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Biyofilm üreten *C. albicans* türlerinin flukonazol ve flusitozine karşı direnç paterninin %60 ve % 70'den fazla olduğunu, vorikonazol ve kaspofungine karşı ise yaklaşık %20 direnç paterninin olduğunu belirlemişlerdir. Biyofilm üreten *C. tropicalis* türüne karşı ise flukonazol, flusitozin ve vorikonazol için yaklaşık %75, %80 ve %30 direnç paternine sahip olduğu, kaspofungin için ise yaklaşık %4'ünün direnç paternine sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, TCP yönteminin biyofilm üretimini tespit etmek için en hassas, en tekrarlanabilir, doğru, verimli ve spesifik yöntem olduğunu ve laboratuvarlarda biyofilm üreten *Candida* tespiti için genel bir tarama yöntemi olarak önermişlerdir.

Martins ve ark., (2016) 29-92 yaş aralığındaki 33 kadın ve 33 erkek hastadan diş protezlerinden oral swablar ile örnek toplamışlar. CHROMagar *Candida* kullanarak izole ettikleri tüm *Candida* izolatlarını biyofilm oluşturma yeteneklerini XTT yöntemi ile değerlendirmişler. İzolatları hem tek tür hem de kombinasyonlar halinde değerlendirmişler. Topladıkları örneklerden en sık izole edilen türün *Candida albicans* (%63) olduğunu, *C. tropicalis* (%14), *C. glabrata* (%13), *C. rugosa* (%5), *C. parapsilosis* (%3) ve *C. krusei* (%2) türlerini de izole ettiklerini bildirmişlerdir. *C. albicans* SC5314 izolatının 6 saat 37°C inkübasyondan sonra non-albicans türlerden daha yüksek biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Tüm *C. albicans* izolatlarının kombinasyonlarının tek olduğundan daha az biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Tek tür C. albicans biyofilmlerinde bulunan hiflerin aksine, *C. albicans*/ non-albicans kombinasyonlarındaki seyrek maya formlarından ve bir

ağ oluşturan bol tomurcuklanan maya hücrelerinden oluştuğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar *C. albicans* ve test edilen *Candida* türlerinin, görünür antagonizma sergileyen biyofilmlerde birlikte var olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmaları ile *C. albicans /C. rugosa* biyofilmini ilk kez tanımlamışlardır.

Sida ve ark. (2016) idrar, balgam, endotrakeal tüp sekresyonu, doku, oral swablar ve diğer klinik örneklerden izole ettikleri 67 *Candida* izolatının (26 adet *C. albicans* ve 41 adet non-albicans izolatının) biyofilm üretme yetenekleri TM ve CRA yöntemi ile tespit etmişler. 67 *Candida* izolatından 38 tanesinin (%56,73) *C. tropicalis*, 26 tanesinin (%38,80) *C. albicans*, 2 tanesinin (%2,98) *C. guiliermondii* ve 1 tanesinin (%1,49) *C. parapsilosis* olduğu belirlemişler. TM ile 67 izolatın %68,65'inin (46 tanesinin) ve CRA ile ise %61,19 (41 tanesininin) biyofilm oluşturduğunu tespit etmişler. 26 adet *C. albicans* izolatından 16 tanesinin ve *C. parapsilosis* izolatının hem TM hem de CRA yöntemi ile biyofilm oluşturduğunu tespit etmişler. 38 *C. tropicalis* izolatından ise TM ile 29 tanesinin (%65) ve CRA ile ise 24 tanesinin (%63) biyofilm üreticisi olduğu belirlemişlerdir. Doku, endotrakeal aspirat ve idrardan izole edilen izolatların biyofilm pozitifliğinin diğer bölgelerden alınan izolatlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Oral swap olarak alınan 8 (4 tanesi *C. albicans* ve 4 tanesi *C. tropicalis*) izolattan TM ile 5 tanesinin, CRA ile ise 4 tanesinin biyofilm oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, izole edilen çeşitli klinik örneklerde non-albicans türlerinin prevalansının arttığı ve *C. albicans* türleri ile karşılaştırıldığında daha güçlü biyofilm üreticileri olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak potansiyel bir virülans faktörü olarak biyofilm oluşumunun, non-albicans türleri için *C. albicans*'a göre daha yüksek bir önem gösterebileceğini belirtmişlerdir.

Shrestha ve Shakya, (2020) ağız boşluğundan izole edilen *C. albicans*'ın in vitro hemolitik aktivitesini ve biyofilm oluşturma kapasitelerini üç farklı yöntemle araştırmışlar. Genel insan popülasyonundan 200 oral çalkalama suyu örneği, Nepal Tribhuvan Üniversitesi, Hattisar, Dharan, Merkez Teknoloji Kampüsü mikrobiyoloji laboratuvarında analiz etmişler. İzole ettikleri *Candida albicans* kültürlerini geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerle koloni özellikleri, basit boyama, germ tüp ve klamidospor özelliklerine göre tanımlamışlar. Hemolitik aktivite, biri % 3 glikozlu (SDBwG) ve diğeri glikozsuz (SDBwoG) olmak üzere %7 defibrine insan kanı içeren iki farklı Sabouraud Dekstroz Broth ortamı (SDB) aracılığıyla değerlendirmişler. Biyofilm oluşumunu ise Congo Red Agar (CRA), tüp yöntemi (TM) ve doku kültürü plak (TCP) yöntemi ile değerlendirmişler. Bu çalışmada, 200 oral çalkalama suyu örneğinden %21'inde (42 tanesinde) *C. albicans* izole etmişler. *C. albicans* izolatlarının glikozsuz insan kanı SDB besiyerinde %28,66 ve %3 glikozlu insan kanı SDB besiyerin-

de %43,55'inin hemoliz aktivitesi gösterdiğini belirlemişler. TCP yönteminin TM ve CRA yöntemine kıyasla biyofilmin kantitatif taraması için daha hassas, spesifik ve doğru yöntem olarak belirlemişler. Bu araştırma, *C. albicans*'ın glikozlu insan kanında (SDBwG), glikozsuz insan kanına (SDBwoG) göre daha fazla hemolitik aktivite sergilediğini göstermiştir. Sonuç olarak artmış kan şekeri konsantrasyonunun *C. albicans*'ın artmış hemoliz aktivitesine katkıda bulunabileceğini açıklamaktadır. Diyabetik hastalar gibi kan şekeri yüksek konakçıda oral kandidiyaz gibi enfeksiyonu indüklemede patojenik rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Vitális ve ark. (2020) Macaristan, Debrecen'deki 1667 yataklı Üniversite Klinik Merkezi'nden Ocak 2013 ve Aralık 2018 arasında 127 kandidemi vakasından toplanan 127 *Candida* izolatının biyofilm oluşumu, sırasıyla biyofilm kütlesi ve metabolik aktivite ölçülerek kristal mor ve XTT testleri kullanılarak değerlendirmişler. İzolatlar, hem biyofilm kütlesi hem de metabolik aktivite açısından düşük, orta ve yüksek biyofilm üreticileri olarak sınıflandırmışlar.

Çalışmaları incelediğimizde *Candida* cinsi mayaların biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirlenmesinde farklı besiyerleri ve yöntemlerin kullanıldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar biyofilm oluşturma kapasitesinin belirlenmesinde en çok tercih ettikleri ve doğru sonuç verdiğini belirtikleri yöntemin XTT testi olduğunu belirtmişlerdir.

## 6. Sonuç

Ağız boşluğundaki tüm yüzeyler mikrobiyota tarafından kolonize edilmektedir. Ağız içerisindeki bu dengeye homeostaz denir. Ağız içindeki çekirdek ve değişken mikrobiyota konakçı için faydalı olabileceği gibi eksojen ve endojen faktörlere bağlı olarak zararlı da olabilir. Özellikle ağız homeostazının baskılanması durumunda mikrobiyota değişebilir ve hastalıklar gelişebilir. Ağız boşluğunda hemostazı sağlayan mikroorganizmalar çoğunlukla biyofilm yapısında bulunmaktadır. Dolayısıyla dental biyofilmdeki homeostaz bozulursa çürük ve/veya periodontal hastalıkların gelişmesine ek olarak sistemik hastalıklara neden olabilir. *Candida* cinsi mayalarda ağız boşluğu mikrobiyotasının doğal üyeleridir ve biyofilm oluşumunda rol almaktadırlar.

## KAYNAKLAR

Bamford, C. V., d'Mello, A., Nobbs, A. H., Dutton, L. C., Vickerman, M. M., Jenkinson, H. F. (2009). Streptococcus gordonii modulates *Candida albicans* biofilm formation through intergeneric communication. *Infection and immunity*, 77(9), 3696-3704. https://doi.org/10.1128/IAI.00438-09

Bandara, H. M. H. N., Panduwawala, C. P., Samaranayake, L. P. (2019). Biodiversity of the human oral mycobiome in health and disease. *Oral diseases*, *25*(2), 363-371. https://doi.org/10.1111/odi.12899

Belstrøm, D., Constancias, F., Drautz-Moses, D. I., Schuster, S. C., Veleba, M., Mahé, F., Givskov, M. (2021). Periodontitis associates with species-specific gene expression of the oral microbiota. *npj Biofilms and Microbiomes*, 7(1), 1-10. https://doi.org/10.1038/s41522-021-00247-y

Cho, T., Nagao, J. I., Imayoshi, R., Tanaka, Y. (2014). Importance of diversity in the oral microbiota including *Candida* species revealed by high-throughput technologies. *International journal of dentistry*, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/454391

Dhale, R. P., Ghorpade, M. V., Dharmadhikari, C. A. (2014). Comparison of various methods used to detect biofilm production of *Candida* species. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(11), DC18. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10445.5147

Diaz, P. I., Hong, B. Y., Dupuy, A. K., Strausbaugh, L. D. (2017). Mining the oral mycobiome: methods, components, and meaning. *Virulence*, 8(3), 313-323. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1252015

Dupuy, A. K., David, M. S., Li, L., Heider, T. N., Peterson, J. D., Montano, E. A., … Strausbaugh, L. D. (2014). Redefining the human oral mycobiome with improved practices in amplicon-based taxonomy: Discovery of Malassezia as a prominent commensal. *PLoS ONE*, 9(3), e90899. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090899

Flemming, H. C., Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature reviews microbiology*, 8(9), 623-633. https://doi.org/10.1038/nrmicro2415

Ghannoum, M. A., Jurevic, R. J., Mukherjee, P. K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A., Gillevet, P. M. (2010). Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathogens*, 6(1), e1000713. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713

Gulati, M., Nobile, C. J. (2016). *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and infection*, 18(5), 310-321. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.01.00

Hong, B. Y., Hoare, A., Cardenas, A., Dupuy, A. K., Choquette, L., Salner, A. L., ... Diaz, P. I. (2020). The salivary mycobiome contains 2 ecologically distinct mycotypes. *Journal of dental research*, 99(6), 730-738. https://doi.org/10.1177%2F0022034520915879

Jabra-Rizk, M. A., Falkler, W. A., Meiller, T. F. (2004). Fungal biofilms and drug resistance. *Emerging infectious diseases*, 10(1), 14. https://dx.doi.org/10.3201%2Feid1001.030119

Jenkinson, H. F., Lamont, R. J. (2005). Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends in microbiology*, 13(12), 589-595. https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.09.006

Jia, G., Zhi, A., Lai, P. F. H., Wang, G., Xia, Y., Xiong, Z., ... Ai, L. (2018). The oral microbiota–a mechanistic role for systemic diseases. *British dental journal*, 224(6), 447-455. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217

Jiao, Y., Tay, F. R., Niu, L. N., Chen, J. H. (2019). Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *International journal of oral science*, 11(3), 1-11. https://doi.org/10.1038/s41368-019-0062-1

Khatri, S., Sumana, M. N., Mahale, R. P., Kishore, A. (2015). Analysing three different screening methods for biofilm formation in clinical isolates of *Candida*. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 4(83), 14515-14524. DOI: 10.14260/jemds/2015/2065

Kolenbrander, P. E., Palmer, R. J., Periasamy, S., Jakubovics, N. S. (2010). Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 471-480. https://doi.org/10.1038/nrmicro2381

Kong, E. F., Tsui, C., Kucharíková, S., Andes, D., Van Dijck, P., Jabra-Rizk, M. A. (2016). Commensal protection of *Staphylococcus aureus* against antimicrobials by *Candida albicans* biofilm matrix. *MBio*, 7(5), e01365-16. https://doi.org/10.1128/mBio.01365-16

Kong, E. F., Tsui, C., Kucharíková, S., Van Dijck, P., Jabra-Rizk, M. A. (2017). Modulation of *Staphylococcus aureus* response to antimicrobials by the *Candida albicans* quorum sensing molecule farnesol. Antimicrobial agents and chemotherapy, 61(12), e01573-17. https://doi.org/10.1128/AAC.01573-17

Krom, B. P., Kidwai, S., Ten Cate, J. M. (2014). *Candida* and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota. *Journal of dental research*, 93(5), 445-451. https://doi.org/10.1177%2F0022034514521814

Kuramitsu, H. K., He, X., Lux, R., Anderson, M. H., Shi, W. (2007). Interspecies interactions within oral microbial communities. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*., 71(4), 653-670. https://dx.doi.org/10.1128%2FMMBR.00024-07

Lamont, R. J., Koo, H., Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745-759. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x

Larsen, T., Fiehn, N. E. (2017). Dental biofilm infections–an update. *Apmis*, 125(4), 376-384. https://doi.org/10.1111/apm.12688

Marsh, P. D., Head, D. A., & Devine, D. A. (2015). Dental plaque as a biofilm and a microbial community—Implications for treatment. *Journal of oral biosciences*, 57(4), 185-191. https://doi.org/10.1016/j.job.2015.08.002

Martins, C. H. G., Pires, R. H., Cunha, A. O., Pereira, C. A. M., de Lacorte Singulani, J., Abrão, F., Moraes, T. D., Mendes-Giannini, M. J. S. (2016). *Candida/Candida* biofilms. First description of dual-species *Candida albicans/C. rugosa* biofilm. Fungal biology, 120(4), 530-537. https://doi.org/10.1016/j.funbio.2016.01.013

Metwalli, K. H., Khan, S. A., Krom, B. P., Jabra-Rizk, M. A. (2013). *Streptococcus mutans, Candida albicans,* and the human mouth: a sticky situation. *PLoS pathogens*, 9(10), e1003616. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003616

Miquel, S., Lagrafeuille, R., Souweine, B., Forestier, C. (2016). Anti-biofilm activity as a health issue. *Frontiers in microbiology*, 7, 592. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00592

Rautemaa, R., Ramage, G., (2011). Oral candidosis – Clinical Challenges of A Biofilm Disease. *Critical Reviews in Microbiology*, 37(4), 328–336. https://doi.org/10.3109/1040841X.2011.585606

Seneviratne, C. J., Wang, Y., Jin, L., Abiko, Y., Samaranayake, L. P. (2010). Proteomics of drug resistance in *Candida glabrata* biofilms. *Proteomics*, 10(7), 1444-1454. https://doi.org/10.1002/pmic.200900611

Shrestha, B. K., Shakya, J. (2020). In-Vitro Evaluation of Biofilm and Hemolysis activity of *Candida albicans* Isolated from Oral Cavity. *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*, 8(4), 394-399. https://doi.org/10.3126/ijasbt.v8i4.32971

Sida, H., Shah, P., Pethani, J., Patel, L., Shah, H. (2016). Study of biofilm formation as a virulence marker in *Candida species* isolated from various clinical specimens. *Int J Med Sci Public Health*, 5(5), 842-6. Erişim adresi: http://journalsarchive.com/FILES/IJMSPH/04.%20Study%20of%20biofilm%20formation.pdf

Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., Azeredo, J. (2011). Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans Candida* species. *Trends in microbiology*, 19(5), 241-247. https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.02.003

Sultan, A. S., Kong, E. F., Rizk, A. M., Jabra-Rizk, M. A. (2018). The oral microbiome: A Lesson in coexistence. *PLoS pathogens*, 14(1), e1006719. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006719

Thein, Z. M., Seneviratne, C. J., Samaranayake, Y. H., Samaranayake, L. P. (2009). Community lifestyle of *Candida* in mixed biofilms: a mini review. Mycoses, 52(6), 467-475. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01719.x

Tumbarello, M., Fiori, B., Trecarichi, E. M., Posteraro, P., Losito, A. R., De Luca, A., Sanguinetti, M., Fadda, G., Cauda, R., Posteraro, B. (2012). Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PloS one*, 7(3). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033705

Tumbarello, M., Posteraro, B., Trecarichi, E. M., Fiori, B., Rossi, M., Porta, R., Donati, K. D. G., Sorda, M. L., Spanu, T., Fadda, G., Cauda, R., Sanguinetti, M., (2007). Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *Journal of clinical microbiology*, 45(6), 1843-1850. https://dx.doi.org/10.1128%2FJCM.00131-07

Vallianou, N., Kounatidis, D., Christodoulatos, G. S., Panagopoulos, F., Karampela, I., Dalamaga, M. (2021). Mycobiome and Cancer: What Is the Evidence?. *Cancers*, 13(13), 3149. https://doi.org/10.3390/cancers13133149

Vitális, E., Nagy, F., Tóth, Z., Forgács, L., Bozó, A., Kardos, G., Majoros, L., Kovács, R. (2020). *Candida* biofilm production is associated with higher mortality in patients with candidaemia. *Mycoses*, 63(4), 352-360. https://doi.org/10.1111/myc.13049

Wright, C. J., Burns, L. H., Jack, A. A., Back, C. R., Dutton, L. C., Nobbs, A. H., ... Jenkinson, H. F. (2013). Microbial interactions in building of communities. *Molecular oral microbiology*, 28(2), 83-101. https://doi.org/10.1111/omi.12012

Zijnge, V., van Leeuwen, M. B. M., Degener, J. E., Abbas, F., Thurnheer, T., Gmür, R., M. Harmsen, H. J. (2010). Oral biofilm architecture on natural teeth. *PloS one*, 5(2), e9321. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009321

# Bölüm 14

## KASIK BÖLGESİ FITIKLARI

*Turgay KARATAŞ*[1]

1 Dr.Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

## GİRİŞ

'Fıtık' kelimesi, 'cerrah' kelimesi gibi dilimize Arapçadan geçmiştir. Tıp dilinde ise Latince 'hernia' kelimesi kullanılmaktadır. Ülkemizde tıp dilinde "herni" kelimesi de kullanılmaktadır. İngilizce'de halk dilinde yırtık anlamına gelen 'rupture' kelimesi de kullanılır.

Kasık fıtıkları, karın içindeki doku ve organların bu bölgede bulunan karın duvarının zayıf bir noktasından karın dışına çıkması şeklinde tanımlanmaktadır. Kasık fıtıkları, alt karın duvarındaki dokuların zayıflamasından kaynaklanır. Bu zayıf ve gevşek bölge, fıtığın boyun kısmını oluşturmaktadır. Karın dışına çıkan doku ve organlar önündeki peritonu da sürükleyip karnın zayıf noktasından dışarı çıktıkları için, fıtık kesesini periton oluşturmaktadır. Fıtık kavramında, fıtık kesesi içinde organların bulunması zorunlu değildir, çünkü bu organlar karın içi basıncı arttığında ya da hasta ayağa kalktığında kese içine girerler. Burada fıtığı oluşturan aslında karın duvarındaki anatomik defekt'tir ve bu durumda fıtık kesesi de mevcuttur. Kasık bölgesindeki fıtıklar anatomik olarak Fruchaud tarafından tarif edilen myopectineal orifice'ten gelişmektedir (Fruchaud ve ark., 1956).

Kasık bölgesinde görülen fıtıklar, inguinal ve femoral fıtıklardır. Kasık fıtıklarının çoğunu inguinal fıtıklar oluşturur (Burcharth ve ark., 2013). İnguinal fıtıklar oluşum mekanizması bakımından indirekt, direkt ve pantolon fıtıkları şeklindedir. İndirekt fıtıklar inguinal kanalın iç halkasının (anulus inguinalis profundus) zayıflamasıyla, organların inguinal kanaldan geçip cilt altına ulaşmasıyla, direkt fıtıklar Hesselbach tarafında tanımlanan karın duvarındaki zayıf noktadan organların dışarı çıkmasıyla, pantolon fıtıklar ise karın organlarının aynı zamanlı hem inguinal kanaldan hem de Hesselbach üçgeninden geçmesiyle oluşan fıtıklardır. Femoral fıtıklar da organların vena femoralis'in iç tarafında bulunan femoral kanaldan geçmesiyle oluşur.

## TARİHÇE

Fıtıklar ile ilgili ilk yazılı belgeler Mısır papirüslerine ve Hammurabi dönemine dayanmaktadır. M.Ö. 1550'lerde yazılan Ebers papirüsü ilk belge olarak kabul edilir. Fıtık için ameliyat işlemine, Ebers papirüsü olarak bilinen en eski yazılmış tıbbi kayıtlarından biri olan eski Mısır tıbbi metininde atıfta bulunulmuştur. Berlin üniversitesi Mısır araştırmacısı, Alman romancı Georg Moritz Ebers, 1873'te Mısır'da aldığı papirüs, M.Ö. 3000-2.500 yıllarına dayanan eski eserlerden oluşan bir kolleksiyon içermekteydi. 1875 yılında Ebers ve Norveçli doktor Bendix Ebbell bu papirüsün çevirisini yapmışlar ve eski Mısırlıların yüksek derecede cerrahi beceriye sahip oldukları ve fıtık ve anevrizma tedavisi için yöntem geliştirdiklerini saptamışlardır

Prof. Dr. Demir Uğur'un *"İnguinal ve Femoral Fıtıkların Cerrahi Tedavisi"* adlı çizimli eserinin 1971 tarihli ikinci baskısında ise, fıtık tedavisine ait ilk bilgilerin Hipokrat döneminde olduğundan bahsedilmektedir. Hipokrat'ın çağdaşı olan Praxagoras (M.Ö 335) ve Caelius Auretanius da (M.Ö 350) boğulmuş fıtık tedavilerinden söz etmiştir. İlk Türkçe cerrahi kitabı yazarı olan Amasyalı Şerafettin Sabuncuoğlu da fıtık tedavisi konusunda bilgiler aktarmıştır (1465). Fıtık cerrahisi ve anatomisi için en önemli çalışmalar 18. yüzyılın sonları ve 19. yüzyılın başlarında cerrah-anatomistlerin karın duvarı, inguinal ve femoral kanal üzerinde çalışmaları ile başlamıştır. Sonraki dönemlerin cerrahi başarılarının birçoğu diseksiyon çağı olarak bilinen bu dönemde (1750-1800) elde edilen bilgilere dayanmaktadır (laparoscopyhospital, 2021).

Kasık fıtığı cerrahisinde en önemli dönemlerden biri, 19. yüzyılın başlarıdır. Bu dönemde kadavra disseksiyonları ve çeşitli klinik çalışmalarla kasık kanalının anatomisi daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmıştır**.** Bu başarıların çoğu, 18. yüzyılın sonundaki Pieter Camper, Antonio Gimbernat ve August Richter gibi cerrah ve anatomistlerin gözlemleri üzerine kurulmuştur. On dokuzuncu yüzyılın başlangıcında, Astley Cooper, Franz Hesselbach, Antonio Scarpa ve Jules-Germain Cloquet gibi bilim adamlarının kasık bölgesi anatomisinin araştırılması konusunda büyük katkıları olmuştur (Rutkow, 1998). Alman Franz Kaspar Hesselbach inguinal bölgede Hesselbach üçgenini tanımlayarak anatomi bilimine ve ameliyat pratiklerine katkı vermiştir. İtalyan cerrah Eduardo Bassini, 1886'da tanımladığı, başarılı ilk gerçek anatomik ameliyat tekniği ile fıtık cerrahisinde bir çığır açmıştır. Fıtık cerrahisinde değişik yöntemler, Halsted, Marcy, McVay ve Shouldice gibi pek çok ünlü cerrah tarafından geliştirilmiştir. Cerrah anatomist Henri Fruchaud 'Myopectineal Orifice'(MPO) diye adlandırdığı ve inguino-femoral fıtıkların çıktığı pelvik bölgede zayıf bir anatomik alanın varlığından bahsetmiştir. Fruchaud tarafından tanımlanan MPO, içte rektus kası kılıfı, üstte iç oblik ve transvers karın kasları, dış yanda iliopsoas kası ve altta pubis kemiği tarafından sınırlanır. MPO, inguinal ve femoral fıtıkların tedavisinin yapılmasından önce değerlendirilmesi gereken önemli bir anatomik yapıdır. Fruchaud'un MPO konsepti ile inguino-femoral bölgenin anatomisi iyice anlaşıldığından, inguino-femoral hernilerin laparoskopik onarımında oldukça mesafe kat edilmiştir. 1990'larda uygulanmaya başlanan kapalı (endoskopik/laparoskopik) onarım yöntemleri ile yüksek ameliyat başarıları elde edilmiştir (laparoscopyhospital, 2021).

## EPİDEMİYOLOJİ

Karın duvarı fıtıkları sık rastlanan cerrahi problemlerden biridir ve gerçek sıklığı tam bilinmemekle birlikte, bir çalışmada sıklığı her yaş için % 1.7, 45 yaş üstü için % 4 olarak verilmiştir. Karın duvarı fıtıklarının %75'ini inguinal fıtıklar oluşturur. Yaşam boyu inguinal fıtık riski erkeklerde %27, kadınlarda %3'tür (Jenkins, O'Dwyer, 2008).

Cerrahi kliniklerinde sık tedavi edilen hastalıklardan biri kasık bölgesinde oluşan fıtıklardır. Kasık fıtığı onarımı dünyada en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Dünyada yılda 20 milyondan fazla kasık fıtığı ameliyatı yapılmaktadır (Van Veenendaal ve ark., 2018).

Kasık fıtıklarını inguinal ve femoral fıtıklar oluşturmaktadır. Erişkin kasık fıtıklarının çoğunu inguinal fıtıklar meydana getirmektedir. İnguinal fıtıklar, tüm kasık fıtığı onarımlarının %95'inden fazlasını oluşturmaktadır (Burcharth ve ark., 2013**).** Femoral fıtıklar ise erişkinlerdeki tüm kasık fıtıklarının %2 ila %8'ini oluşturur (Hachisuka, 2003). Kasık bölgesi fıtıkları erkeklerde kadınlara göre 13 kat daha sık görülür (Dalenbäck ve ark., 2016). Kasık fıtıklarının alt gurubu olan inguinal fıtıkların erkeklerde görülme sıklığı, kadınlardan 25 kat daha fazladır (Towsend ve ark., 2010). Femoral fıtıklar ise kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (Hachisuka, 2003). Femoral fıtıklar kadınlarda on kat daha sık görülür. Kadınlarda femoral fıtık oranı daha yüksek olmasına rağmen, inguinal fıtık hala kadınlarda en sık görülen fıtık türüdür. Erkeklerde, femoral fıtık nadirdir (Towsend ve ark., 2010). Son yapılan çalışmaların birinde, erkeklerin %97.9'unda inguinal fıtık, % 2'sinde femoral fıtık, kadınların % 79.1'inde inguinal fıtık ve % 20'sinde femoral fıtık saptanmıştır (Karataş ve ark., 2020).

Erkeklerde inguinal fıtık görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Doğumsal inguinal herniler düşük doğumlu çocuklarda daha sık rastlanmaktadır. Erkeklerde 75 yaş üzerinde inguinal herni görülme insidansı % 50' ye ulaştığı bildirilmiştir. Femoral fıtıklar ise 40-70 yaş arasında daha sık görülmektedir (Hachisuka, 2003). Literatürdeki eski çalışmalarda, yaşlılarda inguinal fıtığa bağlı acil cerrahi girişimlerin daha fazla yapıldığı ve buna bağlı daha yüksek bir ölüm oranı olduğu saptanırken, yeni çalışmalarda, yaşlı hastalar dikkatli takip edildiğinden artık bu durumun yaşlılarda gözlenmediği rapor edilmektedir (Ramanan ve ark., 2014).

İndirekt, direkt ve pantolon fıtıklar inguinal fıtıkların alt guruplarıdır. İndirekt fıtıklar en sık görülen inguinal fıtıklardır. İnguinal fıtıkların % 68,4'ü indirekt, % 25.8'i direkt ve %5.8'i pantolon fıtıklardır (Erdman, 1923).

İndirekt fıtıklar, erkekler ve kadınlarda en fazla görülen inguinal fıtık şeklidir. Erkeklerde indirekt fıtık görülme sıklığı direkt fıtıkların iki katıdır. Direkt fıtıklara kadınlarda çok nadir rastlanır (Towsend ve ark., 2010).

Genç popülasyondaki çoğu kasık fıtığı, doğuştan gelişen indirekt kasık fıtıklarıdır. Direkt kasık fıtıklarının çoğunluğu edinseldir ve daha ileri yaşlarda görülürler (van Wessem ve ark., 2003**).** İndirekt fıtıkların ortalama görülme yaşı 27.8 iken direkt fıtıkların ortalama görülme yaşı 38'dir. Direkt fıtıkların, gelişimsel kusurlardan çok, ileri yaşlarda kazanıldığı belirtilmektedir **(**Erdman, 1923).

İndirekt ve femoral fıtıklar sıklıkla kasığın sağ tarafında oluşurlar. Kasık fıtıklarının % 59'u sağ, % 37'si sol, % 3.1'i bilateral yerleşimlidir. Her iki cinsiyette de sağ baskınlık vardır (Karataş ve ark., 2020). Bunun bir nedeni, fetal gelişim sırasında sağ testisin skrotuma olağan yavaş inişi ve procesus vaginalis atrofisindeki gecikmedir. Diğer bir neden de sol femoral kanalın sigmoid kolon tarafından tamponlanmış olmasıdır (Towsend ve ark., 2010).

## ETİYOLOJİ

Kasık fıtıklarının oluşumunda birden çok sebep bulunmaktadır. Çoğunlukla ailesel yatkınlık ve kollajen yapımındaki bozuklukların, fıtık oluşumunda etkili olduğu, üzerinde durulmaktadır. Kasık fıtıklarının oluşum mekanizmalarına bakılarak, konjenital (doğumsal) fıtıklar ve kazanılmış fıtıklar olarak ikiye ayırabiliriz.

İntrauterin hayatta 26. ile 40. haftalar arasında testisler, karın arka duvarından göçü sırasında, peritonu da önünde sürükleyerek inguinal kanaldan geçerler ve skrotuma inerler. Doğuştan fıtık, testisin fetal dönemde skrotuma göç ederken sürüklediği bu peritonun (processus vaginalis) tam kapanmamasından kaynaklanır. Yaşamın belirli bir döneminde karın içi basıncının artmasıyla kasık kanalının iç halkası genişlemekte ve iç organlar inguinal kanala girerekten scrotum'a kadar ilerlemektedir. Bu fıtıklar çoğunlukla çocuklarda ve gençlerde görülürler ve hepsi indirekt fıtıklardır (Kalaycı, 2002). İndirekt inguinal fıtıklarda da, öksürük ve yorucu aktiviteye bağlı olarak karın içi basınçtaki yükselmeler, asemptomatik ve açık olan bir processus vaginalis'i semptomatik hale getirebilir (Sanjay ve Woodward, 2007).

Edinilmiş fıtıklar, yetişkinlerde gelişir ve kasıkta daha düşük bağ dokusu kalitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca direkt inguinal fıtıkların oluşumunda, artmış karın içi basıncı ve arka kasık duvarının göreceli zayıflığı da nedensel faktörler içinde sayılmaktadır (Sanjay ve Woodward, 2007). Osteogenezis imperfekta, Marfan sendromu,

Ehlers-Danlos sendromu ve konjenital elastolizis gibi hidroksiprolin ve kollajen tip I/III oranında azalmaya neden olan metabolik bozuklukların, direkt inguinal herni gelişimine predispozan faktörler arasında sayılmaktadır. Tütün kullanımının da, sistemik etki ile proteolitik aktiviteyi arttırdığı ve kontrolsüz nötrofil elastaz aktivitesine neden olarak inguinal herni oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir (Read, 1998). Kısaca bağ dokusu hastalıkları ve karın içi basıncını arttıran hastalıklar, bireyde inguinal fıtık oluşturma şansını artırdığı savunulmaktadır.

Femoral fıtıkların gelişiminde ise, iliopubic tract'ın yapışmasındaki varyasyonlar, artan karın içi basıncı ve femoral halkanın boyutu ve şekli gibi faktörlerin etkisi bulunmaktadır. (Natarajan ve ark., 2012).

Fruchaud, fascia transversalis'in karın içeriğini, kendisinin tanımladığı miyopektineal orifis bölgesinde, tutamamasından dolayı kasık fıtıklarının geliştiğini ortaya atmıştır. Fruchaud'un modeli, fasya ve periton (preperitoneal boşluk) arasına protezlerin (yama) yerleştirildiği operasyonların (Stoppa ve laparoskopik cerrahi) temelini ouşturmaktadır (Natarajan ve ark., 2012).

## ANATOMİ

Kasık bölgesi, karın ön duvarının alt kısmında yer alan birbiriyle bağlantılı olan bölgelerdir. Bu yüzden karın ön duvarı ve kasık bölgesi anatomisinin bilinmesi öncelikle önemlidir.

### Karın Ön Duvar Anatomisi

Dıştan içe doğru, deri, karın duvarındaki fascialar, kaslar, fascia tranversalis ve periton karın ön ve yan duvarının katlarını oluşturmaktadır. Umbilicus (göbek), linea alba, linea semilunaris, linea arcuata, ligamentum inguinale (inguinal ligament) ve ligamentum lacunare karın ön duvarında görülen anatomik yapılardır. Umbilicus lomber 3-4 vertebralar seviyesinde bulunan göbek kordonunun çıktığı bölgedir. Linea alba karın duvarındaki kasların aponevrozlarının karının tam orta hattında oluşturduğu bir yapıdır. Linea semilunaris, musculus rectus abdominis'in (rektus kası) dış kenarında bulunan bir hattır. Linea arcuata, karın duvarı kas aponevrozlarının karın ön duvar arka yüzünde yapmış oldukları yarım ay şeklindeki çizgidir.

### Karın Duvarındaki Fascia'lar (Fasyalar)

***Fascia Subcutanea (Deri altı dokusu):*** Karın duvarı derisinin altında bulunan yağ dokusundan ibarettir. Göbek üstünde daha ince iken göbek altında daha kalındır ve iki katmandan oluşur. Bu katmanlardan ilki Camper fasyasıdır, bu yağ dokusu içerir, uyluk, perine, skrotum ve penise kadar ilerler, skrotumda tunica dartosun yapısına katılır. İkinci katmanı

Scarpa fasyasıdır, zar şeklinde az miktarda yağ içeren bol miktarda elastik lif içeren katmandır. Bu fasya ligamentum fundiforme penis ve perinede Colles fasyasını oluşturur, sonra fasya lata'ya katılır.

***Fascia profunda (Gallaudet Fasyası):*** Kasların ve anulus inguinalis superficialis'in (kasık kanalının dış halkası) üzerini örten fasyadır. Fasya lata, ligamentum suspensorium ve fasya spermatika externa'yı oluşturur.

***Vagina musculi recti abdominis (Rektus kası kılıfı):*** Musculus rectus abdominus'u (rektus kası) saran, musculus obliquus externus abdominus (karın dış oblik kası), musculus obliquus internus abdominus (karın iç oblik kası), musculus transversus abdominus'un (karın transvers kası) aponevrozlarının oluşturduğu kılıftır. Karın ön duvar arka yüzde bu kılıfın yapısı göbek üstünde ve göbek altında farklılık gösterir. Göbeğin 3-4 parmak altında bu aponevrozlar kasın önüne geçerler ve burada linea arcuata'yı oluşturular, linea arcuata'nın altında aponevrozlar yoktur, bu bögede rektus kası üzerinde sadece fasya transversalis ve periton vardır.

***Fascia transversalis:*** Karın kasları ile parietal periton arasında bulunan fasyadır. İnguinal ligamentin altında fasya iliaca ile birleşerek tractus iliopubicus'u (Thompson bağı) oluşturur. Anulus inguinalis profundus'u (kasık kanalının iç halkası) oluşturur ve buranın iç yanında inguinal kanalın arka duvarında Hesselbach ligamentini meydana getirir (Arifoğlu, 2019).

**Karın Ön Duvar Kasları**

Karın duvarının ön ve yan bölgesinde bulunan kaslar karın içi organların korunmasını sağlamaktadırlar. Gövdeye fleksiyon, ekstensiyon ve rotasyon hareketlerini yaptırırlar. Ayrıca karın içi basıncı arttırarak kusma, öksürme, hapşırma, miksiyon ve defekasyon işlevlerine yardımcı olurlar.

Musculus obliquus externus abdominus (karın dış oblik kası), Musculus obliquus internus abdominus (karın iç oblik kası), Musculus transversus abdominus'un (karın transvers kası) karın ön duvar yan taraftaki kaslar iken, musculus rectus abdominus'u (rektus kası) ve musculus pyramidalis karın ön duvar orta hatta bulunan kaslardır.

***Musculus obliquus externus abdominus (karın dış oblik kası):*** Karın ön duvar yan tarafta bulunan en yüzeyel kastır. Kasın lifleri 5. ile 12. kaburgaların ön yüzünden başlarlar ve linea alba, crista iliaca ve tuberculum pubicum'a tutunurlar. Kas lifleri yukardan aşağı dıştan içeri doğru seyreder. Bu kas orta hatta yaklaşınca aponevroza dönüşür. Nervus iliohypogastricus, nervus ilioinguinalis ve son 6 interkostal sinir bu kası inerve eder. Tek taraflı çalışınca gövdeyi yana, iki taraflı çalışınca gövdeyi öne eğer. Ligamentum inguinale, ligamentum lacunare (Gimernant bağı),

Ligamentum pectineale (Cooper bağı), ligamentum reflexum (Colles bağı), kasık kanalının dış halkasında bulunan crus laterale ve crus mediale, karın dış oblik kasın aponevrozundan meydana gelirler.

***Musculus obliquus internus abdominus (karın iç oblik kası):*** Karın ön duvar yan tarafta bulunan karın iç oblik kası, karın dış oblik kasın hemen altında bulunur. Bu kasın lifleri aşağıdan yukarı, dıştan içeri doğru seyreder. Rektus kasının dış tarafında aponevroz haline dönüşür. Bu kas, inguinal ligamentin dış tarafından ve crista iliaca'dan başlar, linea alba ve 9-12. kaburgalar'a yapışır. Nervus iliohypogastricus, nervus ilioinguinalis ve son 6 interkostal sinir bu kası inerve eder. Tek taraflı çalışınca gövdeyi yana, iki taraflı çalışınca gövdeyi öne eğer. Karın iç oblik kası aponevrozundan tendo conjuctivus (falx inguinalis) ve musculus cremaster gelişir. Tendo conjuctivus, karın iç oblik kası ile karın transvers kasın aponevrozlarnın birleşmesiyle oluşmaktadır. Tendo conjuctivus, crista pubica ile pecten ossis pubis'e yapışmaktadır.

***Musculus transversus abdominus (karın transvers kası):*** Karın ön duvar yan tarafta bulunan bu kas dıştan içe doğru transvers şekilde seyreder. Rektus kasının dış kenarına gelince aponevroz halini alır. Bu kas, inguinal ligamentin dış tarafından, krista iliaka, fasya torakolumbalis ve 7-12. kaburgalar'dan başlar, linea alba ve tendo cojuctivus'a yapışır. Nervus iliohypogastricus, nervus ilioinguinalis ve son 6 interkostal sinir bu kası inerve eder. Karın içi basıncını arttırır. Bu kasın aponevrozu, karın iç oblik kasın aponevrozu ile birleşerek tendo conjuctivus'u oluşturur.

***Musculus rectus abdominus (rektus kası):*** Karın ön duvarında, orta hatta, göbeğin iki yanında seyreden bir kastır. Üzerinde bulunan intersectio tendinea'larla rektus kılıfına yapışmıştır. Kasıldığında yan kenarları boyunca linea semilunaris adı verilen bir hat oluşur. Crista pubica ile symphsis pubica'dan başlar, processus xiphoideus ve 5-7. kostalara yapışır. Nervus iliohypogastricus, nervus ilioinguinalis ve son 6 interkostal sinir bu kası inerve eder. Karın içi basıncını arttırır, gövdeyi öne eğer.

***Musculus pyramidalis:*** Rektus kasının alt kısmında ve rektus kılıfı içinde bulunur. Symphsis pubica'dan başlar, linea alba'ya yapışır. Nervus subcostalis tarafından inerve edilir ve fonksiyonu linea alba'yı germektir (Arifoğlu, 2019).

**Karın Ön Duvar İç Yüzü**

Karın ön duvarındaki parietal periton karın ön duvar iç yüzde bulunan bazı yapılar üzerinden atlarken bazı plica (plika) ve bunlar arasında çukurluklar oluşturmaktadır.

***Plica umbilicalis mediana:*** Mesaneden göbeğe uzanan içinde urachus kalıntısı bulunan, orta hattaki tek plikadır. Bu plikanın yan taraflarında

fossa supravesicalis'ler bulunur.

***Plica umbilicalis medialis:*** Plica umbilicalis mediana'nın hemen dış yanında bulunan içinde arteria umbilicalis'lerin kalıntısını ihtiva eden iki adet plikadır. Bu plikanın hemen dış yanında, bu plika ile plica umbilicalis lateralis arasındaki bölgeye fossa inguinalis medialis denir, bu fossada direkt inguinal hernilerin oluştuğu Hesselbach üçgeni bulunur. Bu üçgen alanın üst kısmında karın iç oblik kası ve karın transvers kasının aponevrozları bulunur, alt kısmında ise sadece fasya transversalis bulunmaktadır. Bu yüzden alt kısmı zayıf kalmakta ve buradan direkt inguinal fıtıklar gelişmektedir.

***Plica umbilicalis lateralis:*** Plica umbilicalis medialis'in dış yanında bulunan içinde arteria ve vena epigastrica inferior'un (alt epigastrik damarlar) bulunduğu iki adet plikadır. Bu plikaların hemen dış yanında fossa inguinalis lateralis'ler bulunur, bu fossalar içinde inguinal kanalın iç halkası yer almaktadır. Bu bölgeden indirekt inguinal fıtıklar gelişmektedir.

**Karın Duvarında Bulunan Geçitler**

Umbilicus (göbek deliği), canalis inguinalis (inguinal kanal), lacuna ve canalis femoralis (femoral kanal) karın ön duvarında bulunan ve karın içini dışarıya bağlayan geçitlerdir. Lacuna, inguinal ligament ile coxa kemiği arasında bulunan açıklıktır. Musculus iliacus üzerinde bulunan fasya iliaka bu açıklığı iki bölüme ayırır. Dış taraftaki açıklığa lacuna musculorum, iç taraftaki açıklığa lacuna vasorum denmektedir. Lacuna musculorum'dan musculus iliopsoas ve nervus femoralis geçer. Lacuna vasorum'dan arteria ve vena femoralis, nervus genitofemoralis'in ramus femoralis'i geçer (Arifoğlu, 2019).

**Fıtıkların Gelişebildiği Karın Ön Duvarındaki Zayıf Noktalar**

***Umbilicus (göbek deliği):*** Göbek fıtığı gelişir

***Linea alba:*** Epigastrik fıtık gelişir

***Anulus femoralis:*** Femoral kanalın iç ağzıdır. Buradan femoral fıtıklar gelişir.

***Fossa inguinalis medialis:*** Hesselbach üçgeni burada bulunur ve buradan direkt inguinal fıtıklar gelişir.

***Fossa inguinalis lateralis:*** Anulus inguinalis profundus (inguinal kanalın iç halkası) burada bulunur ve buradan indirekt inguinal fıtıklar gelişir.

***Linea semilunaris:*** M. rectus abdominis'in dış kenarında bulunur. Buradan Spiegel fıtıklar gelişir (Arifoğlu, 2019).

**Kasık Bölgesi Anatomisi**

Kasık fıtığındaki cerrahi onarımların temel taşını oluşturan, inguinal ve femoral bölgenin cerrahi anatomik yapısı, Fransız cerrah ve anatomist Henri Fruchaud tarafından büyük ölçüde detaylandırılmıştır. Kasık bölgesindeki fıtıklar anatomik olarak Fruchaud tarafından tarif edilen myopectineal orifice'ten (MPO) gelişir (Fruchaud ve ark., 1956).

Kasık bölgesinde çizgili kas liflerinin olmaması, ayrıca inguinal kanaldan spermatik kord'un ve femoral kanaldan femoral damarların geçmesi bu bölgedeki karın duvarında zayıf bir bölge oluşturmaktadır. Fruchaud'un tanımladığı MPO, derin düzlemde zayıf bir alandır, burada sadece fasya transversalis karın içi basıncına direnç göstermektedir (Stoppa ve Van Hee., 1998).

Kasık bölgesindeki anatomik yapıların bilinmesi, bu bölgenin fıtıklarının tanımlamasında ve tedavisinde oldukça önemli rol oynamaktadır. İnguinal ligament, dış oblik karın kasın aponevrozunun spina iliaca anterior superior ile tuberculum pubicum arasında kalınlaşmasıyla oluşur. Ligamentum lacunare (Gimbernant Bağı-lakuner ligament), inguinal ligamentin alt ve iç bölümünden çıkan liflerinin pubis kemiği üzerinde arkaya doğru kıvrılıp ligamentum pectineum'a (Cooper ligamenti) doğru uzanmasıyla oluşmaktadır. Cooper ligamenti, pubis kemiğinin üst kanadının periostu üzerindeki fascia transversalis'in kalınlaşmasıyla, Gimbernant bağından ve tractus iliopubicus'tan gelen liflerle oluşan sağlam bir bağdır. Tractus iliopubicus, arcus iliopectineus'tan pubis kemiğinin üst kanadına uzanan bir bağdır ve bu bağ Cooper bağı ile birleşmektedir.

Karın ön duvarı kasık bölgesindeki, fıtıklarının geliştiği ve cerrahi olarak önem taşıyan üç bölge vardır. Bunlar inguinal kanal, femoral kanal ve Hesselbach üçgenidir. İnguinal kanaldan indirekt, femoral kanaldan femoral ve Hesselbach üçgeninden direkt fıtıklar çıkmaktadır.

Erişkinde inguinal kanal, inguinal ligamentin üst kısmında ona paralel seyreden yaklaşık 4 cm uzunluğunda bir yapıdır. İnguinal kanalın ön duvarını dış oblik karın kasının aponevrozu, arka duvarını fasya transversalis oluşturur. Arka duvarın iç tarafında tendo conjuctivus, dış tarafında Hesselbach ligamenti ve ligamentum reflexum bulunur ve bağlar arka duvarı destekler. İnguinal kanalın en zayıf duvarı arka duvardır. Bu kanalın üst duvarında dış oblik karın kası ve transvers karın kasının lifleri, alt duvarında ingunal ligament ve lakunar ligament yer almıştır. Anulus inguinalis superficialis denen inguinal kanalın üçgen şeklindeki dış halkasını dış oblik karın kasının aponevrozu oluşturmaktadır ve bu yapı tuberculum pubicum'a yakın bulunmaktadır. İnguinal kanalın iç halkasına anulus inguinalis profundus denmektedir. Bu iç halkanın dış

yanında transvers karın kasının lifleri, iç yanında tractus iliopubicus ve arteria ve vena epigastrica inferior yer alır. İnguinal kanaldan erkekte funiculus spermaticus (spermatik kord), kadınlarda ligamentum teres uteri, her iki cinste de nervus ilioinguinalis ve nervus genitofemoralis' in ramus genitalis dalı geçer.

Femoral kanal, lacuna vasorum da bulunan ve yaklaşık 1-1,5 cm uzunluğunda bir yapıdır. Femoral kanal, önde inguinal ligament ve tractus iliopubicus, arkada Cooper ligamenti ve fasya pektineale, dış yanda femoral ven, içte lakunar ligament ve fasya transversalisin pubis kemiğine yapışma noktası ile sınırlandırılmış bir bölgedir. Bu kanalın karın içine bakan kısmına anulus femoralis denmektedir ve anulus femoralis parietal periton ve septum femorale (Cloquet membranı) ile kapatılmıştır. Bu membran üzerinde lenf nodülleri bulunur ve bunlara Cloquet lenf nodülü denir. Normalde bu kanal periton tarafından kapatılmıştır ve açık değildir. Karın içi basıncının artmasıyla iç organlar anulus femoralis'teki peritonu da önüne katarak femoral kanal içine girer ve böylece femoral fıtık oluşur. Femoral fıtıklar ligamentum inguinale'nin altında ve femoral üçgende (Scarpa üçgeni) lokalize olurlar. İnguinal fıtıklar ise inguinal ligamentin üst kısmında lokalize olurlar (Kalaycı, 2002).

Hesselbach üçgeni de kasık bölgesindeki zayıf noktalardan biridir ve buradan direkt fıtıklar çıkar. Hesselbach üçgeninin sınırlarını, iç tarafta rektus kasının dış kenarı, iç tarafta alt epigastrik damarlar, alt tarafta ise inguinal ligament oluşturur.

Bir bölgede fıtık oluştuğunda; o bölgedeki karın duvarında zayıf bir bölge vardır, bu zayıf bölgede organların dışarı çıktığı bir karın duvarında bir delik (defekt) vardır ki bu bölgeye fıtığın boyun kısmı diyoruz, ayrıca dışarı çıkan organların içinde bulunduğu peritondan oluşan fıtık kesesi vardır. Organların geçtiği defekt yani fıtık boynu ve fıtık kesesi bir fıtığın anatomik komponentleridir.

## KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Kasık bölgesi fıtıkları genellikle kasıkta şişlik belirinceye kadar belirti vermezler, ancak kasık fıtığının tipik belirtisi kasıkta şişliktir. Bazen hastalarda kasıkta şişlik yokken kasık bölgesinde ağrı meydana gelir. Bunun çoğunlukla sebebi boyun bölgesi dar olan indirekt inguinal fıtıklardır, organlar dar fıtık boynundan geçerken sıkışırlar ve ağrı oluşur. Boynu geniş olan indirekt fıtıklarda ise ağrı pek görülmez. Boynu geniş fıtıklarda ise kasık bölgesinde huzursuzluk ve basınç hissi olur. Genellikle hastalar ayakta durduklarında, yürüdüklerinde, ıkındıklarında, öksürdüklerinde ve ağır yük kaldırdıklarında kasık bölgesinde ağrı ve şişlik olduğunu ifade ederler (Kalaycı, 2002).

Kasık fıtığı şüphelenilen hastanı muayenesi hem ayakta hem de yatırılarak yapılmalıdır. Öncelikle çıplak gözle şişlik olup olmadığına bakılır. Belirgin bir şişlik yoksa, hekim parmağını skrotum'dan sokarak dış halkaya kadar ilerletir ve hastaya öksürmesi söylenir. Bu sırada parmağa bir çarpma hissi olursa, fıtık tanısı güçlenir. Aynı zamanda bir femoral fıtığı atlamamak için de femoral bölge dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Fıtık şişliği inguinal ligamentin üstünde ise inguinal fıtık, altında ise femoral fıtıktan bahsedilir. Şüpheli vakalarda radyolojik yöntemler (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans) kullanılabilir. Fıtık kesesinin içeriği, hasta yatar pozisyonda iken, karın içine nazik bir şekilde itilebilir. Fıtık kesesi içeriği rahatlıkla içeri itilmiyorsa inkarserasyon, strangülasyon ya da fıtık kesesinin bir kısmını iç organların oluşturduğu kayma fıtığı vardır (Towsend ve ark., 2010).

## KASIK FITIKLARINDA AYIRICI TANI

Hidrosel, inguinal adenit, varikosel, ektopik testis, lipom, hematom, psoas absesi, femoral adenit, lenfoma, metastatik tümörler, epididimit, testis torsiyonu, femoral arter anevrizması ya da psödoanevrizması, sebase kist ve inguinal apokrin bezlerin hidroadeniti kasık fıtıkları ile karışabilir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneyle bunların ayırıcı tanısına gidilebilir. Şüpheli vakalarda radyolojik tetkikler teşhiste kullanılabilir (Towsend ve ark., 2010).

## KASIK FITIKLARININ KOMPLİKASYONLARI

Kasık fıtıkları tedavi edilmediklerinde birtakım komplikasyonlara yol açmaktadırlar. Fıtık kesesi içeriğinin karın içine itilememesi, sıkışması durumuna inkarserasyon denmektedir. İnkarserasyon bulunan vakalarda tedavi cerrahidir, fakat aciliyeti yoktur, bu vakalarda fıtık içeriği nazik bir şekilde karın içine redükte edilerek hasta elektif şartlarda ameliyat edilebilir. Kese içinde bulunan omentum, ince barsaklar ve kalın barsaklar, kese boynunun darlığı nedeniyle kese içinde sıkışabilir ve içeri itilemeyebilirler, bu yüzden organların arteryel ve venöz kan akımları bozulursa strangülasyon meydana gelir. Strangülasyon sonucu organlarda nekroz ve perforasyon oluşabilir. Strangülasyon varlığında nekroz ve perforasyon gibi hayatı tehdit edici sebepler olduğunda hastaya acil olarak cerrahi girişim yapılmalıdır. Fıtık kesesi içinde sıkışan organların lümenlerinde tıkanıklık olursa, hastalarda mekanik barsak tıkanıklığı meydana gelebilir, böyle vakalarda başlangıçta barsak kan akımında bozukluk olmayabilir, bu hastalarda, kasık bölgesinde karın içine gitmeyen şişlik, gaz ve dışkı çıkarmada zorluk vardır. İndirekt inguinal ve femoral fıtıklarda fıtık boynu genellikle dar olduğu için strangülasyon daha sık görülmektedir. Direkt inguinal fıtıklarda ise fıtık boynu dar olmadığı için strangülasyon daha az görülür.

Literatüre geçmiş nadir görülen bazı özel inguinal fıtık tipleri bulunmaktadır. Fıtık kesesinde sadece ince barsağın antimezenterik bölgesi sıkışıp, barsak duvarında gangren oluşuyorsa, bu özel fıtık tipine Richter fıtığı denir. Bu fıtıkta tam barsak tıkanıklığı görülmez, fakat barsak duvarında nekroz vardır. Littre fıtığında ise fıtık kesesi içinde Meckel divertikülü bulunur ve divertikül burada sıkışarak gangrene olur. İnce barsaklar ''W'' şeklinde fıtık kesesi içinde sıkışırsa, bu fıtık tipine de Maydl fıtığı denir. Maydl fıtığının tanısı zordur ve bu tip fıtıkta barsak duvarı nekrozu fıtık kesesi içinde olmaz, karın içindeki barsak bölümünde oluşur (Kalaycı, 2002).

## KASIK FITIKLARINDA TEDAVİ

Kasıktaki fıtıklar teşhis edildiklerinde hastaya öncelikle cerrahi onarım önerilir ve hasta kabul ederse hemen elektif şartlarda hastaya cerrahi tedavi uygulanır. Elektif fıtık cerrahisinde amaç fıtıkta oluşabilecek inkarserasyon, mekanik barsak tıkanması ve strangülasyon gibi komplikasyonları önlemektir. Elektif fıtık cerrahisinde hastanın karın içi basıncını arttırabilecek hastalıklar, fıtık ameliyatı öncesinde tedavi edilmelidir. İnkarsere fıtıklarda hasta sırt üstü yatırılarak, yumuşak hareketlerle, kitle karın içine itilir (redüksiyon). Kese içeriği karın içine redükte edildikten sonra, hasta yirmi dört saat gözlem altında tutulmalıdır. Redükte edilmeyen vakalarda acil cerrahi girişim uygulanmalıdır (Kalaycı, 2002).

### Nonoperatif Tedavi

Kasık fıtıkları doğal seyri nedeniyle büyümektedir ve bunlarda inkarserasyon ve strangulasyon riski olduğundan, kasık fıtığı tanısı konulduğunda cerrahlar tarafında hemen cerrahi tedavi önerilir. Fakat kısa yaşam beklentisi olan, minimal şikayeti olan veya ciddi ek hastalığı olan hastalarda ameliyatsız tedavi uygulanılır. Yüksek strangulasyon insidansı nedeniyle femoral fıtıklarda nonoperatif tedavi önerilmemektedir. Nonoperatif tedavide kasık bağları kullanılır ve bunlar fıtıklarda semptomatik rahatlama sağlayabilir. Fakat fıtık bağının kullanılmasıyla testiküler atrofi, femoral sinir nöriti ve inkarserasyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca bası nedeniyle fıtık kesesi ile kese içindeki organlar arasında yapışıklıklar oluşturarak, daha sonra yapılacak cerrahi onarımlarda teknik zorluklara neden olabilir (Towsend ve ark., 2010).

### Cerrahi Tedavi

Kasık fıtıklarının cerrahi tedavisinde, fıtık kesesi ve karın duvarındaki defektin tedavisi yapılır. Çocuk fıtıklarında fıtık kesesi inguinal kanalın iç halkasına kadar serbestleştirilir, burada kese bağlanıp kesilip çıkarılır ve

bu şekilde bırakılır. Çocuklarda karın duvarı takviyesi yapılmaz.

Erişkin hastalarda inguinal ligamante paralel yada transvers cilt insizyonu yapılarak katmanlar geçilir. Dış oblik karın kasının aponevrozu inguinal kanalın dış ağzından itibaren açılır, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirler bulunur zarar verilmeden korunmaya alınır. Spermatik kord bulunup serbestleştirilir ve fıtık kesesi araştırılıp bulunur, fıtık kesesi açılıp fazlalıkları eksize edilir ve kese inguinal kanalın iç halkası hizasında bağlanır. Bu arada femoral ve direkt fıtık varlığı araştırılır. Bazı cerrahlar fıtık kesesini çıkarırken bazıları da fıtık kesesini içeri redükte ettikten sonra iç halkayı dikişlerle daraltırlar. İndirekt kasık fıtıklarının bir şekli de sliding fıtık denilen kayma fıtığıdır. Bu fıtıklarda fıtık kesesinin bir duvarını iç organlar oluşturur. Bu fıtıklarda organlar özenle karın içine itilir ve bu bölgedeki katmanlar kapatılır.

Direkt fıtıklar çoğunlukla edinseldir ve ileri yaşlarda görülürler. Direkt fıtıklarda Hesselbach üçgeni bütünüyle ileri doğru itilmiştir ve bu fıtıklarda belirgin bir keseleşme yoktur. Öne doğru şişmiş zayıf bölge karın içine itilir ve bu bölgede fasya transversalis dikişlerle kapatıldıktan sonra bu bölgeye sentetik yama konur. Direkt fıtık tamirlerinde de indirekt fıtık araştırılması yapılmalıdır.

Eduardo Bassini'nin başlattığı ''inguinal kanalın arka duvarının (fasya transversalis) sağlamlaştırılması'' ilkesi günümüzde de değişikliğe uğramamıştır. Kasık fıtıklarındaki defektin onarımnda iki yöntem kullanılmaktadır. Birincisi onarım için hastanın dokuları kullanılır, ikincisinde ise onarım için sentetik yama kullanılır.

**Bassini Yöntemi**

Bir dönem sık kullanılmış olan bir yöntemdir. Fıtık kesesi ortadan kaldırıldıktan sonra tuberculum pubicum'dan inguinal kanalın iç halkasına kadar aralıklı dikişler konur. Burada inguinal ligament ile tendo conjuctivus karşılıklı getirilerek birbirine dikilir ve batın duvarındaki defekt bölgesi kapatılır. Bu onarın tipinde % 2.9 ile % 25 arasında nüks meydana geldiği bildirilmiştir. Doku gerginliğine sebebiyet verdiği için bu tekniğin kullanımı azalmıştır, günümüzde daha çok gerilimsiz yama kullanılan anterior veya laparoskopik yöntemler kullanılmaktadır.

**Shoudice Yöntemi**

Bu yöntemde Bassini onarımına benzerdir. Bu yöntemde defektin olduğu inguinal kanalın arka duvarında dört tabakalı bir onarım yapılmaktadır. Shouldice onarımının, iki veya üç tabakalı onarımın yapıldığı modifikasyonları da kullanılmaktadır. Bu teknikte nüks oranı % 2'nin altında bulunmaktadır.

**Marcy Yöntemi**

Bu yöntem genç erişkinlerde iç halkaya yakın fasya transversalis'teki sınırlı defekt varlığında kullanılmaktadır. Burada iç halkayı daraltacak şekilde kısmi fasya transversalis onarımı yapılır.

**Mc Vay Yöntemi**

Cooper ligamenti ile tendo conjuctivus arasına dikişler konarak bu iki yapı birbirine yaklaştırılarak karın duvarındaki defekt kapatılmaya çalışılır. Bu yöntemde yaklaştırma esnasında femoral damarlarda yaralanma riski vardır, ayrıca onarım bölgesinde gerginlik daha fazla olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, bu yöntemin inguinal fıtıklarda kullanımı azalmıştır. Fakat femoral fıtıklarda sık kullanılmaktadır. Mc Vay onarımında % 1.5 ile % 15 arasında nüks vakaya rastlanmaktadır (Kalaycı, 2002).

**Femoral Fıtıklarda Onarım**

Sıklıkla inguinal ligamentin altından insizyon yapılarak fıtık kesesine ulaşılır, fıtık kesesi bağlanıp çıkarılır. Onarım için inguinal ligament ve tractus iliopubicus, Cooper ligamenti ve fasya pectineum'a dikilir ve böylece femoral kanal kapatılmış olur. Bu arada bu bölgedeki defekti kapatmak için sentetik yamalar da kullanılabilir. Açık yöntem dışında, laparoskopik preperitoneal yöntemle de sentetik yama kullanılarak tedavisi yapılabilir (Towsend ve ark., 2010).

**Sentetik Yama İle Onarım**

Bu yöntemde dokulara en uygun zararsız sentetik yapıdaki yamalar kullanılmaktadır. Polyester, polipropilen ve politetrafluretilen yapısındaki sentetik yamalar kullanılmaktadır. Yamaların kullanıldığı birçok yöntem, fıtık cerrahisinde geliştirilmiştir. Lichtenstein onarımı, tıkaç yama onarımı, Stoppa onarımı ve laparoskopik onarımda bu sentetik yamalar kullanılır

**Lichtenstein Yöntemi**

Bu yönteme gerilimsiz hernioplasti de denmektedir. Fıtık kesesi redükte edildikten ya da çıkarıldıktan sonra fasya transversalisteki defekti kapatacak şekilde 6x10 ile 8x15 cm arasında değişen boyuttaki polipropilen yama kullanılır. Yama tuberculum pubicum'dan başlayarak inguinal ligamente, diğer taraftan rektus kası kılıfına ve karın iç oblik kasına dikilir. Kordonun geçtiği yerde bir yarık açılır ve bu açıklık kordonu saracak şekilde kapatılır. Bu yöntemde % 0 ile % 2 arasında nüks görülür. Kadınların indirekt fıtıklarında bu yöntem önerilmez, kesenin çıkarılmasından sonra inguinal kanalın iç halkasının kapatılması yeterlidir.

**Tıkaçlı Yama Yöntemi**

İndirekt ve direkt fıtık keseleri karın içine redükte edildikten sonra şemsiye şeklinde hazırlanan polipropilen tıkaç defekt bölgesine yerleştirilir ve birkaç dikişle etrafa tutturulur. Lichtenstein yöntemine benzer bir sentetik yama bu tıkacın üstüne yerleştirilir. Üstteki yamaya dikiş konmaz, sadece kordonun geçmesi için oluşturulan aralık kapatılır. Nüks oranı Lichtenstein yöntemine benzerdir.

**Stoppa Yöntemi**

İki taraflı ve karışık fıtıklarda kullanılan preperitoneal yöntemdir. Karın duvarındaki defektin arkasına yama yerleştirilir. Preperitoneal bölgeye ulaşıldığında defektin büyüklüğüne göre sentetik yama hazırlanır ve preperitoneal alana yerleştirilir. Yama üst tarafta karın duvarına dikişlerle tutturulur, yamanın diğer kısımları kendiliğinden karın duvarına yapışır. Özellikle büyük femoral fıtıklarda tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemin nüks oranı % 0 ile % 7 arasındadır (Kalaycı, 2002).

**Laparoskopik Onarım**

Laparoskopik kolesistektomiden sonra fıtık cerrahisinde de laparoskopinin kullanılması gündeme gelmiştir. Günümüzde fıtık cerrahisinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Laparoskopik fıtık cerrahisi üç şekilde uygulanır. Birincisi periton içinden yama uygulamak, ikincisi karın içinden periton önüne yama uygulanması, üçüncüsü ise periton boşluğuna girmeden periton önüne yama uygulamak şeklindedir. Preperitoneal yaklaşım esas olarak gerilimsiz yama onarımının diğer bir şeklidir. Preperitoneal yaklaşımda, daha hızlı iyileşme sağlandığı, daha az ağrıya sebep olunduğu, anatominin daha iyi görüldüğü, kasık defektlerinin hepsinin görülebildiği ve infeksiyonların daha az olduğu vurgulanmaktadır. Bu yaklaşımdaki maliyet yüksekliği, bu yöntemin bir dezavantajıdır. Çift taraflı veya nüks fıtıklarda, laparoskopik yöntemin daha avantajlı olduğu kabul edilmektedir. Bu yöntemde komplikasyon oranı % 10'nun altında, nüks oranı ise % 0 ile % 3 arasındadır. Laparoskopik fıtık onarımlarında genellikle genel anestezi uygulanmaktadır, laparoskopik olmayan yöntemlerde ise genel anestezi uygulanabileceği gibi lokal, spinal anestezi de uygulanabilir.

***Periton içi yama uygulaması:*** Karın içine laparoskopik yöntemle girilir. Sentetik yama, iç halkayı da kapatacak şekilde periton üzerine dikişlerle tutturulur ve karın defekti kapatılmış olur. Bu yöntemde karın içi organlar yamaya yapıştıkları için, hastalarda mekanik barsak tıkanmaları gelişmiştir. Bu yüzden günümüzdeki yayınlarda bu yöntemden hiç bahsedilmemektedir.

***Karın içinden periton önüne yama uygulanması (Trans abdominal preperitoneal-TAPP)*:**Bu yöntemde klasik trokarlarla karın içine girilerek, kasık bölgesindeki periton açılır ve bu bölgede bulunan defekt bölgesini kapatacak şekilde yama karın transvers kasına ve Cooper ligamentine stapler ile tutturulur, sonrasında açılmış bu bölgede periton karşılıklı getirilerek dikişlerle kapatılır. İlk başlarda popüler olan bu yöntem günümüzde yerini total ekstraperitoneal (TEP) yöntemine bırakmıştır.

***Tümüyle periton dışı yama uygulanması (total ekstraperitoneal –TEP):*** Göbek altından yapılan kesi ile rektus kası kılıfına ulaşılır, kılıf açılır ve rektus kasının altında künt disseksiyonla ya da balonla pubis kemiğine kadar alan açılır, trokarla bu bölgeye girilir ve hava verilerek laparoskop sokulur. Bu bölgede bulunan tractus iliopubicus, Cooper ligamenti, arteria ve vena iliaca externa, nervus genitofemoralis ortaya çıkarılmalıdır. İndirekt ya da direkt fıtıktaki fıtık içerikleri fıtık kesesinden çıkarılıp karın içine redükte edilir. İndirekt fıtıklarda kord dikkatli bir şekilde fıtık içeriğinden ayrılmalıdır. Tüm herni içerikleri düşürüldükten sonra10x15 cm lik polipropilen yama içeri sokulup direkt, indirekt ve femoral fıtık alanlarını kapatacak şekilde yayılmalıdır. Yama tuberculum pubicum dan vena iliaca externaya kadar Cooper ligamentine, rektus kasına, karın transvers kasının aponevrozuna ve dış tarafta da tractus iliopubicus'a tacker stapler ile tutturulmalıdır. Yama spermatik kordun altında yer almalıdır. Vena iliaca externa ötesine staplerle tespit yapılmamalıdır, eğer konursa nervus genitofemoralisin genital dalında ve nervus cutaneus femoris lateralis'te zedelenme oluşabilir. Ayrıca burada iç tarafta ductus deferens, dış tarafta spermatik damarların sınırladığı, içinde arteria ve vena iliaca externa ve nervus femoralisin bulunduğu ölüm üçgeni (triangle of doom) denen alan bulunur, bu alanda da stapler kullanılmamalıdır (Towsend ve ark., 2010).

Corona mortis (ölüm tacı), pubis kemiğinin üst parçasının arka yüzünde rastlanılan anatomik bir varyasyondur. Fıtık ameliyatlarında % 46 oranında saptanmıştır. Bu oluşumun yaralanması, ölümcül kanamalara yol açtığı için, bu yapıya ölüm tacı ismi verilmiştir. Corona mortis, arteria veya vena obturatoria'nın ramus pubicus'u ile arteria veya vena epigastrica inferior'un ramus pubicus'u arasında oluşan damarsal bir anastomozdur. Bu anastomoz venöz ya da hem venöz hem de arteryal olabilir. Venöz yapıdaki corona mortis'e arteryal olandan daha fazla rastlanmaktadır (Noussios ve ark., 2020).

## KASIK FITIĞI AMELİYATLARININ KOMPLİKASYONLARI

Kasık fıtığı ameliyatlarından sonra, kasık fıtığının nüks etmesi, kasık bölgesinde kronik ağrı, yara infeksiyonu, damar ve sinir yaralanmaları, iç organ yaralanmaları (mesane, barsak), spermatik kord ve testis

yaralanmaları, yara bölgesinde hematom ve seroma ve mekanik barsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar görülebilir.

Kasık fıtıklarında nüks oranı, cerrahın tecrübesine ve kullanılan ameliyat tekniğine göre değişiklik gösterir. Ameliyat sonrası kronik kasık ağrılarının sebepleri arasında yaradaki skar dokusu, ameliyat sırasında bölgedeki sinirlerin zarar görmesi ve kullanılan sentetik yamaların etkileri bulunmaktadır. İnguinal fıtıklarda, ameliyat sonrası infeksiyonlar yüzeyeldir ve vakaların % 5.4'ünde görülürler (Zhuo ve ark., 2016).

Açık ve laparoskopik ameliyatlarda damar ve sinir yaralanmaları meydana gelebilir, bunların önlenmesi için anatomiye hakim olmak gerekirken aynı zamanda titiz ve dikkatli bir cerrahi uygulanmalıdır. Özellikle laparoskopik yöntemlerde oluşan büyük damar yaralanmalarında laparotomi yapılıp damarı onarılması gerekir. Hem klasik hem de laparoskopik fıtık cerrahisinde iç organ yaralanmaları gelişebilmektedir. Spermatik kordda ve testiste de yaralanmalar oluşabilmektedir, kordonun çok sıkıştırılması sonucunda testis ve skrotumda ödem ve şişme meydana gelebilmekte, hatta bu olay testis atrofisine kadar gidebilmektedir.

Yara yerinde hematom kasık fıtık cerrahisinde sık rastlanılan bir komplikasyondur. Seromalar ise sıklıkla sentetik yamalara karşı gelişen, yara bölgesindeki serum birikmesidir. Mekanik barsak tıkanmaları genellikle laparoskopik fıtık onarımlarından sonra görülürler. Özelikle TAPP yönteminde barsaklar, trokar giriş yerlerine ve peritonun açılmış bölgelerine gidip yapışarak mekanik barsak tıkanmalarına sebebiyet verebilirler.

## KAYNAKLAR


Arifoğlu, Y. (2019). *Her yönüyle anatomi- Sindirim Sistemi Anatomisi.* (2. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.

Burcharth, J., Pedersen, M., Bisgaard, T., Pedersen, C., Rosenberg, J. (2013). Nationwide Prevalence of Groin Hernia Repair. *Plos One,* 8(1), e54367. doi: 10.1371.

Dalenbäck, J., Hjortborg, M., Rimbäck, G. (2016). Inguinal hernia in adults. *Lakartidningen. 1,113.Duey.*

Erdman, S. (1923). Inguinal hernia in the male: late results in 978 traced cases. *Ann Surg, 77*(2)*,* 171-89. doi: 10.1097/00000658-192302000-00004.

Fruchaud, H., Leca, A., Breger, PR. (1956). Anatomie chirurgicale des Hernies de I'aine. *Paris, Doin.*

Hachisuka, T. (2003). Femoral hernia repair. *Surg Clin North Am*. 83:1189-205.

Jenkins, J. T., O'Dwyer, P. J. (2008). Inguinal hernias. *BMJ.* 336:269-72.

Kalaycı, G. (2002). İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları-Genel Cerrahi. Rıdvan Seven (Ed.) *Karın Duvarı Fıtıkları.* (s.681-698). İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Karataş T, Özbag D, Kanlioz M. (2020). Retrospective analysis of inguinofemoral hernias. *Medicine Science, 9*(1), 86-9. doi: 10.5455/medscience.2019.08.9142).

laparoscopyhospital.com. (2021). History of Hernia. https://www.laparoscopyhospital.com/textbookoflaparoscopichernia.pdf Erişim Tarihi: 09.12.2021

Natarajan, B., Burjonrappa, S. C., Cemaj, S.,et al.(*2012). Shackelford surgery of the alimentary tract.* Yeo CJ, Matthews JB, Mac Fadden DW, et al. *Basic features of groin hernia and its repair*. (Pages 556 – 5829). *( 7th edition). Phildelphia: Elsevier.*

Noussios, G., Galanis, N., Chatzis, I., Konstantinidis, S., Filo, E., Karavasilis, G., Katsourakis, A. (2020). The Anatomical Characteristics of Corona Mortis: A Systematic Review of the Literature and Its Clinical Importance in Hernia Repair. *J Clin Med Res. 12*(2): 108–114. doi: 10.14740/jocmr4062

Ramanan, B., Maloley, B. J., Fitzgibbons, R. J.( 2014). Inguinal Hernia: Follow or Repair? *Advances in Surgery.* 48,1-11. doi: 10.1016/j.yasu.2014.05.017.

Read, R. C. (1998). Metabolic factors contributing to herniation: a review. *Hernia* 2(2),51-5).

Rutkow, I.M. (1998). A selective history of groin hernia surgery in the early 19. century:The anatomic atlases of Astley Cooper, Franz Hesselbach, Anto-

nio Scarpa, and Jules-Germain Cloquet. *Surg Clin North Am*. 78(6), 921-40.

Sanjay. P., Woodward, A. (2007). Single strenuous event: Does it predispose to inguinal herniation? Hernia 11, 493–496

Stoppa, R., Van Hee, R. (1998). Surgical Anatomy of the Groin Region. *Acta Chirurgica Belgica.* 98(3), 124-126. doi: 10.1080/00015458.1998.12098396

Towsend, C. M., Evers, B. M., Beauchamp, R. D., Mattox, K. L. (2010) Sabiston Textbook of Surgery-Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli. Çeviri Ed: Ali Naki Ulusoy. *Herniler*. (s.1199-218). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Van Veenendaal, N., Simons, M. P., Bonjer, H. J. (2018). Summary for patients: International guidelines for groin hernia management. Hernia, 22(1), 167–168. doi: 10.1007/s10029-018-1729-9.

Van Wessem, K. J. P., Simons, M. P., Plaisier, P. W., Lange, J. F. (2003). The etiology of indirect inguinal hernias: congenital and/or acquired? *Hernia,* 7(2), 76-9. doi: 10.1007/s10029-002-0108-7

Zhuo, Y., Zhang, Q., Tang, D., Cai, D. (2016). The effectiveness of i.v. cefuroxime prophylaxis of surgical site infection after elective inguinal hernia repair with mesh: A retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 72(9),1033-9.

# Bölüm 15

## KONVANSİYONEL VE GÜNCEL ENDODONTİK TEDAVİDE ÇAĞDAŞ REHBER YOL OLUŞTURMA SİSTEMLERİ

*Cihan KÜDEN*[1]

1 Cihan Küden, Öğretim Görevlisi Doktor, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2663-9828

Kök kanal sisteminin hazırlanması, kök kanal tedavisinde en önemli aşamalardan biri olarak kabul edilmektedir (Michael Hülsmann, Peters, & Dummer, 2005). Enfekte kök dentin ile birlikte kök kanal sisteminden hayati ve nekrotik dokuların çıkarılmasını ve yeniden tedavi durumlarında metalik ve metalik olmayan engellerin kaldırılmasını içerir. İrriganlar ve ilaçlarla dezenfeksiyonu kolaylaştırmak için kanal boşluğunu hazırlamayı amaçlar. Bu nedenle kanal hazırlığı enfeksiyonu ortadan kaldıran temel aşamadır. Yeniden enfeksiyonun önlenmesi, daha sonra sıvı geçirmez bir kök kanal dolgusu ve bir koronal restorasyon sağlanmasıyla sağlanır.

Edward Maynard, ilk endodontik el aletlerinin geliştirilmesiyle tanınır. Yuvarlak bir teli çentikleyerek (başlangıçta saat yayları ve daha sonra piyano telleri) pulpa dokusunu çıkarmak için küçük aletler üretmiştir (Bellizzi & Cruse, 1980; Grossman, 1976). 1852'de Arthur, kök kanal genişletmesi için küçük ince aletler kullanmıştır (Bellizzi & Cruse, 1980; Grossman, 1987). 19. yüzyılın ortalarındaki ders kitaplarında, kök kanallarının şiş benzeri tel ile genişletilmesi tavsiye edilir. Bu kanalları oluşturmanın en iyi yöntemi, keskin bir noktaya kadar sivrilen üç veya dört kenarlı şiş benzeri bir tel olarak gösterilmiştir. Bu alet, kanalı genişletmek ve ona düzenli bir şekil vermek için kullanılmıştır (M Hülsmann, 1996). 1885'te Gates Glidden frezleri ve 1915'te K tipi eğe tanıtıldı. Aletlerin standardizasyonu 1929'da Trebitsch ve yine 1958'de Ingle tarafından önerilmiş olmasına rağmen, endodontik aletler için ISO spesifikasyonları 1974'ten önce yayınlanmamıştır (M Hülsmann, 1996).

Döner cihazların kullanımına ilişkin ilk açıklama Oltramare (Michael Hülsmann et al., 2005; Oltramare, 1892) tarafından yapılmış görünmektedir. Bir dental el aletine takılabilen dikdörtgen kesitli ince iğnelerin kullanımını bildirmiştir. Bu iğneler kök kanalına apikal foramenlere pasif olarak yerleştirildi ve ardından rotasyon başlatılmıştır. Genellikle pulpa dokusunun kök kanalından hemen çıkarılabildiği iddia edilmiştir ve alet kırıklarını önlemek için kavisli kök kanallarında sadece ince iğnelerin kullanılmasını savunulmuştur. 1889'da William H. Rollins, otomatik kök kanal hazırlığı için ilk endodontik el aletini geliştirmiştir. 360° dönebilen bir dental el aletine monte edilen özel olarak tasarlanmış iğneler kullanmış olup, alet kırılmalarını önlemek için dönüş hızı 100 rpm ile sınırlandırılmıştır (Milas, 1987).

1928'de Cursor eğeleme anguldurvası, Avusturyalı W&H şirketi (Bürmoos, Avusturya) tarafından geliştirildi. Bu anguldurva, eğenin hem dönme ve hem de dikey yöndeki hareketini sağlamaktaydı. 1958'de Racer-el aletinin (W&H) ve 1964'te Giromatic'in (MicroMega, Besançon, Fransa) pazarlanmasıyla farklı hareketler yapabilen otomatize endodontik el aletleri Avrupa'da popüler hale gelmiştir (M Hülsmann, 1996). Racer el aleti dikey bir hareketle, Giromatic ise karşılıklı 90° dönüşle çalıştı. Kombine

dikey ve 90° dönme hareketine sahip Endolift (Kerr, Karlsruhe, Almanya) gibi diğer endodontik el aletleri ve benzer cihazlar, geleneksel endodontik el aletlerinin bu döneminde pazarlandı (Michael Hülsmann, 2000). Ancak tüm bu cihazlar tümü paslanmaz çelikten yapılmış enstrümanların sınırlı dönüşü ve/veya sert yukarı ve aşağı hareketi ile çalıştı.

İlk olarak Walia, Brantley, & Gerstein (1988) tarafından el aletleri olarak tanımlanan nikel-titanyumdan (NiTi) yapılan enstrumanların kanal hazırlığı üzerinde büyük etkisi olmuştur. Rollins tarafından 100 yıldan daha uzun bir süre önce açıklanan yöntemleri ve mekanik ilkeleri kullanılarak NiTi döner aletleri tanıtıldı. El aletleri kullanılmaya devam ederken, NiTi döner aletler ve gelişmiş hazırlama teknikleri, geleneksel alet ve cihazların bazı önemli dezavantajlarından kaçınma potansiyeline sahip kök kanal şekillendirmesi için yeni bakış açıları sunmuştur.

NiTi eğelerinin artan dayanıklılığı, şekillendirme sistemlerindeki enstruman sayısını azaltmıştır; ancak yeterli bir şekillendirme ve enfekte materyalin eliminasyonunu sağlamak için enstrumanların konikliği artırılmıştır (Alsilani, Jadu, Bogari, Jan, & Alhazzazi, 2016; Burklein, Hinschitza, Dammaschke, & Schafer, 2012). Böylece özellikle dar ve kavisli kök kanallarında bir başlangıç rehber yol oluşturulması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

## 1. Endodontide Güncel Kök Kanal Şekillendirmesi

Metalurjide son yıllarda yaşanan gelişmeler, yenilikçi tasarımların yanı sıra farklı kinematikler üzerinde çalışan birçok yeni dosya sistemini mümkün kılmıştır. Teknolojik gelişmelere rağmen bugüne kadar kullanılan tüm hazırlama yöntemleri ve eğe sistemlerinin çeşitli düzeylerde dentin ekstrüzyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Kherlakian et al., 2016). Daha önceki çalışmalarda nikel-titanyum (NiTi) tek eğe sistemleri, kök kanal preparasyonunda kullanılan rotasyonel ve resiprokal hareket ile çalışan el eğeleri kullanılarak yapılan preparasyona göre preparasyon sırasında debris ekstrüzyonu kök kanal transportasyonu gibi prosedürel hatalara daha az miktarda neden olduğu bildirilmiştir (Boijink, Costa, Hoppe, Kopper, & Grecca, 2018; Talebzadeh et al., 2016).

### 1.1 Mekanik Kök Kanal Şekillendirmesinin Amaçları

Kök kanal sisteminin mekanik enstrümantasyonu, irrigasyon maddelerinin ve antibakteriyel ilaçların bakterileri daha etkili bir şekilde yok etmesine ve bakteriyel yan ürünleri ortadan kaldırmasına izin veren alanı oluşturduğundan, kök kanal hazırlığının önemli bir aşamasıdır. Bununla birlikte, endodontik tedavideki en zor görevlerden biri olmaya devam etmektedir. Literatürde tedavinin bu aşaması için enstrümantasyon, hazırlama, büyütme ve şekillendirme gibi çeşitli terimler kullanılmıştır. Kök

kanal hazırlığının ana hedefleri, periradiküler hastalığın önlenmesi ve hastalığın halihazırda mevcut olduğu durumlarda iyileşmenin desteklenmesidir:

• Ana kök kanallarından vital ve nekrotik dokunun çıkarılması.

• İrrigasyon ve antibakteriyel ajanların etki edebilmesi için yeterli alan yaratılması.

• Apikal kanal anatomisinin bütünlüğünün ve konumunun korunması.

• Kanal sistemine ve kök yapısına iyatrojenik hasarın önlenmesi.

• Kök kanal dolgu aşamasının kolaylaştırılması.

• Periradiküler dokularda daha fazla tahriş ve enfeksiyondan kaçınma.

• Dişin uzun süreli işlevine izin vermek için sağlam kök dentininin korunması.

2. Endodontik Rehber Yol Oluşturma

Kök kanalından apekse kadar olan düz yuvarlak bir boşluk olarak tanımlanan endodontik rehber yol terimi, kök kanallarının güvenli bir şekilde şekillendirilmesi için oldukça önemlidir (Şekil 1). Endodontik rehber yol oluşturma, kök kanal ağzı açıklığından fizyolojik apekse uzanan düz yuvarlak bir tünel olarak tanımlanmıştır (Berutti, Negro, Lendini, & Pasqualini, 2004; Paleker & van der Vyver, 2016). Kanal ağzından fizyolojik apekse uzanan rehber yolu, ilk döner aletin açmış olduğu yolu takip edebilmesine izin vererek NiTi enstrumanlarla ileri şekillendirmeye olanak tanır (Patino, Biedma, Liebana, Cantatore, & Bahillo, 2005). Başarılı bir rehber yol oluşturma torsiyonal stresi azaltır, şekillendirme enstrumanının ömrünü uzatır, basamak oluşumu, perforasyon veya kanal transportasyonu gibi prosedüre bağlı hataları azaltır (Berutti et al., 2004; Cassim & van der Vyver, 2013; Michael Hülsmann et al., 2005).

**Şekil 1.** *Endodontik rehber yolu oluşturma (Korzen, 2016)*

Endodontik rehber yol oluşturma, eğimlendirilmiş paslanmaz çelik K-tipi eğelerle veya NiTi rehber yol oluşturma eğeleri ile gerçekleştirilebilir. Paslanmaz çelik K-tipi eğeler; gelişmiş dokunma hissi, anatomik kurvatürlerin değerlendirebilme, eğe kırık riskinde azalma, kanal tıkanıklarının aşılabilmesi ve düşük maliyet gibi avantajlara sahiptir (Berutti et al., 2004; Cassim & van der Vyver, 2013; Jerome & Hanlon Jr, 2003). El eğeleri ile rehber yol oluşturmanın dezavantajları arasında; hekim ve el yorgunluğu, artan genişletme süresi, daha büyük eğelerin kullanımında kanaldan sapma riskinin artması ve orjinal kanal anatomisinin değişimi ve apikalden çıkan debris miktarında artma gösterilmektedir (Gergi, Rjeily, Sader, & Naaman, 2010). Bu nedenle, son araştırmalar, güvenli ve öngörülebilir bir rehber yol elde etmek için nikel-titanyum (NiTi) döner aletlere odaklanmıştır. NiTi aletleri ile döner rehber yol bulma, ilk olarak bir rehber yol oluşturma ve manuel ön genişletme ihtiyacını ortadan kaldırmak amacıyla tanıtıldı. PathFile (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ve G-File (Micro-Mega, Besanc, Cedex, Fransa), geleneksel NiTi'den üretilen ilk endodontik döner rehber yol bulma aletleri arasında gösterilmektedir (Kırıcı, Çolak Topçu, & Karataş, 2017). Yapılan çalışmalarda, rehber yol oluşturulurken paslanmaz çelik K tipi eğelerin veya döner NiTi aletlerin kullanılması tavsiye edildi (Cangul Keskin, Sarıyılmaz, & Demiral, 2018; Mollashahi, Saberi, Havaei, & Sabeti, 2017; Talebzadeh et al., 2016).

## 2.1. Endodontik Rehber Yolu Oluşturan Manuel Sistemler

K tipi eğeler, C-Pilot eğeler (VDW, Münih, Almanya), C+ eğeler (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), Pathfinder SS (SybronEndo, Glendora, CA, ABD), Pathfinders CS (SybronEndo, Glendora, CA, ABD), Senseus Profinders (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), Hi-5 file (Miltex, York, PA, ABD), K finders (Sendoline, Sjodings, İsveç), S finders (Sendoline, Sjodings, İsveç), D finders (Mani,Tochigi-ken, Japonya) rehber yol oluşturmada el ile kullanılan eğelerdir (Şekil 2). K tipi eğeler; rehber yol oluşturmada ilk kullanılan eğeler olup, günümüzde manuel eğeler arasında en çok tercih edilen eğedir.

**Şekil 2.** *Rehber yol oluşturmada kullanılan farklı firmaların kök kanal eğeleri; sırasıyla K-file, Pathfinder, VDW C-Pilot file (Sebastian Bürklein & Schäfer, 2013)*

## 2.2. Endodontik Rehber Yol Oluşturan Tam Rotasyon Yapan Döner Sistemler

PathFiles (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), G Files (Micro-Mega, Besançon, Fransa), Safesiders (Essential Dental Systems, NJ, ABD), V Glide Path 2 (S.S. White, PA, ABD), Pre Shaper (Specialized Endo, Portland, OR, ABD), Endowave (Morita, Dietzenbach, Almanya), ProGlider (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), OneG (Micro-Mega, Besançon, Fransa), X-Plorer Canal Navigation (Clinician's Choice Dental Products, New Milford, ABD), Scout Race (FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, İsviçre), HyFlex GPF (Coltene-Whaledent, Allstetten, İsviçre) endodontik rehber yol oluşturan döner sistemlerdir.

### 2.2.1. PathFile

Endodontik rehber yol oluşturmak için üretilen döner Ni-Ti enstrumanlardır. 0,13 mm, 0,16 mm 0,19 mm uç çaplarına sahip 3 adet eğeden oluşmakta olup .02'lik konikliğe sahiptir (Şekil 3). Yuvarlatılmış, kesici olmayan uçlara sahiptir. Eğelerin yatay kesiti karedir. Bu kesit eğenin torsiyonel strese karşı direncini arttırırken, 4 kesici kenarı ile etkin genişletme sağladığı belirtilmiştir (Cantatore, Berutti, & Castellucci). Enstrumanlar 300 rpm hız ve 2 N.cm tork değerlerinde devamlı rotasyon yapmaktadır.

*Şekil 3.* PathFile eğeleri ve horizontal kesit görüntüsü (Dentsply Sirona, 2012)

### 2.2.2. ProGlider

Tek bir eğeden oluşan, rehber yol oluşturmak için tasarlanmış, NiTi döner enstrumandır. ProGlider kesici olmayan 0,16 mm uca sahiptir (Şekil 4). Eğenin kesici bölgesi .02'den .08'e değişen artan bir koniklik göster-

mektedir, M-wire ısıl işlem teknolojisi ile üretildiğinden, döngüsel yorgunluk direnci ve esnekliği yüksektir (Elnaghy & Elsaka, 2014). Enstruman 300 rpm hız ve 2 N.cm tork degerlerinde devamlı rotasyon yapmaktadır. Maksimum tork değeri 5,2 N.cm'dir. Eğe 21 mm, 25 mm ve 31 mm boylarında üretilmiştir.

*Şekil 4.* ProGlider eğesi ve horizontal kesitinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Dentsply Sirona, 2014)

### 2.2.3. G-Files

Endodontik rehber oluşturmak için üretilmiş G-Files; G1 ve G2 adı verilen 2 Ni-Ti eğeden oluşmaktadır (Şekil 5). Eğeler 0,12 mm ve 0,17 mm kesici olmayan uçlara ve .03 konikliğe sahiptir. Eğeler 21 mm, 25 mm ve 29 mm uzunluğunda üretilmişlerdir. Enstruman 250-400 rpm hız ve 1,2 N.cm tork degerlerinde devamlı rotasyon yapmaktadır. 3 farklı yarıçap üzerinde kesici kenarlarının bulunması debris eliminasyonu için yer sağlamaktadır.

*Şekil 5.* G-Files eğeleri ve horizontal kesitinin görüntüsü (MicroMega)

### 2.2.4. One G

Endodontik rehber yolu oluşturmak için tasarlanmış tek eğe sisteminden oluşur (Şekil 6). Esneklik ve döngüsel yorgunluğu arttıran M-Wire telinden özel bir ısıl işlem ile üretildiğinden; esneklik ve döngüsel yorgunluk direnci yüksektir (Uslu, Ozyurek, & Inan, 2016). One G 0,14mm uç kalınlığına ve .03 konikliğe sahiptir. Yatay kesitte asimetrik olup, 3 kesici kenarı bulunmaktadır, böylelikle etkili debris eliminasyonu için daha fazla yer sağlamaktadır (Uslu et al., 2016). Eğe 21 mm, 25 mm ve 29 mm boylarında üretilmiştir. Enstruman 250-400 rpm hız ve 1,2 N.cm tork değerlerinde devamlı rotasyon yapmaktadır.

*Şekil 6.* One G eğesi ve horizontal kesitinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Uslu et al., 2016)

### 2.2.5 ScoutRace

FKG (FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, İsviçre) firmasının 3 enstrumanından oluşan sistem 0,10 mm, 0,15 mm 0,20 mm uç çaplarına sahip olup .02'lik konikliğe sahiptir. Tüm eğeler hassas yönlendirme için özel yuvarlatılmış güvenlik bir uca ve kare kesite sahiptir (Şekil 7). Vidalama etkisini ortadan kaldırmak için değişen kesme kenarları mevcuttur. Burulma ve yorulmaya karşı daha iyi direnç için elektro-kimyasal cilalama ile yüzeyler bitirilmiştir. Enstrumanlar 800 rpm hız (minumum 600 rpm) ve 1,5 N.cm tork değerlerinde devamlı rotasyon yapmaktadır.

**Şekil 7.** *ScoutRace eğesi ve horizontal kesitinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Lopes et al., 2012)*

### 2.2.6 HyFlex GPF

Hyflex GPF (Coltene-Whaledent, Altstätten, İsviçre), üç aletten oluşan çok yönlü bir rehber yol oluşturma sisteminin biridir. Enstrumanların uç çapları boyutları ve konikliği sırasıyla 0,15 mm .01 koniklik, 0.15 mm .02 koniklik ve 0,20 mm .02 koniklik özelliklerine sahiptir. Enstruman uç çapı 0,15mm ve .01 konikliğe sahip eğe geleneksel NiTi telinden ve üçgen bir kesitten imal edilmiştir; diğer iki enstruman kontrollü bellek telinden (CM-Wire) yapılmış olup kare kesite sahiptir (Şekil 8).

**Şekil 8.** *HyFlex GPF eğeleri ve sırasıyla #10, #15 ve #20 numaralı eğelerin horizontal kesitlerinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Alcalde et al., 2018)*

## 2.3. Resiprokal hareket yapan rehber yol oluşturan sistemler

Şekillendirme protokolünü basitleştirme yönündeki mevcut eğilimin ardından, bazıları karşılıklı hareket tarafından yönlendirilen yeni tek dosya sistemleri piyasaya sunuldu (S Bürklein, Benten, & Schäfer, 2013; Kim et al., 2012; Yared, 2008). Resiprokal hareket, el aletlerinin "dengeli kuvvet kavramını" taklit eder ve döner aletlerin tekrarlayan ileri geri hareketi olarak tanımlanır. Bu tür eğeler, elastik limitlerinin altında çalışır ve böylece, üreticilerin kullandığı alaşımdan bağımsız olarak aletlerin ömrünü uzatır ve kırılma direncini artırır (De-Deus et al., 2013; Wan, Rasimick, Musikant, & Deutsch, 2011; Yoo & Cho, 2012). Resiprokal sistemlerde eşit olmayan çift yönlü açıların kullanılması, aletlerin ömrünü önemli ölçüde artırır. (Gambarini et al., 2011)

### 2.3.1. R-pilot

R-Pilot (VDW, Münih, Almanya) da ProGlider'a benzer M-Wire NiTi alaşımından üretilmiştir ve Mtwo'ya benzer S-şekilli kesit tasarımına sahiptir (Şekil 9). Bununla birlikte, R-Pilot, ileri geri hareketle çalıştırılan ilk süzülme yolu aletidir. R-Pilot, sabit 0,04 koniklik açısına ve 0,125 mm uç çapına ve kesici uçlu sahiptir (Cangül Keskin, İnan, Demiral, & Keleş, 2018).

**Şekil 9.** *R-Pilot eğesi ve horizontal kesitinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Özyürek et al., 2018)*

### 2.3.2. WaveOne Gold Glider

Başka bir pistonlu süzülme yolu aleti olan WaveOne Gold Glider (Dentsply Sirona; Ballaigues, İsviçre), 0,15 mm uç çapına ve maksimum kanal çapı 0,170 mm (8. Mm çapı 0,413 ve 16.mm çapı 0,850 mm) olan %2 ile %6 arasında değişen konikliğe sahiptir (Dentsply Sirona, 2017). WaveOne Gold glider, tüm WaveOne Gold enstrümanlarında olduğu gibi termomekanik işlem görmüş ve paralelkenar şekilli bir kesite sahip M-wire telinden üretilmiştir (Şekil 10).

**Sekil 10.** *WaveOne Gold Glider eğesi ve horizontal kesitinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (Cangül Keskin et al., 2018)*

### 2.3.3. R-Motion Glider

Resiprokal hareket yapan R-Motion Glider (FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, İsviçre), tek bir enstrumandan oluşan çok yönlü bir rehber yol oluşturma sistemidir. Enstrumanların uç çapı boyutu 0,15 mm olup konikliği .03 olarak belirtilmiştir. Keskin kesme kenarları ve optimize edilmiş eğe ucu ile dentin yapısındaki meydana gelebilecek hatalar minumuma indirgenmeye çalışışmış olup yuvarlatılmış üçgen bir kesite geometrisi göstermektedir (Şekil 11).

**Şekil 11.** *R-Motion Glider eğesi ve horizontal kesitinin ve uç yapısının görüntüsü (FKG, 2021)*

## 3. Rehber Yol Sistemlerinin Önemi ve Modern Endodontideki Yeri

Kök kanal aletlerindeki çağdaş gelişmelerle ilgili her adımın temel kavramlarını ve mevcut uygulamalarını tanımlamak ve ilişkilendirmek için kanıta dayalı bir kılavuza ihtiyaç vardır. Rehber yol oluşturma, dentin mikro çatlak insidansını etkilemeyebilir ve enstrumanların yüzeyindeki kusurların veya ayrılmaların görülme sıklığını azaltmayabilir (Plotino et al., 2020). Ancak rehber yol hazırlığının kullanılması kanal ulaşımını önemli ölçüde azaltır. Döner veya resiprokal hareket yapan motorlu rehber yol şekillendirmesi, el ile rehber yol hazırlığına kıyasla önemli ölçüde daha az kanal taşınması ve orijinal kanal anatomisinin daha fazla korunmasını sağlamıştır (Alovisi et al., 2017). Aynı zamanda motorlu rehber yol hazırlığı, el eğelerinin kullanımına kıyasla şekillendirme süresini azaltabilir. Bu açılardan değerlendirildiğinde motorlu rehber yol oluşturulma sistemleri özellikle kurvatürlü kanalların şekillendirilmesinde kök kanal anatomisinin korunmasına katkı sağlayacaktır.

## Referanslar

Alcalde, M., Duarte, M. A. H., Bramante, C. M., Tanomaru-Filho, M., Vasconcelos, B., Só, M., & Vivan, R. R. (2018). Torsional fatigue resistance of pathfinding instruments manufactured from several nickel-titanium alloys. *International endodontic journal, 51*(6), 697-704.

Alovisi, M., Cemenasco, A., Mancini, L., Paolino, D., Scotti, N., Bianchi, C., & Pasqualini, D. (2017). Micro-CT evaluation of several glide path techniques and ProTaper Next shaping outcomes in maxillary first molar curved canals. *International endodontic journal, 50*(4), 387-397.

Alsilani, R., Jadu, F., Bogari, D. F., Jan, A. M., & Alhazzazi, T. Y. (2016). Single file reciprocating systems: A systematic review and meta-analysis of the literature: Comparison of reciproc and WaveOne. *J Int Soc Prev Community Dent, 6*(5), 402-409. doi:10.4103/2231-0762.192945

Bellizzi, R., & Cruse, W. P. (1980). A historic review of endodontics, 1689-1963, part 3. *Journal of Endodontics, 6*(5), 576-580.

Berutti, E., Negro, A. R., Lendini, M., & Pasqualini, D. (2004). Influence of manual preflaring and torque on the failure rate of ProTaper rotary instruments. *J Endod, 30*(4), 228-230. doi:10.1097/00004770-200404000-00011

Boijink, D., Costa, D. D., Hoppe, C. B., Kopper, P. M. P., & Grecca, F. S. (2018). Apically extruded debris in curved root canals using the WaveOne Gold reciprocating and Twisted File Adaptive systems. *Journal of Endodontics, 44*(8), 1289-1292.

Bürklein, S., Benten, S., & Schäfer, E. (2013). Shaping ability of different single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth. *International endodontic journal, 46*(6), 590-597.

Burklein, S., Hinschitza, K., Dammaschke, T., & Schafer, E. (2012). Shaping ability and cleaning effectiveness of two single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth: Reciproc and WaveOne versus Mtwo and ProTaper. *Int Endod J, 45*(5), 449-461. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01996.x

Bürklein, S., & Schäfer, E. (2013). Critical evaluation of root canal transportation by instrumentation. *Endodontic Topics, 29*(1), 110-124. doi:10.1111/etp.12043

Cantatore, G., Berutti, E., & Castellucci, A. PathFiles: A New Rotary Nickel-Titanium Instrument for Mechanical Glide Path and Preflaring. *Univesity of Verona, University of Turin, University of Florence*.

Cassim, I., & van der Vyver, P. J. (2013). The importance of glide path preparation in endodontics: a consideration of instruments and literature. *Sadj, 68*(7), 322, 324-327.

De-Deus, G., Arruda, T. E. P., Souza, E. M., Neves, A., Magalhães, K., Thuanne, E., & Fidel, R. A. S. (2013). The ability of the Reciproc R25 instrument to reach the full root canal working length without a glide path. *International endodontic journal, 46*(10), 993-998. doi:doi:10.1111/iej.12091

Dentsply Sirona, (2012). PathFile Rotary Glide Path Files Available from: https://www.dentsplysirona.com/en-us/shop/pathfile-rotary-glide-path-files.html Accessed Nov 27, 2021.

Dentsply Sirona, (2014). https://www.dentsplysirona.com/en-us/shop/proglider-rotary-glide-path-files.html Accessed Nov 30, 2021.

Dentsply Sirona. (2017) WaveOne Gold Glider Brochure. Available from: https://www.dentsplysirona.com/en-us/shop/waveone-gold-glider-file.html Accessed Dec 01, 2021.

Elnaghy, A. M., & Elsaka, S. E. (2014). Evaluation of root canal transportation, centering ratio, and remaining dentin thickness associated with ProTaper Next instruments with and without glide path. J Endod, 40(12), 2053-2056. doi:10.1016/j.joen.2014.09.001

FKG, (2021), R-Motion Glider Brochure https://www.fkg.ch/sites/default/files/FKG_R-Motion_Brochure_EN_WEB_202006.pdf

Gambarini, G., Plotino, G., Grande, N. M., Al-Sudani, D., De Luca, M., & Testarelli, L. (2011). Mechanical properties of nickel-titanium rotary instruments produced with a new manufacturing technique. Int Endod J, 44(4), 337-341. doi:10.1111/j.1365-2591.2010.01835.x

Gergi, R., Rjeily, J. A., Sader, J., & Naaman, A. (2010). Comparison of canal transportation and centering ability of twisted files, Pathfile-ProTaper system, and stainless steel hand K-files by using computed tomography. *J Endod, 36*(5), 904-907. doi:10.1016/j.joen.2009.12.038

Korzen, B.H. (2016) The Glide Path — laying the groundwork for proper endodontic instrumentation. Available from: https://endopracticeus.com/the-glide-path-laying-the-groundwork-for-proper-endodontic-instrumentation / Accessed Dec 03, 2021.

Grossman, L. I. (1976). Endodontics 1776-1976: a bicentennial history against the background of general dentistry. *J Am Dent Assoc, 93*(1), 78-87.

Grossman, L. I. (1987). Pioneers in endodontics. *Journal of Endodontics, 13*(8), 409-415.

Hülsmann, M. (1996). Zur Geschichte der Wurzelkanalaufbereitung. *Endodontie, 5*, 97-112.

Hülsmann, M. (2000). Entwicklung einer Methodik zur standardisierten Überprüfung verschiedener Aufbereitungsparameter und vergleichende In-vitro-Untersuchung unterschiedlicher Systeme zur maschinellen Wurzelkanalaufbereitung: *Quintessenz-Verlag.*

Hülsmann, M., Peters, O. A., & Dummer, P. M. H. (2005). Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endodontic Topics, 10*(1), 30-76. doi:10.1111/j.1601-1546.2005.00152.x

Jerome, C. E., & Hanlon Jr, R. J. (2003). Identifying Multiplanar Root Canal Curvatures Using Stainless-Steel Instruments. *Journal of Endodontics, 29*(5), 356-358. doi:http://dx.doi.org/10.1097/00004770-200305000-00010

Keskin, C., İnan, U., Demiral, M., & Keleş, A. (2018). Cyclic fatigue resistance of R-Pilot, WaveOne Gold Glider, and ProGlider glide path instruments. *Clinical oral investigations, 22*(9), 3007-3012.

Keskin, C., Sarıyılmaz, E., & Demiral, M. (2018). Shaping ability of Reciproc Blue reciprocating instruments with or without glide path in simulated S-shaped root canals. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 12*(1), 63.

Kherlakian, D., Cunha, R. S., Ehrhardt, I. C., Zuolo, M. L., Kishen, A., & da Silveira Bueno, C. E. (2016). Comparison of the incidence of postoperative pain after using 2 reciprocating systems and a continuous rotary system: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Endodontics, 42*(2), 171-176.

Kim, H.-C., Kwak, S.-W., Cheung, G. S.-P., Ko, D.-H., Chung, S.-M., & Lee, W. (2012). Cyclic fatigue and torsional resistance of two new nickel-titanium instruments used in reciprocation motion: Reciproc versus WaveOne. *Journal of Endodontics, 38*(4), 541-544.

Kırıcı, D., Çolak Topçu, M., & Karataş, E. (2017). Comparison of the effect of different glide path Ni-Ti rotary systems on the formation of dentinal crack on curved root canals. *Turkish Endo J (TEJ), 2*(1), 1-4.

Lopes, H. P., Elias, C. N., Siqueira, J. F., Soares, R. G., Souza, L. C., Oliveira, J. C. M., . . . Mangelli, M. (2012). Mechanical Behavior of Pathfinding Endodontic Instruments. *Journal of Endodontics, 38*(10), 1417-1421. doi:https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.05.005

MicroMega. (2015) One G Brochure Retrieved from https://micro-mega.com/catheterism/one-g/?lang=en Accessed Dec 03, 2021

Milas VB. (1987) History. In: Cohen R, Burns R, eds. *Pathways of the Pulp,* 4th edn. St Louis, MO: C.V. Mosby: 619-634.

Mollashahi, N. F., Saberi, E. A., Havaei, S. R., & Sabeti, M. (2017). Comparison of postoperative pain after root canal preparation with two reciprocating and rotary single-file systems: A randomized clinical trial. *Iranian endodontic journal, 12*(1), 15.

Oltramare. (1892). Plötzliche Exstirpation der Zahnpulpa mittels einer durch die Bohrmaschine in Rotation versetzten Nadel. *Dtsch Monatsschr Zahnheilk, 32*, 407-409.

Özyürek, T., Uslu, G., Gündoğar, M., Yılmaz, K., Grande, N. M., & Plotino, G. (2018). Comparison of cyclic fatigue resistance and bending properties of two reciprocating nickel-titanium glide path files. *International endodontic journal, 51*(9), 1047-1052.

Paleker, F., & van der Vyver, P. J. (2016). Comparison of Canal Transportation and Centering Ability of K-files, ProGlider File, and G-Files: A Micro-Computed Tomography Study of Curved Root Canals. *J Endod, 42*(7), 1105-1109. doi:10.1016/j.joen.2016.04.005

Patino, P. V., Biedma, B. M., Liebana, C. R., Cantatore, G., & Bahillo, J. G. (2005). The influence of a manual glide path on the separation rate of NiTi rotary instruments. *J Endod, 31*(2), 114-116.

Plotino, G., Nagendrababu, V., Bukiet, F., Grande, N. M., Veettil, S. K., De-Deus, G., & Aly Ahmed, H. M. (2020). Influence of Negotiation, Glide Path, and Preflaring Procedures on Root Canal Shaping—Terminology, Basic Concepts, and a Systematic Review. *Journal of Endodontics, 46*(6), 707-729. doi:https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.01.023

Talebzadeh, B., Nezafati, S., Rahimi, S., Shahi, S., Lotfi, M., & Ghasemi, N. (2016). Comparison of manual and rotary instrumentation on postoperative pain in teeth with asymptomatic irreversible pulpitis: A randomized clinical trial. *Iranian endodontic journal, 11*(4), 273.

Uslu, G., Ozyurek, T., & Inan, U. (2016). Comparison of Cyclic Fatigue Resistance of ProGlider and One G Glide Path Files. *J Endod, 42*(10), 1555-1558. doi:10.1016/j.joen.2016.07.012

Walia, H., Brantley, W. A., & Gerstein, H. (1988). An initial investigation of the bending and torsional properties of Nitinol root canal files. *Journal of Endodontics, 14*(7), 346-351.

Wan, J., Rasimick, B. J., Musikant, B. L., & Deutsch, A. S. (2011). A comparison of cyclic fatigue resistance in reciprocating and rotary nickel-titanium instruments. *Australian Endodontic Journal, 37*(3), 122-127.

Yared, G. (2008). Canal preparation using only one Ni-Ti rotary instrument: preliminary observations. *International endodontic journal, 41*(4), 339-344.

Yoo, Y. S., & Cho, Y. B. (2012). A comparison of the shaping ability of reciprocating NiTi instruments in simulated curved canals. *Restor Dent Endod, 37*(4), 220-227. doi:10.5395/rde.2012.37.4.220

# Bölüm 16

## TOLL BENZERİ RESEPTÖR AİLESİ VE DAMP ARASINDAKİ ETKİLEŞİM*

*Celal GÜVEN* [1]

*Salih Tunç KAYA*[2]

*Aykut PELİT*[3]

*Eylem TAŞKIN*[4]

1 Doç.Dr. Celal GÜVEN Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, Orcid ID: 0000-0003-0499-7787

2 Arş.Gör.Dr. Salih Tunç KAYA, Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Orcid ID: 0000-0002-4133-407X

3 Doç.Dr. Aykut PELİT Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, Orcid ID: 0000-0003-3916-0207

4 Prof. Dr. Eylem TAŞKIN, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Orcid ID 0000-0001-8172-4980

* Çukurova Sağlık Bilimler Enstitüsü Biyofizik ABD 2021 tarihinde tamamlanan Doktora tezinin genel bilgilerinden faydalanılmıştır. Tez Danışmanı: Doç.Dr. Aykut PELİT

## 1. GİRİŞ

Hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler), hasarlı veya ölmekte olan hücrelerden salınan ve patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) ile etkileşime girerek doğal bağışıklık sistemini aktive eden endojen tehlike molekülleri olarak tanımlanabilir. DAMP'ler, konağın savunmasına katkıda bulunsalar da, patolojik inflamatuar yanıtlara da dâhil olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, yüksek mobiliteli grup kutusu 1 (HMGB1), S100 proteinleri ve ısı şoku proteinleri (HSP'ler) gibi çeşitli DAMP'ler bulunabildiğini göstermektedir. Bunların miktarındaki artışların romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, osteoartrit, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve kanser dahil olmak üzere inflamatuar hastalıkların gelişmesinde önemli bir role sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (1).

İmmün sistemin bir parçası olan doğal bağışıklıkta yer alan ve kendinden olmayanı tanımada görev yapan reseptörler toll benzeri reseptörler (toll like receptors, TLR) ailesidir (2). Toll-like reseptörler (TLR'ler), bir patojenin erken immün tanıması için korunmuş moleküler paternleri algılayarak doğuştan gelen immün yanıtı başlatan bir patern tanıma reseptörü (PRR) sınıfıdır. Tipik TLR'ler, tip I transmembran proteinlerdir: bir lösin bakımından zengin tekrarlar (LRR'ler) motifi, bir transmembran alanı ve bir sitoplazmik Toll/IL-1 reseptörü (TIR) alanı olmak üzere 3 yapısal alan içerir. LRR motifi patojen tanımadan sorumludur, oysa TIR alanı sinyal transdüksiyon adaptörleri ile etkileşime girer ve sinyalleşmeyi başlatır. İlk olarak Meyve sineği olan Drosophila melanogaster'da tanımlanmıştır. İlk tanımlandığı günden bugüne, insanda 10 TLR (TLR1–TLR10) ve farede 13 TLR tanımlanmıştır (TLR1–TLR13). Çoğu memeli türünün, istisnalar dışında benzer bir TLR homolog repertuarını paylaştığı görülmektedir (3). Bu bölümde TLR ve DAMP'lardan HMGB1 ısı şok proteini (HSP) hakkında son yıllardaki bazı bilgilerden derlenecektir. Özellikle HMGB1'in oksidatif posttranslasyonel modifikasyonlarından biri olan disülfit HMGB1 ile TLR arasındaki etkileşim irdelenmeye çalışılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 1. Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşumu

Fizyolojik süreçler sırasında canlı hücreler, aerobik metabolizmanın bir sonucu olarak sürekli olarak düşük seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROT) üretirler (4). Mitokondrinin işlevi, yüksek düzeyde oksijen tüketen kalp dokusu için çok önemlidir. (5). Patolojik koşullar altın da da mitokondrilerde ROT oluşur (6). ROT oluşumu, özellikle mitokondriyal matrikste ve iç mitokondriyal membranda bulunan ve L şeklinde multimerik bir kompleks olan mitokondriyal kompleks I (K-I) ile ilişkilidir. İleri elektron transferi sırasında oksijene bu noktadan elektron aktarımı, süperoksit

oluşumuna yol açar. Oluşan süperoksit anyonu, mitokondriyal matrikste süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen peroksite ($H_2O_2$) dönüştürülür. Mitokondriyal ROT, kompleks II'den K-I'ya yani ters elektron akışı tarafından da üretilir ve bu da süperoksit anyon üretimine katkıda bulunur (5). ROT'un yanı sıra hücreler, reaktif nitrojen türleri (RNT) üretir. ROT ve RNT'in hücre içi birikimi, radyasyon, inflamasyon, çevresel toksinler, sigara dumanı veya hava kirliliği gibi hem eksojen hem de endojen faktörlerle tetiklenebilir. ROT/RNT, tüm biyomoleküllere (proteinler, lipidler ve DNA) zarar verebilir ve nihayetinde çeşitli patolojilerin etiyolojisinde yer alan hücre ölümüne yol açabilir (4).

Normal fizyolojik koşullarda az miktarda da oluşturulan süperoksit anyonu mitokondri elektron zincirindeki sızıntılar neticesinde üretilir. Fakat iskemi ve reperfüzyonun etkisiyle birçok mekanizma bu üretimin artmasına neden olur. Bu mekanizmalardan bazıları, sitokrom P450 aktivitesi, mitokondri elektron zinciri hasarı, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü, NAD(P) oksidaz aktivitesi ve eşleşmemiş nitrik oksit sentaz aktivitesi sayılabilmektedir (7).

**2. Antioksidan savunma**

Büyük miktarlarda ROT/RNT oluşumundan kaynaklanan oksidatif/nitrozatif stres, miyokardiyal iskemi ve reperfüzyonda hücre ölümü için ana patofizyolojik mekanizma olarak öne sürülmektedir (4). Hatta peroksinitrit gibi oksidan bir maddeye maruz kalmanın miyokardiyal hasara neden olduğu ifade edilmektedir (4). Dolayısıyla oluşan bu ROT/RNT'in uzaklaştırılmasını sağlayan antioksidan savunmaya ihtiyaç vardır. Ne yazık ki kalp dokusunun antioksidan savunması zayıftır (8). Yağ asidi oksidasyonuna dayalı enerji üretimi nedeniyle kardiyak doku mitokondri açısından zengindir. Kardiyomiyositler tarafından kullanılan ATP'nin %90'ından fazlasını mitokondride üretilir. Kalp dokusunun, sınırlı antioksidan savunması nedeniyle oksidatif hasara karşı çok daha savunmasız olduğu belgelenmiştir. Bu nedenle, miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarının önde gelen nedenlerinden biri, oksidanlar ve antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliktir (9).

Reaktif oksijen türleri, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX), katalaz (KAT), tiyoredoksin redüktaz (TRX) ve glutatyon *S*-transferaz (GST) gibi endojen enzimatik olmayan antioksidanlar ve antioksidan enzimlerle uzaklaştırılabilir (5). Fakat sitozoldeki en önemli endojen antioksidanın kardiyak glutatyon (GSH) olduğu bilinmektedir (9). Antioksidanlar, hücre organellerinde hasar oluşmadan önce ROT ve RNT'i nötralize eder (4). $H_2O_2$, mitokondride GPX veya peroksizomlarda KAT tarafından parçalanabilen, yaygın bulunan bir ROT'ur (5). Düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan TRX, disülfid bağları içeren aktif böl-

gesi yoluyla ROT üretimini azaltır. Apoptoz sırasında artmış ROT/RNT seviyeleri bildirilmiştir (4). MIR sürecinde, sıçan kalbinde TRX ekspresyonunun azaldığı bildirilmektedir. Bir serbest radikal temizleyici olan SOD, süperoksit anyon radikallerinin $H_2O_2$ ve oksijene ayrılmasını katalize eder. GST, hücreler oksidatif strese maruz kaldığında makromolekülleri korumak için glutatyon-substrat birleşimini katalize eder (5). Hücre dışı antioksidanların yokluğunda, peroksinitrit majör bir oksidandır (4).

### 3. HMGB1 ve Posttranslasyonel Değişimleri

HMGB1, asetilasyon, N-glikosilasyon, ADP-ribosilasyon, fosforilasyon ve metilasyon dâhil olmak üzere çeşitli posttranslasyonel değişime uğrayabilir (10). HMGB1, sırasıyla A kutusunda (28-44 aminoasit; Gly2-Ile79) ve B kutusunda (179-185 aminoasit; Phe89-Arg163) bulunan iki nüklear lokalizasyon bölgesi (NLS) içerir ve bu bölgeler proteinin nükleusa translokasyonunu yönlendirir. A kutusunda 23. ve 45. pozisyonunda sistein bulunurken, B kutusunda 106. pozisyonda sistein bulunmaktadır (11, 12). HMGB1; yapısında Cys rezidüleri taşımasından dolayı redoks duyarlı bir proteindir (13) ve redoks durumuna bağlı olarak üç farklı HMGB1 formu tanımlanır: Tam indirgenmiş HMGB1 (fr-HMGB1), D-HMGB1 ve sülfonil HMGB1 (ok-HMGB1). fr-HMGB1'de tüm sisteinler redükte halde iken, D-HMGB1'de Cys23 ve Cys45 rezidüleri arasında bir disülfid bağı oluşacak şekilde kısmi oksidasyon vardır. Sülfonil HMGB1'de Cys106'yı da kapsayacak şekilde tüm sistein rezidülerinin yan zinciri sülfonil hale geçer. Nekroz sırasında çevreye salınan endojen HMGB1, başlangıçta tamamen indirgenmiş durumdadır. Hücre dışı sıvıdaki oksitleyici koşullar nedeniyle D-HMGB1 formuna dönüşür. Bu durum, herhangi bir işlevselliği bulunmayan sülfonil forma dönüşüme kadar devam eder. Bununla birlikte, fr-HMGB1 kemotaktik etkiye sahipken; DHMGB1, bağışıklık hücrelerindeki pro-inflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyarır. Sülfonil-HMGB1, rejeneratif faz ile ilişkilidir ve inflamatuvar sürecin son aşamasında bulunabilir. Bu 3 tip HMGB1'den ayrı olarak, 3S olarak adlandırılan dikkate değer bir mutant HMGB1, sisteinlerin yerine, oksidasyona karşı direnci nedeniyle fr-HMGB1 eylemlerini taklit eden serinlere sahiptir, bu da DHMGB1'e dönüştürülmesine ve sülfonilasyon yoluyla deaktivasyonuna izin vermez [15]. Özellikle, üç sisteinin redoks durumu HMGB1'in hücre dışı aktivitelerini modüle eder. Azaltılmış sisteinler, HMGB1'i bir kemoatraktan yapar, oysa bir disülfür bağı onu proinflamatuar bir sitokin yapar ve reaktif oksijen türleri tarafından sülfonatlara daha fazla sistein oksidasyonu her iki aktiviteyi de ortadan kaldırır. Böylece, HMGB1'in post-translasyonel modifikasyonları, lokalizasyonunu asetilasyon ve/veya fosforilasyon yoluyla ve aktivitelerini (kemoatraktan veya proinflamatuar sitokin) oksidasyon yoluyla modüle ederek kaderini belirler (11).

NLS1'de dört korunmuş lizin kalıntısı bulunurken NLS2'de beş tane

bulunur(11). Histon asetiltransferazlar ve histon deasetilazlar (HDAC'ler) arasındaki denge, HMGB1 asetilasyon durumunu belirler ve bu da hücre bölümleri arasındaki konumunu etkiler (10). HMGB1'in iki NLS bölgesi içindeki anahtar lizin kalıntılarının asetilasyonu, hücre içi iletimi için belirleyici bir düzenleyici mekanizmadır (14). NLS'lerdeki lizin kalıntılarının hiperasetilasyonu, çekirdekten sitoplazmaya HMGB1 translokasyonu (10) ve proteinin monositlerden ve makrofajlardan ve muhtemelen diğer hücre tiplerinden tarafından aktif salınması için çok önemlidir (11). Janus kinaz/sinyal dönüştürücünün ve transkripsiyon 1 (JAK / STAT1) yolunun aktivasyonu, HMGB1'in muhtemelen HDAC yoluyla asetilasyonunu destekler (10). Aslında, HMGB1'in çekirdekten sitoplazmaya geçişi, aynı zamanda iki NLS'deki serin/treonin fosforilasyonuyla da kontrol edilir (11). HMGB1'in NLS'leri içindeki serin kalıntılarının fosforilasyonu, aynı zamanda, protein kinaz C veya kalsiyum/kalmodüline bağımlı protein kinaz IV aracılığıyla, belirgin bir $Ca^{+2}$'ya bağlı yoldan da çekirdekten sitoplazmaya translokasyonunu da kolaylaştırır (10). Çekirdekten sitoplazmaya geçişin bir başka düzenleyici mekanizması, HMGB1'in DNA bağlanma aktivitesini zayıflatan ve çekirdekten pasif difüzyonla sitoplazmaya yeniden lokalizasyonuna neden olan Lys42'nin monometilasyonudur. İlginç bir şekilde, Lys42 metilasyonu, nötrofillerde meydana geldiği, ancak lenfositlerde olmadığı için hücre tipine özgü bir değişim olabilir (11). Asetaminofen ile indüklenen hepatotoksisitede, serumda, asetillenmiş HMGB1 düzeylerinin, klinik sonucu tahmin etmek için duyarlı ve spesifik bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Farelerde, karaciğerde I/R'yi takiben *in vivo* salınan HMGB1'in hiperasetile olduğu ve *in vitro* oksidatif strese maruz kalan hepatositlerin hiperasetillenmiş HMGB1 salgıladığı gösterilmiştir. Bu etkilerin, asetil gruplarını lizin kalıntılarından yeterince uzaklaştırmada başarısız olan histon deasetilaz aktivitesinin azalmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (15).

Çekirdeğin içinde bulunan HMGB1, asetillenmemiştir ve normal koşullarda tamamen indirgenmiştir. Normal koşullarda çok az olan sitozoldeki HMGB1 asetillenebilir veya tamamen indirgenemezken, nekrozdan sonra salınan HMGB1 asetillenmez, çoğunlukla indirgenir, ancak D-HMGB1'e hızla oksitlenir. Bağışıklık hücreleri tarafından aktif olarak salgılanan HMGB1 asetillenmiştir ve uyarılmış bağışıklık hücrelerinin süpernatantında hem fr- hem de D-izoformları bulunabilir. Proteinin tamamen fr-formunda salgılanıp daha sonra okside olup olmadığı veya D-formunda salgılanıp salgılanmadığı kesin olarak belirlenememiştir. Bu nedenle, HMGB1'deki post-translasyonel modifikasyonlar, HMGB1'in (kemoatraktan veya proinflamatuvar mediyatör) aktiviteleri ve salınım mekanizması (aktif veya pasif) hakkında anahtar bilgiler sağlar. Büyük olasılıkla, HMGB1'in post-translasyonel modifikasyonları, farklı reseptörlere bağ-

lanmasını düzenleyerek işlevini kontrol eder (11).

**4. Disülfid-HMGB1**

HMGB1'in kardiyomiyositler için hem koruyucu hem de patolojik süreçlerde farklı rollere sahip olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (16, 17). Aslında bu belirsizliğin nedeni, HMGB1'in post-translasyonel modifikasyonundan sorumlu olan çevresel redoks koşullarına duyarlılığı ile ilişkilidir. Nekroz sırasında çevreye salınan endojen HMGB1, başlangıçta tamamen indirgenmiş durumdadır. Hücre dışı sıvıdaki oksitleyici koşullar nedeniyle D-HMGB1 formuna dönüşür (18). HMGB1'in tiyol peroksiredoksin-I ve –II aracılığıyla oksidatif stres koşulları altında 23. sisteini ve 45. sisteinler arasında oksitlenebilir (19). Bu durum, herhangi bir işlevselliği bulunmayan sülfonil forma dönüşüme kadar devam eder. Bununla birlikte, fr-HMGB1 kemotaktik etkiye sahipken; DHMGB1, bağışıklık hücrelerindeki pro-inflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyarır. Sülfonil-HMGB1, rejeneratif faz ile ilişkilidir ve inflamatuvar sürecin son aşamasında bulunabilir (18).

HMGB1'in sitokin aktivitesi için Cys23 ve Cys45 arasında disülfid bağının oluşumu gereklidir. Cys23 ve Cys45'in de mutasyonların yapılması DHMGB1 oluşumunu engellediği ve bu mutasyonların oksidatif stres koşulları altında olsa dahi HMGB1 salınımını önlediği belirtilmektedir. Sitozolden hücre dışına salınımda Cys106'yıda gereklidir. Dahası 106. Pozisyonda bulunan sisteinin TLR4'e bağlanmada ve sitokin salımınında elzem olduğu vurgulanmaktadır (19). DHMGB1' formunun oluşumunun sitokin salınımında önemli olduğunu, indirgeyici bir ajan olan DTT kullanımının HMGB1'in sitokin aktivitesini tamamen önlemektedir. Benzer şekilde, Cys23 veya Cys45'in serin veya alanin ile değiştirilmesi de sitokin aktivitesini önemli ölçüde azaltır. Oluşan disülfid bağının HMGB1 molekülünün stabilitesini artırılmasına neden olur. Bu çalışmalar, spesifik post-translasyonel redoks mekanizmalarının HMGB1'in sitokin aktivitesini kontrol ettiğini ve HMGB1'deki üç sisteinin tümünün redoks durumlarının HMGB1'in bir sitokin gibi davranması için kritik olduğunu açıkça göstermektedir (14). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HMGB1'lerin kaderini ROT miktarının belirlediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaya göre yüksek ROT, DHMGB1106. siteinlerinden dimerize eder. Oysa düşük ROT'da disülfit bağları oluşmaktadır (DHMGB1). Bu dimerizasyonun önemi ise DNA'a daha sıkı bağlanma özelliğine sahip olduğu ve oksidatif stres gibi yıkıcı etkilere karşı korunmasına aracılık ederek hücre sağ kalımının arttırdığı ifade edilmektedir (19).

DHMGB1 ile ilgili yapılan çalışmalar patolojik ve fizyolojik rollerinin anlaşılması açısında önemlidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada depresyon ile modifiye HMGB1 arasında ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma-

nın sonuçlarına göre depresyon modelinde HMGB1 proteinini miktarının arttığını belirtilmektedir. Hem fr-HMGB1'in hem de DHMGB1'in benzer depresif davranışa neden olduğunu bulunmuştur. Ayrıca, bu etki, RAGE için FPS-ZM1, CXCR4 için AMD3100 veya TLR4 için TAK-242 dahil olmak üzere kendi spesifik reseptör inhibitörleri ile tamamen ortadan kaldırılmıştır. Bu bulgular, hem fr-HMGB1 hem de ds-HMGB1'in farklı mekanizmalar yoluyla depresif benzeri davranışa neden olabileceğini şeklinde yorumlanmıştır. Fr-HMGB1, RAGE ve CXCR4 inhibitörlerinin bloke edici etkisinden dolayı kemoatraktan aktivitesi yoluyla depresif davranışı uyandırabilirken, DHMGB1 etkilerini TLR4 aracılı sitokin indükleyici aktivite yoluyla gösterdiği vurgulanmaktadır (20). Hücre ölümü ve hasarında hücre içi ve hücre dışı HMGB1'in redoks durumu dinamik bir süreçtir. Yapılan çalışmalar, normal koşullar altında hücre içi HMGB1'in ağırlıklı olarak tümüyle sisteini indirgenmiş (fr-HMGB1) bir form olduğunu, salgılanan HMGB1'in ise hem fr- hem de disülfit -formlarından oluştuğunu göstermiştir. Sonuç olarak, bu çalışmalar HMGB1'in redoks durumunun dinamik bir mikro ortamda modüle edildiğini düşündürmektedir (14).

## 5. Hücre Dışı HMGB1 Reseptörleri ve Etkileşimleri

### 5.1. RAGE

HMGB1, sinyalleşme kaskadı sırasında çeşitli membran reseptörlerini kullanır (10). Gelişmiş glikasyon son ürünleri (RAGE), HMGB1 için tanımlanan ilk reseptördür (11). RAGE için reseptöre bağlanma, HMGB1 proteinin 150–183 kalıntılarında meydana gelirken, toll benzeri reseptör 4 (TLR4) bağlanması, HMGB1'in B kutusu içindeki 89-108 kalıntılarında meydana gelir (10). Enfeksiyon, fizyolojik stres veya kronik inflamasyon bağlamında salınan gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) veya S100 proteinleri gibi endojen moleküllerin tanınmasında rol oynayan bir reseptördür. RAGE, immünoglobulin gen süper ailesine aittir ve üç hücre dışı immünoglobin benzeri alan, bir transmembran sarmal ve kısa bir sitoplazmik kuyruktan oluşur. HMGB1-RAGE ekseni, sepsisten kansere kadar birçok hastalığın yanı sıra diyabet ve nörolojik hastalıkların gelişimine katkıda bulunur. Aslında, HMGB1-RAGE yolağının inhibisyonu, HMGB1'in inflamatuvar aktivitesine müdahale etmek için umut verici bir yaklaşım olarak görünmektedir (11). Ayrıca, RAGE, toll benzeri reseptör (TLR) 2 ve TLR4 gibi bu inflamatuar reseptörlerin antagonize edilmesi MIR hasarının hafifletilebileceğini bildirilmektedir (21).

### 5.2. Toll Benzeri Reseptörler

TLR'ler, insanlarda ve farelerde çok sayıda üyesi olan tip-1 transmembran süper ailesidir (22-24) (25). Yapısal olarak hücre dışı alanlardan, transmembran alanlardan ve sitoplazmik alanlardan oluşur. Hücre dışı alan, ligandı tanımaya katılır ve sitoplazmik alan, sinyal transdüksiyonu-

na katılmak için adaptör proteini MyD88'e bağlanır. TLR aracılı sinyaller, hücre proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salgılanmasını uyarabilir (25). Bunlar, immün sistemin aktive edip bağışıklık tepkisinde iyi belirlenmiş rollere sahip bir reseptör ailesidir. Bu aile, PRR olarak görev yapar ve evrimsel süreçte iyi korunmuştur (11) (26). Lösince zengin hücre dışı, transmembran ve hücre içi olmak üzere 3 domaine sahiptirler. TLR ailesi hücre içi ve dışı olmak üzere 2 gruba ayrılır. İnsanda 10, farede 13 adet TLR tanımlanmıştır (24). TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6 hücre yüzeyinde yer alıp, ligandın tanınmasında etkilidir. Diğer yandan, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 ve TLR9 endozomal, lizozomal ve endoplazmik retikulumun (ER) bir parçası olarak hücre içinde bulunur (24). İnsan kalp kası hücrelerinde TLR'lerin mRNA ifadeleri en çoktan en aza doğru sıralandığında TLR4> TLR2> TLR3>TLR5> TLR1> TLR6> TLR7> TLR8> TLR9> TLR10 şeklindedir. Fare kalbinde ise TLR'lerin mRNA ifadeleri TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 ve TLR9 şeklindedir. Yeni doğan sıçan kalp hücrelerinde TLR2, TLR3, TLR4 ve TLR6 mRNA ifadesi varken, TLR1 ve TLR5'in ifade edilmediği bildirilmektedir. H9c2 ve yetişkin sıçan kalbinden izole edilen kalp kası hücre hattında ise TLR1'den TLR9'a kadar mRNA ifadelerinin olduğu belirtilmektedir (23, 27) (Şekil 1).

Türler arasında oldukça iyi korunmuş hücre içi domainine sahiptirler ve bu domainler Toll-IL-1 reseptörü (TIR) olarak adlandırılmıştır. TIR domaini, hücre içi sinyal yolaklarının aktivasyonunda rol alır. Her bir TLR, kendisine özgü TIR domainine sahiptir. MyD88, sitoplazmik TIR domaini içeren adaptör molekül ailesi üyesidir ve TLR3 hariç tüm TLR'ler için bir adaptör molekülüdür. TLR aracılı sinyal yolağında kritik rol oynar. Dahası IL-1R ilişkili kinaz'lar (IRAK)-4, adaptör molekül olan MyD88 ile ilişkilidir. IRAK'ların IRAK1, IRAK2, IRAKM ve IRAK6 olmak üzere farklı çeşitleri vardır. IRAK6 aktivitesinin IRAK1, 2 ve 4 tarafından düzenlendiği belirtilmektedir. Genetik olarak IRAK1, 2 ve 4'ün susturulduğu farelerden elde edilen sonuçlara göre IRAK4'ün TIR aracılı sinyal yolağında IRAK1 ve IRAK2'ye göre merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. TRAF6'nın aktive edilmesi IRAK'lar tarafından kontrol edilir. TAK1 TRAF6 ve E3 ubikitin ligaz ile yaptığı kompleks tarafından aktive edilir (23, 27). TAK1'in aktivasyonu MAPK'lardan olan ERK1/2, P38 ve JNK'nın ve MAPK'ların (23), IκB kinaz α ve β'nın (IKK kompleksi) aktivasyonuyla sonuçlanır (27). Stres koşulları altındaki kalp kası hücrelerinin HMGB1 salgıladıkları bildirilmektedir. Stres altındaki kalp kası hücrelerinde HMGB1 nükleustan sitoplazmaya geçer. Hücre dışı HMGB1, kalp kası üzerinde yer alan TLR4'ü aktive eder. Ayrıca TLR4'ün eksikliği HMGB1'in kalp kası üzerindeki etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. Dahası dışarıdan uygulanan HMGB1 kalp kasının kasılabilirliğini

azaltmakta ve hipertrofiye yol açmaktadır (24). Proinfilamatuvar olarak HMGB1, adezyon moleküllerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin miktarının artmasına ve MIR hasarının gelişmesine katkı sağlamaktadır. Bu mediyatörlerden olan TNF-α ve IL-6 apoptoz başlatabilir. Bu mediyatörlerin salınımı, MIR hasarında TLR4, JNK, P38, ROT ve nötrofil birikimi aracılığıyla artırılabilir. TLR4 geni susturulmuş farelerde, TNF-α miktarının MIR hasarında anlamlı derecede azaldığı ve HMGB1/TLR4 aksının immün sistemin aktivasyonunda ve apoptozisin başlamasında önemli olduğu sonucuna varılmıştır (28) (Şekil 2).

**6. HMGB1'in Toll benzeri Reseptörleri**

HMGB1'in TLR2, TLR4 ve TLR9 reseptörleri ile etkileştiği belirlenmiştir(11). Fakat TLR2 ve TLR4, makrofajların ve lenfositlerin inflamasyonunu indükleyen anahtar HMGB1 reseptörleri olarak kabul edilir (25). HMGB1-TLR2 etkileşiminin NF-κB, STAT3 ve Smad3 sinyali üzerinden NK hücrelerini ve kanser kök hücrelerini (CSC) aktive ettiği belirtilmektedir. HMGB1'in TLR2 ile etkileşiminin doğrudan mı yoksa HSP70 ve HSP90 gibi endojen TLR2 ligandları ile kompleks oluşumu yoluyla mı olduğu tam olarak bilinmemektedir (11). Fakat, HMGB1'in doğrudan TLR2 ile etkileşime girerek NF-κB'in artışına aracılık ettiğini gösteren çalışma bulunmaktadır (25). HMGB1 ayrıca TLR1, TLR2 ve TLR4 ligandları (LPS, Pam3CSK4 ve lipoteikoik asit) ile kompleksler oluşturabilir ve sitokin indükleme potansiyellerini artırabilir. Özellikle, tamamen indirgenmiş HMGB1, CXCR4 reseptörüne bağlanan CXCL12 ile bir kompleks oluşturur. HMGB1'in kemoatraktan aktivitesi bu yolağa bağlıdır ve HMGB1 sisteinlerinin oksidasyonu ile baskılanır. HMGB1'in MD-2/TLR4, CXCL12 veya haptoglobine bağlanması spesifik bir sistein redoks durumuna bağlıdır, ancak HMGB1'in özellikle RAGE gibi diğer partnerlerine ve reseptörlerine bağlanması için spesifik redoks durumuna bağlı olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir (11). HMGB1'in *in vivo* TLR4 ve RAGE'ye bağlı mekanizmalar yoluyla inflamatuvar faktör salımını indüklediğini ve TLR2 ve TLR4'ün HMGB1 sinyal yolağında farklı roller oynadığını göstermektedir (25). Lipopolisakkarit ile indüklenen TLR4 aktivasyonunun, deneysel otoimmün miyokarditte (EAM) kardiyomiyosit apoptozuna yol açan yüksek ROT seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (18). HMGB1-TLR4 etkileşimi ayrıca, karaciğer ve akciğer hasarı, kanser ve epilepsi gibi çeşitli hastalıklarda tanımlanmıştır. Özellikle, hücre dışı TLR4 adaptörünün, miyeloid farklılaşma faktörü 2'nin (MD-2) doğrudan ve spesifik olarak D-formuna bağlandığı ve diğer izoformlara bağlanmadığı gösterilmiştir (11). TLR9 ile etkileşim, tamamen, kısa CpG oligodeoksinükleotidler (ODN) veya nükleozomlar gibi TLR9 ligandları ile komplekslerin oluşumu yoluyla gerçekleşebilir (11). Dahası, DHMGB1'in TLR2/TLR4 veya RAGE, TLR-9, farklılaşma

kümesi 24 (CD24)/Siglec-10, Mac-1, CD24/Siglec-G ve TIM-3, trombomodulin veya tek transmembran alan proteinleri (örneğin, sindekanlar) gibi diğer reseptörler aracılığıyla sitokin/kemokin üretmek için bağışıklık hücrelerini aktive etme yeteneğine sahiptir (29) (11). Ayrıca haptoglobin, D-HMGB1 ile, tercihen CD163 (haptoglobin-hemoglobin komplekslerinin uzaklaştırılmasındaki rolü ile bilinen bir temizleyici reseptörü) ile etkileşime girerek bir kompleks oluşturur (11). Bu etkileşim grubu, bağışıklık tepkilerini azaltır ve HMGB1'in inflamatuvar aktivitelerine karşı denge oluşturabilir (11). MIR'da RAGE sinyal yolağı, kontraktil fonksiyonları azaltırken, miyokardiyal enerji metabolizmasını etkilediği bildirilir (21). TLR2 sinyal yolağı ise, MIR kaynaklı sol ventrikül disfonksiyonun gelişmesinde önemli rol oynar. TLR4 sinyalinin aracılık ettiği doğal bağışıklık yanıtlarının MIR da proinflamatuar bir rol oynayabilir (21)

*Şekil 1: Hücre zarı ve endozomda yer olan TLR'ler. Bu şekil Pandey ve Kumar'dan modifiye edilmiştir (30).*

*Şekil 2. TLR'nin hücre içi sinyal yollaklarıdır. Heidarzadeh vee ark.dan modifiye edilmiştir. (31).*

TLR'ler, Toll-IL-1 reseptör (TIR) kompleksine bağlı hücre içi alanlara sahipken PAMP'leri tanıyabilen lösin tekrarlı dizilere (LRR) sahip hücre dışı alanlara sahip tip 1 integral membran glikoproteinleridir. Bağışıklık sistemi işlevi bağlamında, bu etkileşim doğuştan gelen bağışıklığın uyarılmasına neden olur. TLR aktivasyonuyla sitokinlerin ve kemokinlerin salındığı bildirilmiştir. Bugüne kadar, memeli türlerinde, farklı ligandların bu reseptörlerle etkileşimini kolaylaştıran spesifik fonksiyonlara sahip on tip TLR mevcuttur. Ligand-TLR etkileşimi, efektörlerde farklılık gösteren aşağı akış sinyal yollarını destekler. TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6 ve TLR-11, TLR-3, TLR-7, TLR-8 ve TLR-9 gibi diğer üyeler hücre organel endozomu, lizozomlar ve retiküler endotel aygıtında görülürken, hücre yüzeyi ve mikrobiyal bileşiklere bağlanır. Ek olarak, mikrobiyal nükleik asitler bu elementleri doğrudan tetikleyebilir. LPS, lenfosit antijeni 96 olarak da adlandırılan MD2 proteinine beş lipit zinciri ile MD2'nin hidrofobik alanına bağlanırken LPS, TLR-4'e bağlanır. TLR-MD2-LPS kompleksinin oluşumundan sonra, aktive edilmiş B hücrelerinin (NF-ƙB) nükleer faktör kappa hafif zincir geliştiricisinin erken faz aktivasyonu, Toll-IL-1R alanı içeren adaptör protein ile TIR alanı tarafından teşvik edilir. (TIRP) adaptörleri ve MYD88. Ardından TLR-MD2-LP kompleksi hücre içine alınır, endozomlarda tutulur ve TIR alanı içeren adaptör indükleyici interferon-β (TRIF) ve TRIF ile ilgili adaptör molekülü (TRAM) iş birliğiyle

sinyal yolunu tetikler. Bu değişiklikler, NF-ƙB'nin geç bir fazını ve interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) aktivasyonunu başlatır. NF-ƙB'nin ekspresyonu, inflamatuar sitokinlerin salınması için gereklidir. Genel olarak, NF-ƙB'nin aktivasyonu, sitokinler (TNF-a, IL-1 ve IL-6) ve kemokinler (CC motif kemokin ligandı 2 (CCL-2)), CXC motif kemokin ligandı 8 gibi enflamatuar genlerin ekspresyonuna yol açar. (CXCL-8), vb.) ve yardımcı uyarıcı moleküller (CD80, CD86) ve E-selektin. Benzer şekilde, IRF aktivasyonu, tip 1 IFN'lerin salgılanmasına yol açar. TLR-2, TLR-1 ve TLR-6 ile iş birliği içinde bir heterodimer oluşturabilir. TLR'ler, hücrelerden farklı ligandlarını tanımak için ikincil proteinlere ihtiyaç duyarken, hücre hasarını yansıtan endojen moleküllerinin oluşumuna katılır (Şekil 2). Genel olarak, farklı aktivitelere sahip çeşitli TLR reseptörlerinin varlığı, bu sinyal yolunun hücre gelişiminin çeşitli aşamalarında çoklu hücre aktivitelerinin ayrılmaz bir parçası olduğu gerçeğine ilham verir. Bu nedenle, çeşitli dokularda TLR rolünün keşfi, hedef hücrelerin olgunlaşması ve fonksiyonel davranışı için farklı yolları modüle etmemize olanak sağlayacak bir yol açabilir (31).

DAMP'lardan biri olan HMGB1 sisteinlerinin redoks durumu, proteinin işlevlerini etkiler. Örneğin, DHMGB1 insan makrofajlarından sitokin sekresyonunu başlatırken, fr-HMGB1 ise fibroblast ve lökosit göçünü teşvik eder (32). Dolayısıyla, HMGB1'e bağlı yanıtlarda, hangi posttranslasyonel değişikliğin olduğuna bağlı olarak dokunun kaderi değişebilir. İnsan kalp fibroblastlarının hem fr-HMGB1 hem de 3S'ye yanıt olarak göç ettiği, ancak DHMGB1 ile bu göçü gerçekleştirmediği belirlenmiştir. 3S, fr-HMGB1'den daha düşük bir derişimde insan kalp fibroblastlarının (iFb) göçünü uyarmakta daha etkilidir ve kemotaktik aktivitesi $H_2O_2$ varlığında da devam etmektedir. Bunun nedeni, fr-HMGB1'den farklı olarak 3S'nin, aşamalı olarak, yükseltgenmiş olan HMGB1 formlarına dönüştürülememesi ve çevresel redoks değişikliklerine karşı dirençli olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca, DHMGB1 dahil hiçbir HMGB1 formunun iFb'ların çoğalmasını veya pro-inflamatuvar faktör ekspresyonunu indüklemediği de tespit edilmiştir. Bu etkisizlik, fibroblastlarda TLR4'ün hücre membranında bulunmamasıyla ilişkilendirilmiştir. Çünkü birkaç in vitro ve in vivo veri, DHMGB1'in proinflamatuvar aktivitesinin TLR4 ile etkileşime bağlı olduğunu bildirmektedir (32). Yine başka bir çalışmada ise, karaciğer toksisitesi bulunan farelerin serumunda yüksek miktarda DHMGB1 bulunduğu ve DHMGB1 miktarının hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (14). Doku hasarına bağlı gelişen inflamasyonda TLR2 ve TLR4 önemli rol oynar (22). Her ne kadar literatürde hücre dışına salınan formu hakkında detaylı bilgi verilmemiş olsa da hücre dışına salınan HMGB1'in genel olarak RAGE, TLR2 ve TLR4 reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterdiği belirtilmektedir (33). Dolayısıyla HMGB1

RAGE, TLR2, TLR4 ve TLR9'a bağlanarak sitokin veya kemokin olarak davranır (34).

**7. İskemik Koşullarda HMGB1 ile Toll Benzeri Reseptörleri Arasındaki Etkileşim**

Miyokardiyal iskemi reperfüzyon (MIR) boyunca, endojen HMGB1 nekrotik ve hasarlanmış hücrelerden salınır ve TLR2, TLR4 ve RAGE reseptörleri yoluyla hücre içi sinyal aktivasyonunu başlatır. TLR geni susturulmuş farelerde, sürekli koroner bağlama modelinden sonra sol ventrikülün yeniden modellenmesinde ve sol ventrikül işlevlerinde iyileşmenin daha az olduğu vurgulanmıştır. HMGB1'in kemotaktik hücre hareketleri üzerine ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını içeren hücresel etkilerinde TLR2 ve TLR4 aracılık eder (35). TLR4, serebral I/R, karaciğer I/R ve MIR dahil olmak üzere çeşitli I/R modellerinde inflamasyon ve organ hasarında bir aracı olarak tanımlanmıştır. İskemi sırasında, S100B ve HMGB1 gibi bir dizi DAMP proteini hasarlı dokulardan salınır ve TLR4'ü uyarır. TLR4'ün aktivasyonu, daha sonra, IL-1, IL-6 ve TNF-α dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu tetikleyen MyD88'e bağlı bir yol aracılığıyla NF-κB'nin aktivitesini destekler ve daha fazla doku hasarına yol açar (36). TLR2'nin stres yanıtlarının başlatılmasında aracılık ettiği bildirilmiştir. (37). TLR-aracılı sinyal, immün/inflamasyon yanıtlarını düzenlediği ve başlattığı için, TLR'ler MIR hasarının patolojik süreçlerinde önemli rol oynar. TLR2 ve TLR4 kardiyak hasarlardan sorumlu tutulur. MIR hasarında TLR4'ün rolü ve hücre içi yolağı çok detaylı araştırılmış olmasına karşın, MIR hasarında TLR2'nin rolü hakkında detaylı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Var olan birkaç çalışmada, TLR2'nin MIR kaynaklı sol ventrikül işlev kayıplarında rolünün olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. TLR2'nin aktivasyonu MyD88 adaptör proteininin aktivasyonuyla sonuçlanır. MyD88 de IRAK'ı aktive eder ve bu şekilde NF-κB nüklear translokasyona uğrar. NF-κB de immün sistem yanıtı ve inflamasyon ile ilişkili genlerin trankripyonunu başlatır. MyD88, TLR2 için sinyal iletiminde kritik rol oynayan adaptör bir proteindir. MIR sıçan modelinde, MyD88'in dominant negatif-aşırı ekspresyonu ile apoptozisin ve infarkt alanı büyüklüğünün azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, MyD88 geni susturulmuş farelerde MIR hasarında nötrofil sayısının, sitokin salgılanmasının ve infarkt alanı büyüklüğünün azaldığı da belirtilmektedir (35). Dolayısıyla TLR2 reseptörü üzerinden HMGB1'in kalp kasındaki hasar ile ilişkisini hücre içi sinyal yolaklarıyla birlikte araştırmaya yönelik çalışmalar literatürdeki bu açığı kapatmaya yönelik önemli sonuçlar verebilir. Yapılan bu tez çalışması literatürdeki bu eksikliği kapatmaya aday bir çalışmadır. Çünkü çalışmamızda hem TLR2 hem de TLR4'ün protein ve sitozolik değişimlerine bakıldı.

İskemik renal tübül hücreleriyle yapılan araştırma sonuçlarına göre

gp96'nın (grp94 olarak da bilinir) TLR2 üzerinden ERK1/2'nin aktive edilmesinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Post-hipoksik böbrek tübüllerinde gp96 geninin susturulması TRAF2, apoptozis sinyal regüle eden kinaz fosforilenin (p-ASK1) ve p-JNK'ın artışını ve ayrıca ROT üretimini ve apoptozisi önler (38). Koimmünopresipitasyon yöntemiyle renal tübül epitellerinde, gp96 ile protein fosfataz-5 (PF5)'in proteinel bir ilişkisinin olduğu vurgulanmaktadır. Fakat ilginç olarak hipoksik koşullar altında gp96 ile PF5 arasında bu protein ilişkinin bulunmadığı, TLR2 geni susturulmuş farelerde ise protein ilişkinin devam ettiği belirlenmiştir. Tüm bu sonuçlara dayanarak gp96'nın asıl işlevsel birim olabileceği düşünülmektedir. TLR2, selektif olarak ERK1/2'yi kontrol eder, ayrıca MIR'da TLR2 ve TLR4'ün ASK1 ve JNK'nın fosforilasyonunu kontrol ettiği önerilmektedir. PF5, serin/treonin fosfataz ailesi üyesi olup, memelilerde neredeyse her hücrede ifade edilir. PF5, ASK1 JNK/P38 yolağının negatif düzenleyicisidir. ASK1-JNK/P38 yolağının, $H_2O_2$ stresi altındaki hücrelerde apoptozisi başlattığı gösterilmiştir. PF5, MEK-ERK yolağının inaktivatörü olarak da tanımlanmıştır. Yapılan bu tez çalışmasında MIR PF5'in protein ifadesini arttırırken, gp96'ın protein ifadesinde azalmaya neden oldu. DMIR grubunda gp96 (grp94) protein ifadesi daha da azalırken, PF5 miktarındaki artış daha da belirgindi. Yine önceki çalışmalarda bahsedildiği gibi gp96 ve PF5 protein ifadelerinde meydana gelen değişim p38, ERK1/2 ve JNK miktarında azalma, DMIR grubunda ise JNK' da ki azalmanın daha belirgin olduğu, ERK miktarında artış olduğu bulunmuştur.

MIR hasarı sonucu oluşan oksidatif stres MAPK'yi aktive eder. ASK1 ile JNK/P38 yolağının aktive edilmesi sitokin ve stres ile başlatılan apoptozis için anahtar rol oynar. ERK'nin aktivasyonunun oksidan hasarı takiben hücre sağkalımı veya ER kaynaklı hücre ölüm yolakları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. gp96-PF5 birlikte bulunur; fakat bu birliktelik hipoksiden sonra bozulur ve gp96'dan ayrılan PF5 inaktive olur. PF5 hem ASK1-JNK/P38 yolağını hem de MEK-ERK yolağını inaktive eder (39). Anti-inflamatuar sitokin olan interlökin-33'ün HMGB1 salınımını inhibe ederek MIR da kardiyak apoptozu hafiflettiğini ve bu etkide P38 MAPK sinyal yolunun olası bir rol oynadığını öne sürülmektedir (40). TLR fonksiyonları çeşitli gen ve proteinler tarafından kontrol edilir. Bunlardan biri de grp94, gp96, endoplazmin ve ERp99 olarak da bilinir ve ısı şok proteini 90'ın (HSP90) bir endoplazmik retikulum (ER) paraloğudur. TLR1, TLR2 ve TLR4'ün katlanması ve dışa salgılanması için gp96'ya bağımlı olduğu belirtilmektedir (41). Bu bilgi bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. MIR grubunda gp96 protein ifadesi azalırken, sitozolik ve membrandaki TLR4 ve TLR2'in de protein miktarı azalır. DMIR grubunda ise gp96 miktarı MIR'a göre protein miktarındaki azalma daha

belirgindi. Bu değişim TLR2'in sitozolik ifadesi daha da azalırken, TLR4 miktarında iyileşme yaptı. TLR4 miktarında meydana gelen bu değişim DHMGB1 aracılığıyla olduğu düşünmekteyiz. Yine de TLR4 hakkında bir kanıya varılmadan önce bu yolakların çok karmaşık olduğu akıldan çıkartılmamalıdır. Çünkü kardiyomiyositlerin, HMGB1 gibi DAMP'ler üretebildiği (29) ve HMGB1/TLR4 aksının MIR hasarının gelişmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (28)

Deneysel orta serebral arter tıkanıklığı uygulanan fare modelinde, vahşi tip farelerle karşılaştırıldığında, MyD88 geni susturulmuş farelerde inme lezyonlarının daha az olduğu bildirilmektedir. Aksine, orta serebral arter tıkanıklığı modelinde, MyD88 sinyalleşmesinin kesilmesinin infarktüs boyutunu azaltmadığı da gözlenmiştir. Bu durum, serebral iskemi sırasında TLR sinyalleşmesinde ek veya alternatif adaptörlerin olabileceğini düşündürmektedir (25). İskemik kardiyomiyositler, TLR2, TLR4 ve TLR9 için ligand görevi gören diğer DAMP'lardan olan HSP'ler (HSP60, HSP72, HSP70) ve HMGB1 salgılar. HSP60'ın, MIR sonrası kalp yetmezliği gelişimi ile güçlü bir ilişkisi olduğu belirlenmiştir. HSP60, TLR-4'e bağlanarak ve lökositleri aktive ederek apoptoza ve infarkt genişlemesine neden olur. Hücre dışı sıvıda bulunan HSP60, kardiyak miyositlere bağlar ve NF-κB aktivasyonu yoluyla sitokrom c ve AIF'i (apoptoz indükleyici faktör) aktive eder. (18). Çalışmamızda bizde HSP90 ve HSP60'ın plazmadaki değerlerine bakıldı. MIR'ın HSP60 ve HSP90 miktarlarında bir değişim yapmazken, DHMGB1'in DMIR grubunda HSP90 arttırma eğiliminde olduğu bulundu. MI, kalp dokusunda HMGB1 ve ısı şoku proteini 60'ın (HSP60) büyük ölçüde salınmasına neden olduğu belirtilmektedir. HSP60'daki bu artışın P38 ve NFκB'in azaltılmasıyla ilişkilendirilmiştir (42). HMGB1'in TLR2 ile etkileşiminin doğrudan mı yoksa HSP70 ve HSP90 gibi endojen TLR2 ligandları ile kompleks oluşumu yoluyla mı olduğu tam olarak bilinmemektedir (43).

## Kaynakça


1. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. Immune Netw. 2018;18(4):e27.
2. Kundakci A, Pirat A. Toll Benzeri Reseptörler. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2012;10:63-73.
3. Nie L, Cai SY, Shao JZ, Chen J. Toll-Like Receptors, Associated Biological Roles, and Signaling Networks in Non-Mammals. Front Immunol. 2018;9:1523.
4. Janko C, Filipovic M, Munoz LE, Schorn C, Schett G, Ivanovic-Burmazovic I, et al. Redox modulation of HMGB1-related signaling. Antioxid Redox Signal. 2014;20(7):1075-85.
5. Wu Y, Liu H, Wang X. Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. Life Sci. 2021;264:118628.
6. Carpi A, Menabo R, Kaludercic N, Pelicci P, Di Lisa F, Giorgio M. The cardioprotective effects elicited by p66(Shc) ablation demonstrate the crucial role of mitochondrial ROS formation in ischemia/reperfusion injury. Biochim Biophys Acta. 2009;1787(7):774-80.
7. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DD. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. Pharmacol Ther. 2012;133(2):230-55.
8. Dursun N, Taskin E, Ozturk F. Protection against adriamycin-induced cardiomyopathy by carnosine in rats: role of endogenous antioxidants. Biol Trace Elem Res. 2011;143(1):412-24.
9. Taskin E, Tuncer KA, Guven C, Kaya ST, Dursun N. Inhibition of Angiotensin-II Production Increases Susceptibility to Acute Ischemia/Reperfusion Arrhythmia. Med Sci Monit. 2016;22:4587-95.
10. Xue J, Suarez JS, Minaai M, Li S, Gaudino G, Pass HI, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease. J Cell Physiol. 2021;236(5):3406-19.
11. Venereau E, De Leo F, Mezzapelle R, Careccia G, Musco G, Bianchi ME. HMGB1 as biomarker and drug target. Pharmacol Res. 2016;111:534-44.
12. Fassi EMA, Sgrignani J, D'Agostino G, Cecchinato V, Garofalo M, Grazioso G, et al. Oxidation State Dependent Conformational Changes of HMGB1 Regulate the Formation of the CXCL12/HMGB1 Heterocomplex. Comput Struct Biotechnol J. 2019;17:886-94.
13. Yang H, Wang H, Ju Z, Ragab AA, Lundback P, Long W, et al. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling. J Exp Med. 2015;212(1):5-14.

14. Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. J Leukoc Biol. 2013;93(6):865-73.

15. Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1. Front Immunol. 2020;11:484.

16. Zhang DY, Zhang AX, Zhou YH, Wang LH, Yao HC. Protection of intravenous HMGB1 on myocardial ischemia reperfusion injury. Int J Cardiol. 2015;184:280-2.

17. Kohno T, Anzai T, Naito K, Miyasho T, Okamoto M, Yokota H, et al. Role of high-mobility group box 1 protein in post-infarction healing process and left ventricular remodelling. Cardiovasc Res. 2009;81(3):565-73.

18. Vadivel S, Vincent P, Sekaran S, Visaga Ambi S, Muralidar S, Selvaraj V, et al. Inflammation in myocardial injury- Stem cells as potential immunomodulators for myocardial regeneration and restoration. Life Sci. 2020;250:117582.

19. Kwak MS, Rhee WJ, Lee YJ, Kim HS, Kim YH, Kwon MK, et al. Reactive oxygen species induce Cys106-mediated anti-parallel HMGB1 dimerization that protects against DNA damage. Redox Biol. 2021;40:101858.

20. Lian YJ, Gong H, Wu TY, Su WJ, Zhang Y, Yang YY, et al. Ds-HMGB1 and fr-HMGB induce depressive behavior through neuroinflammation in contrast to nonoxid-HMGB1. Brain Behav Immun. 2017;59:322-32.

21. Oozawa S, Mori S, Kanke T, Takahashi H, Liu K, Tomono Y, et al. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart. Circ J. 2008;72(7):1178-84.

22. Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, et al. HMGB1 in health and disease. Mol Aspects Med. 2014;40:1-116.

23. Yamamoto M, Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. Gastroenterol Res Pract. 2010;2010:240365.

24. Lin L, Knowlton AA. Innate immunity and cardiomyocytes in ischemic heart disease. Life sciences. 2014;100(1):1-8.

25. Gou X, Ying J, Yue Y, Qiu X, Hu P, Qu Y, et al. The Roles of High Mobility Group Box 1 in Cerebral Ischemic Injury. 2020;14(446).

26. Kaczorowski DJ, Nakao A, Vallabhaneni R, Mollen KP, Sugimoto R, Kohmoto J, et al. Mechanisms of Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated inflammation after cold ischemia/reperfusion in the heart. Transplantation. 2009;87(10):1455-63.

27. Wang JQ, Jeelall YS, Ferguson LL, Horikawa K. Toll-Like Receptors and Cancer: MYD88 Mutation and Inflammation. Front Immunol. 2014;5:367.

28. Ding HS, Yang J, Chen P, Yang J, Bo SQ, Ding JW, et al. The HMGB1-TLR4 axis contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury via regulation of cardiomyocyte apoptosis. Gene. 2013;527(1):389-93.

29. Lu H, Zhang Z, Barnie PA, Su Z. Dual faced HMGB1 plays multiple roles in cardiomyocyte senescence and cardiac inflammatory injury. Cytokine Growth Factor Rev. 2019;47:74-82.

30. Pandey RK, Yu FS, Kumar A. Targeting toll-like receptor signaling as a novel approach to prevent ocular infectious diseases. Indian J Med Res. 2013;138(5):609-19.

31. Heidarzadeh M, Roodbari F, Hassanpour M, Ahmadi M, Saberianpour S, Rahbarghazi R. Toll-like receptor bioactivity in endothelial progenitor cells. Cell Tissue Res. 2020;379(2):223-30.

32. Di Maggio S, Milano G, De Marchis F, D'Ambrosio A, Bertolotti M, Palacios BS, et al. Non-oxidizable HMGB1 induces cardiac fibroblasts migration via CXCR4 in a CXCL12-independent manner and worsens tissue remodeling after myocardial infarction. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(11):2693-704.

33. Meyer A, Eberle N, Bullerdiek J, Nolte I, Simon D. High-mobility group B1 proteins in canine lymphoma: prognostic value of initial and sequential serum levels in treatment outcome following combination chemotherapy. Vet Comp Oncol. 2010;8(2):127-37.

34. Lu F, Zhang J, Ji M, Li P, Du Y, Wang H, et al. miR-181b increases drug sensitivity in acute myeloid leukemia via targeting HMGB1 and Mcl-1. Int J Oncol. 2014;45(1):383-92.

35. Kim YS, Kwon JS, Cho YK, Jeong MH, Cho JG, Park JC, et al. Curcumin reduces the cardiac ischemia-reperfusion injury: involvement of the toll-like receptor 2 in cardiomyocytes. J Nutr Biochem. 2012;23(11):1514-23.

36. Zhang JJ, Peng K, Zhang J, Meng XW, Ji FH. Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulating the HMGB1-TLR4-MyD88-NF-small ka, CyrillicB signaling pathway. PLoS One. 2017;12(2):e0172006.

37. Sakata Y, Dong JW, Vallejo JG, Huang CH, Baker JS, Tracey KJ, et al. Toll-like receptor 2 modulates left ventricular function following ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;292(1):H503-9.

38. Mkaddem SB, Bens M, Vandewalle A. Differential activation of Toll-like receptor-mediated apoptosis induced by hypoxia. Oncotarget. 2010;1(8):741-50.

39. Mkaddem SB, Werts C, Goujon JM, Bens M, Pedruzzi E, Ogier-Denis E, et al. Heat shock protein gp96 interacts with protein phosphatase 5 and controls toll-like receptor 2 (TLR2)-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 in post-hypoxic kidney cells. J Biol Chem. 2009;284(18):12541-9.

40. Foglio E, Pellegrini L, Germani A, Russo MA, Limana F. HMGB1-mediated apoptosis and autophagy in ischemic heart diseases. Vasc Biol. 2019;1(1):H89-H96.

41. Yang Y, Liu B, Dai J, Srivastava PK, Zammit DJ, Lefrancois L, et al. Heat shock protein gp96 is a master chaperone for toll-like receptors and is important in the innate function of macrophages. Immunity. 2007;26(2):215-26.

42. Yang L, Wang B, Zhou Q, Wang Y, Liu X, Liu Z, et al. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7. Cell Death Dis. 2018;9(7):769.

43. Wan Ab Naim WN, Mohamed Mokhtarudin MJ, Chan BT, Lim E, Ahmad Bakir A, Nik Mohamed NA. The study of myocardial ischemia-reperfusion treatment through computational modelling. J Theor Biol. 2021;509:110527.

# Bölüm 17

## KANATLI HAYVAN YETİŞTİRİCİLİĞİ VE REFAH

*Can Metin YAZICI*[1]
*Yahya ÖZTÜRK*[2]

1 Arş. Gör. Can Metin YAZICI, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootekni ABD, ORCID ID: 0000-0002-6771-0977
2 Doç. Dr. Yahya ÖZTÜRK Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootekni ABD, ORCID ID: 0000-0003-0376-0868

## 1. GİRİŞ

Modern ve sürdürülebilir bir yetiştiricilik adına refah konularının uygunluğunun sağlanması gereklidir. Gagalama, saldırganlık gibi aktivasyonlarla belirti veren ve bunun sonucu refah sorunları en başta yaralar, enfeksiyonlar, hava kesesi iltihabı ve kontakt dermatitis gibi sorunları sıralayabiliriz. Bunun yanı sıra hayvan refahının dikkate alınmaması sonucu ciddi ekonomik kayıplara da sebebiyet verebilir. Bu sorunların kaynakları içerisinde yüksek stok yoğunluğu, yönetim zafiyetleri, ıslak ve kalitesiz altlık yapısı ile devamında gelen sorunlar sayılabilir (Marchewka ve ark., 2020).

Hayvansal üretimde refahın korunmasına yönelik önceki yıllara oranla çok daha ön plana çıkmıştır. Hayvansal üretimde bir kalite unsuru olarak, refah önemli bir kriter niteliği kazanmıştır (Broom, 2010).

Kanatlı yetiştiriciliğinde üreticiler, hayvan refahı ile ekonomik kaygılar arasında sıkışmış durumda bulunmaktadırlar. Uygun yönetim, sağlıklı yetiştiricilik ve üreme performansını optimum düzeyde tutmak için gerekli uygulamalar refah yönünde çeşitli azalmalara neden olmaktadır (Mench, 2002).

Doğal şartlar altında kuluçka sonrası, yumurtadan çıkan civcivler anneleri tarafından beslenmeye teşvik edilmekte ve bu durum yavrunun doğasına uygun içgüsel bir tepki olarak cevap bulmaktadır. Ancak kuluçka modern kitlesel üretimli makineli kuluçka sistemlerinde anneden yoksun ve aynı zamanda besin erişiminin olmadığı bir durum söz konusudur. Kanatlılarda kuluçkadan çıkım sonrası yiyecek ve suya erişim sorunu kanatlıların, geçici olmakla birlikte gelişme döneminde gelişme yetersizliği ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olduğu düşünülmektedir. Kanatlılarda fizyolojik değerlendirmelerde organların yapı ve ağırlıkları baz alınmaktadır. Nakil gecikmeli kanatalılarda sindirim organlarının gelişiminin gecikmesi, organ ağırlıklarının düşük olması, stres seviyesinin artışı, immun yetersizlikler ortaya çıkmaktadır (Jong ve ark., 2017).

## 2. DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE HAYVAN HAKLARI

Hayvanların evciltilmesiyle hayvan ve insan birlikteliği sıkı bağlarla birleştirilmiş olup insanlar hayvanları ihtiyaçları doğrultusunda pek çok konuda yönlendirerek kullanmışlardır. Dinsel öğretiler sonucunda kimi bölgelerde hayvan ve insanların eşit olduğu savunulurken kimi bölgelerde de hayvanlar kimi bölgelerde detamamiyle insanların kullanımına sunulmuştur. Orta çağ döneminde Batı dünyasında hayvanlar çeşitli şekillerde eziyet görmüş İslam dünyasında ise dini öğretiler doğrultusunda hayvan sevgisi aşılanmaya çalışılmıştır. Aydınlanma dönemine bakıldığında ise hayvanların bir ruha ve acı duygusuna sahip olmadığı görüşü yaygınla-

şarak hayvanların her alanda rahatça kullanımına devam edilmiştir. Daha sonra 19. Yüzyıl dolaylarında Avrupa'da hayvan hakları konusu gündeme gelerek çeşitli dernek ve yasal düzenlemeler oluşturulmaya başlanmıştır (Armutak, 2020).

### 2.1. Türkiye'de Hayvan Hakları

Ülkemizde hayvan hakları Osmanlı imparatorluğu döneminde dini öğretiler doğrultusunda hayvan sevgisi ve merhameti şeklinde korunmaya çalışılmış, İmparatorluğun son dönemlerinde çeşitli sert uygulamalar görülse de ilerleyen dönemlerde 5199 sayılı hayvanların korunmasına ilişkin kanun ile önemli bir adım atılmıştır. Bahsi geçen kanun Çevre ve Orman bakanlığı öncülüğünde ve Avrupa Sözleşmesi doğrultusunda 2004 yılında yürürlüğe konularak hayvanların acı ve eziyet çekmelerini önleyerek iyi şekilde yaşamlarını devam ettirmeleri hedeflenmiştir. Bunun yanı sıra yine aynı bakanlık tarafınca ilgili kanunun uygulanmasına yönelik yönetmelik yayınlanmıştır.

Ülkemizde hayvanları korumaya yönelik ilk dernek oluşumu 1912 yılında Hayvanları Koruma Cemiyeti adıyla görülmekte olup ilerleyen dönemlerde farklı isimle ile varlığını sürdürmüştür. Yine Cumhuriyet döneminde hayvanların korunmasına ilişkin Türk Ceza Kanun 521 ile 577. Maddelerinde hayvanlara kötü muamelelere karşı para cezaları ve hapis cezaları uygulamaları gündeme taşınmıştır. Bu düzenlemelerin yanı sıra ülkemizde 2011 yılında yürürlüğe girmiş olan Çiftlik Hayvanlarının Korunmasına İlişkin yönetmelik ile çiftlik hayvanlarının bakım, besleme, nakil, ve nakil konuları hayvanların anatomik ve fizyolojik yapılarına uygun bir şekilde sürdürülmesi hedeflenmiştir(Armutak, 2020).

### 2.2. Refah Kalitesi Protokolü

Nüfus artış hızının büyümesi ve buna bağlı gıda yetersizliklerinin meydana gelmesi hayvancılık faaliyetlerinde zorunlu bir ivmelenmeyi tetiklemekte ve buna bağlı olarak çiftlik üretim sistemlerinde yoğunluk meydana gelmektedir. Söz konusu durumda üretimi yapılan hayvanların durumlarının takibi zorlaşmakta ve refah kontrolü sağlanamamaktadır. Mevcut durumla ilgili 2004 yılında Avrupa Komisyonu tarafından 4 başlık ve 12 kriterden meydana gelen Refah Kalitesi Ölçüm Tasarısı meydana getirilmiştir. Barınma, sağlık durumu, beslenme ve davranış kalıplarının irdelendiği yöntem ile çiftlik veya mezbaha gibi tesislerde refah seviyeleri ölçülmeye çalışılmıştır. Ölçüm metotlarının üretim kapasitesi yüksek işletmelerde işgücü açısından uygulanabilirliğinin zor ve değerlendirmede puanlamaların kişiden kişiye farklılık göstermesi durumu protokolün olumsuz yönleri arasında gösterilebilmektedir(Aydın, 2020).

Temelde kuluçka dönemi, yetiştirme dönemi, üretim dönemi (yumur-

ta-et) ve nakil dönemi(kesimhane) olmak üzere 4 dönemi ele alan protokol, kapsam bakımından yumurtacı tavuklarda üretim döneminin dışındaki dönemleri protokol dışı tutmaktadır.

**Şekil.** *WelfareQuality® protokollerinde dikkate alınan yaşam kesitleri(WelfareQuality, 2009)*

Protokolün ele aldığı temel konular olan iyi beslenme, iyi barınma, iyi sağlık, uygun davranış olmakla birlikte her başlık birkaç değerlendirme başlığı içermektedir.

• Hayvanlar uygun şekilde besleniyor ve su ile besleniyor mu?

• Hayvanlar düzgün bir şekilde barındırılıyor mu?

• Hayvanlar sağlıklı mı?

• Hayvanların davranışları optimize edilmiş duygusal durumları yansıtıyor mu?

## 3. TÜRKİYE'DE HAYVAN REFAHINA İLİŞKİN MEVZUAT

Ülkemizde yetiştiriciliği yapılan çiftlik hayvanlarının barınma, beslenme gibi temel ihtiyaçları ile türlerine ve yapılarına özgü davranışlarını ortaya koyabilmesi adına düzenlemeleri ve asgari koşulları belirlemek amaçlı 2011 yılında çiftlik hayvanları yönetmeliği yürürlüğe konulmuştur. Devamında 2014 yılında Çiftlik Hayvanlarının Refahına İlişkin Genel Hükümler Hakkında Yönetmelik'in yürürlüğe girmesiyle kaldırılmış ve aynı yıl içerisinde Yumurtacı Tavukların Korunması İle İlgili Asgari Standartlara İlişkin Yönetmelik yürürlüğe girmiştir. Mevcut yönetmeliklerin tümü ise 2010'da yürürlüğe girmiş olan 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu doğrultusunda hazırlanmışlardır. Yumurtacı tavuklar ile ilgili yönetmelik yumurtacı tavukların fizyolojik ve içgüdüsel ihtiyaçlarını giderebilmeleri amacıyla hazırlanmış olup kanatlı yetiştirme sistemlerinden olan alternatif sistemler, zenginleştirilmemiş sistemler, zenginleştirilmiş sistemleri hayvan refahı açısından değerlen-

direrek belirli standartlar belirlenmiştir. Bunların yanı sıra aydınlatma, dezenfeksiyon ve aydınlatma gibi konularda da hükümlere yer verilmiştir. Ayrıca 2023 yılı itibariyle zenginleştirilmemiş kafes sistemlerinin kullanımının durdurulacağı belirtilmektedir.

Hayvan nakillerinde yine asgari standartların belirlenmesi ile hayvan refahına uygun şekilde taşımanın yapılmasını sağlamak amacıyla 24 Aralık 2011'de "Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği" uygulamaya konulmuştur. İlgili yönetmelikte mevcut 47. Maddede ; "kümes hayvanlarının nakilleri sırasında gönençlerinin korunmasına yönelik olarak, kümes hayvanlarının yeterli miktarda uygun yem ve suya ulaşabilmesi şartıyla bindirme ve indirme süreleri hariç 12 saate kadar yolculuk yapmalarına izin verilmektedir" maddesi ile nakil sırasında kümes hayvanlarının refah koşullarının iyileştirilmesi hedeflenmiştir (İzmirli ve Yaşar, 2017).

### 3.1. Türkiye, Dünya ve Avrupa Birliğinin Hayvan Refahı Uygulamaları Açısından Kıyaslanması

Dünyada hayvan hakları kavramının ilk olarak 1911 yılında Avrupa Hayvan Hakları Kanununda yer almasına karşın ülkemizde anlamlı çalışmaların ancak 21. Yüzyıl dolaylarında yapıldığı görmekteyiz. Mevcut çalışma ve uygulamaların refah odaklı yapılmasının yanı sıra ekonomik açıdan değerlendirmenin ve sürdürülebilirliğinin konu olduğu çalışmaların eksikliği ortaya çıkmaktadır.

Bir kavram ve disiplin olarak hayvan refahının 1964 yılında İngiliz Komitesi tarafınca oluşturulan Brambell raporunda yer aldığı ve 5 temel özgürlük prensibinin belirlendiği görülmektedir.

1. Hayvanlar gıda ve su kıtlığı çekmemelidir.

2. hayvanlar korku ve stresten uzak bir yaşam sürebilmeli ve rahat bir yaşam alanına sahip olmalıdırlar.

3. Hayvanlar ağrı, acı ve hastalık gibi olgulardan uzak tutulmalıdır.

4. Hayvanlar uygun ortam ve koşullarda kendi türleriyle temas içerisinde bulunmalıdır.

5. Hayvanlara korku ve stresten uzak bir yaşam alanı oluşturulmalıdır.

| **Avrupa** | **AB** | **Türkiye** |
|---|---|---|
| **1911-** Hayvanları Koruma Kanunu | **1974-** Hayvanların Kesimine Yönelik Kanun | **2004-** Hayvanları Koruma Kanunu |
| **1951-** Hayvan Refahı Enstitüsünün Kurulması | **1976-** Çiftlik Hayvanlarının Korunması Kanunu | **2004-** Organik Tarım Kanunu |

| | | |
|---|---|---|
| **1957-** Roma Antlaşması | **1977-** Hayvan Nakillerine İlişkin Kanun | **2010-** Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu |
| **1964-** Ruth Harrison: Hayvan Makineleri<br>Brambell Raporu | **1988-** Yumurtacı Tavuklara Yönelik Kanun | **2011-** Hayvanların Nakilleri Sırasında Refahı ve Korunması Yönetmeliği |
| **1972-** Hayvanları Koruma Kanunu | **1991-** Nakiller Sırasındaki Taşıma Süreleri ve Hayvan Yoğunluklarına İlişkin Yönetmelik | **2014-** Buzağıların Korunması ile İlgili Yönetmelik |
| **1974-** Hayvan Kesimi Yasası | **1991-** Buzağı ve Domuzlara İlişkin Kanun | |
| **1978-** Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi | **1993-** Hayvanların Kesim Sırasında Korunmasına Yönelik Kanun | |
| **1996-** Taşımada Hayvan Refahı | **1998-** Çiftlik Hayvanlarını Koruma Yasası | |

**Tablo.** *Avrupa ve Türkiye'nin hayvan hakları kronolojisi (Sert ve Uzmay 2013)*

## 4. TAVUK YETİŞTİRİCİLİĞİNDE ÇEVRESEL KOŞULLARDAN ve UYGULAMALARDAN KAYNAKLANAN REFAH SORUNLARI

Broyler yetiştiriciliğinde önemli sorunlardan olan ani ölüm sendromu; hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte beslenme ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. ani ölüm sendromu kaynaklı gerçekleşen tavuk ölümlerininde tavukların ağırlığı ile bir korelasyon görülmüştür. Ölen tavukların nekropsisinde tavukların sürü ortalamasından daha ağır oldukları farkedilmiştir. Tavukların ağırlığı ne kadar yüksek ise ani ölüm sendromu bağlı ölüm oranı da o oranda artmıştır (Gardiner ve ark., 1988).

Tavuk yetiştiriciliğinde önemli sorunlar arasında yer alan metabolizma bozukları ciddi kayıplara yol açmaktadır. Bu metabolik bozukluklar kendisini ani Ölüm Sendromu şeklinde ortaya çıkarmaktadır ve insidensine bakıldığında özellikle hızlı büyüyen tavuklarda görülmektedir . Ani ölüm sendromu kaynaklı ölümlerin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; ani ölüm sendromunun Yönetim faktörleri, Beslenme faktörleri, Diyet Kompozisyonu gibi konularla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (Siddiqui ve ark., 2009).

### 4.1. Yetiştirme Koşullarından Kaynaklanan Refah Sorunları

Korku unsuru tüm canlılarda olduğu gibi kanatlılarda da çevresel etmenlere karşı savunma içgüdüsüyle temellenen bir davranış kalıbı olup, canlıların çevreye adaptasyonu adına önemli bir duygudur.Ancak yetiştiricilikte korku duygusu adaptasyondan ziyade verim kaybıyla sonuçlandığından, yetiştiricilikte istenmeyen bir durumdur. Verim kayıplarına neden olan korku ve stres unsurlarını azaltmak adını günümüz yetiştiricilik sistemlerinde çeşitli aydınlatma uygulamaları, yakalama alıştırmaları, rasyon düzenlemeleri ve katkıları ile çevresel zenginleştirme uygulamalarına başvurulmaktadır. Çevresel zenginleştirmelere örnek verilecek olursa yapılan araştırmada hareketli gümüş bilyelerden oluşan basit bir düzeneğin tavukların gagalama içgüdüsünü tetikleyerek dikkatlerini çektiğini ve bilyeleri gagalamaları sonucu birbirlerini gagalama davranışlarının azaldığını ortaya koymuştur (Taşkın ve ark., 2015).

#### 4.1.1. Işıklandırma

Işıklandırma; kanatlılarda hormonları etkileyerek büyüme, gelişme ve üreme faaliyetleri üzerinde ciddi etkilere sahip çevresel bir faktördür. Kanatlı yetiştiriciliğinde kullanılmakta olan aydınlatma sistemleri sayesinde ışıklandırmanın yoğunluğu, kullanılan aydınlatma rejimi ve aydınlatma şekli ile yetiştiricilikte büyüme, gelişme ve davranış gibi faktörler şekillendirilebilmektedir. Bu nedenle yetiştiriciler kanatlıları hızlı büyümeyi sağlamak adına uzun süreli aydınlatma programları uygulamaktadırlar (Laçin ve ark., 2016).

Aydınlatma canlılar için temel çevresel faktörlerden birini teşkil etmektedir. Kapalı sistem kanatlı yetiştiriciliğinde aydınlatma sistemleri yalnızca temel ihtiyaçların giderilmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda fizyolojik tepkileri şekillendirme, davranış, büyüme ve üretim performansı gibi olgularında şekillendirilmesinde rol oynamaktadır. Günümüzde geleneksel akkor ve florasan ampullerin yerini artık yavaş yavaş led ampullerin almasıyla bu konu üzerindeki çalışmalar artmıştır. Farklı dalga boylarındaki ışıklar retina üzerinde çeşitli uyarıcı etkilere sahiptir ve büyümeyi etkileyen davranış değişikliklerine sebep olabilir. Çalışmalar mavi ve yeşil ışığın yumurtacı tavuklarda gelişimi arttırdığı ve yumurta kalitesi üzerinde olumlu etkiler yaratıp hayvanları sakinleştirdiğini göstermiştir. Aynı şekilde kırmızı ışığın cinsel organ gelişimini uyardığı, cinsel olgunluk yaşını etkilediğini ve dolayısıyla üreme performansını arttırdığını ortaya koymuştur. Bu ışık etkisi farklı dönemlerdeki tavuklara uygulanarak hayvanlar istenilen üretim şekilde yönlendirilebilmektedir (Wei ve ark., 2020).

Broiler yetiştiriciliğinde kullanılan aydınlatma sistemlerinde sürekli aydınlık ya da sürekli aydınlığa yakın rejimlerin kullanımı kanatlılarda

diürinal sisteme olumsuz etkiyerek refahı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Işıklandırma yoğunluğunun kanatlılar üzerinde stres yaratma, saldırı ve yakanibalizm gibi güdüleri tetiklediğine dair görüşler bulunmaktadır (Siddiqui ve ark., 2009). Aralıklı aydınlatma yerine sürekli aydınlatma yapılması ise tavuklarda ani ölüm sendromu, asites ve iskelet bozukluklarına neden olduğu bildirilmektedir (Ononwu ve ark., 1979). Bu durum nedeniyle 2010 yılından itibaren Avrupa Komisyonu tarafından bir tebliğ yayınlanmış olup, üye ülkelerde en az 6 saatlik karanlık dönem uygulanmasına karar verilmiştir. Karanlığın bu denli önemli bir refah parametresi haline gelmesinin nedeni melatonin hormonunun çok büyük bir kısmının karanlıkta sentezleniyor olmasındandır. Melatonin hormonu canlılarda termoregülasyon ve gıda alımını düzenleyen yani metabolik saati şekillendirme fonksiyonu olan bir hormondur. Yapılan çalışmalarda kanatlı yetiştiriciliğinde karanlık süresinin artmasıyla lokomotor sistem hastalıkları, ani ölüm sendromu ve asites gibi sağlık sorunlarının azaldığı gözlemlenmiştir(Laçin ve ark., 2016).

Bunların yanı sıra yetiştiricilikte karanlık dönemin arttırılmasıyla kanatlılarda hareketlerin azaldığı dolayısıyla enerji tüketiminde azalarak yemden yararlanma oranında artış olduğu ortaya çıkmıştır(Laçin ve ark., 2016). Kanatlılar düşük ışık yoğunluğu altında daha iyi verim performansı göstermediktedirler. Düşük ışık yoğunluğunda daha az aktiflik gösterirler ve bu da tüketim oranlarını artırmaktadır. Aralıklı ışıklandırma sistemiyle sürekli aydınlatma yapılmasının tavuklarda eşit miktarda büyüme sağlamış ve hatta aralıklı aydınlatma programında yem verim kabiliyeti daha üstün olmuştur. Işık yoğunluklarına bakıldığında ise 2–3 lüks yoğunluklu sürekli ışıkta performans, 6–15 lüks yoğunlukta olduğu kadar iyiydi. İki denemede en iyi genel performans 2–3 lux ışık sürekli açıkken elde edildi (Dominey ve ark, 1977).

Aralıklı olmayan sürekli aydınlatma modellerinde beslenme oranının arttığı ancak vücut ağırlığının azaldığı gözlemlenmiştir. Aralıklı aydınlatma programında bunun aksine kilo alımının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (Ingrami ve Hatten, 2000).

#### 4.1.2. Yoğunluk

Son yıllarda kanatlı yetiştiriciliğinin endüstrileşmesi sonucu üreticiler tarafında üretim miktarının arttırılması adına barınak sistemlerinde hayvan yoğunluğu arttırılarak üretim miktarında da artış sağlamayı hedeflemektedirler. Üretim endüstrisiyle hayvan refahı arasında olan rekabet daima bir tarafın aleyhine işleyecek şekilde sonuçlanmaktadır. Çalışmalar stok yoğunluğunun arttığı durumlarda yaralanmaların ve de özellikle ayak tabanı lezyonlarının arttığını göstermiştir (Ma ve ark., 2020).

Yumurta tavukçuluğu yetiştiriciliğinde kullanılan konvensiyonel ye-

tiştiricilik sistemi, hem ekonomi hem de verimlilik adına en uygun sistem olarak düşünülmektedir. Ancak günümüzde ekonomik verimliliğin yanı sıra hayvan refahı uygulamalarının da tartışılmaya başlamasıyla, çok sayıda tavuğun bir arada barındırıldığı drup kafesleri yada koloni kafesleri refah konusunda uygunsuz olduğu düşüncesiyle üreticileri alternatif yetiştiricilik sistemleri arayışına sürüklemeye başlamıştır. Konvensiyonel sistemlerde hareket etme sorunu, toz banyosu içgüdüsünü ortaya koyamama ve hareket yetersizliğine bağlı osteoporoz tablosu bu düşüncenin ivmelenmesine neden olmuştur. Alternatif sistemler içerisinde ise Free-Range denilen sistem günümüz üretiminde hem refah seviyelerini yukarı taşıyabilmesi hem de üretimde karlılığı sağlayabilmesi açısında tercih edilmeye başlanmıştır (Yenilmez ve Uruk, 2016).

Tavuk yetiştiriciliğinde bir diğer refah sorunu olan kafes/kümes yoğunluğu, tavuklar üzerinde bir stres faktörü olarak görülmektedir ve çeşitli iç organ, dolaşım sistemi fonksiyon sorunlarına- kardiakaritmi,-neden olabilmektedir (Siddiqui ve ark., 2009).

Stoklama yoğunluğunun düşmesiyle bacak kas ağırlığı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu anlaşılmıştır. Muhtemelen daha fazla gezinme alanı ve yürüme imkanının vermiş olduğu bir artış olarak düşünülebilmektedir (Fawcett ve ark., 2020).

### 4.1.3. Besleme koşulları

Özellikle broyler yetiştiriciliğinde yoğun olarak kullanılmakta olan pelet yem formu, taşıma kolaylığı, sindirilme kabiliyetinin yüksek olması ve yem israfını minimuma indirmesi gibi nedenlerle yoğun olarak tercih edilmektedir ancak bu yem formunun hızlı büyümeyi indüklediği ve tavuklarda ani ölüm oranını artırdığı bildirilmiştir (Produfoot ve Hulan, 1982).

Yapılan çalışmalarda kanatlı rasyonlarına yapılan çeşitli vitamin ve mineral takviyelerinin ya da uygulnan standart vitamin protokollerinin oranının artırılmasının tavuklarda ölüm oranlarını azalttığı ancak yem maliyetlerini artırdığı belirlenmiştir. Ekonomik açıdan değerlendirildiğinde vitamin ve mineral komplekslerinin verilmesi tavukların ölüm oranlarıyla kıyaslandığı daha az karlılığa sahiptir (Hulan ve ark. 1980).

Kanatlılarda bacak bozuklukları genellikle hızlı büyüyen ırklarda gözlenmektedir. Bacak kusurları yavaş büyüyen ırklarda genellikle görülmemekte ya da sorunlara yol açmamaktadır. Büyümeyi yavaşlatarak bacak problemlerinin bir nebze önüne geçilebileceği söylenebilir (Waldenstedt, 2006).

Kanatlı yetiştiriciliğinde yem kısıtlaması uygulamaları yem tüketimi ve ağırlık artışı kontrolü sağlanması adını kullanılan yöntemlerdendir. Yem

kısıtlamasının refah adına olumlu yönleri de bulunmakta, yem kısıtlamasıyla sorunlar tamamen ortadan kalkmasa dahi büyümenin yavaşlaması sebebiyle daha az kemik ve eklem problemleri, ıslak altlık kaynaklı nekrozlarda azalma, daha düşük ölüm oranları ve hastalıklara direnç kabiliyetinde artışlar söz konusu olabilmektedir (Mench, 2002). Yem kısıtlaması, normal fizyolojisinde günün çoğunu yem aramakla geçiren kanatlılarda bir yönden de stres faktörü oluşturmaktadır. Yem kısıtlamalı kanatlılarda kısıtlama bulunmayanlara kıyasla daha yüksek saldırganlık seviyesi, gagalama davranışı ve hareketlilik gözlenmiştir. Bunun yanında altlık kalitesinin de korunması adına yapılan yem ve su kısıtlamaları uygulanabilmektedir. Yalnızca 24 saat dahi yapılan yem kısıtlamaları sonucu küme hayvanlarında kortikosteron seviyelerinde ciddi artışlar gözlemlenmiştir (Savory ve ark., 1992).

#### 4.1.4. Isı ve Nem Stresi

Hayvan yetiştiriciliğinde göz ardı edilen konulardan biri olan barınak içi koşulların dengesi hayvan refahını doğrudan etkileyebilmektedir. Özellikle barınak içi ısı ve nem dengesinin ilgili canlının optimum ihtiyaçları doğrultusunda sağlanamaması hayvanları stres durumuna sokarak hem refah hem de ekonomik açıdan negatif bir sürece sokmaktadır. Hayvanlara optimum ısı ve nem dengesinin sağlanabilmesi için muhakkak barınağın kurulum aşamasında dikkat edilmeli, kurulum sonrası aşamada ise bu koşulları sağlamaya yardımcı ek yapı iklimlendirme elemanlarından destek alınmalıdır. Bu nedenle kurulacak olan işletmelerin henüz planlama aşamasında iken yetiştiriciliği yapılacak olan hayvanın fizyolojik ihtiyaçları göz önüne alınması sağlanmalıdır (Kocaman ve ark., 2007).

Kanatlı hayvanlarda önemli bir stres kaynağı olan ısı stresi uzun yıllardır süre gelen araştırma konusu olmuştur. Özellikle ter bezi yoksunluğu, tüylerle kaplı vücut yapısı ve hızlı bir metabolizma ısı stresini kanatlılar adına daha da önemli hale getirmektedir (Miao ve ark., 2020).

Isı stresinin yanında barınak içi önemli denge unsurlarından olan nem dengesi yetiştiriciliği yapılan hayvanların refahı adına önemli bir iklim parametresidir. Barınak içinde hayvanların solunumuyla ve sıvıların buharlaşmasıyla havaya taşınan nem, oluşumuna paralel olarak havanlandırma yoluyla uzaklaştırılmalıdır. Barınak içi oluşan nemin uzaklaştırılamaması durumunda hem hayvan sağlığını tehdit edebilecek sağlık sorunlarına zemin hazırlanmaktayken, aynı zamanda barınak elemanlarının yüzeylerinde oluşacak çiğ tanecikleriyle yapı elemanlarında oksitlenme ve zararlar meydana gelebilecektir(Kocaman ve ark., 2007).

#### 4.1.5. Altlık Kalitesi

Kanatlı yetiştiriciliğinde altlık kalitesi hem refah hem de üretim performansı ve kalitesi adına güçlü sayılabilecek bir parametredir. Hayvanlar

ömrünün neredeyse tamamını bu materyal üzerinde geçirmekte ve bu durum altlık kalitesini güçlü bir refah unsuru haline getirmektedir (Avcılar ve ark., 2018). Altlık materyali çeşitlilik gösterebilir ve bu durum hem hayvan refahını hem de üreticilerin karını etkileyebilir düzeydedir. Altlık materyalenin kuru kalması hem refah hem de üretim adına büyük önem arz eder. Seçilen materyalin amonyak seviyesinde kontrol sağlıyor olması ve topaklanmadan kuru kalması materyal seçimindeki önemli bir kriterdir. Altlık yapısının bozulması veya topaklanması kanatlılarda diz, ayak tabanı ve göğüs nekrozlarına sebebiyet vererek hayvanları enfeksiyonlara açık hale getirir (Sahoo ve ark., 2017).

#### 4.1.6. Gürültü

Günümüz üretim koşulları değerlendirildiğinde daha modern ve kompleks sistemlerin geliştirilerek daha yoğun nüfus ve sanayi tipi üretim odaklı koşullara ulaşıldığı görülebilmektedir. Artan üretim kapasiteleriyle birlikte kompleksleşen üretim koşulları beraberinde daha gürültülü çevre koşullarını ortaya çıkarmıştır. Gürültü unsurları hernekadar göz ardı edilse de hayvanlarda ciddi stres faktörleri arasında yer almakta, kortizon seviyelerinde artışa sebep olarak korkuya ve çeşitli davranış bozuklarına sebep olabilmektedir. Bu durum refah seviyelerinin yanında et ve yumurta verimliliği ve kalitesinde ciddi kayıplara neden olabilmektedir (Girgin ve Kılıç, 2020).

Kanatlılar sürekli çevreleriyle etkileşim halinde olan canlılardır. Herhangi bir tehdit algısı ile karşılaştıklarında stres faktörlerinin devreye girmesiyle adrenal bezden kortikosteron salınımı meydana gelmektedir. Bu mekanizma canlıların stres faktörleriyle başa çıkabilmelerini ve uyum sağlayabilmelerini sağlayan olağan bir sistemdir. Mevcut tehlike sırasında dolaşıma kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH) salgılanır ve devamında hipofizin ön lobundan Adrenokortikotropik Hormon salgılanarak böbrek üstü bezine etkir ve kortkosteron salınımını meydana gelir. Tehlike faktörlerinin ortadan kalkmasıyla son bulan bu salınım bu faktörlerin tekrarıyla yeniden tetiklenir (Cockrem, 2007). Sürekli tekrar halinde olan tehlike unsurlarıyla tetiklenen bu mekanizma sonucunda verim düşüklerine sebebiyet vermektedir (Stadelman, 1958). Yaklaşık olarak 115dB seviyesinin üzerindeki sesler tavuklarda büyümeyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Stadelman, 1967).

Gürültü tanım olarak istenmeyen sesler bütünü olarak açıklanabilir. Bir tür çevresel kirlilik olarak açıklanabilecek gürültü hem sağlık hem de refah adına bir tehdit meydana getirmektedir (Goines ve Hagler, 2007).

Gürültü, yalnızca insanlar adına değil, tüm canlılar adına sorun teşkil eden bir stres faktörüdür. Bunun yanı sıra yumurtacı veya broyler tavuk üretiminde verimleri düşürmekte dolayısı ile refah sorununun yanında

ekonomik kayıplara da neden olmaktadır(Girgin ve Kılıç, 2020). Kanatlılar için çiftliklerde gürültü kaynağını havalandırmada kullanılan fanlar, temizlik çalışmaları, araç nakilleri sırasında meydana gelen gürültüler,- hayvan besleme sistemlerinin çıkardığı sesler kümesin yerleşim yerlerine yakınlığı sonucu meydana gelen şehir sesleri sayılabilir (Paulson ve Van, 1999).

Broylerlerin 100 desibel ve üzeri değerlerde kortikosteron düzeylerinde ciddi artışlar olduğu hatta akut gürültü şiddeti 120 desibel değerlerine ulaştığında kortikosteron seviyesinin normal değerlerin yaklaşık 4 katı seviyelere ulaştığı gözlemlenmiştir. Cinsiyete dayalı parametler incelendiğinde kortikosteron düzeyinde cinsiyetler arası önemli bir fark bulunamamıştır ancak kolestrol düzeyi erkeklerin dişilere oranla daha yüksek çıkmıştır. Erkek ve dişilerin gürültüye karşı reaktif korku düzeyleri incelendiğinde benzer düzeyde korku hissettikleri belirlenmiştir (Türkyılmaz ve ark., 2011).

### 4.2. Yetiştiricilik Uygulamalarından Kaynaklanan Sorunlar

Hayvan refahı kavramına yetiştiricilik uygulamaları açısından bakıldığında ise hayvanların çevreleriyle uyum içinde yaşadığı, genel bir iyilik hali ile fizyolojik olarak sağlıklılık durumunun sağlandığı koşullar olarak ifade edilebilir (Yener ve ark., 2013). Hayvanlarda refah seviyelerinin belirlenmesi adına sağlık durumu, ölüm oranları, verim düzeyleri ve çeşitli fizyolojik parametreler kullanılmaktadır. Yetiştiricilik uygulamaları ve çevresel sorunlardan kaynaklı sorunlarda ise ilgiliparametrelerin normal olmayan biçimlerde şekillendiği görülmektedir(Sözcü ve Yılmaz, 2014).

#### 4.2.1. Gaga Kesimi

Tüy yolma, gagalama, kannibalizm gibi davranış bozuklukları yetiştiricilikte önemli sorunlardandır. Bu sorunların çözümüne yönelik olarak yapılan gaga kısaltma işlemleri hayvanlarda bir refah sorunu açığa çıkartmaktadır. Yetiştiriciler tarafından hayvanlarda oluşan zararların önlenmesinde gaga kesiminin refah arttırıcı bir unsur olarak görülmekle birlikti hayvan hakları aktivistleri tarafınca kesim sonrası oluşan acı ve ağrı nedeniyle bir sakatlık olarak tanımlanmaktadır. Bu refah sorunundan kurtulmak amaçlı bazı ülkelerde gaga kısaltma işleminden vazgeçilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda gaga kısaltma işlemi yapılmayan tavuklarda yapılanlara oranla tüy yolma ve kannibalizm davranışlarının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Sepeur ve ark., 2015).

Gaga kesiminin alternatifi olarak yiyecek arama materyalinin(uzun sap-saman) zenginleştirilmesi düşünülebilir ancak bunun da gaga kesimi kadar etkili olmadığı ortaya çıkmaktadır(Sepeur ve ark., 2015).

### 4.2.2. Tavukların Mekanik veya Manuel Yakalanması ve Nakli

Tavukların nakli sırasında yakalanmaları yaralanmaları, hematom ve ölümlere sebep olmaları ve stres yaratmaları nedeniyle önemli bir stres faktörü anlamı taşımaktadır. Geçmişte yapılan sayısız çalışma kanatlılarda yaralanmaların büyük bir bölümünün taşıma işlemleri sırasında meydana geldiğini göstermektedir. Günümüzde stresin azaltılması adına inovativ mekanik sistemler geliştirilmeye çalışılmış ve yakalama işlemleri bu sistemlerle yürütülmeye başlanmıştır. Geleneksel yükleme işlemlerinde tavukların yakalanması ve yüklenmesi tek elde 3 veya 4 tavuğun baş aşağı bacaklarından tutularak araca yüklenmesi şeklinde yürütülmektedir. Hem taşıyıcı adına hem de tavuklar adına nahoş sayılabilecek bu yöntemin yerini günümüzde mekanik bantlı konveyor sistemler almaya başlamıştır. Şu an 2 ana tip toplayıcının kullanıldığı bu sistemlerde geleneksel toplama ile karşılaştırma amacıyla ApolloGeneration 2 sistemi incelenmiştir. Bu aracın önünde 6 adet birbirine paralel toplayıcı bant yer almaktadır diğer sistemin adı "ChickenCatHarvester" olarak adlandırılmaktadır. Kanatlıların mekanik yakalanmasıyla manuel yakalanmasını kıyaslayan çalışmalarda manuel yakalamada % 6,7 ila% 8,4 arasında değişen değerlerde daha fazla yaralanma tespit edilmiştir. Mekanik sistemlerin avantajları arasında insanla minimum temas ve daha az yaralanma ile daha az stres faktörü sayılabilmektedir (Monch ve ark.,2020).

### 4.2.3. Kesim Öncesi Stres

Kanatlı yetiştiriciliğinde kesim öncesi işlemler, tavukların kesim öncesi aç bırakılması ile kesim hattına girinceye kadar olan dönemi kapsamaktadır. Bu dönemde hem psikoloji hem de fizyolojik stres koşullarına maruz kalan hayvanlar refah sorunu yaşamakta ve bununla birlikte üretim kalitesinde de düşüşler meydana gelmektedir. Kesim öncesi dönem fiziksel stres faktörleri aç bırakılma, yakalama sırasında stres, taşıma aracına yerleşimde stres, nakil esnasında araç içi sıcaklık, titreşim ve harekete bağlı stres faktörleri örnek verilebilir. Psikolojik stres faktörlerini ise kanatlıları mevcut sosyal ortamından uzaklaştırılıp taşıma sırasında yabancı hayvanlarla bir araya gelmesi durumu oluşturabilir. Bu stres faktörleri, kesimde hayvanın biyokimyasal ve metabolik dengelerinde değişimler meydana getirerek et kalitesinide etkileyebilmektedir (Güney ve Toplu, 2017).

### 4.2.4. Kuluçka Dönemi ve Çıkım Sonrası İşlemlerden Kaynaklanan Refah Sorunları

Ticari yumurta üretimi gerçekleştiren işletmelerde kuluçkadan çıkım sonrası civcivler ciddi stres faktörlerine maruz kalmaktadırlar. Çıkım sonrası dönem ve yaşanan prosedürler(cinsiyet ayırma, aşılama, taşıma ve taşıma sırası yükleme gibi..) artan kortikosteron düzeyleriyle karşımıza çıkmaktadır (Hedlund ve Jensen, 2021).

Kuluçkahane civcivler hayatının ilk işlemlerine ve prosedürlerine maruz kalmaya başlamaktadırlar. Kuluçkadan çıkım sonrası yumurtalarından ayrılan civcivler kalite kontrol amacıyla konveyor bant üzerine alınmaktadırlar. Fotoelektrik banttan geçen civcivler ayrılarak ilgili sepetlerine düşmektedirler. Civcivler kullanım amaçları doğrultusunda cinsiyet belirleme, gaga kesimi, aşılama gibi prosedürlerin yer aldığı hatlardan geçerler. Bu işlemler süresince civcivler temel olarak üç belirleyici refah problemine maruz kalırlar bunlar; konveyör bandı hızı, düşme yüksekliği ve bir banttan diğerine geçiş sırasında yaşananhız değişikliğine bağlı ivmelenme. Erken yaşta yaşanılan tramvatik yaralanma, öngörülebilirlik bozukluğu ve bilişsel sorunlara yol açabilecek bu stres faktörleri ileri yaşlarda gelişim davranış bozukluklarına neden olabilir(Giersberg, 2020).

### 4.2.5. Taşıma

Kanatlılar taşıma süreçlerinde pek çok stres faktörüne maruz kalmaktadırlar. Yakalama sonrası stresin devamında taşıma maliyetlerini düşürmek için yapılan sık yerleştirmeler ciddi refah sorunlarına neden olmaktadır. Sık yerleşimli kasalarda açlık, susuzluk, gürültü ve titreşime neden olan çevre koşulları refah seviyesinde düşüşe neden olmaktadır (Güney ve Toplu, 2017).

Hayvanların taşınması esnasında meydana gelen refah problemleri hem hayvan sağlığını olumsuz etkilemekte hem de et kalitesini düşürerek ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Taşıma esnasında hayvanların araca yüklenmesi, yükleme ve boşaltma rampalarının özellikleri, hayvan başına düşen alan, nakil yapan aracın teknik yapısı, yol ve iklim yapısı gibi pek çok koşul taşımada refah seviyesinde doğrudan ilişkili durumdadır. Nakiller esnasında en önemli hususlardan biri de nakil süresi olup, yükleme esnasında zaten stres altına girmiş bulunan hayvanların nakil süresinin uzamasıyla daha da olumsuz durumlar yaşaması mümkün olmaktadır. Nakil süresi uzadıkça hayvanların hastalıklara karşı duyarlılığı artmakta ve enerji kaybı ile yorgunluk bu duruma eşlik etmektedir. Bu nedenle nakil sürelerinin olabildiğince minimum seviyede tutulması gerekmekte, Avrupa birliği düzenlemelerinin yapısı incelendiğinde taşıma sürelerinin 8 saat ile sınırlandırılması, eğer daha uzun sürecekse ek tedbirlerin alınması gerekliliği şeklinde yaptırımların bulunduğu görülmektedir. Özellikle ülkemiz nüfus yapısı incelendiğinde deniz kıyılarında bir nüfus yoğunluğu olması üretim ve tüketim sahalarının mesafelerinin uzak olmasına dolayısıyla hayvan nakillerinin sürelerinin uzamasına neden olmaktadır(Yalçın, 2013):

Ülkemizde hayvan nakillerinde kullanılacak araçların yapısı ve yükleme ile boşaltma esnasında çeşitli düzenlemeler mevcuttur bunlar şöyle sıralanabilir;

-Araçlar hayvan nakillerini güvenle sağlayacak donanımda olmalıdırlar,

-Nakil gerçekleştirecek araçların üzerlerinde hayvan nakilinin yapıldığı belirten işaret ve işaretçiler bulundurulmalıdır,

-Araçlar nakil esnasında hayvanların uygun şekilde hava almasını sağlayacak aynı zamanda hayvanların araçtan atlamasına ve yaralanmasına müsaade etmeyecek şekilde düzenlenmelidirler,

-Araçlarda yükleme ve boşaltma sonrasında gerekli temizlik ve dezenfeksiyon sağlanmalıdır,

-Nakil esnasında hayvan yoğunluğuna dikkat edilmeli ve kapasite üstü hayvan taşıması yapılmamalıdır,

-Fizyolojik durumu nakile uygun olmayan hayvanların nakilleri yapılmamalıdır,

-Nakil sürelerinin 8 saati aşması durumunda hayvanlara gerekli besin ve su teminin sağlanması husunda gerekli önlemler alınmalıdır.

Dünyada ve ülkemizde son yıllarda hayvan refahı uygulamalarının önem kazanmasıyla bu kapsamada pek çok düzenlemeye gidilmeye başlanmış ve ilerleyen dönemlerde bu düzenlemelerin türler bazında daha da detaylandırılarak oluşturulması öngörülmektedir (Altınçekiç ve Koyuncu, 2010).

Ticari bir kuluçkahanede inkubasyon periyodu ve ardından yapılan aşılama, cinsiyet belirleme ve taramalar sonrası çıkan civcivler yetiştirilecekleri işletmelere de doğru yola çıkarılmaktadır. Nakil esnasında mesafeye bağlı olarak değişmekle birlikte 72 saate kadar varan açlık ve susuzluk problemi, dolayısıyla bir refah sorunu ortaya çıkmaktadır (Jong, 2017).

Normal şartlar altında kuluçka sonrası yumurtadan çıkan tavuklar anneleri tarafından beslenmeye teşvik edilmekte ve bu durum yavrunun doğasına uygun içgüsel bir tepki olarak cevap bulmaktadır. Ancak kuluçka sistemlerinde anneden yoksun ve aynı zamanda besin erişiminin olmadığı bir durum söz konusudur. Kanatlılarda kuluçkadan çıkım sonrası yiyecek ve suya erişim sorunu kanatlıların, geçici olmakla birlikte gelişme döneminde gelişme yetersizliği ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olduğu düşünülmektedir. Kanatlılarda fizyolojik değerlendirmelerde organların yapı ve ağırlıkları baz alınmaktadır. Nakil gecikmeli kanatlılarda sindirim organlarının gelişiminin gecikmesi, organ ağırlıklarının düşük olması, stres seviyesinin artışı, immun yetersizlikler ortaya çıkmaktadır (Jong, 2017).

Hayvan nakilleri sırasında yaşanan gürültü, sarsıntı, hava kirliliği, ivmelenme, sıcaklık, alan kısıtlamaları gibi stres faktörleri hayvan refahı

sorunu teşkil etmektedir (Yerpes, 2021).

Kuluçkadan çıkım sonrası besin ve su yetersizliğine maruz kalan civcivlerde mortalite oranında artış ve bunun yanında ağırlık kaybı gözlenmektedir. Mevcut ağırlık kaybı yetiştirme kondüsyonunu da etkilemekte ancak bu ağırlık kaybı sürekli olmamakta, kesim aşamasına kadar kapanmaktadır. Bu kondüsyon farklılıklarına yalnızca besin ve su yetersizliği değil aynı zamanda ıs ve nem oranlarıda etkimektedir. Bu nedenle araç içi yoğunluk, ısı ve nem değerlerinin stabil tutulup nakil bölümü içerisi homojenizasyonun sağlanması ciddi önem taşır. Bunlara ek olarak araç içi koşul değişkenlerinin önlenmesi ve standardizasyonun sağlanması gerektiği araç içi civciv ölümlerinin farklı bölüm ve yoğunluklardan olmasından anlaşılmaktadır(Yerpes, 2021).

Taşıma esnasında meydana gelen olumsuz koşullar hayvanlarda stres seviyesinin artmasına ve aynı zamanda ürün kalitesinin de düşmesine neden olmaktadır. Araç içi havalandırma koşulları, aracın kullanımı ile yol durumu, hayvanların besin ve suya ulaşabilirliği stresin değerlendirilmesinde önemli kriterlerdir (Yıbar ve Çetin, 2013).

## 5. REFAH SORUNLARININ ÇÖZÜMÜNE ÖNERİLER

Yem kısıtlamasının kanatlılarda büyüme hızının yavaşlamasına bağlı dolaylı bir refah artışına sebep olduğu söylenebilir. Ancak kısıtlamaya bağlı ortaya çıkan stres faktörleri diğer yandan bir refah sorunu ortaya çıkarmaktadır. Yem kısıtlamasının konvensiyonel sistemler yerine kullanılabilecek yöntemler ile bu stres faktörlerinin azaltılabileceği öngörülebilmektedir. Konvansiyonel kısıtlamaya alternativ olarak kullanılabilecek bu yöntemlerden biri kendi kendine gönüllü kısıtlama sağlanmasıdır. Bu yöntemde yem içerisinde çeşitli anoreksik ajanlar katılmasıyla yem tüketiminde gönüllü bir azalma sağlanabilir (Oyawoye ve Krueger, 1990). Bir diğer yöntem ise yemdeki besin değerlerinin ve lezzet faktörlerinin azaltılmasına bağlı olarak vücut ağırlıkları ve büyüme hızları kontrol altında tutulabilir. Yem içeriğindeki değişimlerin kullanıldığı bu yöntemin nicel kısıtlamaya oranla daha az etkili olduğu söylenebilir (Pinchasov ve ark., 1993).

Günümüz dünyasında hayvansal üretim sistemleri geliştikçe; refah konusu üretim materyallerinin önemli bir kalite unsuru haline gelmiştir. Bu bağlamda; üretimde sürdürülebilirliğin sağlanabilmesi için ve kalitenin bir parçası olarak refah unsurunun üzerindeki olumsuzlukların giderilmesi yönünde artan bir talep beklenmektedir. Bu noktada bazı önerilerde bulunmak mümkün olmaktadır (Broom, 2010).

-Üretimde verimliliği arttırmak adına hayvansal yemler üretmek yerine bitkisel yem üretim sistemleri geliştirilmelidir.

-Genetik seçim ve ıslah metotları hayvanları hastalıklara daha hassas hale getirmeyecek şekilde dikkatli kullanılmalıdır.

-Veteriner Hekimlik derecesinin kazanılmasında hayvan refahı öğretimi önemli bir noktaya taşınmalıdır.

-Hayvan refahı konusunda tarafsız incelemeler ve çalışmalar yapabilecek bağımsız bilim kurulları oluşturulmalı ve bu kurullarda Veteriner Hekimler aktif şekilde rol almalıdır.

Çevresel zenginleştirme, hayvan barınaklarının düzenlenmesi ve hayvanların yaşam standartlarının optimum düzeye yükseltilmesi, türe özgü davranışları teşvik edici nitelikte olması için yapılan eklemeler olarak tanımlanabilir. Tavuklar adına yüksek dinlenme alanları, tünekler, kutular, platformlar gibi yapılar ile bu zenginleştirme sağlanabilmektedir. Bu tür yapıların kullanılması kasların ve iskelet yapsının gelişimi, kardiyovaskuler sorunların azaltılması adına refah artırıcı eklemeler olarak kabul edilebilmektedir. Bu zenginleştirmenin uygulandığı sistemlerde yaralanmaları, ayak problerinin azaldığı ve bunlara bağlı kesimde reddedilme oranlarının düştüğü gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak zenginleştirme uygulaması sonucunda mortalite oranlarında da azalmalar olduğu ortaya çıkmaktadır(Bensassi, 2019).

## 6. SONUÇ

Gelişen teknolojilerle hayvanların refah seviyeleri her ne kadar kontrol edilmeye çalışılsa da, yapılan araştırmalar bu sistemlerin daha çok iş gücünü azaltma odaklı geliştiğini göstermektedir. Bu bağlamda hayvanlarda refah seviyelerinin arttırılması yalnızca teknolojik sistemler ile değil, aynı zamanda üreticilerin ve tüketicilerin bilinçlendirilmesi vasıtasıyla gerçekleştirilmelidir.

Günümüz koşullarında tüketicilerin yalnızca ekonomik gıdaya ulaşma amaçlı olmaması, aynı zamada gıdaların üretim şeklini sorgulaması artık hayvanlarda refah konusunun bizzat bir üretim şekli olmasına neden olmuştur.

Özellikle kanatlı üretim sistemleri değerlendirildiğinde gelecek dönemlerde hayvan refahına daha uygun ve standartların daha yüksek olduğu üretim seviyelerine geçilmesi kaçınılmaz olacaktır.

## KAYNAKÇA

**Altınçekiç ŞÖ, Koyuncu M (2010).**Nakil Koşullarının Hayvan Refahı Üzerine Etkileri. *Hayvansal Üretim,***51(1):** 48-56

**Armutak A (2020).**İstanbul ÜniversitesiAçık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi Mevzuat Etik ve Hayvan Hakları, İstanbul

**Avcılar O, Kocakaya A, Onbasılar EE, Pirpanahi M (2018).**Influence of sepioliteadditionstodifferentlittermaterials on performance and somewelfareparameters of broilers and littercharacteristics,*PoultryScience*, **97,**3085–3091

**Aydın A (2020).**Etlik Piliç Refahının Tespitinde Yeni Nesil Teknolojik Sistemlerin Önemi. *ÇOMÜ LJAR* ,**1(2):**47-60

**Broom DM (2010).**Animal welfare: an aspect of care, sustainability, and food qualityrequiredbythepublic. *Journal of VeterinaryMedicalEducation,* **37,** 83-88. DOI: 10.3138/jvme.37.1.83

**CockremJF(2007).**Stress, corticosteroneresponses and avianpersonalities. *J Ornithol*, **148(2):** 169-178

**Dorminey RW, Nakaue HS (1977):**Intermittentlight and lightintensityeffects on broilers in lightprof pens. *PoultrySci*. **56**, 1868-1875

**Fawcett DL, Casey-Trott TM, Jensen L, Caston LJ, Widowski TM (2020).** Straindifferences and effects of differentstockingdensitiesduringrearing on themusculoskeletaldevelopment of pullets.*PoultryScience*, **99:**4153–4161

**Gardiner EE, Hunt, JR, Newberry RC, Hall JW (1988).**Relationshipsbetween age, body weight, and season of theyear and theincidence of suddendeathsyndrome in malebroilerchickens. *PoultryScience*, **67,** 1243-1249

**Girgin Ç, Kılıç İ(2020).**Kümeslerde Gürültü Kirliliği ve Etkileri. *Uluslararası BiyosistemMüh Der*,**1(1):**47-54

**Giersberg MF, Molenaar R, Pieters R, Boyer W, Rodenburg B (2020).**Effects of dropheight, conveyorbeltspeed, and acceleration. *PoultryScience***99:**6293–6299

**Goines L, Hagler L ( 2007).**Noisepollution: a modem plague. *South Med J*. **100:**3

**Güney N, Toplu H (2017).**Etlik Piliçlerde Kesim Öncesi Yönetimin Stres ve Et Kalitesi Üzerine Etkileri.*Animal HealthProd and Hyg*,**6(2)**: 537-546

**Hedlund L, Jensen P (2021).**Incubation and hatchingconditions of layinghenchicksexplain a largepart of thestresseffectsfromcommerciallarge-scalehatcheries.*PoultryScience,***100:**1–8

**Hulan HW, Proudfoot FG, McRae KB (1980).**Effect of vitamins on theincidence of mortality and acutedeathsyndrome (‘flip-over”) in broilerchickens. *PoultrySci.***59:**927-931

**Ingram DR, Hatten LF,McPherson BN (2000).**Effects of LightRestriction on BroilerPerformance and Specific Body StructureMeasurements.Journal of AppliedPoultryResearch Volume **9(4):** 501-504

**İzmirli S, Yaşar A (2017).**Yumurtacı Tavuk Gönenci (Refah) ve Avrupa Birliği Sürecinde İlgili Mevzuatın Karşılaştırılması. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi***6(2):**9-14

**Jong C, Riel J, Bracke M, Brand H (2017).** A 'meta-analysis' of effects of post-hatch food and waterdeprivation on development, performance and welfare of chickens. *PLOS ONE,* **12(12):** e0189350.

**Kocaman i, Konukcu F, İstanbulluoğlu A (2007).** Hayvan Barınaklarında Isı ve Nem Dengesi. *Fen ve Mühendislik Dergisi*, **10(1),** 2007

**Laçin E, Çoban Ö, Sabuncuoğlu N (2016).**Sürekli ve Sabit Işıklandırma Programlarının Broylerlerde Organ Gelişimi Üzerine Etkisi.*Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.,***11(1):** 60-66

**Ma H, XuB,Li W, Wei F, Kim WK, Chen C , Sun Q, Fu C, Wang G, Li S (2020).** Effects of alpha-lipoicacid on thebehavior, serum indicators, and bone quality of broilersunderstockingdensity stres. *PoultryScience*,**99:**4653–4661

**Marchewka J, Vasdal G, Moe OR (2020b).** Associationsbetween on-farmwelfaremeasures and slaughterhousedata in commercialflocks of turkeyhens (Meleagrisgallopavo). *PoultryScience,***99,**4123–4131

https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.036

**Mench JA (2002).**Broilerbreeders: feedrestriction and welfare. *World'sPoultryScienceJournal,***58(1)**:23-29

**Monch J, Rauch E, Hartmannsgruber S, Erhard M, Wolff I (2020).** The welfareimpacts of mechanical and manualbroilercatching and of circumstances at loadingunderfieldconditions. *PoultryScience*, **99:**5233-5251

**Miao Q, Si X, Xie Y, Chen L, Liu Z, Liu L, Tang X, Zhang H (2020).**Effects of acuteheatstress at differentambienttemperature onhepaticredoxstatus in broilers.*PoultryScience*.**99,** 4113–4122

**Ononwu J C, Thomson RG; Carison H, Julian R (1979b).**Studies on theeffect of lighting on SDS in broilerchickens. *Can. Vet. J.***20,** 74-77

**Oyawoye EO, Krueger WF (1990).**Potential of chemicalregulation of food intake and body weight of broilerbreederchicks. *British PoultryScience***4(31):**735-742

**Paulson S, Van DB (1999).** Management of Noise on PoultryFarms. Abbotsford

**PınchasovY, Galılı D, Yonash N, Klandorf H (1993).**Effect of feedrestrictionusing self-restrictingdiets on subsequentperformance of broilerbreederfemales. *PoultryScience*, **4(72):**613-619.

**ProdufootFG, Hulan HU (1982):**Effectsofreducedfeeding time usingallmashorcrumblepelletdietaryregimens of chickenbroilerperformance,including*ADS. Agri. Canada,***61:**750-754.)

**Savory C.J, Seawrjght, E, Watson A. (1992).**Stereotypedbehaviour in broilerbreeders in relationtohusbandry and opioidreceptorblockade. *Applied Animal BehaviourScience,* **32,**349-360

**Sahoo SP, Kaur D, Sethi APS, Sharma A, Chandrahas M (2017).**Effect of chemicallyamendedlitter on litterquality and broilerperformance in winter.Journal of Applied Animal Research, **45:1**, 533-537

**Sert H, Uzmay A (2013).**Dünya'da Hayvan Refahı Uygulamalarının Ekonomik ve Sürdürülebilirlik Açısından Değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi***4**, 263-276

**Sepeur S, Spindler B, Schulze-Bisping M, Habig C, Andersson R, Beyerbach M, Kemper N (2015).**Comparison of plumagecondition of layinghenswithintact and trimmedbeakskept on commercialfarms. *Europ. Poult. Sci*. 79

**Stadelman WJ (1958).**Observationswithgrowingchickens on theeffects of sounds of varyingintensities. *PoultSci*, **37,** 776-779

**Stadelman WJ (1967).**Observationswithgrowingchickens on theeffects of sounds of varyingintensities. *PoultSci*, **37,**776-779

**Siddiqui MF, Patil MS, KhanKM, Khan, LA (2009)**. Suddendeathsyndrome-An Overview. *Veterinary World*, **2(11),** 444-447

**Sözcü A, Yılmaz E (2014).**Yumurta Tavuğu Yetiştirme Sistemlerinde Refah Problemleri.*Hayvansal Üretim***55(2):** 38-42

**Taşkın A, Şahin A, Camcı Ö, Erener G (2015).** Kanatlılarda Anti-Stres Uygulamalarında Yeni Yaklaşımlar. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, **3(7):** 571-576,

**Türkyılmaz MK, Nazlıgül A, Dereli E, Ulutaş PA (2011).**Akut Gürültünün Etlik Piliçlerde Korku ve Bazı Stres Göstergeleri Üzerine Etkileri.*Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*,**17(6):** 957-962

**Yalçın S (2013).** Kümesten kesimhaneye taşıma sırasında stres ve etkalitesine etkileri. *2. Uluslararası Beyaz Et Kongresi*, 204-209, Antalya

**Yenilmez F, Uruk E (2016).**Free-Range Sistemi, Avantaj ve Dezavantajları, *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi TARGİD Özel Sayı*:315-324

**Yener H, Atalar B, Mundan D (2013).**Şanlıurfa İlindeki Sığırcılık İşletmelerinin Biyogüvenlik ve Hayvan RefahıAçısından Değerlendirilmesi. *Harran Üniv Vet Fak Derg,***2(2):** 87-93

**Yerpes M, Llonch P, Manteca X (2021).**Effect of environmentalconditionsduring transport on chickweightloss and mortality. *PoultryScience*,**100:**129–137

**Yıbar A, Çetin E (2013).**Hayvan Refahının Et Kalitesi Üzerine Etkileri. *UludagUniv. J. Fac. Vet. Med*., **2**: 31-37

**Waldenstedt E (2006).**Nutritionalfactors of importancefor optimal leghealth in broilers: A review; *Animal FeedScience and Technology*, **126,**291–307

**Wei Y, Zheng W, Li B, Tong Q, Shi H (2020).**Effects of a two-phasemixed-colorlighting program usinglight-emittingdiodelights on layerchickensduringbrooding and rearingperiods. *PoultryScience***99:**4695–4703

**WelfareQuality(2020).**Assessment protocol for poultry

# Bölüm 18

## ÜLKEMİZ TAVUKÇULUĞUN DÜNYADAKİ KONUMU

*Memiş BOLACALI*[1]

1 Doç. Dr. Memiş BOLACALI, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Siirt, TÜRKİYE

## 1. Giriş

Kanatlı sektörü, dünyanın en büyük gıda sektörlerinden biridir. 2019'da dünya çapında yaklaşık 26 milyar tavuk bulunmakta, buradan yola çıktığımızda gezegende kişi başına yaklaşık 3.4 tavuk düşmektedir. 2016'dan beri kanatlı eti üretimi küresel et endüstrisine hâkim olduğu belirlenmiştir. Daha önceki bir makalede, dünya kanatlı üretiminin 2005'ten 2050'ye kadar %121 artacağı tahmin edilmiştir. Bu global artışta, en büyük tavuk popülasyonuna sahip Çin, Endonezya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerin önemi büyüktür. 2019 yılında, ülkemizde 2,14 milyon ton tavuk eti üretimi 1,2 milyar etlik piliçten elde edilmiştir. 2019 yılında ülkemizin tavuk eti ithalat miktarı 44.150 ton ve ihracat miktarı ise 508.778 ton olarak gerçekleşmiştir. 2019 yılı toplam kanatlı eti üretimi, ithalat ve ihracat rakamları ile 83.154.997 nüfus rakamı dikkate alındığında ulusal düzeyde kişi başına yıllık tavuk eti tüketiminin 20,13 kg ((2138451000 kg+44150000 kg-508778000 kg) / 83154997 kişi=20,13 kg/kişi) olduğu ortaya çıkmaktadır.

Global ölçekte 2019 yılında yumurta üretimi 1,58 trilyon adet ulusal düzeyde ise yaklaşık 20 milyar adet olarak gerçekleşmiştir (FAO, 2021). 2018 yılında kişi başına yıllık yumurta tüketimi 224 adet/kişi olarak gerçekleşmiştir (Afyon, 2018). Ülkemizde hem üretilen hem de ithal edilen yumurtaların yaklaşık % 9'u damızlık amacıyla kuluçkaya konulmaktadır (Tablo 1).

*Tablo 1. Türkiye'de Üretilen, İthal Edilen, Kuluçkaya Konulan Yumurtla Verileri (TUİK, 2021)*

| Yıl | Üretilen Yumurta Sayısı | İthal Edilen Yumurta Sayısı | Kuluçkaya Konulan Yumurta Sayısı | Kuluçkalık Yumurta Oranı (%) |
|---|---|---|---|---|
| 2019 | 19.898.126.000 | 65.760.000 | 1.822.257.000 | 9,13 |
| 2018 | 19.643.711.000 | 45.840.000 | 1.801.026.000 | 9,15 |
| 2017 | 19.281.196.000 | 27.424.000 | 1.683.018.000 | 8,72 |
| 2016 | 18.097.605.000 | 29.776.000 | 1.628.986.000 | 8,99 |
| 2015 | 16.727.509.000 | 28.320.000 | 1.652.991.000 | 9,87 |
| 2014 | 17.145.388.000 | 31.472.000 | 1.670.720.000 | 9,73 |
| 2013 | 16.496.751.000 | 19.808.000 | 1.551.566.000 | 9,39 |

## 2. Tavuk Varlığı ile Kesilen ve Sağılan Tavuk Sayıları

Dünya çapında tavuk sayısı son 60 yılda 3,9 milyar adetten 6,6 kat artışla 25,9 milyar adede yükselmiştir (Grafik 1). Türkiye'de tavuk sayıları incelendiğinde ise 1961-2005 yılları arasında artış, 2005-2010 yıllarında azalış, 2010-2019 yılları arasında ise yine artış olmakla birlikte genel olarak 1961 de 27,2 milyon adetten 12,6 kat artışla 342,6 milyon adede ulaşmıştır (Grafik 2). Tablo 2 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek

tavuk sayısına sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 12. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 1. Dünyada Yıllara Göre Tavuk Sayısı (Milyon) (FAO, 2021).*

*Grafik 2. Türkiye'de Yıllara Göre Tavuk Sayısı (Milyon) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 2. 2019 Yılı İtibariyle Tavuk Sayısının (Milyon) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Tavuk Sayısı | Sıra | Ülke | Tavuk Sayısı |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Çin | 5.146,1 | 16 | Malezya | 275,8 |
| 2 | Endonezya | 3.725,2 | 17 | Fransa | 237,9 |
| 3 | Amerika Birleşik Devletleri | 1.972,3 | 18 | Bolivya | 231,1 |
| 4 | Brezilya | 1.466,6 | 19 | Fas | 208,6 |
| 5 | Pakistan | 1.321,0 | 20 | Suudi Arabistan | 197,0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 | İran | 1.091,4 | 21 | Ukrayna | 192,0 |
| 7 | Hindistan | 807,9 | 22 | Kolombiya | 187,5 |
| 8 | Meksika | 580,8 | 23 | Filipinler | 186,4 |
| 9 | Rusya | 497,4 | 24 | Polonya | 183,1 |
| 10 | Myanmar | 394,6 | 25 | Dominik | 181,7 |
| 11 | Vietnam | 382,6 | 26 | İngiltere | 176,0 |
| **12** | Türkiye | **342,6** | 27 | Güney Afrika | 173,5 |
| 13 | Japonya | 323,1 | 28 | Kore | 172,9 |
| 14 | Bangladeş | 286,9 | 29 | Kanada | 171,4 |
| 15 | Tayland | 281,5 | 30 | Mısır | 169,1 |

Yıllık kesilen tavuk sayılarına baktığımızda, genel olarak hem dünya genelinde hem de ülkemiz rakamlarının (1995 yılı hariç) sürekli bir atış göstermiştir (Grafik 3, 4). Ayrıca global olarak kesilen tavuk sayısı 1961 yılında 6,5 milyar adetten 2019 yılına geldiğimiz de ise bu rakamın 11 kat artışla 72,1 milyar adede ulaştığı; Türkiye'deki ise 50 milyon adetten 24 kat artışla 1,2 milyar adede yükseldiği gözlenmiştir. İncelenen yıllar bakımından kesilen tavuk sayısının ülkemizdeki artış hızı dünyadaki artış hızının neredeyse iki katı şeklinde gerçekleşmiştir. Tablo 3 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek kesilen tavuk sayısına sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 13. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 3. Dünyada Yıllara Göre Kesilen Tavuk Sayısı (Milyon) (FAO, 2021).*

*Grafik 4. Türkiye'de Yıllara Göre Kesilen Tavuk Sayısı (Milyon) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 3. 2019 Yılı İtibariyle Kesilen Tavuk Sayısının (Milyon) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Tavuk Sayısı | Sıra | Ülke | Tavuk Sayısı |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Çin | 10.632,3 | 16 | Kore | 1.019,4 |
| 2 | Amerika Birleşik Devletleri | 9.339,2 | 17 | Güney Afrika | 983,8 |
| 3 | Brezilya | 5.805,3 | 18 | Kolombiya | 964,9 |
| 4 | Endonezya | 4.830,3 | 19 | Mısır | 914,3 |
| 5 | Hindistan | 2.730,7 | 20 | Japonya | 802,6 |
| 6 | Rusya | 2.557,3 | 21 | Peru | 786,6 |
| 7 | İran | 1.965,7 | 22 | Fransa | 772,4 |
| 8 | Meksika | 1.914,9 | 23 | Kanada | 771,3 |
| 9 | Pakistan | 1.278,0 | 24 | Arjantin | 756,9 |
| 10 | Tayland | 1.263,5 | 25 | Ukrayna | 717,5 |
| 11 | Myanmar | 1.232,4 | 26 | İspanya | 716,3 |
| 12 | Filipinler | 1.225,5 | 27 | Avustralya | 652,8 |
| **13** | Türkiye | **1.207,1** | 28 | Fas | 645,1 |
| 14 | Polonya | 1.147,4 | 29 | Suudi Arabistan | 638,2 |
| 15 | İngiltere | 1.108,0 | 30 | Hollanda | 622,6 |

Dünyada yumurtlayan tavuk sayısı Grafik 5'de sunulmuştur. Grafik 5 incelendiğinde, 1961'de 1,9 milyar adetten 2019'da ise 7,6 milyar adede yükselmiş; Türkiye'de ise 9,3 milyon adetten 120 milyon adede ulaşmıştır. Diğer bir ifadeyle yaklaşık 60 yıllık süreçte yumurtlayan tavuk sayısı dünyada 4 kat, Türkiye'de ise 13 kat artış gerçekleşmiştir. Tablo 4 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek yumurtlayan tavuk sayısına sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 11. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 5. Dünyada Yıllara Göre Yumurtlayan Tavuk Sayısı (Milyon) (FAO, 2021).*

*Grafik 6. Türkiye'de Yıllara Göre Yumurtlayan Tavuk Sayısı (Milyon) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 4. 2019 Yılı İtibariyle Yumurtlayan Tavuk Sayısının (Milyon) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Tavuk Sayısı | Sıra | Ülke | Tavuk Sayısı |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Çin | 3.094,0 | 16 | Myanmar | 90,0 |
| 2 | Amerika Birleşik Devletleri | 399,7 | 17 | Filipinler | 78,6 |
| 3 | Hindistan | 319,4 | 18 | Vietnam | 77,1 |
| 4 | Endonezya | 263,9 | 19 | Kore | 72,7 |
| 5 | Brezilya | 249,1 | 20 | İtalya | 68,3 |
| 6 | Meksika | 207,2 | 21 | Kolombiya | 60,8 |
| 7 | Rusya | 157,0 | 22 | İngiltere | 57,2 |
| 8 | Bangladeş | 141,9 | 23 | Fas | 55,6 |
| 9 | Japonya | 141,8 | 24 | Fransa | 54,2 |
| 10 | Nijerya | 122,5 | 25 | İran | 53,6 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **1**1 | Türkiye | **120,7** | 26 | Polonya | 47,2 |
| 12 | Pakistan | 99,1 | 27 | İspanya | 46,5 |
| 13 | Ukrayna | 97,8 | 28 | Arjantin | 44,5 |
| 14 | Malezya | 97,8 | 29 | Hollanda | 44,3 |
| 15 | Tayland | 93,7 | 30 | Tayvan | 42,8 |

### 3. Tavuk Eti Üretimi

Grafik 7 ve 8 incelendiğinde, 2019 yılında üretilen kanatlı etin içindeki tavuk, hindi, ördek ve kaz-Gine tavuğunun payları dünyada sırasıyla % 89,66, 4,55, 3,69 ve 2,10; Türkiye'de ise sırasıyla % 97,12, 2,71, 0,03 ve 0,14 olduğu görülmektedir. İncelenen dönemlerde Türkiye'de kanatlı eti içindeki tavuk eti üretimin oranı dalgalı seyir izlemekle birlikte 1961 yılında % 89,3 iken 2019 yılına gelindiğinde bu oran % 97,03 olarak gerçekleşmiştir (Grafik 9).

*Grafik 7. 2019 Yılı İtibariyle Dünyada Kanatlı Et Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2021).*

*Grafik 8. 2019 Yılı İtibariyle Türkiye'de Kanatlı Et Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2021).*

*Grafik 9. Yıllara Göre Türkiye Kanatlı Et Üretimi içindeki Tavuk Etinin Oranları (%) (FAO, 2021).*

Global ölçekte tavuk eti üretimi 1961 yılında 7,5 milyon ton iken 2019 yılına gelindiğinde 118,02 milyon tona yükselmiş (Grafik 10); ulusal ölçekte ise 60 bin tondan 2,14 milyon tona ulaşmıştır (Grafik 11). Dünya genelindeki son 60 yıldaki tavuk eti üretiminde yaklaşık 16 kat artış olmasına karşın, Türkiye'de ise yaklaşık 36 kat artış gerçekleşmiştir. Tablo 5 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek tavuk eti üretimine sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 11. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 10. Dünyada Yıllara Göre Tavuk Eti Üretimi (1000 Ton) (FAO, 2021).*

*Grafik 11. Türkiye'de Yıllara Göre Tavuk Eti Üretimi (1000 Ton) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 5. 2019 Yılı İtibariyle Tavuk Eti Üretiminin (Bin Ton) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Tavuk Eti Miktarı | Sıra | Ülke | Tavuk Eti Miktarı |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Amerika Birleşik Devletleri | 20.154,7 | 16 | Tayland | 1.718,9 |
| 2 | Çin | 14.496,8 | 17 | Kolombiya | 1.693,2 |
| 3 | Brezilya | 13.516,5 | 18 | Malezya | 1.648,0 |
| 4 | Rusya | 4.606,4 | 19 | Myanmar | 1.616,4 |
| 5 | Hindistan | 4.187,7 | 20 | Pakistan | 1.518,0 |
| 6 | Endonezya | 3.495,1 | 21 | Filipinler | 1.430,9 |
| 7 | Meksika | 3.476,6 | 22 | İspanya | 1.412,2 |
| 8 | Japonya | 2.297,9 | 23 | Ukrayna | 1.381,4 |
| 9 | İran | 2.280,0 | 24 | Mısır | 1.332,1 |
| 10 | Arjantin | 2.202,7 | 25 | Kanada | 1.328,4 |
| **11** | Türkiye | **2.138,5** | 26 | Avustralya | 1.240,2 |
| 12 | Polonya | 2.110,7 | 27 | Fransa | 1.121,0 |
| 13 | Güney Afrika | 1.808,2 | 28 | İtalya | 1.055,3 |
| 14 | Peru | 1.762,9 | 29 | Hollanda | 1.036,4 |
| 15 | İngiltere | 1.723,0 | 30 | Almanya | 1.036,0 |

Grafik 12 ve 13 incelendiğinde, 1960 yılından 2019 yılına kadar geçen sürede dünyada ve ülkemizde genel olarak tavuk karkas ağılığında yükseliş trendi görülmektedir. 2019 yılındaki karkas ağırlığı dünyada 1636 gr iken Türkiye'de ise 1772 gr olarak gerçekleşmiştir. Tablo 6 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek tavuk karkas ağırlığına sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 39. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 12. Dünyada Yıllara Göre Tavuk Karkas Ağırlığı (gr) (FAO, 2021).*

*Grafik 13. Türkiye'de Yıllara Göre Tavuk Karkas Ağırlığı (gr) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 6. 2019 Yılı İtibariyle Tavuk Karkas Ağırlığının (gr) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Karkas Ağırlığı | Sıra | Ülke | Karkas Ağırlığı | Sıra | Ülke | Karkas Ağırlığı |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kenya | 3.000 | 16 | Nikaragua | 2.165 | 31 | İtalya | 1.852 |
| 2 | Malawi | 3.000 | 17 | Özbekistan | 2.164 | 32 | Kosta Rika | 1.841 |
| 3 | Mozambik | 3.000 | 18 | Amerika Birleşik Devletleri | 2.158 | 33 | Polonya | 1.840 |
| 4 | Ruanda | 3.000 | 19 | Ekvador | 2.151 | 34 | Güney Afrika | 1.838 |
| 5 | Tacikistan | 3.000 | 20 | Cabo Verde | 2.085 | 35 | Meksika | 1.816 |
| 6 | Arjantin | 2.910 | 21 | Kıbrıs | 2.000 | 36 | Rusya | 1.801 |
| 7 | Bolivya | 2.873 | 22 | Singapur | 1.991 | 37 | Vietnam | 1.797 |
| 8 | Japonya | 2.863 | 23 | Lübnan | 1.985 | 38 | Litvanya | 1.772 |
| 9 | Malezya | 2.798 | 24 | İspanya | 1.972 | **39** | Türkiye | **1.772** |
| 10 | Fiji | 2.747 | 25 | Honduras | 1.972 | 40 | Estonya | 1.764 |
| 11 | Brezilya | 2.328 | 26 | Trinidad ve Tobago | 1.954 | 41 | Kolombiya | 1.755 |
| 12 | Dominik | 2.303 | 27 | Macaristan | 1.926 | 42 | Sırbistan | 1.744 |
| 13 | Şili | 2.261 | 28 | Ukrayna | 1.925 | 43 | Panama | 1.743 |
| 14 | Peru | 2.241 | 29 | Yeni Zelanda | 1.910 | 44 | Bulgaristan | 1.727 |
| 15 | Sudan | 2.238 | 30 | Avustralya | 1.900 | 45 | Kanada | 1.722 |

## 4. Tavuk Yumurtası Üretimi

Grafik 14 ve 15 incelendiğinde, 2019 yılında üretilen kanatlı yumurtası üretimi içindeki tavuk ile diğer kanatlı türlerinin payları dünyada sırasıyla % 94,27 ve 5,73 ilen Türkiye'de ise sırasıyla % 100,00 ve 0,00 olduğu görülmektedir.

*Grafik 14. 2019 Yılı İtibariyle Dünyada Yumurta Üretiminin Hayvan Türlerine*

*Göre Dağılımı (FAO, 2021).*

*Grafik 15. 2019 Yılı İtibariyle Ülkemiz Yumurta Üretiminin Hayvan Türlerine Göre Dağılımı (FAO, 2021).*

Dünya genelinde toplam yumurta üretimi, 1961 yılında 269 milyar adet iken 2019 yılına gelindiğinde yaklaşık 6 kat artışla 1,6 trilyon adede yükselmiş (Grafik 16); Türkiye'de ise 1,3 milyar adet olan üretim 13 kat artarak 16,9 milyar adede ulaşmıştır (Grafik 17). Tablo 7 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek tavuk yumurtası üretimine sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 9. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 16. Dünyada Yıllara Göre Tavuk Yumurtası Üretimi (Milyar Adet) (FAO, 2021).*

*Grafik 17. Türkiye'de Yıllara Göre Tavuk Yumurtası Üretimi (Milyar Adet) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 7. 2019 Yılı İtibariyle Tavuk Yumurtası Üretiminin (Milyar Adet) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Yumurta Üretim Miktarı | Sıra | Ülke | Yumurta Üretim Miktarı |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Çin | 569,1 | 16 | Kore | 13,4 |
| 2 | Amerika Birleşik Devletleri | 113,3 | 17 | Arjantin | 13,2 |
| 3 | Endonezya | 105,6 | 18 | Fransa | 13,1 |
| 4 | Hindistan | 105,0 | 19 | İspanya | 12,9 |
| 5 | Meksika | 55,7 | 20 | İtalya | 12,8 |
| 6 | Brezilya | 55,4 | 21 | Tayland | 12,8 |
| 7 | Rusya | 44,5 | 22 | Almanya | 12,5 |
| 8 | Japonya | 44,0 | 23 | Filipinler | 12,2 |
| 9 | Türkiye | **19,9** | 24 | Myanmar | 12,1 |
| 10 | Pakistan | 19,1 | 25 | İran | 12,1 |
| 11 | Ukrayna | 16,5 | 26 | Hollanda | 11,0 |
| 12 | Nijerya | 16,0 | 27 | Güney Afrika | 10,6 |
| 13 | Kolombiya | 14,4 | 28 | Polonya | 10,3 |
| 14 | Malezya | 13,9 | 29 | Kanada | 9,9 |
| 15 | İngiltere | 13,6 | 30 | Peru | 9,8 |

Dünya genelinde ortalama tavuk başına yumurta verimi incelenen dönemlerde yılların ilerlemesine bağlı olarak artış-azalış trendi olmakla birlikte genel olarak artış yaşanmış ve 1961 yılında 7,6 kg iken 2019 yılına gelindiğinde yaklaşık 1.5 kat artışla 11.06 kg'a yükselmiştir (Grafik 16). Tablo 8 incelendiğinde, 2019 yılı itibariyle en yüksek tavuk başına yumurta verimine sahip ülke sıralamasında Türkiye'nin 78. sırada yer aldığı görülmektedir.

*Grafik 18. Dünyada Yıllara Göre Tavuklarda Yumurta Verimi (kg/tavuk) (FAO, 2021).*

*Grafik 19. Türkiye'de Yıllara Göre Tavuklarda Yumurta Verimi (kg/tavuk) (FAO, 2021; TUİK, 2021).*

*Tablo 8. 2019 Yılı İtibariyle Tavuklarda Yumurta Veriminin (kg/tavuk) Yüksek Olduğu Bazı Ülkeler (FAO, 2021).*

| Sıra | Ülke | Yumurta Verimi | Sıra | Ülke | Yumurta Verimi | Sıra | Ülke | Sıra |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | İzlanda | 24,68 | 27 | Malta | 16,13 | 53 | Slovenya | 13,25 |
| 2 | Fiji | 22,35 | 28 | Yeni Zelanda | 15,92 | 54 | Özbekistan | 13,21 |
| 3 | Kosta Rika | 21,19 | 29 | Rusya | 15,87 | 55 | Litvanya | 13,18 |
| 4 | Dominik | 20,25 | 30 | Avustralya | 15,64 | 56 | Jamaika | 13,12 |
| 5 | Portekiz | 20,04 | 31 | İsrail | 15,52 | 57 | Türkmenistan | 12,96 |
| 6 | Finlandiya | 19,38 | 32 | Letonya | 15,52 | 58 | Slovakya | 12,91 |
| 7 | Lüksemburg | 19,01 | 33 | Gürcistan | 15,48 | 59 | Brezilya | 12,68 |
| 8 | Kıbrıs | 18,76 | 34 | Ürdün | 15,47 | 60 | Macaristan | 12,51 |
| 9 | Arjantin | 18,65 | 35 | Sri Lanka | 15,24 | 61 | Küba | 12,40 |
| 10 | Japonya | 18,62 | 36 | Yeni Kaledonya | 15,07 | 62 | Lübnan | 12,24 |
| 11 | Almanya | 18,16 | 37 | Bulgaristan | 15,06 | 63 | Birleşik Arap Emirlikleri | 12,13 |
| 12 | Hindistan | 18,08 | 38 | Katar | 15,05 | 64 | Kazakistan | 12,04 |
| 13 | Endonezya | 18,01 | 39 | Ekvador | 14,89 | 65 | Polonya | 11,99 |
| 14 | İsviçre | 17,86 | 40 | Güney Afrika | 14,86 | 66 | Butan | 11,93 |
| 15 | Çekya | 17,74 | 41 | Hollanda | 14,64 | 67 | Norveç | 11,77 |
| 16 | Kanada | 17,45 | 42 | Fransa | 14,50 | 68 | Mısır | 11,53 |
| 17 | İspanya | 17,44 | 43 | Meksika | 14,24 | 69 | Honduras | 11,47 |
| 18 | Avusturya | 17,11 | 44 | Kolombiya | 14,19 | 70 | Hırvatistan | 11,16 |
| 19 | Şili | 16,92 | 45 | Venezuela | 14,15 | 71 | Paraguay | 11,15 |
| 20 | Kuveyt | 16,88 | 46 | İngiltere | 13,94 | 72 | Belarus | 11,00 |
| 21 | Danimarka | 16,86 | 47 | Guatemala | 13,55 | 73 | Porto Riko | 10,93 |
| 22 | Estonya | 16,79 | 48 | İran | 13,50 | 74 | Arnavutluk | 10,90 |
| 23 | Amerika Birleşik Devletleri | 16,78 | 49 | Cezayir | 13,37 | 75 | Aziz Lucia | 10,70 |
| 24 | Peru | 16,58 | 50 | El Salvador | 13,35 | 76 | Suudi Arabistan | 10,58 |
| 25 | Fransız Polinezyası | 16,49 | 51 | Moğolistan | 13,32 | 77 | İtalya | 10,50 |
| 26 | Umman | 16,33 | 52 | Ermenistan | 13,31 | 78 | Türkiye | 10,30 |

## 5. Sonuç ve Öneriler

En yüksek ülkeler sıralamasında Türkiye en yüksek ülkeler sıralamasında; tavuk sayısında 12., kesilen tavuk sayısında 13., yumurtlayan tavuk sayısında 11., tavuk eti üretiminde 11., tavuk karkas ağırlığında 39., tavuk yumurtası üretiminde 9. ve birim tavukta yumurta veriminde ise 78. sırada yer almaktadır. Toplam tavuk sayısı, kesilen-yumurtlayan tavuk sayısı ile toplam tavuk eti ve yumurtası üretiminde en yüksek ülke sıralamasında ilk 13 içinde yer almasına karşın; birim hayvandan alınan verimlerin düşüklüğüne bağlı olarak tavuk karkas ağırlığı (39. sırada) ve bir tavuktan elde edilen yumurta sayısı (78. sırada) bakımından alt sıralarda yer alması birim hayvandan elde edilen verimlerin düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak; I) ülkemizde tavukçuluk sektörünün ar-ge

ve yenilikçilik kapasitesinin arttırılması ve yeni teknolojilerin iyileştirilmesi; II) damızlık (yumurta ve civciv) materyali sorununa çözüm olarak ar-ge çalışmalarının arttırılması, kamu kurumlarında devam eden ıslah programlarının sürdürülmesi, ithalatı azaltacak şekilde üretim planlaması yapılması ile yerli damızlık kullanımının teşvik edilmesi; III) verim parametreleri üzerine çevrenin etkili olmasından yola çıkıldığında barınak koşulların başta olmak üzere çevre koşullarının iyileştirilmesi birim hayvandan elde dilen karkas ve yumurta miktarının arttırılmasına katkı sunacağı kanaatine varılmıştır.

## Kaynaklar

FAO (2021). The Food and Agriculture Organization http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL Erişim Tarihi: 12.12.2021

Afyon, İ. 2018. Yumurta Tavukçuluğu Verileri 2018, https://www.yum-bir.org/UserFiles/File/yumurta-veriler2019web.pdf

Haenlein, G. F. (1992). All about goats. University of Delaware, Newark, A-2, USA.

TUİK (2021). Türkiye İstatistik Kurumu https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=79&locale=tr Erişim Tarihi: 14.12.2021

# Bölüm 19

## SUBFATİN VE METABOLİK ETKİLERİ

*Kıvanç İRAK*[1]

1 Doç. Dr. Kıvanç İRAK, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye, ORCID: 0000-0001-9765-0330

## 1. Giriş

Adipoz doku, adipokinler olarak adlandırılan çeşitli proteinleri/peptidleri üretebilen ve salgılayabilen endokrin bir organdır (Li ve ark., 2014). Adipoz doku, lipid ve glukoz metabolizmasının yanı sıra insülin sinyalizasyonunda da önemli bir role sahiptir (Jung ve Choi, 2014; Freitas Lima ve ark., 2015). Adipoz doku disfonksiyonu ve obezite; insülin direnci, dislipidemi, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi patojenik durumlarla ilişkilidir (Rabe ve ark., 2008; Fadaei ve ark., 2016).

Adipokinler, adipoz doku tarafından salgılanan, metabolik homeostaz, insülin duyarlılığı, kardiyo-serebro-vasküler fonksiyon, bağışıklık ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev alan biyoaktif moleküllerdir (Li ve ark., 2014). Leptin, visfatin, adiponektin, resistin, vaspin, omentin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi çeşitli adipokinler ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış ve bu biyolojik moleküllerin insülin direnci ve inflamasyon gibi patolojik süreçlerle ilişkileri ortaya koyulmuştur (Ouchi ve ark. 2011; Freitas Lima ve ark., 2015).

Subfatin, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör-gama (PPAR-ɣ) yolu üzerindeki lokal otokrin/parakrin etkileri yoluyla insülin duyarlılığını kontrol eden, peptit yapısına sahip yeni keşfedilen bir adipokindir (Li ve ark., 2015). Terapötik potansiyele sahip bir nörotrofik faktör olarak kabul edilen subfatin (Jørgensen ve ark, 2012); Metrnl (Meteorin benzeri), cometin (Wen ve ark., 2017) veya interlökin 39 (IL-39) (Lu ve ark., 2020) olarak da adlandırılmaktadır.

Subfatin, yağ dokusu ve iskelet kası tarafından salgılanan bir adipokindir (Fadaei ve ark., 2020). Subfatin'in yağ dokusunda antiinflamatuar genleri yukarı regüle ettiği, ayrıca PPAR-ɣ ile insülin duyarlılığını artırdığı rapor edilmiştir (Li ve ark., 2015). Diyabetli ve obez hastalarda dolaşımdaki subfatin seviyelerine ilişkin veriler çelişkilidir. Diyabette (Lee ve ark., 2018) ve obez hastalarda (Pellitero ve ark., 2018) dolaşımdaki subfatin düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda diyabetli hastaların daha yüksek subfatin seviyelerine sahip olduğu (Chung ve ark. 2018), obez çocuklarda yağ dokusundaki Subfatin ekspresyonunun zayıf çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Löffler ve ark. 2017).

Bu çalışmada Subfatin'in yapısı ve fizyolojik işlevleri hakkında bilgi verilmiş ve Subfatin'in Diabetes Mellitus ve obezite ile ilişkisi güncel kaynaklar ile irdelenmiştir.

## 2. Subfatin'in Yapısı ve Fizyolojik İşlevleri

Subfatin, meteorin proteinine benzer dizilimden dolayı meteorin benzeri protein olarak adlandırılmaktadır (Huang ve ark., 2021). Subfatin geni, farelerde kromozom 11qE2'de, insanlarda ise kromozom 17q25.3'te bulunur (Zheng ve ark., 2016). Biyoinformatik analiz, insan genomlarında kodlanan subfatin proteininin 311 amino asit içerdiğini, 45 amino asitlik bir NH2-terminal sinyal peptidi olduğunu ve herhangi bir transmembran bölgesi olmadığını göstermektedir. Subfatin geni, N-terminalinde bir sinyal peptidinden ve C-terminalinde meteorin benzeri bir proteinden oluşur (Şekil 1). Subfatin, beyaz yağ dokularında ve iskelet kaslarında üretilir ve moleküler ağırlığı yaklaşık 30 kDa olan 266 amino asitten oluşur (Li ve ark., 2014; Ushach ve ark., 2015). Fare ve insan subfatin genleri %77 dizi benzerliğine sahiptir (Zheng ve ark., 2016).

**Şekil 1.** *İnsan subfatin geninin şeması. (Huang ve ark., 2021)*

Subfatin'in kardiyovasküler homeostaz ve metabolik sendromda (özellikle glukoz ve lipid metabolizması, insülin direnci, inflamasyon regülasyonu ve beyaz yağ dokusunun esmerleşmesi) biyolojik fonksiyonlarının bulunduğu bildirilmektedir. Salgılanan subfatin, vücutta otokrin ve parakrin ekspresyon gösterir (Huang ve ark., 2021). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; subfatin obez/diyabetik farelerde insülin duyarlılığını iyileştirebilir, sistemik enerji tüketimini artırabilir, beyaz adipoz esmerleşmeyi indükleyebilir, lipid metabolizmasını düzenleyebilir ve anti-inflamatuar gen programlarını teşvik edebilmektedir (Chung ve ark., 2018; Miao ve ark., 2020).

Egzersiz, iskelet kaslarının kasılması ve gevşemesi yoluyla metabolizma ile ilgili adipokinlerin salınımını sağlamak suretiyle metabolik bozuklukların hafifletilmesinde rol oynar (Widmann ve ark., 2019). Egzersizden sonra ve soğuğa maruz kaldığında yağ dokusundan dolaşıma giren subfatin; enerji tüketimini uyarır, glukoz toleransını ve anti-inflamatuar sitokinlerle ilişkili genlerin ekspresyonunu iyileştirir (Rao ve ark., 2014). Subfatin'in serumdaki seviyesi bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkilidir. Subfatin, adenosin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) veya peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör delta (PPAR-δ) bağımlı sinyalleme yoluyla lokal otokrin/parakrin etki göstererek insülin duyarlılığını etkiler (Lehnig ve Stanford, 2018). İlk olarak subfatin, adipositlerde eozinofil spesifik kemokinlerin ekspresyonunu ve termojenezi uyarmak için immün sitokinleri (IL-4/IL-13) indükler (Wu ve ark., 2011; Moussa ve ark., 2019; Brigger ve ark., 2020). Sonrasında

termojenezi uyarmanın yanı sıra subfatin, makrofajların fenotipini inhibe eden inflamatuar sitokinleri de teşvik eder. Böylelikle subfatin, egzersiz ve termojenez arasında bir köprü görevi görür ve enerji homeostazının sürdürülmesini sağlayarak enerji metabolizmasının moleküler mekanizmasına katılır (Lehnig ve Stanford, 2018).

Subfatin, iskelet kasındaki AMPK ve PPAR-δ bağımlı sinyal yolları aracılığıyla etkiler gösterir (Şekil 2). AMPK, hücre içi enerji dengesinin korunmasındaki rolüne ek olarak, sistemik enerji metabolizmasını düzenler (Jung ve ark., 2018). Artan oksidatif stres ve gen ekspresyonundaki değişiklikler ile ilişkili olarak insülin direnci olan aşırı kilolu bireylerin yağ dokusunda AMPK aktivitesi azalmaktadır. Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler (PPARs), üç alt tipten (PPARα, PPARγ ve PPARβ/δ) oluşan nükleer hormon reseptörü süper ailesinin ligand ile aktive olan transkripsiyon faktörleridir Bu faktörler; metabolik homeostaz, lipid, glukoz ve enerji metabolizması, adipogenez ve iltihaplanma ile ilgili çok sayıda genin ekspresyonunu kontrol etmek suretiyle tip 2 diabetes mellitus (T2DM), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayan çok sayıda metabolik yolu düzenler (Tyagi ve ark., 2011; Han ve ark., 2017).

**Şekil 2.** *Subfatin'in glikoz ve lipid metabolizmasında sinyal mekanizması. Huang ve ark., (2021)'den uyarlanmıştır.*

AMKP: Adenosin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz; PPAR-δ: Peroksizom proliferatörüyle aktive reseptör-1 delta; PGC1α: Peroksizom proliferatörüyle aktive reseptör-1 alpha; GLUT4: Glukoz taşıyıcı tip 4

**3. Subfatin ve Obezite**

Yağ dokusu, enerji depolaması için en büyük rezervuar olmanın yanı sıra, adipokinler olarak adlandırılan proteinleri/peptidleri sentezleyen ve salgılayan oldukça aktif bir endokrin organdır. Adipokinler metabolizma, insülin duyarlılığı, kardiyoserebrovasküler fonksiyon, bağışıklık ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesine katılan biyoaktif moleküllerdir (Miao, 2011; Ohashi ve ark., 2014). Adipokinlerin düzensiz üretimi veya salgılanması, obeziteye bağlı bozuklukların patogenezi ile ilişkilidir (Ouchi ve ark., 2011; Blüher, 2014). Obezite, enerji metabolizmasının dengesizliğinden kaynaklanır, obezlerde kalori alımı tüketimden daha fazladır (Hill ve ark., 2012). Obezitenin nedenleri arasında yetersiz egzersiz, aşırı gıda alımı, genetik ve nöropsikiyatrik faktörler, hiperinsülinemi bulunmaktadır (Erion ve Corkey, 2017). Obezite aslında viseral yağ hücrelerinin endokrin veya parakrin formunda inflamatuar mediatörleri serbest bırakmasından kaynaklanan, kronik, düşük seviyeli bir inflamatuar durumdur (Izaola ve ark., 2015). Bu inflamatuar aracılar, reseptör sonrası sinyal yolu üzerinde hareket ederek hücre içi insülin sinyal iletimini bloke eder ve bu durum insülin direnci ile sonuçlanır. Subfatin bahsi geçen moleküler mekanizmaları bloke edebilen ve insülin direnci oluşumunu tersine çevirebilen anti-inflamatuar etkilere sahiptir (Huang ve ark., 2021).

Obezitenin kronik inflamasyon ve adipokin sekresyonunun düzensizliği ile ilişkili olduğu ve obezite ile artan T2DM, ve koroner arter hastalığı (KAH) riski arasında olası bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir (Freitas ve ark., 2015) Subfatin'in beyaz yağ dokusunun biyolojisinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Subfatin, adiposit farklılaşması, metabolizma aktivasyonu ve inflamasyon inhibisyonu dahil olmak üzere adipoz fonksiyonunu iyileştirerek obezitenin neden olduğu insülin direncini antagonize eder. Bu özellikleri subfatini metabolik sendrom ve T2DM için umut verici yeni bir terapötik hedef haline getirebilir (Li ve ark., 2015). Li ve ark. (2014), Subfatin'in perivasküler ve interskapular yağ dokularına kıyasla subkutan yağ dokusunda çok daha yüksek oranda eksprese edildiğini ve Subfatin'in adipogenez ve obezite ile ilgili yeni bir adipokin olabileceğini öne sürmüştür. Subfatin, kemirgenlerin ve insanların deri altı yağında bol miktarda sentezlenir. Kalori kısıtlaması durumunda, sıçanların beyaz yağ dokusunda aşağı regüle edildiği ve farelerde diyete bağlı obezitede yukarı regüle edildiği bildirilmiştir (Zheng ve ark., 2016). Obez hastalarda dolaşımdaki subfatin düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Pellitero ve ark. 2018). Ancak başka bir çalışma, obez çocuklarda yağ dokusundaki

subfatin ekspresyonunun zayıf çocuklara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (Löffler ve ark., 2017).

Sobieh ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, Subfatin'in anti-inflamatuar etkisiyle obez hastalarda osteoartrit prevalansını azaltabileceği ortaya konulmuştur. Obez bireylerde Subfatin'in azalması, yağ proliferasyonunu teşvik etmekte bu durum da yağ farklılaşmasını engelleyerek adiposit hipertrofisi ile sonuçlanmaktadır. Du ve ark. (2020) T2DM'li hastalarda serum subfain düzeyleri ile viseral yağ kaynaklı obezite arasında negatif bir korelasyon olduğunu ve serum subfatin konsantrasyonunun belirlenmesinin viseral yağ kaynaklı obezitenin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini tespit etmişlerdir.

Obezite için en uygun tedavilerin diyet tedavisi ve egzersiz olduğu bilinmektedir. Egzersizin enerji tüketimini arttırdığı, glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği, kahverengi yağın termojenezini arttırdığı ve anti-inflamatuar mekanizmayı güçlendirdiği bildirilmektedir. Ilık suda yapılan egzersizin, ılıman ve soğuk suda yapılan egzersize kıyasla subfatin seviyesini arttırdığı ve bağışıklık hücrelerini uyardığı bildirilmiştir. Bu özellik, kahverengi yağı arttırmak için subfatin gibi hormonların üretimini uyarmak için kullanılabilir, ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Saghebjoo ve ark., 2018).

## 4. Subfatin ve Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insüline bağlı problemler nedeniyle karbonhidrat, lipid ve proteinlerin optimal olarak metabolize edilemediği, vasküler ve nöropatik komplikasyonlarla karakterize, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile günümüzün en yaygın metabolizma hastalıklarından biridir (Seghrouchni ve ark., 2002; Onalan ve ark., 2020). T2DM ve KAH, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili en önemli bozukluklardandır. Viseral obezite, T2DM ve KAH için önemli bir risk faktörüdür (Bosello ve Zamboni, 2000).

Adipokinler; lipid ve glukoz metabolizması, immün yanıt, yangı, hematopoietik fonksiyon vb. gibi birçok fizyolojik ve biyolojik süreçte önemli rolü olan viseral yağdan salgılanan bir grup küçük peptittir (Ouchi ve ark. 2011; Cao, 2014). Beyaz yağ dokusu ve iskelet kası tarafından salgılanan yeni tanımlanmış bir adipokin olan Subfatin'in (Li ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2016), PPAR-γ sinyal yolunun yukarı regülasyonu yoluyla insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Li ve ark. 2014). Zheng ve ark. (2016) farelerde yüksek yağlı diyetin, yağ dokularındaki subfatin ekspresyonunu arttırdığını ve insüline dirençli faktörlere karşı koruduğunu bildirmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, obeziteye bağlı T2DM hastalarında dolaşımdaki subfatin seviyesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Pellitero ve ark. 2018; Du ve ark. 2020). Fadaei ve ark. (2020), T2DM'de

düşük serum subfatin seviyesinin, vasküler adezyon moleküllerinin yüksek ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tip2 DM'de subfatin düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya koyan araştırmalarda (Chung ve ark., 2018; Wang ve ark., 2019), T2DM'li hastalarda dolaşımdaki subfatin düzeyinin sağlıklı olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Subfatin'in etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Hayvan modellerinde subfatin, yağ dokusunda makrofaj aktivasyonunu, İnterlökin 4 (IL-4) ve katekolamin ekspresyonunu uyarabilir ayrıca beyaz yağ dokusunda termojenik ve anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunu teşvik edebilir (Rao ve ark. 2014).

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte artan maternal yağ dokusu ve plasental hormonların anti-insülin etkilerine bağlı olarak insülin direncinin gelişmesi ile karekterize bir bozukluktur (Sandovici ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda enerji düzenlemesinde yer alan adipokinler ile GDM arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür (Al-Badri ve ark., 2015; Görkem ve ark., 2016). Yavuzkir ve ark. (2020) GDM'li biraylerde subfatin ve spexin düzeylerinin arttığını göstermekte ve bu hormonların GDM'nin tanı ve tedavisi için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini öne sürmektedir.

Polikistik over sendromu (PKOS), adet düzensizliği görülen üreme çağındaki kadınlarda yaygın bir endokrin bozukluktur (Witchel ve ark. 2019). Periferik insülin direnci ve bunun sonucunda ortaya çıkan kompansatuar hiperinsülineminin PKOS etyopatogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. (Rojas ve ark. 2014). İnsülin duyarlılığı ile ilişkili bir adipokin olan Subfatin'in de PKOS etyopatogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (Dadmanesh ve ark. 2018). PKOS gibi insülin direncinin bir arada olabileceği T2DM ve obezite çalışmalarında subfatin ile ilgili sonuçların tutarlı olmadığı görülmektedir (Li ve ark. 2014; Lee ve ark. 2018; Pellitero ve ark. 2018; AlKhairi ve ark. 2019; Wang ve ark., 2019). Deniz ve ark. (2021), PCOS'ta düşük olan subfatin düzeylerinin, bu hastalığın etiyolojisinde potansiyel bir risk faktörü olduğunu öne sürmüştür.

## 5. Sonuç ve Öneriler

Subfatin, iskelet kası ve adipositlerde egzersiz ve soğuk stimülasyon ile indüklenen, biyoinformatik tekniklerle tanımlanmış yeni bir adipokindir. Yapılan çalışmalarda beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini sağladığı, yağ dokusunun termojenezini arttırdığı bildirilmiştir. Subfatin düzeyi ile T2DM ve KAH arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar arasında çelişkiler bulunmaktadır. Metabolik sendrom için terapötik bir hedef olma potansiyeline sahip olduğu düşünülen bu adipokinin hastalıklarla ilgili rolünün aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

## Kaynaklar

Al-Badri, M. R., Zantout, M. S., & Azar, S. T. (2015). The role of adipokines in gestational diabetes mellitus. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 6(3), 103-108.

AlKhairi, I., Cherian, P., Abu-Farha, M., Madhoun, A. A., Nizam, R., Melhem, M., ... & Abubaker, J. (2019). Increased expression of meteorin-like hormone in type 2 diabetes and obesity and its association with irisin. Cells, 8(10), 1283.

Blüher, M. (2014). Adipokines–removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Molecular metabolism, 3(3), 230-240.

Brigger, D., Riether, C., van Brummelen, R., Mosher, K. I., Shiu, A., Ding, Z., ... & Eggel, A. (2020). Eosinophils regulate adipose tissue inflammation and sustain physical and immunological fitness in old age. Nature metabolism, 2(8), 688-702.

Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. Journal of endocrinology, 220(2), T47-T59.

Chung, H. S., Hwang, S. Y., Choi, J. H., Lee, H. J., Kim, N. H., Yoo, H. J., ... & Choi, K. M. (2018). Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice, 136, 100-107.

Dadmanesh, M., Aghajani, H., Fadaei, R., & Ghorban, K. (2018). Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. PloS one, 13(9), e0204180.

Deniz, R., Yavuzkir, S., Ugur, K., Ustebay, D. U., Baykus, Y., Ustebay, S., & Aydin, S. (2021). Subfatin and asprosin, two new metabolic players of polycystic ovary syndrome. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 41(2), 279-284.

Du, Y., Ye, X., Lu, A., Zhao, D., Liu, J., Cheng, J., & Yang, T. (2020). Inverse relationship between serum Metrnl levels and visceral fat obesity (VFO) in patients with type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice, 161, 108068.

Erion, K. A., & Corkey, B. E. (2017). Hyperinsulinemia: a cause of obesity?. Current obesity reports, 6(2), 178-186.

Fadaei, R., Dadmanesh, M., Moradi, N., Ahmadi, R., Shokoohi Nahrkhalaji, A., Aghajani, H., & Ghorban, K. (2020). Serum levels of subfatin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with vascular adhesion molecules. Archives of physiology and biochemistry, 126(4), 335-340.

Fadaei, R., Moradi, N., Baratchian, M., Aghajani, H., Malek, M., Fazaeli, A. A., & Fallah, S. (2016). Association of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3)

and CTRP13 serum levels with coronary artery disease in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. PloS one, 11(12), e0168773.

Freitas Lima, L. C., Braga, V. D. A., do Socorro de França Silva, M., Cruz, J. D. C., Sousa Santos, S. H., de Oliveira Monteiro, M. M., & Balarini, C. D. M. (2015). Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. Frontiers in physiology, 6, 304.

Görkem, Ü., Küçükler, F. K., Toğrul, C., & Güngör, T. (2016). Are adipokines associated with gestational diabetes mellitus?. Journal of the Turkish German Gynecological Association, 17(4), 186.

Han, L., Shen, W. J., Bittner, S., Kraemer, F. B., & Azhar, S. (2017). PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR-β/δ and PPAR-γ. Future cardiology, 13(3), 279-296.

Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2012). Energy balance and obesity. Circulation, 126(1), 126-132.

Huang, S., Cao, L., Cheng, H., Li, D., Li, Y., & Wu, Z. (2021). The blooming intersection of subfatin and metabolic syndrome. Reviews in Cardiovascular Medicine, 22(3), 799-805.

Izaola, O., de Luis, D., Sajoux, I., Domingo, J. C., & Vidal, M. (2015). Inflammation and obesity (lipoinflammation) Nutr. Hosp, 31, 2352-2358.

Jørgensen, J. R., Fransson, A., Fjord-Larsen, L., Thompson, L. H., Houchins, J. P., Andrade, N., ... & Wahlberg, L. U. (2012). Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. Experimental neurology, 233(1), 172-181.

Jung, T. W., Lee, S. H., Kim, H. C., Bang, J. S., Abd El-Aty, A. M., Hacımüftüoğlu, A., ... & Jeong, J. H. (2018). METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPARδ-dependent pathways in skeletal muscle of mice. Experimental & molecular medicine, 50(9), 1-11.

Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. International journal of molecular sciences, 15(4), 6184-6223.

Lee, J. H., Kang, Y. E., Kim, J. M., Choung, S., Joung, K. H., Kim, H. J., & Ku, B. J. (2018). Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice, 135, 7-10.

Lehnig, A. C., & Stanford, K. I. (2018). Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. Journal of Experimental Biology, 221(Suppl_1), jeb161570.

Li, Z. Y., Song, J., Zheng, S. L., Fan, M. B., Guan, Y. F., Qu, Y., ... & Miao, C. Y. (2015). Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPARγ signaling. Diabetes, 64(12), 4011-4022.

Li, Z. Y., Zheng, S. L., Wang, P., Xu, T. Y., Guan, Y. F., Zhang, Y. J., & Miao, C. Y. (2014). Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. CNS neuroscience & therapeutics, 20(4), 344-354.

Löffler, D., Landgraf, K., Rockstroh, D., Schwartze, J. T., Dunzendorfer, H., Kiess, W., & Körner, A. (2017). METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. International journal of obesity, 41(1), 112-119.

Lu, Z., Xu, K., Wang, X., Li, Y., & Li, M. (2020). Interleukin 39: a new member of interleukin 12 family. Central-European Journal of Immunology, 45(2), 214.

Miao, Z. W., Hu, W. J., Li, Z. Y., & Miao, C. Y. (2020). Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. Acta Pharmacologica Sinica, 41(12), 1525-1530.

Miao, C. Y. (2011). Introduction: Adipokines and cardiovascular disease. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 38(12), 860-863.

Moussa, K., Gurung, P., Adams-Huet, B., Devaraj, S., & Jialal, I. (2019). Increased eosinophils in adipose tissue of metabolic syndrome. Journal of diabetes and its complications, 33(8), 535-538.

Ohashi, K., Shibata, R., Murohara, T., & Ouchi, N. (2014). Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. Trends in endocrinology & metabolism, 25(7), 348-355.

Onalan, E., Cavlı, C., Dogan, Y., Onalan, E., Gozel, N., Buran, I., ... & Donder, E. (2020). Low serum levels of meteorin-like/subfatin: an indicator of diabetes mellitus and insulin resistance?. Endokrynologia polska, 71(5), 397-403.

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature reviews immunology, 11(2), 85-97.

Pellitero, S., Piquer-Garcia, I., Ferrer-Curriu, G., Puig, R., Martínez, E., Moreno, P., ... & Sánchez-Infantes, D. (2018). Opposite changes in meteorin-like and oncostatin m levels are associated with metabolic improvements after bariatric surgery. International journal of obesity, 42(4), 919-922.

Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and insulin resistance. Molecular medicine, 14(11), 741-751.

Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lou, J., Lokurkar, I., ... & Spiegelman, B. M. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. Cell, 157(6), 1279-1291.

Rojas, J., Chávez, M., Olivar, L., Rojas, M., Morillo, J., Mejías, J., ... & Bermúdez, V. (2014). Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. International journal of reproductive medicine, 2014.

Saghebjoo, M., Einaloo, A., Mogharnasi, M., & Ahmadabadi, F. (2018). The response of meteorin-like hormone and interleukin-4 in overweight women during exercise in temperate, warm and cold water. Hormone molecular biology and clinical investigation, 36(3).

Sandovici, I., Hoelle, K., Angiolini, E., & Constância, M. (2012). Placental adaptations to the maternal–fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. Reproductive biomedicine online, 25(1), 68-89.

Seghrouchni, I., Drai, J., Bannier, E., Rivière, J., Calmard, P., Garcia, I., ... & Revol, A. (2002). Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. Clinica Chimica Acta, 321(1-2), 89-96.

Sobieh, B. H., Kassem, D. H., Zakaria, Z. M., & El-Mesallamy, H. O. (2021). Potential emerging roles of the novel adipokines adipolin/CTRP12 and meteorin-like/METRNL in obesity-osteoarthritis interplay. Cytokine, 138, 155368.

Tyagi, S., Gupta, P., Saini, A. S., Kaushal, C., & Sharma, S. (2011). The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 2(4), 236.

Ushach, I., Burkhardt, A. M., Martinez, C., Hevezi, P. A., Gerber, P. A., Buhren, B. A., ... & Zlotnik, A. (2015). METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. Clinical immunology, 156(2), 119-127.

Wang, K., Li, F., Wang, C., Deng, Y., Cao, Z., Cui, Y., ... & Sun, Y. (2019). Serum levels of meteorin-like (Metrnl) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and are associated with insulin resistance. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 25, 2337.

Wen, D., Xiao, Y., Vecchi, M. M., Gong, B. J., Dolnikova, J., & Pepinsky, R. B. (2017). Determination of the Disulfide Structure of Murine Meteorin, a Neurotrophic Factor, by LC–MS and Electron Transfer Dissociation-High-Energy Collisional Dissociation Analysis of Proteolytic Fragments. Analytical chemistry, 89(7), 4021-4030.

Widmann, M., Nieß, A. M., & Munz, B. (2019). Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle. Sports Medicine, 49(4), 509-523.

Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019). Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. Journal of the Endocrine Society, 3(8), 1545-1573.

Wu, D., Molofsky, A. B., Liang, H. E., Ricardo-Gonzalez, R. R., Jouihan, H. A., Bando, J. K., ... & Locksley, R. M. (2011). Eosinophils sustain adipose

alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. Science, 332(6026), 243-247.

Yavuzkir, S., Ugur, K., Deniz, R., Ustebay, D. U., Mirzaoglu, M., Yardim, M., ... & Aydin, S. (2020). Maternal and umbilical cord blood subfatin and spexin levels in patients with gestational diabetes mellitus. Peptides, 126, 170277.

Zheng, S. L., Li, Z. Y., Song, J., Liu, J. M., & Miao, C. Y. (2016). Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. Acta pharmacologica sinica, 37(5), 571-579.

# Bölüm 20

## COVİD 19 PANDEMİSİ'NDE HEMŞİRELİK VE ETİK

*Nevin UTKUALP*[1]

1 Dr.Öğr.Üyesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Doğum ve Kadın, Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0003-0795-9372

## GİRİŞ

Koronavirüsler ilk olarak 1960'larda keşfedilmişlerdir ve günümüzde koronavirüslerin insanlardan insanlara (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) ve hayvanlardan insanlara (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) bulaşarak, soğuk algınlığından ağır hastalık tablosuna kadar çeşitli düzeylerde hastalıklara neden olan türlerinin olduğu bilinmektedir (Kurnaz ve Karaçam, 2021; Demirağ ve Hintistan, 2020). Covid 19 ise ilk defa 31 Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanmış, insanlarda veya hayvanlarda hastalığa neden olabilen zoonotik bir RNA virüsü olduğu ortaya konmuştur (Demirağ ve Hintistan, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının olduğunu, 7 Ocak 2020'de etkenin insanlarda ilk kez tespit edildiğini duyurmuştur. Salgının Dünya genelinde hızla bir şekilde yayılması ve vaka sayılarının artması nedeniyle Covid 19, 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Kurnaz ve Karaçam, 2021). Güncel verilere göre (17.12.2021, Worldometers, 2021) Covid 19 pandemisi, toplam 222 ülke ve bölgeyi etkilemiş, yaklaşık 273,5 milyon kişi Covid 19 virüsünden etkilenmiş ve yaklaşık 5,5 milyon kişi yaşamını yitirmiş. Türkiye'de ise, Sağlık Bakanlığı tarafından 13.03.2020 tarihinde ilk Covid 19 vakası bildirilmiştir (Kurnaz ve Karaçam, 2021). Türkiye'de 17.12.2021 tarihine kadar toplam 9,118,424 vakanın tespit edildiği ve 79,863 kişinin yaşamını kaybettiği rapor edilmiştir (17.12.2021, Worldometers, 2021). Covid 19 enfeksiyonu yüksek bulaş hızı, solunum yetmezliği gibi ağır semptomlara neden olması nedeniyle önemli sağlık sorunlarından biridir ve Dünya genelinde hızla yayılmaya devam etmekte, mortalite ve morbidite oranları artmaya devam etmektedir (Şenol Çelik ve ark., 2020; Demirağ ve Hintistan, 2020).

Küresel bir salgın olan Covıd-19 nedeni ile ülkeler tıbbi, mesleki, yasal, sosyal, politik, ekonomik, etik ve ahlâki birçok soruna maruz kalmıştır (Korkmaz ve Korkut, 2021; Boydak 2020). Covid 19 pandemisinin önlenmesi ve kontrolünün sağlanmasında, sağlık ekibinin işbirlikçi bir yaklaşıma gereksinimi vardır. Hasta ile en çok temas eden hemşireler, bakım ve tedavi alan hastaların bakımında ve enfeksiyonun önlenmesinde önemli derecede rol almışlar ve almaya devam etmektedirler (Demirağ ve Hintistan, 2020). Covid 19 pandemisi tüm sağlık çalışanlarında olduğu gibi hemşireleri de ***fiziksel*** (solunum güçlüğü, tat-koku kaybı, öksürük, yüksek ateş, yorgunluk vb.), ***psiko-sosyal*** olarak etkilemiş (katı biyogüvenlik önlemleri alma gereksinimi, koruyucu ekipmanın kullanımında zorlanma, Covid 19 enfeksiyonu bulaşma ve yakınlarına bulaştırma korkusu, hastalık nedeniyle aile üyelerinden ayrılma endişesi, Covid 19 virüsü nedeni ile damgalama korkusu, resmi izinlerin iptal edilmesi vb) ve bir takım ***mesleki*** (yoğun çalışma temposu, koruyucu ekipmanlarla çalışmada zorlanma, aile

ve sosyal destek kaynaklarından uzak olma, hastalık bulaş riski, bakım verilen hastaların ve ekip arkadaşlarının kaybına tanık olma vb) zorluklara neden olmuştur (Kurnaz ve Karaçam, 2021; Hiçdurmaz ve Üzar Özçetin, 2020 ). Ayrıca hemşireler Covid 19 pandemi döneminde karmaşık ve güç teşhis, tedavi ve bakım süreçlerinde, hasta ve yakınları ile iletişimde, çalışma ortamında hasta ve kendisinin güvenliğini sağlamada, kaynakları kullanırken, acil kararlar verirken, hasta ve sağlam bireylere danışmanlık ve eğitim verirken ve çalıştığı kurumun prosedürlerini sürdürürken etik ikilemler yaşamışlardır (Esin ve ark., 2021). Bu bölümde Covid 19 pandemi döneminde hemşirelerin yaşadıkları etik ikilemler Tük Hemşireler Derneği'nin etik ilkeleri (THD, 2013) doğrultusunda incelenmiştir.

## 2-Hemşirelikte Etik İlkeler

### 2.1.Zarar Vermeme-Yararlılık İlkesi

Yarar sağlama iyiyi yapma doğru ve yerinde / yanlış olmayan eylemlerin gerçekleştirilmesidir, zarar vermemek için önemlidir(Palloş,2021). Yarar sağlama ilkesi, sağlık uygulamaları sırasında hastaya, her şeyin üstünde ve öncelikle yararlı olmayı öngören bir ilke olarak tanımlanabilir. Bireyin bir başkasına mutlak yararlı olması gerektiğini vurgulayan bu ilke; zararın engellenmesi, zararın ortadan kaldırılması ve iyiliğin artırılması gibi üç ögeyi kapsamına alır. Zarar vermemek ise başkalarına zarar verilmemesi gerektiğini ifade eden ahlaksal bir eylemdir ve zarar vermemek, aynı zamanda, tüm insanlık için geçerli bir değerdir. Sağlıklı / hasta bireye zarar vermek bir eylemle olabileceği gibi bir ihmal sonucu da ortaya çıkabilir. Zarar vermeme ilkesi yalnızca hemşirenin hastaya doğrudan uyguladığı girişimleri değil, aynı zamanda sağlık bakım ortamından kaynaklanan zararlardan da korumayı içerir (Acaroğlu, 2021).

Covıd-19 pandemisinde, sağlık hizmetinin dağıtımında temel amaç, en çok sayıda hastaya, beklenebilecek en büyük iyiliğin/yararın temin edilmesidir. Herhangi bir sağlık krizinde veya acil durumda, hemşireler her zaman hastaları için en iyi bakım hedeflerine ulaşmaya öncelik verirler. Ancak, Covıd-19 ile hemşirelerden hasta seçimi yapmaları ve bu yönde bakım alacak grupları belirlemeleri istenmiştir (Palandöken, 2020). Bu doğrultuda hemşireler bireylerine yararlı olmak amacıyla yaptıkları seçimlerde diğerlerinin zarar görmemesini de gözetlemek durumundadır. . Bu gibi durumlarda yarar/zarar dengesinin açıkça yarar tarafına daha yüksek olmasına dikkat edilmesi gereklidir.

Salgınla mücadelede hastalığın tanısı, tedavisi, korunma yolları, aşılar konusunda bilimsel araştırmaların yürütülmesi çok kıymetlidir (Tingle 1990). Pandemi, doğal afet ve benzeri gibi olağanüstü durumlarda bu çalışmaların önünü açmak ve hızlandırmak önemli bir gereksinim ve toplum sağlığı açısından bir gereklilik olmakla birlikte, bu çalışmalar yürütülürken

de etik kurallara dikkat edilmelidir. Covıd 19 aşısı ve tedavisi araştırmalarının yürütülmesinde yüksek topluma üstün fayda sağlama, araştırmaya katılanların sağlıklarının korunması, yarar-zarar dengesinin iyi yapılması esastır. Bu çalışmalara katılan gönüllülerin adil biçimde, genç, sağlıklı, erişkin ve yeterlik sahibi sağlıklı gönüllülerle araştırma yürütülmelidir. (Ülman, 2020).

Pandemi döneminde sağlık bakım sisteminde toplumsal yararı öncelemiş ve böylelikle çok sayıda hastaya beklenebilecek en büyük yararın sağlanmayı hedeflemiştir. Bu etik ilkesi çerçevesinde pandemi sürecinde verilen bakımda, hastaya tedavi yönetiminin çok gecikmeden başlanması, yakınlarının karantinaya alınması hasta yararı için yapılan uygulamalardan bazılarıdır (Karasu ve Öztürk,2020) .

**2.1.1.Hemşireler açısından**

Hemşireler salgındaki mevcut koşullar doğrultusunda hasta yararını en üst düzeyde tutmaya özen göstermekle birlikte aynı zamanda kendi sağlıklarını da korumak zorundadırlar.Çalışma koşullarında iş güvenliği ile ilgili yükümlülüğü Amerikan Hemşireler Birliği Etik Kodlarında hemşirelerin kendi sağlık ve iş güvenliklerini geliştirmekle yükümlü olduklarını da bildirmiştir. Yetersiz ya da kalitesiz kişisel koruyucu donanım olmadan göreve başlayan sağlık çalışanlarının, sadece kendilerine değil, ailelerine ve diğer hastalara da enfeksiyonu bulaştırma riski yüksektir. (Ülman,2020)

Salgınla mücadelede toplum sağlığı ve yararı için alınan karantina ve izolasyon önlemlerine karşın hemşirelerin özverili bir şekilde çalışması beklenmektedir (Palandöken E).

Esin ve ark. yapmış çalışmasında hemşirenin, hastaya her şeyin üzerinde yarar sağlamayı öngörür iken hemşirenin kendisi açısından aile bireylerine ya da çevrelerine hastalık bulaştırma korkusu, aile bireylerinden ayrı kalma korkusu gibi duyguları yoğun olarak yaşadıkları belirlenmiştir.

Bir hemşirenin pandemi sırasında gerekli tıbbi müdahaleleri uygulamaya uygunluğu sağlamak için eğitimlerin verilmesi, uygulamalarında Covid 19 ile ilgili hazırlanan rehberlerin kullanılması konusunda hazırlanması ve duyurulması gerekmektedir (Erdemir,2011). Büken NÖ)

**2.2 Özerklilik ilkesi**

Hastanın özerkliğine saygi ilkesi etik açıdan hastanın yararı için yapılacak olan uygulamalar konusunda bilgilendirme sonrası kabul ya da reddetme hakkının olmasıdır (Palloş 2021). Bu ilkede tedavisi ve müdahalelerle ile ilgili karar verme ve tercihlerine saygı duymak ile ilgilidir. Hastanın özerkliği, hastanın bilgilenmiş ve gönüllü olmakla ilişkilidir. Hastanın kendi inanç ve değerleri doğrultusunda karar verebilmesi , hasta-

nın bireysel haklarına saygı göstermek ile birlikte onun kararı klinik karar kadar önemli olduğunu kabul edilmelidir(Tosun,2005).

Hastaya yapılacak herhangi bir tıbbi uygulama ve bakım yasal ve etik açılardan yalnızca birey kabul ettiğinde gerçekleştirilebilmektedir.

Özellikle Covid 19 salgınında gibi hızla bulaşan ve mortalite oranı yüksek olan hastalıklarda, hastayı doğru bilgilendirmek ve hastanın doğru karar vermesini sağlamak önemlidir (Baykara ve Eyüboğlu 2020;Çelebi 2020).

Bireylerin kendi seçimlerin yapabilmeleri için gerekli yeterlilikte (ruh sağlığı, 18 yaşını doldurmuş olması, bilinci açık olması) olması beklenmektedir. (Farsides, 2002). Bu bağlamda öncelikle sağlık hizmeti alan bireylerin sağlık çalışanlarından gerekli olan bilgileri almaları ve bilgilendirmeden anladıktan sonra tıbbi müdahale için yeterli zaman verildikten sonra kararına göre yapılması gerekmektedir.(Tokaç 2019).

Küresel salgının doğası gereği, koşullar ve yeni uygulamalar göz önünde özerklilik ilkesi ele alınabilmektedir. Dolaysıyla etik ilkeler bu koşullar altında uluslararası rehberler (Bulaşıcı Hastalık Salgınlarında Etik Konuların Yönetimi İçin DSÖ Rehberi, 2016) ve raporları (IBC'nin Faydaların Paylaşılması İlkesi Raporu, 2015) ele alınarak değerlendirilmelidir. Bu durumda " özerklilik ilkesi" de sağlığı tehdit eden ve acil bir durum olan Covid 19 salgının koşullarına adapte edilmelidir. Sonuç olarak alınan kararlar da etik açıdan savunabilir olduğu kabul edilmelidir.

### 2.2.1.Hastanın Bilgilendirilmesi

Pandemi döneminde hastanın, uygulanan tedavi ve bakımı konusunda bilgilendirilmesi ve aydınlatılması önemlidir. Her türlü tıbbi girişim için hukuki ve etik açıdan, kişinin özerkliliğine saygı ilkesi ve sağlık çalışanın görev ve sorumluluğunun gereği olarak, bilgilendirilmiş rıza alınması gerektiği anlaşılmaktadır. (Korkmaz ve Korkut,2020)

Bu çerçeveden baktığımızda ki hemşirenin sorumluluğu, hastanın tedavi yönetimi konusunda yeterince bilgilendirilip bilgilendirmediği konusunda değerlendirme yapmaktır. Bu hususta herhangi bir eksiklik tespit edildiğinde, eksikliğin giderilmesi için hemşire gerekli girişimleri planlamalı ve harekete geçmeli (Çobanoğlu,2009).

Pandemi döneminde "özerkliliğe saygı "ilkesi çerçevesinde bu dönemde en fazla karşılaşılan sorunlar şunlardır:

- Hastanın tedaviyi red etmesi(hastaneden kaçmak istemesi)
- Hastanın sınırladırılması (yakınları ile görüşememesi )
- Damgalanmasıdır(hastanın stigmaya neden olmasıdır)

Hemşire sağlık hizmeti sunar iken ” hasta yararını “gözeterek bulaşı önlemek, hastalığı ve ölümleri azaltmak amacıyla yapmış olduğu uygulamalarda “özerkliliğe saygı”mecburen zaman zaman zedelenmek zorunda kalmaktadır(Boydak,2020).

**2.2.2.Hemşireler Açısından**

Günümüzde devam eden ve içinde bulunduğumuz pandemi sürecinde, sağlık hizmeti sunumunda birtakım problemler ortaya çıkarmakta ve bu problemler meslek üyelerinin çalışma şartlarını etkilemektedir. Pandemi başladığında farklı kliniklerde çalışan hemşireler covid kliniklerine veya covid yoğun bakım kliniklerine çekilmek zorunda kaldılar. Salgın sürecinin ilerlemesi ile birlikte hemşirelerin iş yükleri ve sorumluluklarının artması ise birlikte yorgunluk, yıpranma ve stres yaşamalarına neden olmuştur (Esin ve ark., 2021). Yukarıda belirtilen noktalar doğrultusunda hemşirenin kendi birimi dışında hizmet vermeye zorlanmaları hemşirenin mesleki alanda özerkliliği olumsuz olarak etkilendiği bir durumdur(Baykara ve Eyüboğlu,2020).

**2.3.Adaletli Olma İlkesi**

Bu ilkeyi yaşama geçirebilmek için bireye tıbbi tedaviye erişme ve tedavi görme konusunda eşit ve adil imkana sahip olması gerekmektedir.

Adalet: Adalet kavramının temelinde, fırsat ve gelir eşitliği vardır. Kısıtlı kaynakların insan haklarına saygılı ve etik ilkeler doğrultusunda kaynakların da dağıtımının sağlanmasıdır (Gillon, 1994; Lawrence, 2007). Bu bağlamda pandemide en fazla ihmal edilen ilke adalet ilkesi olmuştur. Bu ilkede sınırlı kaynaklar: insan gücü (personel sayısı, zaman) ve malzeme kısıtlılığı (ventilatör kullanımı, yoğun bakım yatağı vs.).Bu kaynakların sağlık hizmeti sunumunda gerekli hastaya ve gereksinim olanı sağlamak konusunda sorunlar yaşanmıştır. Ayrıca adalet ilkesi, tedavi ve bakım sürecinde sadece benzer olması değil, bireylerin belirli gereksinimlerine uygun gerekli olduğunda farklı tedavi ve bakıma da ulaşabilme olanağı içermektedir. Pandemideki uygulama pratiğinde ise sorun, sağlık hizmetlerindeki sınırlı kaynakların doğru bir şekilde paylaştırabilmesidir (Kılıçel ve ark., 2020).

Ülkemizde vaka artış hızı olduğunda sağlık kurumlarındaki yoğun bakım yatakları yetersiz hale gelecektir. Bu durumda” hasta gereksinimi” olduğu halde gerekli sağlık hizmetine ulaşamayacaktır. Bu durumda “adalet ilkesi “ de zedelenecektir.

**2.3.1.Hemşireler açısından**

Salgın sürecinde çalışma ortamında hemşirelerin ekipman eksikliği yaşadıklarını ve “ kısıtlı kaynakların dağıtımı” konusunda sorun yaşadık-

ları tespit edilmiştir. Hemşireler, sağlık kurumlarına gelen N95 maskelerin sayısının yeterli olmadığını ve kişisel koruyucu donanımların eşit dağıtılmaması sonucunda kendi güvenlikleri ile ilgili kaygı ve endişe yaşamışlardır. Ayrıca hemşirelerin, çalışma ortamların yüksek riskli olması ve fiziksel alan yetersizliğinden kaynaklı sosyal mesafeyi korumak konusunda zorluk yaşamışlardır. (Esin ve ark,2021).Palandöken'nin çalışmasında aynı kurumda sağlık personelleri arasında kişisel koruyucu donanımların arasında eşit dağılımının olmadığını, hekimlere fazla sayıda gönderildiğini örneği ile "adalet ilkesi"ne ihlali konusu vurgulanmıştır. (Palandöken,2020)

**2.4.Mahremiyet ve Sır Saklama İlkesi**

Hemşirenin hastasının sağlıkla ilgili bilgilerine gizliliğine saygı göstermesi son derece önemlidir. Bu bilgilerin kullanımı konusunda hassasiyet gerektirmektedir. Aynı zamanda hemşire hastanın rızası almadan bakımı başlamaması önemlidir. Gizlilik ilkesi doğrultusunda da hastanın sırları kişinin izni olmaksızın başkasına açıklanmamalıdır. Bu konu ile ilgili yasal düzenlemeler ise Hasta Hakları Yönetmeliği'nin . Madde 23'üncü maddesinde,"hastanın sağlık verilerinin gizliliği" ifadesi ile ele alınmıştır. COVİD 19 sürecinde hastanın bilgileri "sır saklama ilkesi" kapsamında korunmalıdır. Pandemi sürecinde tanı konulan hastaların damgalanma ihtimali bulunmaktadır(Korkmaz ve Korkut, 2021). Bu süreçte damgalanma algısı, hastaların iyilik haline ulaşmalarında tıpkı "damgalama" gibi önemli bir engel oluşturmaktadır. Dünya 'da ve ülkemizde hızla yayılan koronavirüslerden kaynaklanan Covid 19 bulaşıcı hastalığı tanısı alan hastalar aynı zamanda "damgalanmaktan "korkabilirler. Bu durumda hemşire tarafından yürütülen iletişim ve eğitim girişimi "damgalamayı" azaltabilir (Torill ve ark., 2021).

**2.4.1. <u>Hemşireler açısından</u>**

Hemşireler salgın sürecinde hastaların bakımı ve tedavisi süreçlerinde gözlem yoluyla ya da bilimsel araştırmlarla elde edilen bilgiler korunabilmelidir. Ancak bu bilgiler, Covid 19 ile mücadelede birey,aile ve toplum yararına olduğunda paylaşılmalıdır (Ülman,2020 ).

**3-Hemşirelikte Hasta Savunuculuk Rolü**

Hemşirenin " savunuculuk" rolü hastaya sağlık bakım hizmetini bakımın temel prensipleri sunması beklenmektedir. Savunuculuk rolü, hastanın sorunlarını ele almayı, hastanın sağlık çalışanlarından kendi durumu ile bilgi alması ve zaman ayırılması konusunda uyarıda bulunmayı öğretmeyi gerektirir. Hemşire hastasına bakım verme görevini yerine getirirken, hasta için güvenli bir çevre sağlama, etik ilkeler doğrultusunda hastanın bakımını ve tedavisini yürütme, hasta haklarını arama konusunda yardım etme, hastayı bilgilendirme, karar vermesine yardımcı olma, koruma işlev-

leri bulunmaktadır (Utkualp , 2015Ayrıca hemşire bireyin yasal haklarını koruma ve gerektiğinde hakkını aramasına yardım etme, hastayı bilgilendirme, karar vermesine yardımcı olma, gerektiğinde sözcülük yapma, koruma işlevleri vardır. Hemşire; bakım verdiği hastanın kültürü, değerleri, gelen ve görenekleri, duyguları, kaygıları ve korkular a sahip oldukları unutulmamalıdır. Sağlık bakım hizmetlerinin sunumunda hastanın bakım sürecine dahil edilmesi, bakım ile ilgili saygı duyulması ve bütüncüllük ilkelerinden uzaklaşılmaması gerekmektedir. Bu nedenle hemşirelerin hastanın hakları karşısında etik davranışları göstermeleri ve hastalarını savunmaları önemsenmektedir. (Karadağlı, 2016).

### 3.1.Covid 19 da Hasta Savunuculuğu

Pandemi sürecinde hemşirelerin bakım verdikleri hasta grubu genelde örselenebilir, incinebilir ve yıpratabilir özelliği taşıyan bir gruptur. Hemşire bu süreçte hastanın bakım gereksinimlerini karşılanma da kilit rol oynamaktadır. Covid 19 tanısını alan her hastanın, gereksinimleri belirlenip hemşirelik bakım alma hakkı vardır(Ünal ve Özdemir,2020) **.** Ancak hastalığın doğası gereği her bireyde farklı seyir etmekte ve farklı semptomlar göstermektedir. Bu kapsamda hemşirenin hastaya verdiği bakım bireyselleştirilmiş, holistik ve aynı zamanda bütüncül olmalıdır. Bu anlamda hemşirenin Covid 19 ile ilgili rehberleri takip etmesi önemlidir. Bu rehbelerde Covid 19 tanısı alan hastaların sağlık, acil, klinik yoğun bakım gibi birimlerde hemşirelik bakımına özgü dikkat edilmesi gerekenler bulunmaktadır.

## 4.COVİD 19'da HEMŞİRELERİN YAŞADIKLARI ETİK SORUNLAR

Günümüzde içinde bulunduğumuz pandemi koşullarında, sağlık hizmeti sunumunda "hemşireler "en sağlık ekibinin en büyük işgücüdür (World Health Organization, 2020).Literatür incelendiğinde hemşirelerin Covid 19pandemisinde hastalara sağlı hizmeti verir iken birçok etik ikilem yaşadığı görülmektedir. Hemşire sağlık hizmeti sunar iken hastaya öncellikle yarar sağlamaya çalışır iken kendine,meslektaşlarına ve ailesine zarar vermeme hususunda etik ikilem yaşamıştır( Demirbilek ve ark.,2020). Pandemi sürecinde hemşirelerin hasta seçimi yapmak zorunda kaldığı bildirilmektedir. Dolayısıyla bu durum hemşirelerin etik stres yaşamasına neden olmaktadır. Genel olarak; hasta haklarının ihlali, hasta ziyaretlerinin yasaklanması nedeniyle duygusal destek eksikliği ve kaynakların adil dağıtımına yönelik etik sorunlarla karşılaşıldığı görülmektedir. Derleme kapsamında COVİD 19pandemisinde hemşirelerin karşılaştığı etik sorunlar ele alınmıştır. Elde edilen bulgular küresel pandemide hemşirelerin etik ikilem ve etik sorunlar yaşadığını göstermektedir (Baykara ve Eyüboğlu,2020).

Covid 19 pandemisini kontol altına alamaya çalışır iken hemşireler diğer sağlık çalışanlarından farklı olarak on safhada yerlerini almışlardır. Ancak hemşirelerin ve diğer sağlık çalışanlarının bu ortamlardaki güvenliğinin sağlanması, genel sağlıklılık ve iyilik hallerinin sürdürülmesinde bazı riskleri beraberinde getirmektedir.

Covid 19 pandemisine bağlı oluşan bu riskli ortam ve şartlarda hemşirelerin çalışılması beklendiğinden ilgili durum bir etik stres kaynağı olmuştur. Hemşirelerin sağlık hizmeti sunumları sırasında yeterli bir şekilde iş güvenliklerinin sağlanmaması hastalara verecekleri bakım görevinin kapsamında profesyonel ve etik sorunlar ortaya çıkarabilmektedir**.** Bu etik sorunlar; "hemşirelerin, bakım verdikleri hastalarına, sağlık ekibinin diğer üylerine ve ailelerine"çalışma ortamından dolayı bulaş riskinin yüksek olmasından dolayıdır. Hemşireler Covid 19 pandemisi nedeni ile sağlık hizmeti yürütürken birçok etik sorunlarla karşılaşmaktadırlar. Bu sorunlar çoğunlukla kurumsal olmakla birlikte hemşireler bireysel sorunlar da yaşayabilmektedirler. Hemşirelerin kurumsal kısıtlamaların (yıllık izin kullanamama, yoğun çalışma saatleri) etik sıkıntı yaşamalarına dolaysıyla sağlık bakım hizmetlerinde olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Pandemi sürecinin getirdiği sıkıntıların ve sorunların göz önüne alındığında sorunların çözümü için kurumsal politikaların, iletişim ve yaklaşımın etik iklim içinde yürütülmesi beklenmektedir (Çelebi 2020).

Ülkemizde konu ile ilgili yapılan Karasu ve Çapur'un yoğun bakım hemşirelerinde yapmış olduğu çalışmada özellikle "koruyucu ekipman içerisinde kendi gereksinimlerini zorluğu, bulaş rsikinin, ailesine hastalık virüsünü bulaştırma korkusu, yaşadıkları çalışmasında belirlenmiştir. Türk Hemşireler Derneği'nin Covid 19 tanılı hastalara bakım veren 520 hemşirenin katıldığı çalışmada; Covid 19 tanılı/şüpheli hastaya bakım verirken kendisini korumak için alması gereken önlemler konusunda bilgilendirilmede yetersizlik, kişisel koruyucu ekipman yetersizliği, çalışma saatleri, yıllık izin kullanamama gibi sorunlar hemşirelerin en fazla yaşadıkları güçlükler arasındadır (Karasu ve Öztürk,2020). Bu çalışma sonuçları doğrultusunda salgınlarda yöneticilerin ve idarecilerin sağlık bakım kurumlarının, hemşirelerin sorunları ve yaşadıkları güçlükler belirlenmelidir. Bu hususta zamanında yapılmayan desteklerin, hemşirelerin ileride yorgunluk, stres, kaygı ve tükenmişlik gibi olumsuz sorunları yaşama ihtimali olabileceği öngörülmektedir.

Türk Toraks Derneği'nin verilerine göre sağlık çalışanları toplumdan 46 kat daha fazla bir oranda Covid 19 hastalığına yakalanmaktadırlar. Sağlık ekibi içerisinde özellikle hemşirelerin hastalarla daha yakın temasta olmaları ve daha fazla zaman geçirmeleri hastalığa yakalanma riskini de arttırmaktadır. Ülkemizde hemşirelerin sosyal hayatta, markette, pazarda, apartmanda damgalama ve ayrımcılığa yönelik davranış örnekleri basına

yansımaktadır. Bu tür örneklerle karşı karşıya kalan hemşirelerde tükenmişlik daha sık görülmektedir (TTB, 2020; Hunter, 2020**).**

### 4.1.Hemşirenin Korunması

Sağlık kurumlarındaki yöneticilerin pandemi sürecinde, hemşirelerin sağlığı ve güvenliği korunması sağlanması, çalışma koşulları ve vardiyaların ayarlanması, izin haklarının düzenlenmesi gibi liderlik rolü üstlenmektedir.

Hemşirenin hastaları koruma görevi olduğu gibi kendini koruma görevi de vardır. Bu hemşirenin yaşamını idame ettirmesi için bireysel bir haktır, hem de işini sağlıklı bir ortamda icra etmek gibi sağlık hakkı söz konusudur. Bu kapsamda hemşirenin hem kendine hem hastalarına karşı sorumluluğudur gerekli koruyucu önlemler alınmadıkça hasta bakması söz konusu olamaz. Bu önlemler arasında hemşirelerin maske (N-95) , önlük, eldiven, gibi koruyucu ekipmanlar sağlanması, gerekli eğitimlerin verilmesi, uygun nöbet çizelgelerinin oluşturulması gibi birçok belirleyicinin sağlanması gerekmektedir. Bu uygulamaların tümü herhangi bir bedeli olmadan ve çalışana en az yük getirecek şekilde sağlanmalıdır. Pandemide korunmasız bir şekilde çalıştırılan sağlık çalışanının sebep olabileceği hastalıklar birçok sorunu da beraberinde getireceği öngörülmektedir. Bu doğrultuda hemşirelerin korunabilmesi için "bilgi paylaşımına" ve "zamanında tedbir almaya" üstün değer verilmelidir(Kılıçel ve ark.2021)

Ülkemizde hemşirelerin çalışma ortamında Covid 19'dan maruz kaldıkları salgın hastalıktan dolayı sağlıklarının bozulması durumunda, "meslek hastalığı" olarak kabul edilmesi tartışmaları sürmektedir (Ünal,Özdemir ve Kaçan 2020).Diğer taraftan birçok ülkede (İtalya, Almanya, Kore Cumhuriyeti, Portekizv.s) Covid 19 bir meslek hastalığı mı gibi ülkelerde sağlık çalışanlarının Covid 19'a yakalanmaları hâlinde bu durum meslek hastalığı olarak kabul edilip sigortadan gerekli desteklerin sağlanması öngörülmektedir **(**Kıraç ve ark., 2021).

### 4.2.Eğitim Ortamında Hemşirelik

Ülkemizde pandeminin başlaması ile akademisyenler ile meslek örgütleri işbirliği içerisinde hemşirelik bakımına özgü rehberler, konu ile ilgili bilgilendirme toplantıları ve webinarlar düzenlendi. Akademisyenler, hemşirelik eğitimini online eğitim/videolar simülasyon eğitimleri süreci yönettiler. Bu süreçte intörn öğrenciler de, klinik ortamda becerilerini pekiştirmek için klinik ortamda uygulama yaptılar.

Geçen yıl Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Uluslararası Hemşire ve Ebe Yılı" olarak belirlendi. Bu durum Covid 19 pandemisi sırasında hemşirelerin gösterdikleri fedakârca sağlık hizmetine daha fazla anlam kazandırmıştır. Ayrıca hemşirelik mesleğini daha değerli kılmıştır. Pande-

mi sürecinde hemşireler, hasta bakımını etik ilkeler doğrultusunda vermişlerdir (Baykara ve Eyüboğlu,2020). Ancak bu etik ilkeler doğrultusunda verilen bakım sırasında bazı zorluluklarla karşılaşmışlardır.

**SONUÇ**

Hemşireler sağlık sağlık sistemine yön veren hemşireler toplumun bakım gereksinimlerini karşılanmasında anahtar rol oynamaktadır. Pandemi döneminde en ön safhada mücadele eden hemşireler hastalarına insan onuruna yakışır ve bütüncül bakım verebilmek için özveri ile çalışmışlardır. Özellikle pandeminin yoğun olduğu zamanlarda birçok sorun ve etik ikilemlerle karşılaşmış olmalarına rağmen etik sınavından başarı ile geçmişlerdir. Dolaysıyla devam eden pandemi süreci hemşirelik mesleğini değerli kılmış ve önemini artırmıştır.

## KAYNAKLAR

1-Acaroğlu R.ve ark. Hemşirelikte Etik.(http://auzefkitap.istanbul.edu.tr › hemsirelikteetik) erişim tarihi 15.12.2021.

2-Baykara ZG, Eyüboğlu G.(2020).Covid 19Pandemisinde Hemşirelik Bakımı ,Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi: Özel Sayı: 9-17.

3-Boydak AP (2020). Sağlık Çalışanlarının "COVID-19" Karşısında Hukuken Korunması .Turkiye Klinikleri J Med Ethics.28(3):415-20.

4 -Büken, N. Ö. (2020). Salgın ve etik. https://www.birikimdergisi.com/guncel/9999/salgin-ve-etik Erişim tarihi: 11.12.2021

5-Çelebi C. (2020). Covid 19Tanılı Hastalarda Hemşirelik Bakımı/ Nursing Care in Patients With Covid- Ege Klin Tıp Derg .58(1):35-40.

6- Çobanoğlu N(2009). Tıp etiğinden tıp hukukuna hasta hakları olarak aydınlatılmış onam. Sağlık Hukuku Digestası . Ankara Barosu Yayınları, Ankara,

7-Demirbilek Y, Pehlivantürk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E.( 2020).COVİD 19outbreak control, example of ministry of health of Turkey,Turkish J Med Sci,50(SI-1):489-494.

8- Demirağ, H. & Hintistan, S. (2020). COVID-19'un Klinik Yönetimi ve Hemşirelik. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 9* (2), 222-231.

9-Erdemir D A. (2011). *Tıpta Etik Ve Deontoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

10-Esin MN, Dost A, Gulyenli N. (2021). Ethical problems encountered by nurses working in family health centers during the Covid 19 pandemic: a qualitative study. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021. Advance online publication. https://doi.org/10.26650/JARHS2021-982400

11-Farsides, C. (2002).Autonomy, Responsibility and Midwifery, The Healing Bond: The-Patient- Practitioner Relationship and Therapeutic Responsibility, Editors: Budd S and Sharma U, New York.

12-Karasu F. ,Öztürk Ç E. (2020).Koronavirus (Covıd-19) vakaları artarken salgının ön safındaki bir yoğun bakım hemşiresi: "cephede duran kahramanlar",Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi,24(1):11-14.

13-Karadağlı, F. (2016). Profesyonel Hemşirelikte Etik. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ensti-tüsü Dergisi, 6(3):197-200.

14-Kılınçel Ş, Tuncer Z, Kılınçel O, Aslan AE, Ay R , Erzin G, Çelikbaş Z, Akkaya Ç.(2020) . Effects of Coronavirus (COVID-19) Pandemic on Health Anxiety Levels of Healthcare Profes-sionals, Journal of Contemporary Medicine,10(3):312-318.

15- Kıraç S, Korkusuz AY, Nart S. (2021).COVİD 19Salgını Sürecinde Hekimlerin Hukuki Durumunun Değerlendirilmesi ,Turkiye Klinikleri J Med Ethics. 29(2):290-301.

16-Korkmaz, E. & Korkut, S. (2021). COVID-19 Pandemisi ve Ahlaki Sıkıntı. *Türkiye Biyoetik Dergisi, 8* (1),3-10.

17-Palloş, A. (2021). En sık karşılaşılan etik sorunlar. Ayla Ünsal (Ed.) *Hemşirelik Tarihi Deontoloji ve Etik* içinde (ss. 315-348). İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık.

18-Tosun,H.(2005). Sağlık bakım uygulamalarında deneyimlenen etik ikilemlere karşı hekim ve hemşirelerin deneyimlerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, İstanbul,.İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

19-Tingle, J. (1990) *Ethics in Practice*, Nursing Times,86(48):54-55.

20-THD, COVID- 19 Mevcut Durum Analizi Raporu. Türk Hemşireler Derneği. Date: 15.05.2020. https://www.thder.org.tr/uploads/files/EK-SB-Hemsirelerin-Durum-Analizi-5.Rapor.pdf.

21-Tük Hemşireler Derneği (THD) (2013). Hemşireler için Etik, İlke ve Sorumluluklar. https://www.thder.org.tr/uploads/files/hemsire-brosur.pdf, Erişim tarihi: 15.12.2021

22-Tokaç M(2019)**.** Geleneksel Tıpta Etik ve Huku k Geleneksel Tıbba Etik ve Hukuk Yönü ile Bakış Journal of BSHR 2019;3(Özel Sayı):155-160

23- Torill MS,Karin B, Ann-K F, Rohangez O. (2021).Caring, Learning and Learning Environ-ment in the Early Stage of the Pandemic. International Journal of Caring Sciences May-August ,14 (2):10-09.

24-https://tr.euronews.com/2021/05/12/turkiye-de-hasta-basina-kac-hemsire-dusuyordunyada-

25-Utkualp N. (2015).Hemşire ve Ebelerin Kişisel Olarak Eksiklikleri Giderme Tutumunun Etik Açısından Değerlendirilmesi,Doktora Tezi,Bursa, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

26-Ünal E ,Özdemir A(2020).Effects of Information about COVİD 19on Social Media on Students .International Journal of Caring Sciences May-August ,14(2): 12-27.

27-Ünal E ,Özdemir A, Kaçan CY (2020). Covid 19 Pandemisinin Hemşirelik Öğrencilerinin Beslenme ve Hijyen Alışkanlıklarına Etkisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 46 (3) :305-311.

28-Ülman YI. (2020).Covıd-19 Enfeksiyon HastalığıSalgınına Biyoetik Açıdan Bakış ACU Sağlık Bil Derg; 11(3):365-371.

29-https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/Worldometers (2021). Covıd-19 Coronavirus Pandemic.

30-https://www.worldometers.info/coronavirus/ Erişim tarihi: 17.12.2021.

31-WHO, Global Health Observatory data repository(2020) Nursing and midwifery personnel WorldHealthOrganizationDate:08.05.2020:ttps://apps.who.int/gho/data/node.main.HWFGRP

# Bölüm 21

## PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ANALİTİK OLARAK İNCELENMESİ

*Taner ÇARIK*[1]

*Sabriye AYDINOĞLU*[2]

1 Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı
2 Dr. Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı

## 1. Parkinson Hastalığı

Genellikle 55-65 yaşları arasında görülen Parkinson hastalığı(PH), beyinde dopamin salgılayan hücrelerde meydana gelen hasar sonucunda oluşan ve yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Beyindeki bu hasarın nedeni hakkında birçok hipotez vardır fakat bunlar kanıtlanmış değildir. (Barker and Dunnett, 1999; Paul et al. , 2006; Apaydın vd., 2008; Little et al., 2008; Murakami et. al., 2010; Karabudak, 2021)

PH'nın belirtileri kademeli ilerlediği için erken teşhisi zordur ve nörolojik hastalıklar arasında Alzheimer'dan sonra en yaygın ikinci hastalıktır. PH erkeklerde görülme sıklığı, kadınlara oranla daha fazladır. Birçok ülkede yapılan araştırmalara göre 50 yaşının üstündeki insanlarda PH'nın gözlenmesi yaklaşık olarak %0.1 ile %0.15 arasındadır. Halk arasında 65 yaş ve üstü insanların %1'inin Parkinson hastası olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de ise yaklaşık olarak 70-100 bin Parkinson hastası olduğu düşünülmektedir (Apaydın vd., 2008; Little et al., 2008; Das, 2010).

PH'nın ilk belirtileri, el, kol ve ayakta titreme ile hareketlerde yavaşlama ve tutukluk olabilmektedir. Hastaların hemen hemen hepsinde belirtiler bedenin bir yarısında ortaya çıkar ve zamanla bedenin diğer yarısında hafifçe belirti verir. PH'nın dört ana belirtileri ise, bradikinezi (harekette yavaşlama), çizgili kaslarda sertlik, istirahat halinde tremor ve postüral dengede bozulmadır (Apaydın vd.,2008 ; Das, 2010).

İnsan beyninde substansiya nigra bölgesinde yoğunlaşmış halde dopamin üretiminden sorumlu beyin hücreleri bulunmaktadır. Dopamin, substansiya nigra ile vücut hareketlerini kontrol edip uyumlu hareketler yapmayı sağlayan ve beyin bölgeleri arasında mesaj iletiminden sorumlu bir kimyasaldır (Karabudak, 2021).

PH'nda, dopaminerjik yolağın nöronları hasara uğrar ve nöronların yıkılması sonucu zamanla sayıları azalır. Nöronların yıkımında, substansiya nigra'da meydana gelen patolojik olayların rol oynadığı ileri sürülmüştür. (Apaydın vd.,2008 ; Das, 2010) Şekil 1.1'de sayıca azalmış dopamin miktarı gösterilmektir.

**Şekil 1.1.** *A: Normal dopaminerjik yolakta olması gereken dopamin miktarı; B: Parkinson hastasına ait dopaminerjik yolaktaki dopamin miktarı(Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015)*

Substansiya nigra'daki dopaminerjik nöronların yıkımı, bu nöronların aksonlarının sonlandığı striyatum'daki dopaminerjik etkinliğin azalmasına sebep olur. Striyatum'daki dopamin düzeyinin %80'den fazla azalış göstermesi sonucu, dopamin üretimi yeterli olmaz ve PH'nın hareketleri kısıtlayıcı belirtileri ortaya çıkar. (Apaydın vd., 2008; Little et al., 2008; Das, 2010)

### 1.1.PH Tedavisi

PH'nda semptomların tedavisi, medikal tedavi, cerrahi tedavi ve fizyoterapi olmak üzere üç grupta toplanabilir. (Özekmekçi, 1999)

#### 1.1.1. Medikal(İlaçla) Tedavi

Günümüzde PH tedavisinde en çok başvurulan tedavi yöntemi medikal(ilaçla) tedavidir. PH, nörodejeneretif hastalıklar arasında ilaç tedavisine yanıt veren tek hastalıktır. PH'nın nedeni tam olarak aydınlatılamadığı için bugün hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi henüz bulunamamıştır. Bu yüzden tedavide kullanılan ilaçlar semptomatik etki gösterirler. PH'nda kullanılan ilaçlar, beyindeki dopamin açığını kapatarak ya da dopaminin etkisini taklit ederek etki gösterirler. Bazen de dopaminin kimyasal yolla parçalanmasını önleyerek etkisini artırırlar. İlaçla tedavide hasta ilacı yaşam boyu düzenli olarak kullanmalıdır. Parkinson tedavisi kişiye özel bir tedavidir yani, aynı ilaç aynı dozda bir hastada yarar sağlarken, başka hastada etkisiz kalabilmektedir. (Özekmekçi, 1999**;** Apaydın vd., 2008; Çakmur, 2011)

Beyinde nöronların uyarılabilirliğini artıran asetilkolin ve bunun aksini yapan dopamin arasında bir denge söz konusudur. PH'nda bu dengenin bozulması sonucunda dopamin açığı oluşur. Tedavide bu dopamin açığının kapatılması gerekmektedir. Sentetik dopamin kan beyin bariye-

rini aşamaz. Bu sorun ise kan beyin bariyerini aştıktan sonra dopamine dönüşen levodopanın bulunmasıyla giderilmiştir. (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015). Şekil 1.2'de Parkinson hastasındaki dopamin ve asetilkolin dengesi gösterilmektedir.

**Şekil 1.2.** *PH'nda beyindeki dopamin ve asetilkolin dengesi*

(Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015)

PH'nın tedavisinde levodopa, kullanılan en temel ilaçtır. Hastalığın başlangıç evrelerinde ilaçla tedavi ile olumlu sonuçlar almak mümkündür ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde semptomların şiddetlenmesi ve levodopanın uzun süre kullanımı birçok yan tesirlere neden olur. (Özekmekçi, 1999**;** Apaydın vd., 2008; Çakmur, 2011) Türkiye'de Parkinson tedavisinde kullanılan levodopa içeren ilaçlar Tablo 1.1.'de verilmiştir.

**Tablo 1.1.** *Türkiye'de Parkinson tedavisinde kullanılan Levadopa içeren başlıca ilaçlar (Çakmur, 2011)*

| Etken Madde | Ticari İsim | Farmasötik Şekil |
|---|---|---|
| **Levodopa+Benserazid** | Madopar® | 100+25 mg 200+50 mg tablet |
| **Levodopa+Benserazid (yavaş salınım)** | Madopar® HBS | 100+25 mg kapsül |
| **Levodopa+Carbidopa** | Sinemet® | 250+25 mg tablet |
| **Levodopa+Carbidopa+Entacapone** | Stalevo® | 50+12,5+200 mg<br>100+25+200 mg<br>150+37.5+200 mg<br>tablet |
| **Entacapone** | Comtan® | 200 mg tablet |

## 2. LEVODOPA

Levodopanın farmakope durumu, USP, BP, EP, JP, IP ve Çin Farmako-

pesinde resmidir. Levodopa (L-dihidroksifenilalanin), nötral bir aminoasit olup PH'na bağlı gelişen semptomların giderilmesinde en etkili dopamin prekürsörü bir ilaçtır. Dopaminin kendisinden farklı olarak, ağızdan alınabilir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Dopaminerjik nöronlar tarafından hızla alınır ve dopamine dönüştürülür. Genellikle merkezi sinir sistemi dışında dopamine dönüşmesini engelleyen maddelerle birlikte verilir. Kullanımdan 15-30 dk sonra beyne ulaşır ve yarı ömrü 90 dk'dır. (Özekmekçi, 1999; Apaydın vd., 2008; United state Pharmacopoeia, 2009; Patel, 2012)

Levadopanın isimlendirilmesi (-)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-L-alanin olup, kapalı formülü $C_9H_{11}NO_4$ ve molekül ağırlığı 197.1879 $g.mol^{-1}$'dür. Açık kimyasal formülü Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.

**Şekil 2.1.** *Levodopanın açık formülü*

Levadopanın fiziksel özellikleri ise, Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1**.*Levadopa'nın Fiziksel Özellikleri (Wang , 2005; United state Pharmacopoeia, 2009; Patel, 2012; Levodopa, 2021)*

| Özellikler | Açıklama |
|---|---|
| Görünüm | Kristalize toz |
| Renk | Beyaz ya da açık krem |
| Tat | Tatsız |
| Koku | Kokusuz |
| Erime noktası | 295°C |
| Kaynama noktası (760mmHg) | 448,4°C |
| Yoğunluk | 1,468 g/cm3 |
| Çözünürlük | Su: 3,0 $mg.ml^{-1}$; %95 Etanol: 0,3 $mg.ml^{-1}$; Metanol: 0,.1 $mg.ml^{-1}$ |
| Polimorfizm | Polimorfizm göstermez. |
| LogP | 0,05 |

**Ayrışma Sabitleri (pKa):** 2.3, 8.7, 9.7, 13.4. (United state Pharmacopoeia, 2009; Patel, 2012)

Levodopa için ayrışma sabitleri, titrimetrik olarak tespit edilmiştir ve aşağıdaki Şekil 2.2'de rapor edilmiştir (Gorton and Jameson, 1968):

**Şekil 2.2.** *Levadopa'nın İyonizasyon Reaksiyonu*

(Gomez, Hagel, and MacMullan, 1976)

### 2.1. Farmakokinetik Özellikleri

Levodopa, ince bağırsaktan hızla absorbe edilir. Absorpsiyonu, mide boşalmasının hızına ve mide içeriğinin pH'ına bağlıdır. Levodopanın yiyeceklerle birlikte kullanımı ilacın plazmaya geçisini geciktirir. Alınan gıdalardaki bazı aminoasitler, bağırsaktan absorpsiyon ve kandan beyne taşınmada ilaçla rekabet edebilir. Bunun sonucunda kan beyin bariyerini geçen ilaç miktarı az olacağından klinik etkinlikte de azalma görülür. Plazma konsantrasyonları genellikle oral dozdan 1-2 saat sonra pik yapar. Dozun yaklaşık üçte ikisi, bir oral dozdan sonraki 8 saat içinde idrarda metabolitler olarak görünür: 3-metoksi-4-hidroksifenil asetik asit (homovanilik asit, HVA) ve dihidroksifenilasetik asit (DOPAC).

Uygulanan levodopanın sadece yaklaşık %1-3'ü beyne değişmeden girer. Kalan kısım, ağırlıklI olarak dopamine dekarboksilasyon yoluyla beyin dışında metabolize edilir. Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden, levodopa tek başına kullanıldığında fazla miktarlarda verilmelidir.

Levodopa kan-beyin bariyerini geçemeyen dopa dekarboksilaz inhibitörleriyle (benserazid veya karbidopa) kombine verildiğinde, periferal metabolizması (sadece periferik) azalır. Böylece plazmada levodopa sevi-

yeleri yükseklir, plazma yarı ömrü uzar ve periferde levodopadan dopamin oluşumunu engellenerek beyne daha fazla levodopanın geçişi sağlanır. Ayrıca dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile kombine kullanım, levodopanın günlük gereksinimini yaklaşık %75 oranında azaltabilir. (Özekmekçi, 2011; 19. Aminoff, 2012) Levodopanın farmakokinetik parametreleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

**Tablo 2.2.** *Levodopanın farmakokinetik parametreleri (Merck Index, 2006; Reynolds JF, (t.y.))*

| Parametre | Levodopa |
|---|---|
| $C_{max}$ | 1270 ppb |
| $T_{max}$ | 1.5 saat |
| Biyoyararlanım | %80-98 |
| Proteine Bağlanma | %10-30 |
| Eliminasyon yarılanma ömrü | 1,7 saat (1,1-3,2) |
| Metabolizma | Dopa dekarboksilaz ile dekarboksilasyon ve katekol-O-metil transferaz (COMT) ile O-metilasyon yolları ile metabolize olur. |

### 2.2. Levadopa'nın Analitik Olarak İncelenmesi

Yapılan çalışmada, Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçların analitik olarak incelenmesine yönelik literatürde yayınlanan çalışmalar araştırılmıştır. PH'nın tedavisinde birçok ilaç kullanılmakla birlikte, en yaygın ilacın levadopa olduğu rapor edilmiştir. Gerek tedavideki yaygın kullanımı gerekse literatürde levadopa üzerine yapılan araştırmaların sayıca fazla olması göz önünde bulundurularak, mevcut çalışma kapsamında levadopanın biyolojik materyallerden ve farmasötik preparatlardan analizine yönelik çalışmalar incelenerek derlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, levadopanın metabolitleri, COMT inhibitörleri (Entakapon), DOPA dekarboksilaz (Benserazid, Karbidopa) inhibitörlerinin varlığında farklı numunelerden eş zamanlı olarak tayinine yönelik hızlı, geniş bir doğrusal aralığa sahip, düşük tespit ve tayin limitlerine sahip, doğruluk ve kesinlik açısından uygun yöntemlerin geliştirildiği görülmektedir.

Geliştirilen yöntemler kendi içlerinde yaygınlık sırasına göre yüksek performanslı sıvı kromatografisi, mor ötesi-görünür bölge spektrofotometresi ve voltametri olarak sıralanabilmektedir.

#### 2.2.1. Kromatografik Çalışmalar

Tablo. 2.1. 'de RP-HPLC kullanılarak yapılan analizler ve elde edilen parametreler sunulmaktadır.

**Tablo 2.3.** *Çeşitli materyallerden Levadopo analizine yönelik yapılan kromatgrafik çalışmalar*

| Yöntem | Örnek | Analizi Yapılan Etken Madde | Elde Edilen Veriler | Referanslar |
|---|---|---|---|---|
| RP-HPLC(ED) | İnsan Plazması | LD – CD | $t_R$= 4.5(LD) ve 9.7(CD), D.A.= 5.0 ila 500 ppb<br>$R^2$ = 0.9957; GK= 66.0 -65.2; BSS %5.3-2.3(Kesinlik G.İ. Ve G.A.) | Miller ve ark. (1993) |
| RP-HPLC(ED) | Köpek Plazması | LD – CD | D.A.= 10-2000 ppb ve 5-250 ppb<br>LOD : 0.3 ppb ve 1.5 ppb | Tolokan ve ark. (1997) |
| RP-HPLC(ED) | İnsan Trombosit ve Plazması | LD – 3-O-MD | LOD:1 ile 3 ppb | Blandini ve ark. (1997) |
| Kiral ayırımlı HPLC | Farmasötik Preparat | LD – MD | LOD:%0.04 ve %0.3 | Dolezalova ve Tkaczykova (1998) |
| RP-HPLC(ED) | İnsan Plazması ve İdrar Örnekleri | LD – CD | LOD: 5 ppb ve 8 ppb; GK:%93.83 ile %89.76<br>Doğruluk: < %12 | Sagar ve Smyth (2000) |
| RP-HPLC(UV) | Farmasötik Preparat | LD – CD – ENT | DA: 4-210ppm, 1-52ppm , 6-280ppm<br>GK:%96.8-104.3, %97.2-101.3 , %99.5-102.8 | Doshi ve ark. (2009) |
| RP-HPLC(ED) | Farmasötik Preparat | LD – CD – ENT | DA: 100-4000 ppb, 200-10.000ppb, 25–4000ppb , 20-4000ppb ; Kesinlik: BSS < %5.64; GK: >%90 | Bugamelli ve ark. (2011) |
| RP-HPLC(UV) | Farmasötik Preparat | LD – CD | $t_R$: 3.19 dk ve 4.31dk<br>DA: 60-140ppm ve 6-14ppm | Kumar ve ark. (2011) |
| RP-HPLC | Farmasötik Preparat | LD – CD – ENT | DA: 1.25-500.00, 0.31-125.00 ve 2.500-850.00ppm<br>GK: %99.20-100.80, 99.30-100.70 ve %98.85-101.16 | Issa ve ark. (2011) |
| RP-HPLC | Farmasötik Preparat | LD – CD – ENT | $t_R$: 3.34, 6.51, 19.25 dk, GK:%98 ila %102<br>LOD: 2.17ppm, 1.59ppm, 23.08ppm | Zaveri ve ark. (2011) |
| RP-HPLC | Farmasötik Preparat | LD – CD – ENT | DA: 20-200ppm<br>GK:%98.7 ila %100.5 | Vemić ve ark. (2012) |
| RP-HPLC | Farmasötik Preparat | LD – CD – ENT | $t_R$:3.3, 4.1 ve 9.5dk<br>GK: %100<br>DA: 400-1200ppm, 100-300ppm ve 800-2400ppm | Krishna ve ark. (2014) |

Tablo 2.3‘de verildiği üzere, Miller ve ark.( Miller, Dehelean, Belanger, 1993) insan plazmasında Karbidopa(CD) ve Levodopa(LD) eş zamanlı analizi için elektrokimyasal dedektörlü bir ters faz HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Yapılan sürede toplam analiz süresii 12 dakika olup levodopa, iç standart ve karbidopanın alıkonma süreleri sırasıyla 3,3; 4,5 ve 9,7 dakika olarak verilmektedir. Plazma konsantrasyonundaki doğrusal aralık 5,0- 500 ppb $R^2 \geq$ 0,9957 (n=9) olarak sunulmuştur. Doğruluk ölçümleri için LD ve CD değerleri sırasıyla %36,6 ve 66,0 gerikazanım değerleri ile hesaplanmıştır.

Benzer olarak, Tolokan ve ark.(1991) elektrokimyasal dedektörlü iyon çifti yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-ED) ile köpek plazmasındaki Levodopa(LD) ve analog hidrazin bileşiği Karbidopa’nın(CD)

eş zamanlı belirlenmesi için bir analitik yöntem geliştirmişlerdir. Geliştirlen yöntem ile levodopa ve karbidopa kombinasyon tableti olan anti-Parkinsonizm ilacı Duellin®'in oral uygulamasından sonra alınan örnekler dahil olmak üzere köpek plazma örnekleri üzerinde test edilmiştir. Tablo 2.3. 'de verildiği üzere, doğrusal aralık her iki etken madde için sırasıyla; 10-2000 ppb ve karbidopa için 5-250 ppb olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, Sinyal gürültü oranının 3 katı'nın alınmasıyla hesaplanan tespit limitleri çalışmada sırasıyla; 0,3 ppb ve 1,5 ppb olarak rapor edilmektedir.

Blandini ve ark. (1997) HPLC yöntemi ile insan trombositlerinde ve plazmasında Levodopa(LD) ve 3-O-metildopa'nın eşzamanlı tayinini gerçekleştirmişlerdir. Bunun için elektrokimyasal(kulorimetrik) dedektörlü ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) kullanılmıştır. Geliştirilen yönte pH=2,9 tampon sistemi (I=50mM):asetonitril 12:88(v/v) mobil fazı kullanıldığı rapor edilmiş. Yöntemin tekrarlanabilirliği, hem trombosit hemde plazmadaki için gün içi ve günler arası Levodopa ve 3-O-metildopa için elde edilen değerlerde bağıl standard sapma değerleri %10'un altın bulunmuştur. Geliştirilen yöntem ile trombositlerdeki tespit limitleri Levodopa ve 3-O-metildopa'nın sırasıyla 2 $x10^{-9}$ ppb ve $6x10^{-9}$ ppb trombosit olarak rapor edilirken, plazmada, levodopa ve 3-O-metildopa için tespit limitleri sırasıyla 1 ppb ve 3 ppb olarak belirlenmiştir.

Diğer bir yandan, Dolezalova ve Tkaczykova. (1999) Levodopa(LD) ve metildopanın enantiyomerik saflığını tayin etmek için yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi geliştirmişlerdir. Bu amaçla kiral ayırımılı sıvı kromatografisi kullanmışlardır. Levodopada D-DOPA tayini, bir C18 kolonu ve N,N-dimetil-L-fenilalanin içeren bir kiral mobil faz ile kiral ligand değişim kromatografisi kullanılarak ve Cu (II) asetat veya etanol-su (65:35, v/v) ile birlikte bir teikoplanin kolonunda sıvı kromatografisi aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. D-metildopanın belirlenmesi için, metanol-asetik asit-trietilamin (1000: 0,05: 0,05, v/v/v) mobil faz ile polar organik fazda bir teikoplanin kolonunun kullanımına dayalı bir sıvı kromatografi yöntemi geliştirilmiştir. Farmakopedeki (Avrupa Farmakopesi ve Farmakope Bohemoslovaca) polarimetrik yöntemleri ile geliştirilen yöntem karşılaştırılmış ve D-DOPA'nın %0,4'ünü ve D-metildopa'nın %0,3'ünü sapma limitleri ile çok daha duyarlı oldukları ortaya konulmuştur.

Sagar ve Smyth.(2000) elektrokimyasal dedektörlü sıvı kromatografi yöntemi kullanarak Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve metabolitlerini insan plazması ve idrarında bulunan diğer endojen bileşenlerden ayrılması ve kantitatif olarak tayinine yönelik yöntem geliştirmiştir. Geliştirilen yöntem ucuz, basit, hızlı olması, rutin analiz ve kinetik analizler için uygu olması gibi avantajlara sahip olmakla beraber literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslanarak uyumlu sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur. Farklı

analitler için elde edilen pik akımları, 0,02–4,0ppm konsantrasyon aralığında sinyal ile doğru orantılı bulunmuşturGeliştirilen yöntemde, tespit sınırları levodopa ve karbidopa için sırasıyla 5 ppb ve 8 ppb olarak belirlenmiştir. İnsan plazma numuneleri üzerinde gerçekleştirilen geri kazanım çalışmaları, %93,83 ile %89,76 arasında bağıl standart sapma değeri ise %6 ‘dan küçük olarak raporlanmıştır.

Doshi ve arkadaşları.(2009) Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve Entakapon’un(ENT) kombinasyon dozaj formundan ilaç salım yüzdesini belirlemek için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Mobil faz olarak bir asetonitril ve tampon karışımı kullanılmıştır. Çözünme testi Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesine(USP) uygun olarak, pH=5,5 fosfat tamponunun çözünme ortamı olduğu 75 rpm’de gerçekleştirilmiştir. Yöntem, levodopa için 4-210ppm, karbidopa için 1-52ppm ve entakapon için 6-280ppm ilaç konsantrasyon aralıklarında doğrusal bulunmuştur. Doğruluk, levodopa için %96,8-104,3, karbidopa için %97,2-101,3 ve entakapon için %99,5-102,8 arasında geri kazanım değerleri ile belirlenmiştir.

Bugamelli ve ark.(2011) Stalevo® ile tedavi edilen Parkinson hastalarının plazmasında Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve Entakaponun(ENT) kantifikasyonu için uygun analitik yöntemlerin geliştirmişlerdir. 3-O-metildopa(3-OMD) metabolitinin de levodopa farmakokinetiği üzerinde bazı endikasyonlar gösterdiği belirlenmiştir. Levodopa, 3-O-metildopa ve karbidopanın eşzamanlı analizi için, sabit faz olarak C18 kolonu, mobil faz olarak metanol ve pH=2,88’de fosfat tamponu (8:92, v/v) karışımı kullanılmıştır. Ön bir çöktürme işlemi ile plazmadaki proteinler uzaklaştırılmış. Analitlerin ekstraksiyon ile %94 seviyesinde geri kazanıldığı rapor edilmiştir. Sırasıyla etken maddelerin elde edilen doğrusal aralık Levodopa için 100-4000 ppb, 3-O-metildopa için 200-10.000ppb, karbidopa için 25–4000ppb ve entakapon için 20-4000ppb konsantrasyon aralıklarında iyi bir doğrusallık elde edilmiştir. Kesinlik çalışmaları %5,64’ten düşük bağıl standart sapma, yöntemin doğruluğu ise %90’ın üzerindeki geri kazanım değerleriyle kabul edilebilir aralıkların içerisinde bulunmuştur.

Benzer olarak, Kumar ve ark.(2011) Levodopa(LD) ve Karbidopanın(CD) toplu ve kombine tablet dozaj formunda eşzamanlı tayini için ters faz kromatografi yöntemi geliştirmişlerdir. Yöntemde mobil faz olarak (20:80) (pH =2,8 fosfat tamponu:Metanol) kullanılmıştır. Elüsyon hızınını 1 $ml.dk^{-1}$’olduğu sistemde alıkonma süreleri levodopa ve karbidopa için sırasıyla 3,19 dakika ve 4,31 dakikadır. Doğrusal aralık ise sırasıyla, 60-140ppm ve 6-14ppm 0,999’dan büyük korelasyon katsayısılarıyla raporlanmıştır.

Issa ve ark.(2011) farmasötik dozaj formlarında Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve Entakapon(ENT) karışımını tayin etmek için yüksek per-

formanslı sıvı kromatografik (HPLC) yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemin özgüllüğünün uygunluğu plasebo etkileşimi ve farklı bozunma ürünleri varlığında ölçümler tekrarlanarak rapor edilmiştir. Geliştirilen yöntemde hareketli faz olarak pH=3'te 97:3 (tampon: tetrahidrofuran, 0,2 ml trifloroasetik asit kullanılmıştır. Doğrusal aralık; ilişki levodopa, karbidopa ve entakapon için sırasıyla 1,25-500.00; 0,31-125.00 ve 2.500-850.00ppm aralıklarında bulunmuştur. Doğruluk parametresi, levodopa, karbidopa ve entakapon için geri kazanım değerleri hesaplanarak, sırasıyla elde edilen %99,20-100,80; 99,30-100,70 ve %98,85-101,16 geri kazanım değerleri yöntemin doğruluğun uygunluğu gösterilmiştir. Yöntemin kesinliği, tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik deneyleri üzeriden üç farklı konsantrasyon aralığı için gerçekleştirilmiş ve elde edilen %2 den az varyasyon katsayıları ile uygun olduğu raporlanmıştır.

Zaveri, Dhru ve Khandhar (2012) tablet formülasyonunda Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve Entakapon'un(ENT) eş zamanlı tayini için bir ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi geliştirmişlerdir. Mobil faz olarak tampon: asetonitril (65:35) sistemi kullanılmıştır. Geliştirilen yöntemde Levodopa, karbidopa ve entakaponun pik saflığı sırasıyla 0,99990, 0,99946 ve 0,99990 olarak hesaplanmış. Mobil faz akış hızının 1,5 mml.dk$^{-1}$ olduğu sistemde, Levodopa, karbidopa ve entakaponun alıkonma süreleri sırasıyla, 3,34; 6,51; 19,25 dakika olarak bulunmuştur. Bunun yanısıra levodopa, karbidopa ve entakaponun kapasite faktörleri sırasıyla 0,69; 2,21; 8,60 olarak hesaplanmıştır. Etken maddeler için kuyruklanma faktörleri, 1,19; 1,01;1,04 olarak belirlenmiştir. Geliştirilen yöntemin, tespit sınırı levodopa, karbidopa ve entakaponun sırasıyla 2,17ppm, 1,59ppm, 23,08ppm olarak rapor edilmiştir. Her üç etken madde tekrarlanabilirlik çalışmalarında bağıl standard sapma değerlerinin %0,5'in altında bulunarak yöntemin kesinliği test edilmiştir. Yöntemin tekrarlanabilirliği, farklı analizci, farklı cihaz kullanımıyla doğrulanmıştır. Validasyon parametrelerinden yöntemin sağlamlığı tampon pH'sı, mobil faz akış hızı ve kolon sıcaklığı gibi parametrelerin değiştirilmeleri sonucunda elde edilen sonuçlardaki bağıl standard sapmaların %2.0'nin altında bulunmasıyla uygun bulunmuştur. Yöntemin doğruluğu, üç farklı etken madde için üç konsantrasyon seviyesinde % geri kazanım sonuçları %98 ila %102 hesaplanarak uygun bulunmuştur. Kalibrasyon eğrileri, 0,99 ila 1,00 aralığı arasında bulunan korelasyon katsayısı ile çalışma aralıkları boyunca doğrusaldır. Ek olarak analiz süresinde Numune ve standart çözeltilerinin stabilitelerinin kontrolü için, 12 saat boyunca oda sıcaklığında bırakılan numune ve standartların ölçümleri yapılmış ve herhangi bir bozunma olmadığı rapor edilmiştir.

Vemić, ve ark.(2013) antiparkinson ilaçları Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve Entakapon'un(ENT) altı kaynaklı safsızlık ile birlikte eş

zamanlı analizi için etkili bir ters faz HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Analizlerde UV dedektörü kullanılmış ve 280 nm'de ölçümler gerçekleştirilmiştir. Ayırma sırasındaHofmeister sınıflandırmasına göre (orto-fosforik, trifloroasetik ve perklorik asit) farklı özelliklere sahip anyonlu farklı asitler test edilmiştir. Ayırma 1 $ml.dk^{-1}$ mobil faz akış hızı ile gerçekleştirilmiş olup, uygun mobil fazın belirlenmesi sırasında gradiyent program kullanışmış ve uygun ayırma 20 mM trifloroasetik asitten (NaOH ile ayarlanmış pH=2,0):metanol olarak belirlenmiştir. Yöntemin kesinlik çalışmalarında tekrarlanan ölçüm sonuçları levodopa için %1,58'den az varyasyon katsayısı değeri, diğer etken maddeler için ise %2'den az olarak bulunmuştur. Levadopa için doğrusallığın sağlandığı konsantrasyonaralığı 20-200ppm olarak rapor edilmiştir. Yöntem doğruluğunun değerlendirilmesinde, %geri kazanım değerleri üç konsantrasyon seviyesinde %98.,7 ila %100,5 olarak bulunmuştur.

Krishna ve ark.(2014) kombine dozaj formunda Levodopa(LD), Karbidopa(CD) ve Entakapon'un(ENT) kantitatif tayini için izokratik, ters faz yüksek performasnlı sıvı kromatografisi yöntemi geliştirmişlerdir. Geliştirilen yöntemde, 60:40 (pH=4,5 olan fosfat tamponu: Metanol) olan mobil faz ile elüsyon gerçekleştirilmiştir. Alıkonma süreleri, Levodopa, karbidopa ve entakaponun alıkonma süreleri sırasıyla 3,3 dakika, 4,1 dakika ve 9,5 dakikadır. Levodopa, karbidopa ve entakapon için korelasyon katsayıları 0,99 olarak bulunmuştur. Yöntemin doğrulu için her üç etken madde için, geri kazanımları %100 olarak hesaplanmıştır. Bu ise formülasyondaki yardımcı maddelerin ölçümlerde girişime sebep olmamaları ile açıklanmıştır. Günler içi ve günler arası yapılan ölçüm sonuçlarıyla yöntemin kesinliği incelenmiş olup, varyasyon katsayıları %3'ün altında bulunmuştur. Levodopa, karbidopa ve entakaponun ilgili konsantrasyonlarının pik alanı karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen kalibrasyon eğrilerindeki doğrusal aralık sırasıyla 400-1200ppm, 100-300ppm ve 800-2400ppm olarak ifade edilmiştir. Yöntemin sağlamlığı doğrulanmasında, mobil faz akış hızı ve kolon sıcaklığının değiştirilmeleri sonucunda elde edilen veriler arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuş ve yöntemin sağlamlığı uygun kabul edilmiştir.

### 2.2.2. Spektrofotometrik Uygulamalar

Levadopa'nın farmasötik preparat ve biyolojik numunelerden kantitatif analizine yönelik geliştirilmiş bazı moleküler absorpsiyon spektrofotometrik uygulamalar Tablo 2.4.'de verilmektedir.

Tablo 2.4. Mor ötesi- görünür bölge spektrofotometresiyle geliştirilen spektroskopik yöntemler

| Yöntem | Örnek | Analizi Yapılan Etken Madde | Elde Edilen Veriler | Referanslar |
|---|---|---|---|---|
| UV-Vis Spektrofotometrisi (Türev) | Farmasötik Preparat | LD – BEN | G.K. =%97.48-100.58 ,%98.35-100.84 | Hassib (1990) |
| Uv-Vis Spektrofotometrisi | Farmasötik Preparat | LD – BEN | %RSEP= 0.5%, 0.9% D.A =2.6-4.4x 10-$^{4}$ ; 4.5-7.5 x $10^{-5}$ R=4x $10^{-6}$ M ve 1.5x $10^{-6}$ M | Blanco ve ark. (2000) |
| UV-Vis Spektrofotometrisi (Kinetik) | Farmasötik Preparat | LD – BEN | %RSD =%0.7-%1.5 | Coello ve ark. (2000) |
| UV-Vis Spektrofotometrisi (Türev) | Farmasötik Preparat | LD – BEN | D.A=10-70 ppm, 5-50 ppm , %GK =%98.0- 99.8, %98.8-100.0' | Uslu ve Özkan (2002) |
| UV-Vis Spektrofotometrisi (Türev) | Mide Suyu | LD – BEN | DA. =1-80, 5-240 ppm, %GK= %99.1 ve %104.7 | Dinç ve ark. (2007) |
| Uv-Vis Spektrofotometrisi | - | LD – CD – ENT | GK% = 99.75-100.11, 100.01-100.18, 99.89-100.06' | Abdel-Ghany ve ark. (2017) |
| Uv-Vis Spektrofotometrisi | Farmasötik Preparat | LD – BEN | (PCR)%GK= %92.25-101.30, %89.00-105.00 (PLR)%GK= %%89.00-100.63, 89.75-102.0 | Ertokuş ve ark. (2020) |

Hassib (1990) karışımlardan ve farmasötik preparatlardan Levodopa(LD) ve Benserazid hidroklorür eş zamanlı olarak kantitatif analizine yönelik basit, hızlı bir türev yöntemi geliştirmiştir. Yapılan çalışmada Levadopa ve Benserazid kantitatif analizi için sırasıyla 267nm'de sıfır geçiş ölçümü ve 232nm'deki genliğin ölçümünden yararlanılmıştır. Geri kazanım çalışmaları yapılarak yöntem doğruluğunun sınanmış ve geri kazanım oranları sırasıyla %97,48-100,58 ,%98,35-100,84 olarak bulunmuştur. Bunların yanı sıra geliştirilen yöntemle elde edilen sonuçlar bahsedilen etken maddelere ait literatürdeki mevcut çalışmalardan elde edilen sonuçlarla istatistiksel olarak karşılaştırmış ve yöntemler arasında doğruluk ve kesinlik (t ve F testleri) açısından önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Ek olarak,

Blanco ve ark.(2000) yayınladıkları çalışmada, farmasötik preparatta Levodopa(LD) ve Benserazid'in(BEN) eş zamanlı spektrofotometk tayini için kısmi en küçük kareler kalibrasyonuna (PLS) dayalı bir yöntem geliş-

tirmişlerdir ve geliştirilen yöntemi yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile karşılaştılaştırmışlardır. UV spektrumları, HP 8452A diyot dizili UV-görünür spektrofotometre üzerinde kaydedilmiştir. Levodopa ve Benserazid karışımı en uygun dalga boyu aralığı ve spektral mod seçilerek optimize edilmiştir. Levodopa ve Benserazid göreceli standart tahmin hatası (% RSEP) ve sınırlayıcı tekrarlanabilirlik (R) sırayla %0,5 ve%0,9; 4x $10^{-6}$ M ve 1,5x $10^{-6}$ M'dır. Sonuç olarak geliştirilen yöntem levodopa ve benserazidin eş zamanlı spektrofotometrik tayini için basit, hızlı ve kesin olduğu ifade edilmiştir. Geliştirilen yöntemle elde edilen sonuçlar, HPLC yöntemi ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında anlamlı bir farklılığın olmadığı raporlanmıştır.

Coello ve ark. (2000) Levodopa(LD) ve Benserazid'in(BEN) asidik bir ortamda KIO4(potasyum periyodat) ile oksidasyon reaksiyonundan eşzamanlı kinetik-spektrofotometrik tayini için bir prosedür açıklamışlardır. Tüm ölçümler, 25.0± 0.1° C'lik bir termostatlı hücrede gerçekleştirilerek sıcaklık sabit tutulmuştur. Her iki etken madde indirgenme-yükseltgenme reaksiyonuna girerek 400nm'de absorbans değeri verir. Potasyum periyodatın aşırısı reaksiyona sokulduğunda levodopa türevine karşılık gelen aminokrom 480nm civarında absorbans verirken benserazid türevi renksiz bileşikler vermek üzere reaksiyona girer. Oksitleyici ajanın levodopa ve benserazid karışımına eklenmesi üzerine 500-700 nm aralığında absorpsiyon bantlarına sahip yeni bileşiklerin ortaya çıkışı görülmüştür. İki doğrusal kısmi en küçük kareler (PLS) ve üç yönlü kısmi en küçük kareler (nPLS) ile kalibrasyon, her iki analitin de levodopa için %0,7 ve benserazid için %1,5'lik bir hassasiyetle nicelleştirilmesine izin vermiştir. Sonuç olarak önerilen yöntemle çok parametrik bir sinyalin kaydedilmesine ve PLS tarafından yapılan bir kalibrasyona dayanan bir diferansiyel kinetik yöntemin, ticari bir farmasötik preparatta levodopa ve benserazid karışımının belirlenmesinde HPLC ile kesinlik ve doğruluk açısından rekabet edebileceği açıkça gösterilmiştir.

Uslu ve Özkan, (2002) Levodopa(LD) ve Benserazid'in(BEN) ikili karışımlarını, oran spektrumları birinci türev spektrofotometresi ile analiz etmişlerdir. pH=1 olacak şekilde HCl çözeltisi içerisinde ilaç stok çözeltileri hazırlanmışlardır. Bu yöntemde ikili karışımın absorpsiyon spektrumunun bileşenlerden birinin standart bir spektrumuna bölünmesi ve ardından oran spektrumunun ilk türevinin hesaplanmasıyla oran spektrumunun ilk türevine dayanır. Levodopa için 287,7 nm ve benserazid için 251,4 nm'deki oran genliklerinin birinci türevi belirleme için seçilmiştir. Beer yasasına levodopa için 10 ila 70 $mg.ml^{-1}$ ve benserazid için 5 ila 50 $mg.ml^{-1}$ konsantrasyon aralığında uyulmuştur. Levodopa ve benserazidin geri kazanımları sırayla %98,0- 99,8, %98,8-100,0'dür. Sonuç olarak yöntem, daha yüksek duyarlılık ve doğruluğa sahip olup sentetik karışımlarda

ve farmasötik preparatlarda iki ilacın belirlenmesi için başarıyla uygulanmıştır.

Dinç ve ark.(200) herhangi bir kimyasal ayırma adımı kullanılmadan sürekli dalgacık dönüşümü (CWT) ve klasik türev spektrofotometri (DS) ile Levodopa(LD)-Benserazid(BEN) tabletlerinin eş zamanlı analizleri ve çözünme testlerini gerçekleştirmişlerdir. Absorpsiyon spektrumları,. USP simüle edilmiş mide suyunda 1-80ppm ve 5-240ppm konsantrasyon aralığında levodopa ve benserazidin orijinal absorpsiyon spektrumları sırasıyla 250-310 nm spektral aralığında kaydedilmiştir. Geliştirilen yöntemlerin geçerliliği, araştırılan ilaçların çeşitli sentetik karışımları analiz edilerek doğrulanmıştır. Sentetik karışımlarda benserazid ve levodopa tayini için ortalama geri kazanım değerleri DS(klasik türev spektrofotometrisi) için sırasıyla%99,1 ile%104,7 ve CWT için %100 ve %102,9 arasında bulmuştur. Sonuç olarak CWT ve DS yöntemleri, tabletlerde benserazid ve levodopanın eşzamanlı çözünme profilerini herhangi bir önceden ayırma prosedürü olmaksızın elde etmek için başarıyla uygulanmıştır.

Abdel-Ghany ve ark.(2017) Entakapon(ENT), Levodopa(LD) ve Karbidopa'nın(CD) üçlü karışımda tayin edilebilmesi için yeni, basit, doğru ve hassas UV spektrofotometrik ve kemometrik yöntemler geliştirilmişlerdir. Geliştirdikleri yöntemde bahsedilen bileşenlerin miktar analizi için ön ayırma yöntemine gerek olmamasını yöntemin avantajı olarak tanımlamışlardır. Gerçekleştirdikleri çlışmada, DRSZ: Türev oran sıfır geçiş(-Metot A), DDDR: Çift bölen oranlı türev (Metot B), MCR: Ortalama oran spektrumlarının merkezlenmesi(Metot C), PCR ve PLS: Temel bileşen regresyon ve kısmi en küçük kareler yöntemi(Metot D ve E) kullanılmıştır. Metot A'da 1–20ppm aralığında 249,9 nm'de pik genliği ölçülerek hem levodopa hem de karbidopa varlığında entakapon tayin edilmiştir. Metot B'de sırasıyla 245, 239 ve 293 nm'de entakapon, levodopa ve karbidopanın tayini gerçekleşmiştir. Metot C'de çalışılan ilaçlar sırasıyla entakapon, levodopa ve karbidopa için 241, 241,6 ve 257,1 nm'de tayin edilmiştir. Metot D ve E'de kalibrasyon seti olarak on yedi karışım ve doğrulama seti olarak sekiz karışım kullanılarak çalışılan ilaçların eşzamanlı belirlenmesi için kullanılan ana bileşen sırayla regresyon ve kısmi en küçük kareler kullanılarak belirlenmiştir. Metot A'da entakapon için geri kazanım %98,58-101,85'dir. Metot B'de entakapon, levodopa ve karbidopa için % geri kazanım sırayla 98,76-101,90; 98,49-101,02 ve 98,91-101,88'dir. Metot C'de entakapon, levodopa ve karbidopa için % geri kazanım sırayla 99,15-100,77; 98,95-100,92 ve 98,09-101,17'dir. Metod D'de entakapon, levodopa ve karbidopa için % geri kazanım sırayla 99,94-100,05; 99,82-100,16 ve 99,61-100,20'dir. Metot E'de entakapon, levodopa ve karbidopa için % geri kazanım sırayla 99,75-100,11; 100,01-100,18 ve 99,89-100,06'dır. Sonuç olarak geliştirilen metotlar entakapon, levodopa ve karbidopanın eş

zamanlı belirlenmesi için literatürdeki HPLC yöntemlerinden daha kolay olduğunu rapor etmişlerdir.

Ertokuş ve Özer (2020) ilaç numunesindeki Levodopa(LD) ve Benserazid(BEN) eş zamanlı olarak kantitatif analizini gerçekleştirmek için hızlı, güvenilir, yüksek doğruluk ve duyarlılığa sahip bir yöntem geliştirmişlerdir. İlaç etken maddelerinin önce tek tek sonra 4,0- 20,00ppm derişim aralığında sentetik karışım çözeltileri hazırlanarak spektrumları alınmıştır. Kemometrik hesaplamalar için 200-350 nm arasındaki dalga boyu aralığındaki absorbans değerleri kullanılmıştır. Levodopa ve benserazidin kemometrik yöntemlerden PCR (temel bileşen regresyonu yöntemi) için geri kazanımları sırayla %92,25-101,30 ve %89,00-105,00'tir. PLS için levodopa ve benserazidin geri kazanımları sırayla %89,00-100,63 ve 89,75-102,00'dir. Geliştirilen yöntemde doğruluk ve kesinliği elde edilen yüksek geri kazanım ve düşük bağıl standart sapma değerleriyle gösterilmiştir. .

### 2.2.3. Elektrokimyasal Uygulamalar

Teixeira ve ark. (2004) NaY zeolitinde bulunan trinükleer rutenyum amin kompleksi $[(NH_3)_5 Ru^{III} - O - Ru^{IV} (NH_3)_4 - O - Ru^{III} (NH_3)_5]^{6+}$ (Ru-kırmızı) ile modifiye edilmiş bir karbon macunu elektrodu kullanılarak farmasötik formülasyonlarda Levodopa'nın(LD) voltametrik tayini için hassas ve seçici bir yöntem geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri yöntemde, farklı parametreleri etkisi incelenmiş ve. pH=4,8'de asetat tamponda %6,7 Ru, %50 grafit ve %25 mineral yağ içeren %25 zeolitin bir elektrot bileşimi (m/m) için optimum koşullar bulunmuştur. Voltametrik pik akımları, levodopa için $1,2 \times 10^{-4}$ - $1.0 \times 10^{-2}$ mol.L$^{-1}$ ($R^2$ = 0,9988) konsantrasyon aralığında, $8,5 \times 10^{-5}$ mol.L$^{-1}$ tespit limiti ile cevap vermiştir. Tekrarlanabilirlik çalışmaları ise $1,0 \times 10^{-3}$ mol$^{-1}$ levodopa (n=10) için tayin edilerek bağıl standart sapma değeri %5,5' olarak hesaplanmıştır. Levodopa tayini için önerilen elektrot ve karbon macunu elektrot kullanılarak elde edilen doğrusal aralık, algılama sınırı ve duyarlılıklar sırayla; $1.2 \times 10^{-4}$ mol.L$^{-1}$ ile $1,0 \times 10^{-2}$ mol.L$^{-1}$, $8.5 \times 10^{-5}$ mol.L$^{-1}$, 20.4µA.mmol$^{-1}$; $4.8 \times 10^{-5}$ mol.L$^{-1}$ ile $8.4 \times 10^{-3}$ mol.L$^{-1}$, $4.0 \times 10^{-5}$ mol.L$^{-1}$, 2.75 µA.mmol$^{-1}$'dür. Polikarbazol elektrot kullanılarak elde edilen doğrusal aralık ve duyarlılık ise $1.0 \times 10^{-3}$ mol.L$^{-1}$ ile $1.0 \times 10^{-2}$ mol.L$^{-1}$ ve 1.0 µA.mmol$^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

Bergamini ve ark(2005), altın serigrafi baskılı bir elektrodun, sabit çözelti içinde Levodopa'nın(LD) izlenmesi için bir elektrokimyasal sensör ve bir akış sisteminin uygulanması için bir öneri sunmuşlardır. Altın ekran baskılı bir elektrotta asetat tamponu pH=3,0'te levodopanın +0.63 V'ta elektrooksidasyonunu kullanarak $9,9 \times 10^{-5}$ ila $1,2 \times 10^{-3}$ mol.L$^{-1}$ arasında doğrusal bir kalibrasyon eğrisi ve $6,8 \times 10^{-5}$ mol.L$^{-1}$'lik algılama sınırı elde etmek mümkündür. Amperometrik koşullar altında (Eapp = 0,8 V; akış hızı = 14,1 ml.dk$^{-1}$; pH=3,0), levodopa için $1,0 \times 10^{-6}$ mol.L$^{-1}$ 6,6 ×

$10^{-4}$ mol.$L^{-1}$'den algılama sınırı 9,9 × $10^{-7}$ mol.$L^{-1}$ olan analitik bir kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Önerilen yöntem, standart ekleme yöntemi kullanılarak iki farklı farmasötik formülasyonda levodopa tayini için kullanılmıştır. İki farmasötik formülasyon numunesi için sırayla %104 ± 4 ve %108 ± 8 levodopa geri kazanımı elde edilmiştir (n = 3).

Benzer olarak, Savan ve Erdoğdu (2020) yaptıkları araştırmada levadopa ve benzerazid'in eş zamanlı analizi için pirol ve çok duvarlı karbon nanotüp modifiye elektrokimyasal bir sensör geliştirmiştir. Film kalınlığı, farklı elektrolit, pH 'nın etkisi gibi deneysel parametrelerin değiştirilmesiyle optimize edilen sensörün doğrusal aralığı sırasıyla Levadopo ve benserazid için; 10 - 50 µM ve 100 - 500 µM olarak rapor edilmektedir. Tespit sınırları ise aynı sırayla; 3.65 µM ve 1.99 olarak rapor edilmişti. Geliştirilen yöntem farmasötik preparatlara ve idrar numunelerine uygulanarak başarılı sonuçlar elde edildiği ortaya konulmulmuştur. Yapılan çalışmada (Savan ve Erdoğdu,2020) levadopa ve benserazid'in elektrokimyasal tayininde karşılacak en yaygın girişim nedeni askorbik asit varlığı olarak belirtilmiş ve bunun içinde askorbik asit varlığında yöntemin seçiciliği test edilmiştir. Geri kazanım çalışmaları ise (n=5) tekrar edilerek levadopa için

Sonuç olarak, incelenen spektroskopik ve elektroanalit çalışmaların farmasötik preparatlara ve sentetik karışımlarda uygun sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Mor ötesi- görünür bölge spektrofotometresinde, türev spektrofotometrisi, çok değişkenli kemometrik yöntemler, kinetik yöntemler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda farmasötik preparatlardan eş zamanlı analiz için yöntemlerin uygunluğunu gösteren validasyon parametreleri raporlanmıştır. Benzer olarak, elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan deneysel parametrelerin optimizasyonu ile seçici düşük tayin limitine sahip eş zamanlı etken maddelerin analizine yönelik validasyon çalışmaları tamamlanmıştır. Literatür incelemesinde, sıvı kromatografisi ile bu alanda yapılan çalışmaların yoğunluğu, ön ayırma prosesine gerek olmadan eş zamanlı analize olanak sağlaması, düşük tespit ve tayin sınırları, yöntemin basitliği, hızı gibi avantajlar ile açıklanabilmektedir. Bunların yanı sıra, yöntemin hassasiyeti, biyolojik numunelerden düşük analit konsantrasyonların analizine olanak sağlamıştır. Yöntemin sağladığı bu avantajlar geliştirilen sıvı kromatografisi yöntemlerin klinikte kullanılabilirliğine olanak sağlamış olup, farmakokinetik çalışmalar da ve tedavi sırasındaki hastaların ilaç dozajlarının ayarlanmasında kullanıma uygunluğu rapor edilmiştir. Kromatografik yöntemler kendi içlerinde kıyaslandıklarında elektrokimyasal dedektörlü sistemlerin kullanılmasıyla daha düşük tespit ve tayin limitlerine ulaşılabildiği bilgisi elde edilmiştir. Yapılan araştırmada levadopa'nın çeşitli numunelerden analizinde uygulanan yöntemler kıyaslandığında, sıvı kromatografisinin sağlamış olduğu avantajların diğer yöntemlere göre üstünlük sağladığı görülmektedir.

## KAYNAKÇA

**Abdel-Ghany MF, Hussein LA, Ayad MF, Youssef MM**. Investigation of different spectrophotometric and chemometric methods for determination of entacapone, levodopa and carbidopa in ternary mixture. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2017**; 171:236-245.

**Aminoff MJ**. Pharcologic management of Parkinsonism and Other Movement Disorders. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill; **2012**:483- 500.

**Apaydın H, Özekmekçi S, Oğuz S, Zileli İ**. *Parkinson Hastalığı, Hasta ve Yakınları için El Kitabı*. İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi Yayınları, **2008**; 1-20.

**Barker RA, Dunnett SB**. Functional integration of neural grafts in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, **1999**; 2(12):1047-1048.

**Bergamini MF, Santos AL, Stradiotto, NR, Zanoni MVB**. A disposable electrochemical sensor for the rapid determination of levodopa. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **2005**; 39(1-2):54-59.

**Blanco M, Coello J, Iturriaga H, Maspoch S, Villegas N**. Simultaneous spectrophotometric determination of levodopa and benserazide in a pharmaceutical. *Analytical letters*, **2000**; 33(13):2701-2718.

**Blandini F, Martignoni E, Pacchetti C, Desideri S, Rivellini D, Nappi, G**. Simultaneous determination of L-dopa and 3-O-methyldopa in human platelets and plasma using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, **1997**; 700(1-2):278-282.

**Bugamelli F, Marcheselli C, Barba E, Raggi MA**. Determination of l-dopa, carbidopa, 3-O-methyldopa and entacapone in human plasma by HPLC–ED. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **2011**; 54(3):562-567.

**Coello J, Maspoch S, Villegas N**. Simultaneous kinetic-spectrophotometric determination of levodopa and benserazide by bi-and three-way partial least squares calibration. *Talanta*, **2000**; 53(3):627-637.

**Çakmur R**. Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*, **2011**: 53-58.

**Das R**. A comparison of multiple classification methods for diagnosis of Parkinson disease. *Expert Systems with Applications*, **2010**; 37(2):1568-1572.

**Dinç E, Kaya S, Doganay T, Baleanu D**. Continuous wavelet and derivative transforms for the simultaneous quantitative analysis and dissolution test of levodopa–benserazide tablets. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **2007**; 44(4):991-995.

**Doležalová M, Tkaczykova M**. Direct high-performance liquid chromatographic determination of the enantiomeric purity of levodopa and methyldopa: comparison with pharmacopoeial polarimetric methods. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **1999**; 19(3-4):555-567.

**Doshi AS, Upadhyay KJ, Mehta TN, Nanda N**. Development and application of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of in vitro drug release of levodopa, carbidopa, and entacapone from a tablet formulation. *Journal of AOAC international*, **2009**; 92(2):394-403.

**Ertokuş GP, Özer T**. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Levodopa ve Benserazid Etken Maddelerinin Kemometrik Tayini. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2020**; 13(2):669-676.

**Gomez R, Hagel RB, MacMullan EA**. Levodopa. *In Analytical Profiles of Drug Substances* ,Vol. 5, Academic Press, **1976**:189-223.

**Gorton JE, Jameson RF**. Complexes of doubly chelating ligands. Part I. Proton and copper (II) complexes of L-β-(3, 4-dihydroxyphenyl) alanine (DOPA). *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, **1968**: 2615-2618.

**Hassib ST**. Derivative spectrophotometric determination of levodopa and benserazide hydrochloride. *Analytical letters*, **1990**; 23(12):2195-2214.

**Issa YM, Hassoun ME, Zayed AG**. Application of high performance liquid chromatographic method for the determination of levodopa, carbidopa, and entacapone in tablet dosage forms. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **2011**; 34(19):2433-2447.

**Karabudak R**. Parkinson hastalığı. Erişim: (https://www.noroloji.org.tr/TND-Data/Uploads/files/parkinson%20hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf ) **2014**. Erişim tarih: 01.05.2021

**Krishna VR, Krishna KBM, Babu BH**. Development and validation of liquid chromatographic method for the simultaneous estimation of Levodopa, Carbidopa and Entacapone in the combined dosage form. *Journal of Pharmacy Research*, **2014**; 8(3):281-288.

**Kumar SS, Natraj K, Khan A, Kumar BK, Rao JV**. Development and Validation of RP-HPLC Method for simultaneous estimation of Levodopa and Carbidopa in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmacy Research*, **2011**; 4(11):4060-4062.

Levodopa. Erişim: ( https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levodopa ) bt. Erişim tarih: 27.04.2021.

**Little M, McSharry P, Hunter E, Spielman J, Ramig L**. Suitability of dysphonia measurements for telemonitoring of Parkinson's disease. *Nature Precedings*, **2008**; 1-1.

Merck Index, 14th.Ed., Whitehouse Station NJ, Merck Research Laboratories Division of Merck and Co., Inc.; **2006**:1050.

**Miller RB, Dehelean L, Belanger L**. Determination of carbidopa and levodopa in human plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Chromatographia*, **1993**; 35(9):607-612.

**Murakami K, Miyake Y, Sasak, S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara, C, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group**. Dietary glycemic index is inversely associated with the risk of Parkinson's disease: a case–control study in Japan. *Nutrition*, **2010**; 26(5):515-521.

**Özekmekçi S**. Parkinson hastalığı tedavisi. Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu. İstanbul-Türkiye, 14 Ocak **1999**: 143-149.

**Patel HP**. Development and Characterization of Multiple Unit Particle System Using Different Methods, Ganpat University, Doctoral Thesis, India, **2012**.

**Paul S, Kokossis A, Gage H, Storey L, Lawrenson R, Trend P, Baker M**. A semantically enabled formalism for the knowledge management of Parkinson's disease. *Medical informatics and the Internet in medicine*, **2006**; 31(2):101-120.

**Reynolds JF**. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 35th.Ed. (t.y.). London:Pharmaceutical Press:723-728.

**Sagar KA, Smyth MR**. Simultaneous determination of levodopa, carbidopa and their metabolites in human plasma and urine samples using LC-EC. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **2000**; 22(3):613-624.

**Teixeira MF, Bergamini MF, Marques CM, Bocchi N**. Voltammetric determination of L-dopa using an electrode modified with trinuclear ruthenium ammine complex (Ru-red) supported on Y-type zeolite. *Talanta*, **2004**; 63(4):1083-1088.

**Tolokan A, Klebovich I, Balogh-Nemes K, Horvai G**. Automated determination of levodopa and carbidopa in plasma by high-performance liquid chromatography-electrochemical detection using an on-line flow injection analysis sample pretreatment unit. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, **1997**; 698(1-2):201-207.

**United state Pharmacopoeia**/National formulary, Asian edition, **2009**:2771 -2773.

**Uslu B, Özkan SA**. Determination of binary mixtures of levodopa and benserazide in pharmaceuticals by ratio-spectra derivative spectrophotometry. *Analytical letters*, **2002**; 35(2):303-314.

**Vemić A, Stojanović BJ, Stamenković I, Malenović A**. Chaotropic agents in liquid chromatographic method development for the simultaneous analysis of levodopa, carbidopa, entacapone and their impurities. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **2013**; 77:9-15.

**Wang J, Zhou Y, Liang J, He PG, Fang YZ**. Determination of levodopa and benserazide hydrochloride in pharmaceutical formulations by CZE with amperometric detection. *Chromatographia*, **2005**; 61(5):265-270.

**Yiğit G, Arıcıoğlu F**. Günümüz ve Gelecekte Parkinson Hastalığı için Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları. *Clinical and Experimental Health Sciences*, **2015**; 5(4):265-273.

**Zaveri M, Dhru B, Khandhar A**. Simultaneous estimation of levodopa, carbidopa and entacapone in pharmaceutical dosage by validated reverse phase high performance liquid chromatography. *Int J Inst Pharm Life Sci*, **2012**; 2:10-19.

# Bölüm 22

## ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE COVİD 19 PANDEMİSİNDE OZON UYGULAMALARI

*Ebru AKLEYİN*[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı.
ORCID ID: 0000-0003-4302-6561

Dünya Sağlık Örgütü, 11 Mart 2020'de Corona virüs salgınını küresel pandemi olarak tanımlamıştır. Hastalığın solunum ve enfekte damlacıklar ile temas yoluyla bulaşması dünya genelinde diş hekimleri için endişeye yol açmıştır. Bu yüzden diş tedavilerinde çapraz enfeksiyon riski oluşturan aerosol salınımını azaltmak, hasta ile diş hekiminin aerosol maruziyetini en aza indirmek için atravmatik tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır. Covid 19 pandemisinde aerosol üretimini azaltmada ozon tedavisi, remineralizasyonuda teşvik ettiği için popülarite kazanmıştır. Ozon uygulamalarının atravmatik, ağrısız, non-invaziv ve yan etkilerinin göreceli olarak yokluğu, özellikle çocukların diş uygulamalarında önemli bir tedavi seçeneği olmuştur (Sadasivam ve Geata, 2021).

Ozon Yunanca koku anlamına gelen ozein kelimesinden gelmektedir. İlk olarak ozon Alman Christian Friedrich Schonbein isimli kimyager tarafından 1839 yılında üretildi. Oksijen / ozon tedavisinin insanlarda kullanımı uzun araştırmalar ve klinik uygulama geçmişine sahiptir. İlk tıbbi başvuru, 1870 yılında Dr. C. Lender test tüplerinde kanı temizlediğinde yapıldı. Tıbbi uygulamalar Avrupa ve Amerika'da yaygınlaştı. 1929 itibariyle, oksijen / ozon tedavisi ile tedavi edilebilen 114'den fazla hastalık listelenmiştir. 1930 yılında Alman diş hekimi Dr. E.A. Fisch, İsviçre'nin Zürih kentindeki muayenesinde diş ameliyatından sonra ilk olarak ozonlu suyu dezenfektan ve yara iyileştirici olarak kullandı. (Saini, 2011).

Ozon, doğada üç değerlilikli oksijen olarak bulunan keskin kokulu renksiz bir gaz olup güçlü bir oksitleyici ajandır. Ozon çok yüksek dezenfeksiyon gücüne sahiptir; bakterileri, virüsleri ve sporları etkili bir şekilde öldürebilir. Ozon tedavisi çok yönlü bir biyo- oksidatif olarak tanımlanabilir (Beretta ve Federici, 2017).

2019 yılında Çin'de ortaya çıkan ve dünya çapında hızla yayılan Covid 19 salgınında dezenfektan olarak kullanılmasının yanısıra SARS-COV-2 virüsunun neden olduğu organ hasarlarında sitoprotektif bir role sahip olması ozonun popülaritesini ayrıca arttırmıştır (Martínez-Sánchez vd., 2020).

Düşük ozon dozları organizma için faydalı olabilir. Günümüzde ozon antimikrobiyal özelliğinin yanında bağışıklık uyarıcı, analjezik, antienflamatuar, antihipoksik ve detoksifiye etki, biyoenerjik ve biyosentetik ajan olarak tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Dişhekimliğinde ozon; süt dişi çürüğü, primer fissür çürüğü, kök çürüğünün önlenmesi, diş yüzeyinin remineralizasyonu, periodontal cep dezenfeksiyonu, kök kanallarının sterilizasyonu, diş hassasiyetinin giderilmesi, diş beyazlatma, TME tedavisi, mukozal lezyonların iyileşmesinin teşvik edilmesi, enfenksiyon kontrolü, ağız kokusu kontrolü, periimplatitis tedavisinde uygulanabilir (Beretta ve Federici, 2017).

Ozon geleneksel terapötik diş uygulamalarındaki malzeme ve tekniklere ek olarak dişin mikrobiyal aktivite direncini arttırarak dişin demineralizasyonunu azaltıp faydalı sonuçlar sağlar. Ozon tedavisinin tamamen ağrısız olması, hastanın kabul edilebilirliğinin daha kolay olması nedeniyle pediatrik hastalarda ideal bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (Maiya, 2011).

## OZONUN DİŞHEKİMLİĞİNDE KULLANIM FORMLARI

Ozonun terapotik etkilerinin kullanımı dişhekimliğinde her alanı kapsamakta ve 3 formda kullanılabilmektedir; gaz halinde ozon, ozonlu su, ozonlu yağ (Gallo ve Scribante, 2021).

Gaz halinde ozon; en sık restoratif diş hekimliği, çocuk diş hekimliği ve endodontide kullanılmaktadır. Ozonlu gazın ağız içinde topikal uygulamasında inhalasyon ve olumsuz etkilerden kaçınmak için ön koşul sızdırmaz bir emme sistemi yoluyla uygulanmasıdır. Ozon gazı uygulamalarının, noninvaziv tedavi yaklaşımında çürük lezyonunun durdurulması ve remineralizasyonunda, diş çürüklerinin tedavisinde, restorasyon yerleştirmeden önce kavite dezenfektanı olarak farklı çalışmalarda olumlu sonuçları bildirilmiştir (Loncar vd.,2009).

Ozon gazı üretimi, bir poliüretan konsolda yüksek voltaj yoluyla havanın geçişini içerir. Silikon başlık, üretilen ozonun bir el aleti ile hastaya verildiği dişlere göre ayarlanır ve belli saniyelerle uygulanır. Ozon gazı, tekrar oksijene dönüşmek üzere bir indirgeyici madde aracılığıyla jeneratöre geri işlenir (Ali ve Pathak 2021).

Başlangıçta CurOzene Inc. tarafından (Kanada) geliştirilen ve KaVo-Dental GmbH&Co.(Almanya) tarafından lisansı alınan Heal Ozone prosedürü; remineralize edici ajanların kullanımı, bir hasta seti, oral ağız hijyeni hakkında bir bilgi paketinden oluşur. Heal Ozon cihazı; hava filtresi, vakum pompası, ozon jeneratörü, sızdırmaz silikon kap ile donatılmış bir el aleti ve esnek bir hortum içerir. Prosedür genellikle diş başına 20 ila 120 saniye arasında sürer. Ozon uygulamasından hemen sonra diş yüzeyi remineralize edici bir 2 ml ampul florür, kalsiyum, çinko, fosfat ksilitol çözelti ile muamele edilir. Hastalara ayrıca bir hasta kiti de verilir. Buda diş macunu, ağız durulama ve ağız spreyinden oluşur, hepsi florür, kalsiyum, çinko, fosfat ve ksilitol içerir. Kavite olmayan lezyonların tedavisinde Heal Ozon uygulaması genellikle 3 ve 6 ayda bir tekrarlanır (Nyvad ve Ferjeskov, 1987).

Ozonlu suyun bakteri, mantar ve virüslere karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ozon suyu kullanan hastalarda sistemik ilaç tedavisi görenlere kıyasla diş çekiminden sonra komplikasyonların azaldığı ve daha hızlı iyileşme olduğu görüldü (Guerra vd., 1997). Ozon gazının solunum ile toksik

etkileri olduğu için ozonlanmış suyun oral enfeksiyonların ve çeşitli patojenlerin kontrolünde özellikle kök kanallarının dezenfeksiyonu ve ağız içi lezyonların iyileşmesinde faydalı ve daha ucuz olabileceği bildirilmiştir (Loncar vd., 2020).

Ozonlanmış yağın (Oleozone, Bioperoxoil), antimikrobiyal etkinliğinden dolayı kanal içi medikament olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Nogales vd.,2008).

## OZONUN KONTRENDİKASYONLARI

Ozon, hamilelik, glukoz6-fosfatdehidrojenaz eksikliği (favizm), yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, hipertiroidizm, şiddetli anemi, şiddetli miyasteni, kanama, akut alkol zehirlenmesi ve ozon alerjisinde kontrendikedir (Nogales vd., 2008).

## OZONUN YAN ETKİLERİ

Ozonun terapötik uygulamaları herhangi bir zararlı etkiye neden olmamıştır. Ancak ozonun tutarsız kullanımının bazı yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar; üst solunum yolu tahrişi, nefes darlığı, rinit, epifora, öksürük, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, dolaşımın zayıflaması, kalp problemleri ve felç olabilir. Fazla doz ozonun oksidasyonunun artması ofis ortamına kaçmasına neden olur. Ozon intoksikasyonu durumunda hastanın sırtüstü yatırılması gerekir. Teadavisinde E vitamini ve N-asetilsistein uygulanır (Nogales vd., 2008)

## ÇOCUKLARIN OZON TEDAVİSİNE YAKLAŞIMI

Çoğu çocuk hastada diş tedavisine yönelik korku, kaygı ve geneneksel tedavilere karşı önyargı vardır. (Tiwari S vd,. 2017).

Dahnhart ve ark., ozon uygulamaları ile tedavi edilen çocukların (ve ebeveynlerinin) kaygı düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, tedavilerden önce tüm çocukların ve ebeveynlerin daha önce önemli kaygı bildirdiklerini ancak ozon tedavisini takiben gelecekteki ozon terapileri için geri dönmekten memnuniyet duyacaklarını ve % 80 ebeveynlerin bu terapi için daha fazla para ödemeye istekli olacaklarını bildirdi (Dahnhart vd,. 2004)

Abu Nabaa ve ark. anksiyete anketi kullanarak yaptıkları çalışmada geleneksel diş hekimliği ve ozon tedavisini kıyaslamış, ozon tedavisinin kaygıyı en az tetiklediğini ayrıca ozon tedavisi görenlerin yüksek bir yüzdesinin (n:89) tekrar tedavi görmekten, masrafları karşılamaktan ve yakınlarına tavsiye etmekten memnuniyet duyacaklarını belirtmişlerdir (Abu Nabaa, 2004).

## ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE OZON KULLANIM ALANLARI

### 1. Pit- Fissur ve Kök Çürüklerinin Profilaksisinde ve Remineralizasyonunda

Ozonun en önemli özelliği olan oksidan potansiyeli, mantarların ve bakterilerin hücre duvarlarının ve sitoplazmik zarlarının yıkımını indükleyerek ortaya çıkar. Bu işlem sırasında ozon glikolipidlere, glikoproteinlere ve amino asitlere saldırarak hücrelerin enzimatik kontrol sistemini inhibe eder. Hücrelerin membran geçirgenliği artar, ozon molekülleri hücreye girerek mikroorganizmanın ölmesine ve asidojenik bakterilerin ortadan kaldırılmasına neden olur. Karyojenez sırasında asidojenik (fermente) bakteriler tarafından üretilen pirüvik asit en güçlü doğal asittir. Ozon uygulamaları, pirüvik asidi asetik aside dekarboksile eder. Qrtaya çıkan asedik asitin plak sıvısını tamponlayarak çürük lezyonlarının remineralizasyonunu teşvik edebileceği savunulmaktadır (Azarpazhooh ve Limeback, 2008).

Kronusova, ozon gazı tedavisinin tek başına veya remineralize edici bir çözelti ile kombine edildiğinde fissür çürüğü lezyonlarının remineralizasyonu için etkili olduğunu belirtmiştir (Kronusova 2007).

Abu Nabaa ve ark. klinik çalışmalarında primer oklüzal pit ve fissür çürük lezyonununa uyguladıkları ozon gazı tedavisinin, diş veya lezyonun konumu veya tipinden bağımsız olarak lezyonları önemli ölçüde remineralize ettiğini ve 10 saniyelik ozon tedavisinin fissür lezyonlarının tedavisinde alternatif olabileceğini belirtmişlerdir. (Abu-Naba'a vd., 2003).

Huth ve ark., yaptıkları randomize klinik çalışmada remineralize solüsyonlar kullanılmadan ozon gazını kavitesiz fissür çürüklerine 40 saniye boyunca uygulamıştır. 3 aylık kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı olmasada ozon uygulanan dişlerde başlangıç çürük lezyonlarının remineralize olduğunu bildirmiştir (Huth vd., 2005).

Danhart ve ark., 28 çocukta okluzal lezyonlara 20 sn. ozon gazı (Heal ozon) uygulamış, 4, 6 ve 8 aylık kontrol sonrası ozon uygulanan dişlerde Diagnodent ölçümlerinde mine sertliğinde anlamlı bir iyileşme gördüklerini bildirmişlerdir (Dahnhart vd,. 2004).

Çömlekçi ve ark., invitro olarak ozon gazını biyofilmlere 10, 20, 30 ve 40 sn süre ile uygulanmış, biyofilm üzerinde ağız mikroorganizmalarının antimikrobiyal etkinliği araştırılmıştır. 40 sn ozon uygulaması sonunda, ozonun kök ve çomak türü mikroorganizmalar üzerindeki başarı oranının en yüksek olduğunu belirlemişlerdir (Gençay 2009).

Baysal ve ark., invitro çalışmalarında 10 sn. ozon uygulamasının kök çürüklerindeki S. Mutans ve S. Sobrinus'un sayısını azaltığını belirlemiş ayrıca 10 veya 20 saniye ozonlu suya bırakılan primer kök çürüklü lezyonlarda artmış bir antimikrobiyal etkinlik gözlemişlerdir. (Baysan vd., 2000).

Baysan ve ark., yaptıkları klinik çalışmada 10sn ozon uygulamasının primer kök çürük lezyonlarının 12 aylık takip sonunda kontrol grubuna göre daha iyi remineralize olduğunu bildirmiştir (Baysan ve Lynch 2004).

Polydorou ve ark., invitro çalışmalarında ozon gazı ve iki dentin bağlama maddesinin antibakteriyel etkisini değerlendirdi. Bağlanma sistemleri ve 80 sn ozonun antimikrobiyal etkisinin 40 sn ozon uygulamasından daha yüksek olduğunu, ozon uygulamasının derin dentin tübüllerindeki mikroorganizmalar üzerinde güçlü bir bakterisid etkisi olduğunu bununda restorasyonun başarısını arttırabileceğini bildirmişlerdir (Polydorou vd.,2006).

Ancak Rickard ve ark., 2004'te Conchore kütüphanesi veri kaynağı ile ozonun çürük üzerindeki etkisini değerlendirmek için yaptıkları sistematik derlemede 137 katılımcının olduğu 432 randomize lezyon içeren randomize kontrollü çalışmaların yüksek sapma hatası riski altında değerlendirildiğini ve ozon gazının dişlere uygulanması sonucu çürüklerin durduğuna veya remineralizasyon oluştuğuna dair yeterli yüksek güvenilir bir kanıtın olmadığını vurgulamışlardır (Rickard vd., 2004).

Brazelli ve ark., pit, fissür çürükleri ve kök çürüklerinin yönetimi için ozon gazının etkinliğini değerlendikleri sistematik derlemede, ozon tedavisinin pit ve fissür çürüklerinde tek başına pahalı olduğunu ancak primer kök çürüklerinde daha az maliyetli olduğunu bildirdiler. Mevcut tüm çalışmalardaki kanıtların oklüzal ve kök çürüklerinin yönetiminde ve maliyetinin belirlenmesinde yetersiz olduğu sonucuna vardılar (Brazzelli vd., 2006).

Azarpazhooh ve ark., sistematik derlemelerinin sonuçlarında ozon gazı uygulamasında, klinik çalışmaların primer ozon ve kök çürük lezyonları üzerinde odaklandığını ancak invitro ortamlardaki iyi kanıtlara rağmen ozonun klinik uygulamasının güçlü bir etkinlik ve maliyet düzeyine ulaşamadığı sonucuna varmışlardır (Azarpazhooh ve Limeback 2008).

**2. Ağız İçi Enfeksiyonların Tedavisinde**

Ozonlu su, dental plak oluşumunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini, hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmaların öldürülmesinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu ve aynı zamanda diğer kimyasallara kıyasla daha ucuz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Nagayoshi vd., 2004).

Hunt ve ark., potansiyel bir antiseptik olarak ozonun sulu formunun, ozon gazına göre sitotoksitesinin daha az olduğunu ve sulu ozonun test edilen antiseptikler arasında en yüksek biyouyumluluğunu olduğunu belirtmişlerdir (Huth vd., 2006).

Flippi ve ark., ozonlanmış suyun epitel yarası üzerindeki etkisi ve ağız boşluğundaki iyileşme sürecini gözlemlendi. Ozonun yumuşak dokuda iyileşmeyi hızlandırdığı, özellıkle aftöz ülserler, herpes labialis ve diğer diş eti enfeksiyonları kontrol etmekle beraber fizyolojik iyileşme hızını arttırdığını bildirdiler. Ayrıca alveolitis tedavisinde ozonlu suyun iyileşmeyi hızlandırabildiğini belirtmişlerdir (Filippi, 1997).

Azarpazhooh ve ark., sistematik derlemelerinin sonuçlarında sulu ozonun, oral epitel hücreleri, periodontal hücreler ve dişetinin fibroblast hücreleri ile invitro uyumluluğuna dair iyi kanıtların olduğunu ancak ozonun antimikrobiyal etkinliği ve ağız hastalıklarında uygulanmasına dair çelişkili kanıtlar olduğunu bildirmişlerdir (Azarpazhooh ve Limeback 2008).

**3. Ortodontik Uygulamalarda**

Bonding materyali ile yapıştırılan dişlerde, ortodontik tedaviden sonra 4 hafta içinde mine yüzeyinde gözle görünür beyaz nokta lezyonlarının geliştiği görülmüştür. Bu nedenle ortodontide mine profilaksisi büyük önem taşımaktadır. Ghobashy ve ark. ortodontik braketlerin etrafındaki mine üzerine ozonlanmış yağ uygulamasının demineralizasyonu önemli ölçüde azaltığını belirtmişlerdir (Ghobashy ve El-Tokhey 2012).

Subgingival ozon irrigasyonunun, plak oluşumunu arttıran ortodontik apareyler nedeniyle ortodontik hastalarda aylık ziyaretler sırasında subgingival iltihaplanmayı azalttığını bildirilmiştir (Sujatha vd., 2013).

**3. Kanal Tedavisi Uygulamalarında**

Ozon apikal foramen ve onu çevreleyen destekleyici kemik dokusuna girip kemiğin iyileşmesini ve yenilenmesini teşvik eder. Periapikal lezyonların cerrahi olarak iyileşmesinde, kronik enfekte dişlerdeki anerobik bakterilerin neden olduğu kokunun giderilmesinde uygulanır. Kanalların doldurulmasından önce eğeler dezenfeksiyon için ozonlanmış yağ ile hazırlanır ve daha sonra ozonlu su ile yıkanıp kurutulur, ardından orta/yüksek konsantrasyonda ozon gazı her kanala yavaş insüflasyonlar ile elektrokimyasal olarak yan kanallara gider ve dentin tübülleri mikropları öldürür (Sujatha vd., 2013).

Nagayoshi ve ark., ozonlu su ile özellikle sonikasyon ile kök kanallarının irrigasyonunun, % 2.5 sodyum hipoklorit irrigasyonu ile aynı antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ozonlu suyun kök kanal

irrigasyonu için uygun olabileceği ve sitotoksitesininde düşük olduğunu bildirmişlerdir (Nagayoshi vd., 2004).

Nogales ve ark., ozonlu yağın (Oleozon, Bioperoxoil) stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, psödomonas, escherichia coli ve özellikle mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılabileceğini ayrıca kalsiyum hidroksit patı yerine kanal içi medikament olarak kullanıldığında periradiküler doku yanıtında anlamlı fark görülmediğini belirtmişlerdir (Nogales vd., 2008).

Ozonun bu olumlu sonuçlarına rağmen Müller ve ark. ozon gazı, fotodinamik terapi (PDT) ve bilinen antiseptik ajanların (%0,2 ve %2 klorheksidin, %0,5 ve %5 hipoklorit) antimikrobiyal etkinliğini invitro olarak oral biyofilm üzerinde çalıştı. Sadece %5 hipoklorit solüsyonunun tüm bakterileri etkili bir şekilde ortadan kaldırdığını ozon gazının ve PDT'nin karyojenik bir biyofilmde organize olan mikroorganizmaların canlılığı üzerinde minimal etkiye sahip olduğunu bildirdi (Müller vd., 2007).

Estrela ve ark., ozonlanmış su, ozon gazı ve antiseptik ajanların (%2,5 hipoklorit ve %2 klorheksidin) antimikrobiyal etkilerini insan dişi kök kanalında inceledi . 20 dakikalık temas süresi boyunca enfekte kök kanallarındaki Enterococcus Faecalis'e tüm bu maddelerin antibakteriyal etkisi olmadığını belirtti (Estrela vd., 2007).

**4. Devital Beyazlatmada**

Travma yaralanmasına bağlı kanal tedavili dişlerde, kuron renklenmeleri özellikle çocuklarda ön dişlerde önemli bir estetik problemdir. Geleneksel tedaviler zaman gerektirir ve sonuçlar bazen tatmin edici olmayabilir. Ozon gazı minimum 3-4 dakika ağartma maddesi yerleştirilen mineye ışınlanır. Ozon tedavisi dişi dakikalar içinde beyazlatır (Maiya, 2011; Garg, 2009)

**5. Diş Hassasiyetlerinde**

Ozon, diş yüzeyindeki smear tabakasını ortadan kaldırır, dentin tübülleri açarak çaplarını genişletir. Böylece kalsiyum ve florür iyonları dentini tıkamak için tübüllere kolayca ve etkili bir şekilde akar. Bu yüzden ozon dentinin geleneksel yöntemlere göre hassasiyetinin giderilebilmesinde etkili olabilir (Raafat vd., 2011).

**6. Avülse Dişlerin Reimplantasyondan Önce Dekontaminasyonunda**

Ebensberger ve ark non izotonik ozon suyu ile avülse dişlerin 2 dakika irrigasyonunun kök yüzeyinde mekanik ve dekontaminasyon sağladığını gözlemlemişlerdir (Ebensberger vd., 2002).

### 7. Çocuk Diş Fırçalarının Dekontaminasyonunda

Bezirtzoglou ve ark., çocukların diş fırçalarından C. Albicans, Aerococcus Viridians, S. Aureus ve Staphylococcus Epidermidis izole etmiştir. Diş fırçası kılları mikrobiyotasına karşı ozon tedavisinin maksimum dekontaminasyon etkinliğinin 30 dakika sonra gözlemlendiğini, ancak kısa süreli maruz kalmanın etkisiz olduğunu belitmişlerdir (Bezirtzoglou vd., 2008). Ayrıca diş ünitesi su sisteminin biyolojik olarak kirlenmesinin önlenmesinde, 10 dakika uygulanan ozon, boru yüzeylerinde istenmeyen biyofilmin toplam canlı bakteri sayısında %65 azalmaya neden olur ancak tamamen ortadan kaldırmada başarılı olamamıştır (Walker vd., 2003).

## SONUÇ

Ozon uygulamaları çocuk diş hekimliğinde ağrısız, minimal invaziv ve geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olabilir. Özellikle Covid 19 pandemisinde ozon terapisi, özellikle oklüzal pit ve fissür çürüklerin ilerlemesinin kontrolünde, sürdürülebilir yeni bir aerosolsüz tedavi seçeneği sunabilir. Ancak ozon uygulamalarının kesin dozaj ve uygulama süresi konusunda hemfikir olunmaması, laboratuvar çalışmalarına karşı az sayıda klinik çalışma olması diş hekimliğinde ozon kullanımını sınırlamaktadır. Dişhekimliğinde bu umut verici ajanla, çocuk diş hekimliğinde kesin endikasyonları ve uygulama kılavuzlarını belirlemek için daha fazla sayıda randomize kontrollü klinik çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

## KAYNAKÇA


Abu-Nab'a, L., Shorman, A. L., & Lynch, E. (2003). Ozone treatment of primary occlusal pit and fissure caries. *Caries Research*, *37*, 272.

Abu-Naba'a, L. A. (2004). Management of primary occlusal pit and fissure caries using ozone. *Queen's University, Belfast, UK.*

Ali, N., Agarwal, K., & Pathak, I. (2021). Ozone in dentistry: A review of literature. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research, 9(7),* 120-123.

Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *Journal of Dentistry*, *36*(2), 104-116.

Baysan, A., Whiley, R. A., & Lynch, E. (2000). Antimicrobial effect of a novel ozone–generating device on micro–organisms associated with primary root carious lesions in vitro. *Caries Research*, *34*(6), 498-501.

Baysan, A., & Lynch, E. (2004). Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *American Journal of Dentistry, 17(1),* 56-60.

Beretta, M. Federici Canova, F. (2017). A new method for deep caries treatment in primary teeth using ozone: A retrospective study. *Europen Journal of Paediatrics Dentistry*, *18(2),* 111-115.

Bezirtzoglou, E., Cretoiu, S. M., Moldoveanu, M., Alexopoulos, A., Lazar, V., & Nakou, M. (2008). A quantitative approach to the effectiveness of ozone against microbiota organisms colonizing toothbrushes. *Journal of Dentistry*, *36*(8), 600-605.

Brazzelli, M., McKenzie, L., Fielding, S., Fraser, C. M., Clarkson, J., Kilonzo, M. M., & Waugh, N. (2006). Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of HealOzone for the treatment of occlusal pit/fissure caries and root caries. *Health Technology Assessment (Winchester, England), 10,* 50.

Daehnhardt, J. E., Jaeggi, T., Scheidegger, N., Kellerhoff, N., Francescut, P., & Lussi, A. (2003, June). Treating caries in anxious children with ozone: Parents' attitudes after the first session. In *Journal of Dental Research*, *82,* 265.

Ebensberger, U., Pohl, Y., & Filippi, A. (2002). PCNA-expression of cementoblasts and fibroblasts on the root surface after extraoral rinsing for decontamination. *Dental Traumatology*, *18*(5), 262-266.

Estrela, C., Estrela, C. R. A., Decurcio, D. A., Hollanda, A. C. B., & Silva, J. A. (2007). Antimicrobial efficacy of ozonated water, gaseous ozone, sodium hypochlorite and chlorhexidine in infected human root canals. *International Endodontic Journal*, *40*(2), 85-93.

Filippi, A. (1997). The influence of ozonized water on the epithelial wound healing process in the oral cavity. *Deutsche Zahnarztliche Zeitschrift*, *56*, 104-108

Gallo, S., & Scribante, A. (2021, March). Ozone therapy in dentistry: from traditional applications towards innovative ones. A review of the literature. *In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 707, No. 1, p. 012001). IOP Publishing.

Garg, R., & Tandon, S. (2009). Ozone: A new face of dentistry. *International Journal of Dental Sci*ence, *7*(2).

Gençay, D. (2009). *Ozonun antimikrobiyal etkinliğinin çürük tedavisinde in vitro olarak değerlendirilmesi* (Yayınlanmamış doktora tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

Ghobashy, S., & El-Tokhey, H. (2012). In vivo study of the effectiveness of ozonized olive oil gel on inhibiting enamel demineralization during orthodontic treatment. *Egyptian Orthodontic Journal*, *41*, 93-113.

Guerra, O. C., Cepero, S. M., Jordan, M., & Vazquez, T. C. (1997). De la aplicación en el tratamiento de la ozonoterapia alveolitis. *Review of Cubana Estomatologia*, *34*, 21-24.

Huth, K. C., Paschos, E., Brand, K., & Hickel, R. (2005). Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars: A controlled prospective clinical study. *American Journal of Dentistry*, *18*(4), 223-228.

Huth, K. C., Jakob, F. M., Saugel, B., Cappello, C., Paschos, E., Hollweck, R., ... & Brand, K. (2006). Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European G-Journal of Oral Sciences*, *114*(5), 435-440.

Kronusova, M. (2007). Aplikace atomárního kyslíku v ordinaci praktického zubního lékaře. *Progressivedental*, *3*, 34-36.

Loncar, B., Stipetic, M. M., Matosevic, D., & Tarle, Z. (2009). Ozone application in dentistry. *Archives of Medical Research*, *40(2),* 136-137.

Maiya, A. (2011). Applications of ozone in dentistry. *International Journal of Clinical Dental Science, 2(3).*

Martínez-Sánchez, G., Schwartz, A., & Di Donna, V. (2020). Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants, 9(5),* 389.

Müller, P., Guggenheim, B., & Schmidlin, P. R. (2007). Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *European Journal of Oral Sciences*, *115*(1), 77-80.

Nagayoshi, M., Fukuizumi, T., Kitamura, C., Yano, J., Terashita, M., & Nishihara, T. (2004). Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral microbiology and Immunology*, *19*(4), 240-246.

Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. The *Journal of Contemporary Dental Practise*, *9*(4), 75-84.

Nyvad, B., & Ferjeskov, O. (1987). Transmission electron microscopy of early microbial colonization of human enamel and root surfaces in-vivo. *Scandinavian Journal of Dentistry Research, 95,* 297-230.

Polydorou, O., Pelz, K., & Hahn, P. (2006). Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. *European Journal of Oral Sciences*, *114*(4), 349-353.

Raafat Abdelaziz, R., Mosallam, R. S., & Yousry, M. M. (2011). Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontologica Scandinavica*, *69*(6), 395-400.

Rickard, G. D., Richardson, R. J., Johnson, T. M., McColl, D. C., & Hooper, L. (2004). Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*.

Saini, R. (2011) Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine, 2(2),* 151.

Sadasivam, S., Geeta, I. B. (2021). " The new pandemic challenge in dentistry" ozone in aerosol free dental procedures post Covıd 19: A review article. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 10(30), 2325-2331.

Sujatha, B., Kumar, M. G., Pratap, G. M., & Vardhan, R. (2013). Ozone therapy–A paradigm shift in dentistry. *Health of Sci*ence*, 2(3),* 1-10.

Tiwari, S., Avinash, A., Katiyar, S., Iyer, A. A., & Jain, S. (2017). Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research*, *8*(1-2), 105-111.

Walker, J. T., Bradshaw, D. J., Fulford, M. R., & Marsh, P. D. (2003). Microbiological evaluation of a range of disinfectant products to control mixed-species biofilm contamination in a laboratory model of a dental unit water system. *Applied and Environmental Microbiology*, *69*(6), 3327-3332.

# Bölüm 23

## LİPOPROTEİN (A) VE KLİNİK ÖNEMİ

*Nilüfer BULUT*[1]

1 Arş.Gör., İnönü Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Tıbbi Biyokimya ABD/Temel Tıp Bilimleri Bölümü

## 1. Lipoprotein (a) ve Yapısal Özellikleri

Lipoprotein (a) [Lp(a)], apo B-100'e kovalent olarak bağlı apolipoprotein(a) [apo(a)] ile karakterize edilir ve ilk olarak 1963 yılında Berg tarafından insan plazmasında tanımlanmıştır (1). Lp(a) partikülü, yaklaşık 25 nm çapında ve 1.05 ila 1.12 g/mL arasında değişen yoğunluğa sahip küresel bir makromoleküler komplekstir (2). Yapısal olarak kolesterolden zengin, düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL'ye) benzerlik gösterir (3,4). Her ikisi arasındaki en büyük yapısal fark, apo B'dekine ek olarak, Lp(a)'nın ikinci bir protein olan apo(a)'ya sahip olmasıdır, ve apo(a) da kovalent olmayan etkileşimler yoluyla bir disülfid köprüsü ile apo B-100'e bağlanır (2). Aşağıda **Şekil 1.**'de Lp(a)'nın moleküler yapısı verilmiştir (5).

**Şekil 1.** *Lp(a) molekülünün yapısı*

Lp(a) ve LDL karşılaştırılacak olursa, ikisinin de benzer bir fosfolipid bileşimi ve yağ asidi kalıntıları dağılımı sergilediği söylenebilir. Fosfatidilkolin (PC) ve sfingomiyelin (SM), Lp(a)'da bulunan başlıca fosfolipidlerdir. Fosfolipitler, serbest kolesterol ve proteinler, partiküllerin yüzey tabakasında bulunur. Hem Lp(a) hem de LDL, hidrofobik çekirdeklerinde esterlenmiş kolesterol ve trigliseritler içerir. Ayrıca her iki lipoproteinin de önemli miktarlarda l-alk-l'-enil açilgliserofosfolipid (plazmalojen) içerdiği bildirilmiştir (6).

Apo(a) ise, amfipatik sarmalları olmayan hidrofilik, karbonhidrattan zengin bir yapıya sahip olduğu için diğer apolipoproteinlerden yapısal

olarak farklıdır. Apo(a), kringles (K) olarak adlandırılan üç disülfid bağı ile, stabilize edilmiş beş triloop yapısı ve bir proteaz alanı içeren, fibrinolitik sistemin proteinlerinden biri olan plazma plazminojenine yüksek oranda homologtur (2,3). Elektron mikroskobu çalışmaları, apo(a)'nın LDL molekülü etrafına sarıldığını göstermiş ve bu durum da apo(a) ve apo B proteinleri arasında çoklu temas olduğunu düşündürmüştür. Bu düşünce, son yıllarda yapılan apo B ile kovalent olmayan iki aşamalı bir şekilde etkileşime giren çoklu apo(a) dizilerini tanımlayan çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Mevcut bilgilerden, Lp(a) oluşumunun karmaşık olduğu ve disülfit bağının oluşumundan önce iki proteinin verimli bir şekilde birleşmesi için çoklu apo(a)/apo B etkileşimleri gerektirdiği söylenebilir (7).

Elektroforez ve immünoblotlama teknikleri kullanılarak, Lp(a) için 6 farklı allel tanımlanmıştır: İzoformlar, Lp(a) plazma konsantrasyonu için belirleyicidir, çünkü Lp(a) sentezinde sınırlayıcı bir faktörü temsil eder. Daha küçük proteinler, daha yüksek moleküler ağırlıklı olanlardan daha verimli bir şekilde salgılanır. Dolayısıyla apo(a) izoformlarının moleküler ağırlığı ile Lp(a)'nın plazma konsantrasyonu arasında güçlü bir ters korelasyon vardır (2).

2000'li yılların sonlarına doğru yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin çoğu, Lp(a) oluşumunun gerçekleştiği yerin hücre dışı olarak, ya dolaşımda ya da hepatosit yüzeyinde gerçekleştiğini göstermekteydi (8). Bununla birlikte, insanlarda yapılan kinetik çalışmalardan Lp(a)'nın oluşumunda hücre içi birleşim için de bazı kanıtlar elde edilmiştir (7). Fakat yıllarca süren araştırmalara rağmen, spesifik olarak, apo(a) ve apo B-100'ün Lp(a) oluşturmak üzere nereye bağlandıkları konusunda devam eden tartışmalar vardır. Hangi apo B-100 lipoproteinlerinin, Lp(a) oluşturmak için apo(a)'ya bağlandığı, apo(a) bağlanmasının tersine çevrilebilir olup olmadığı, apo(a)'nın dolaşımdaki ömrü boyunca birden fazla apo B-100 lipoproteine bağlanmasına izin verip vermediği; ve Lp(a) veya apo(a)'nın dolaşımı nasıl terk ettiği konusunda bazı görüşler olsa da hala belirsizliğini korumaktadır (9). Bu nedenle literatürde birçok çalışmada Lp(a)'nın bu aydınlatılmayı bekleyen yönlerine farklı vurgular yapılarak, önemine dikkat çekilmeye çalışılmıştır. "Gizemli", "anlaşılmaz" ve "esrarengiz", bu aterojenik lipoprotein parçacığını tanımlamak için kullanılan sıfatlardan sadece birkaçıdır (10).

## 2. Lp (a) Metabolizması

Dolaşımdaki Lp(a) seviyeleri, yaş, cinsiyet, açlık durumu, inflamasyon, diyet veya fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı etkileri olmaksızın öncelikle LPA gen lokusu tarafından belirlenir (11). Lp(a) metabolizmasını anlamanın doğasında var olan zorluklar daha önce çeşitli araştırmacılar

tarafından gözden geçirilmiştir (9). Lp(a)'nın, çok düşük yoğunluklu lipoproteinin (VLDL) metabolizmasından türetilmediği ve apo B içeren lipoproteinlerin, neredeyse sadece karaciğer tarafından elde edildiği bilinmektedir (12). Bu nedenle karaciğer, Lp(a) sentezinin ana yeri olarak tanımlanmıştır. Lp(a) ve onun yapısal analogu olan plazminojen sentezi arasında koordinasyon olmadığı için apo(a) ve apo B-100'ün sentez yolları arasında koordinasyon yoktur (2).

Lp(a), LDL'den daha uzun bir plazmada kalış süresine sahiptir. Bunun nedeni, apo B'nin LDL reseptörü (LDLR) bağlama bölgesine kovalent olarak bağlanan ve apo B'den daha büyük olabilen apo(a) bileşeninin LDLR'ye kenetlenmeye müdahale etmesi, LDLR yoluyla klirensi azaltması olabilir ve bu da alternatif yollardan geçiş gerektirir (12). Lp(a) ve LDL arasındaki yapısal benzerliklere rağmen, Lp(a) sentezi ve metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır ve LDL sentezi ve metabolizmasından tamamen bağımsızdır. Önceki yıllarda yapılan in vitro çalışmalar, apo(a) sentezinin hepatositlerde gerçekleştiğini ve apo B-100 ile ilişkisinin hücre yüzeyinde gerçekleşmesi gerektiğini göstermiştir (13). Lp(a)'nın oluşma yeri ise netleştirilmemiştir. Fakat hepatosit, Disse alanı veya plazma bölmesi içinde olabileceği sonucuna varılmıştır (12). Ferretti ve arkadaşları da 2018 yılında yazdıkları geniş kapsamlı derlemede, hücre kültürlerinde yapılan çalışmalardan, Lp(a)'nın oluşumunun karaciğer yüzeyinde veya plazmadan ayrılmış ekstra hepatik bir boşlukta gerçekleştiği bir modele işaret etmişlerdir (3). Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerden, kas ve dalakta bir miktar Lp(a) birikimi rapor edilmiş olsa da, başlıca Lp(a) metabolizması bölgesi karaciğer gibi görünmektedir. Ayrıca insan idrarında apo(a) parçalarının bulunması, böbreğin Lp(a) katabolizması için ana yol olmamasına rağmen Lp(a) klirensinde de rol oynadığını düşündürür (7). Hem hepatik hem de renal yolakların, karaciğer klirensinin baskın olduğu varsayılan Lp(a) katabolizmasına dahil olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, periferik dokular da Lp(a)'nın dolaşımdan uzaklaştırılmasına katkıda bulunabilir (3).

Apo(a) ve apo B'nin Lp(a)'ya bağlanması genellikle iki aşamalı bir prosedür olarak görülür. İlk adımda, apo B molekülü içindeki farklı alanlar, iki molekülü birbirine yakın hale getirmek için başlangıçta kovalent olmayan bir etkileşimle apo(a) ile birleşir. İkinci adımda, apo(a) sistein 4057 ve apo B sistein 4326 kalıntıları arasında bir disülfid bağı oluşturulur. Bu disülfid bağının kendiliğinden bir oksidasyon reaksiyonu yoluyla mı, yoksa belirli bir enzimatik reaksiyon yoluyla mı oluşturulduğu belirsizdir. Apo(a) ve apo B-100 arasındaki disülfid bağı, LDL'nin reseptörüne bağlanma bölgesinin yakınında bulunur. Apo(a) ile apo B etkileşimleri, apo B'nin üç boyutlu yapısını modüle eder. Apo(a) ayrıca amino asit dizisi plazminojeninkiyle %94 örtüşen bir inaktif proteaz veya

serin-proteaz alanı içerir. Apo(a)'nın proteaz alanı, sağlam bir Ser-His-Asp katalitik üçlüsüne sahip olmasına rağmen katalitik olarak aktif değildir. Ayrıca bazı çalışmalarda Lp(a)'nın küçük bir yüzdesinin de dolaşımdaki LDL'den geldiği belirtilmektedir (3,14).

Hücre kültürünü, hayvan modellerini ve insanları kullanan birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalara rağmen Lp(a)'nın plazmadan temizlendiği mekanizmalar ise hala tartışmalıdır ve LDLR'nin atılımda rol oynayıp oynamadığına dair farklı görüşler vardır. LDL'ye benzerliği nedeniyle, başlangıçta Lp(a)'nın LDLR yoluyla atılacağı düşünülüyordu. Lp(a)'nın LDLR'ye bağlanmasına ilişkin in vitro olarak yapılan deneyler ile, Lp(a)'nın LDLR için düşük bir afinite göstermiş olduğu bulunmuştur (7). Lp(a) ile ilgili hayvan ve insan çalışmaları, LDLR'nin minimum etkisi olduğunu ya da hiç etkisi olmadığını düşündürürken; hücre kültürü çalışmaları ve LDLR mutasyonlarına bağlı ailesel hiperkolesterolemili hastalarda olduğu gibi LDLR eksikliğinin klinik fenotipleri, tersini düşündürmektedir (12). Bu konuyla ilgili Kraft ve arkadaşları çalışmalarında ailesel hiperkolesterolemili kişilerde Lp(a) seviyelerinin yükseldiğini belirtmiş ve aynı alel boyutlarına sahip Lp(a) için konsantrasyonun, LDLR'lerinin gen dozuna bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma Lp(a)'nın dolaşımdan temizlenmesinde LDLR'lerin bir rolü olabileceğine işaret etmektedir (15). Statinler, LDLR'lerinin süper ekspresyonunu indüklediği için, eğer reseptör bu işlem için gerekli olsaydı, daha fazla Lp(a)'nın plazmadan uzaklaştırılması ve buna bağlı olarak daha düşük Lp(a) plazma seviyeleri beklenirdi (2). Çalışmalarla sadece statinlerin değil, safra asidi bağlayıcı reçineler ve ezetimib dahil olmak üzere LDLR sayısını açıkça artıran ilaçların plazma Lp(a) konsantrasyonlarını etkilemediği belirtilmiştir (9). Statinler, LDLR geninin ekspresyonunu up-regüle ederek çalıştığından LDLR Lp(a) klirensinde önemli bir rol oynasaydı, bu ilaçların etkili Lp(a) düşürücü ajanlar olması beklenirdi (7). Statinlerin LDLR sayılarını yükselttiği, ancak Lp(a)'yı düşürmediği ve proprotein konvertaz subtilisin/kexintip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin de LDLR sayılarını artırdığı, fakat Lp(a)'yı bir miktar azalttığı sonucu gözönünde bulundurulursa, LDLR'nin bu atılımda etkisi varsa da, muhtemelen mütevazı bir rolü vardır denilebilir (12). Mutant LDLR'leri olan ailesel hiperkolesterolemili bireylerle ilgili bazı çalışmalar da, ailesel hiperkolesterolemili bireylerinin kontrol deneklerinden daha yüksek Lp(a) seviyelerine sahip olduğunu göstererek bu hipotezi desteklemiştir ve ailesel hiperkolesterolemili deneklerin in vivo kinetik çalışması, Lp(a) katabolizması için LDLR'nin gerekli olmadığını göstermiştir (7).

Sonuç olarak LDLR genini aşırı eksprese eden farelerde Lp(a) klirensi arttığından ve LDLR geninden yoksun tavşanlarda tersine yüksek Lp(a) seviyeleri gösterdiğinden, hayvan çalışmaları Lp(a) alımında LDLR'nin

rolünü desteklemektedir. Fakat Lp(a) klerensinde LDLR'nin rolünü desteklemeyen çalışmalar da vardır ki bunlar statinlerin Lp(a) seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildiren göz ardı edilemeyecek nitelikte büyük klinik araştırmalardır (7). Bu amaçla yapılmış bir başka çalışmada da LDLR eksikliği olduğu bilinen heterozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yüksek Lp(a) plazma düzeyleri gösterilmiştir. Bu artışın, Lp(a)'nın apo B-100'ü ile etkileşime giren reseptördeki bir kusurun doğrudan bir sonucu olduğu düşünüldüğünde, apo B-100'deki genetik kusurun, LDL'dekine benzer şekilde aynı duruma neden olması beklenir. Ancak bu durum doğrulanamamıştır çünkü Lp(a) plazma seviyeleri apo B-100 mutasyonundan etkilenmemiştir. Ek olarak, Lp(a)'nın sadece küçük bir kısmı hepatoma hücrelerine LDLR yoluyla bağlanır ve lipoproteinlerin büyük kısmı bu hücrelerle başka bir hücresel mekanizma yoluyla birleşir (2,16). Bununla birlikte, VLDL lipolizi, lipid düzeyleri normal olan hastalarda kateterizasyon sırasında heparin aşılaması ile uyarıldığında, Lp(a) konsantrasyonunda değişiklik olmaksızın trigliserit düzeylerinde bir azalma olmuştur. Bu durum, Lp(a) seviyelerinin lipoprotein lipaz aktivitesi ile de ilgili olmadığını doğrular (17). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, lipit taşınması veya metabolizma düzenlemesinde Lp(a) için fizyolojik bir işlev kanıtlamamıştır. Bu nedenle, mevcut araştırma sonuçlarından hareketle LDLR'nin Lp(a)'nın uzaklaştırılması üzerine etki etmesine rağmen, bu süreçteki rolü sınırlıdır denilebilir (2).

### 3. Lp(a) ve Genetik Etkiler

Lp(a)'nın plazma konsantrasyonları oldukça kalıtsaldır, değişkendir ve çevresel faktörler tarafından büyük ölçüde değişmez (7). Aynı popülasyondaki bireyler arasında Lp(a)'nın plazma seviyelerinde büyük farklılıklara (1000 kata kadar) apo(a)'nın genetik değişkenliği ve Lp(a) sentezi ve metabolizması ile ilgili diğer genlerin neden olduğu öne sürülmüştür (18). Apo(a) geninin oldukça heterojen yapısını düşününce, apo(a) boyutu polimorfizminin Lp(a) seviyeleri üzerinde büyük bir etkisi olduğu açıktır. Bu durum ilk olarak KIV tekrarlarının sayısı ile plazma Lp(a) seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren Utermann tarafından keşfedilmiştir (19). Daha sonra yapılan çalışmalarda da popülasyonlar arasındaki Lp(a) düzeylerinin farklılığı, Lp(a) seviyelerinin kontrolünde etnik farklılıkların olduğunu doğrular niteliktedir. Örneğin, Afrika popülasyonları, Kafkas popülasyonlarına kıyasla daha yüksek Lp(a) düzeylerine sahiptir (20). Kafkasyalılarda Lp(a) konsantrasyonlarının popülasyon dağılımı son derece geniş ve oldukça çarpık olmasına rağmen, aynı zamanda oldukça sıkı genetik kontrol altındadır. Plazma Lp(a) konsantrasyonlarının bu sıkı genetik kontrolü ve yüksek plazma Lp(a) konsantrasyonlarının erken miyokard enfarktüsü ile ilişkisi, öngörücü tip için özellikle önemlidir (21). Lp(a)'nın sebep olduğu ileri sürülen

kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili ise nedensel bir ilişki olduğuna dair en güçlü kanıt, 1990'ların başında ilk kez uygulanan bir genetik çalışmadan gelmektedir. Bu çalışma erken yaşamlarından itibaren yüksek Lp(a) konsantrasyonlarına maruz kalan küçük apo(a) izoformlarının taşıyıcılarının kardiyovasküler hastalıklar için belirgin bir şekilde artmış riske sahip olduğunu açıkça göstermiştir (22). Irksal olarak bakıldığında, siyahi bireylerde, ortalama Lp(a) konsantrasyonları, Kafkasyalı ve Doğulu bireylere göre 2 ila 3 kat daha fazla olmak üzere belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (23). Cinsiyet ve yaşın ise Lp(a) seviyeleri üzerinde çok az etkisi olduğu söylenmektedir (2).

**4. Lp(a) Düzeyleri ve Ölçümü**

İnsanlarda yapılan araştırmalar, Lp(a) seviyelerinin büyük ölçüde değişken olduğunu ve apo(a) geni tarafından sıkı genetik kontrol altında olduğunu göstermiştir. Genel olarak, seviyeleri etkileyebilecek bazı faktörler tanımlanmış olmasına rağmen, önemli noktalara dikkat edildiği takdirde Lp(a) seviyelerinin manipüle edilmesinin zor olduğu vurgulanmaktadır (7). Daha önce bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada Lp(a) konsantrasyonlarının, "patolojik" bir aralıkta olup olmadığına bakılmaksızın, apo(a) tipine bağlı olduğu vurgulanmış ve kişisel bir risk değerlendirmesi için ailesel hiperkolesterolemisi olan kişilerde ve muhtemelen LDL konsantrasyonları yüksek olan kişilerde plazma Lp(a) konsantrasyonunun belirlenmesi önerilmiştir (21). Lp(a) lokusundaki genetik varyasyon ve Lp(a) sentezi ve metabolizması ile ilgili diğer bazı genler, plazma Lp(a) seviyelerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Lp(a)'nın plazma seviyesi, kalıtımdan önemli ölçüde etkilenir. Bu, apo(a)'yı kodlayan gen düzeyinde kontrol edilir. Genel olarak, apo(a) boyutu ile Lp(a) arasında ters bir korelasyon vardır. Daha küçük apo(a) boyutu, daha yüksek plazma Lp(a) seviyeleri ile ilişkilidir, ancak bireyler arası ve etnik gruplar arası heterojenliğin de dikkate alınması gerekir (3).

İnsan numunelerindeki Lp(a) seviyeleri esas olarak apo(a)'ya karşı poliklonal antikorlara sahip immünoanalizler kullanılarak ölçülür (24). Lp(a)'yı ölçmek için en yaygın yöntem, monoklonal anti-apo(a) antikorları kullanarak apo(a) konsantrasyonunun belirlenmesini içerir. İlk olarak ticari kitler ile, radyoimmünoassay veya radyal immünodifüzyon yöntem kullanılarak Lp(a) ölçülmüştür (2). Lp(a) şu anda, enzim bağlantılı immüno sorbent analiz (ELISA), immünoturbidometrik analiz ve Lp(a)'nın apo(a) kısmına spesifik antikorları kullanan immünonefelometrik testler dahil olmak üzere ticari olarak temin edilebilen bir dizi immünoanaliz ile ölçülmektedir. Antikorların farklı apo(a) boyutlu izoformlara afinitesi ile ilgili olarak bu yöntemlerin çoğunda bir ikilem vardır (7). Bu tür tahlillerde kullanılan antikorlar genel olarak kringle alanları tanır. Test kringle alanlarının toplam miktarını ölçtüğü için, sırasıyla küçük (daha

az kringle alanı) veya büyük (daha fazla kringle alanı) apo(a) izoformu olan hastalarda Lp(a) seviyeleri eksik veya fazla tahmin edilebilir (2,24). Lp(a)'nın klinik kullanımındaki bir diğer problem de ölçüm ve hedef seviyelerinin standardize edilmemiş olmasıdır. Bazı analizlerde, tercih edilen konsantrasyon birimi olan nmol/L yerine, mg/dL olarak sonuç verilmektedir (25). Bu sorunlar, standart kalibrasyon kullanılarak ve Lp(a) seviyelerinin apo(a) partiküllerinin konsantrasyonu (nmol/L) olarak ifade edilmesiyle iyileştirilebilir (24). Bunun dışında numunelerin saklanma koşulları da ölçüm için bir sorun olabilir. Lp(a) ölçümü için numunelerin uzun süre optimum altı sıcaklıklarda saklanması, Lp(a) partikülünün fiziksel olarak bozulmasına ve immünoreaktivitesinde değişikliklere yol açabilir (26).

Bu konuyla ilgili göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli nokta ise Lp(a)'daki apo B-100'ün mevcudiyetidir. Kimyasal çökeltme yöntemi kullanılarak lipoproteinleri ayırmak için şu anda kullanılan deneyler, lipoproteinin de LDL ile birlikte çökmesini sağlar. Bu, Friedewald formülü ile hesaplanan LDL değerlerine de yansır. Bu nedenle, bir hastadaki Lp(a) konsantrasyonu yüksekse, bu formülle LDL-kolesterol hesaplaması yapılması gerekiyorsa, Lp(a) konsantrasyonunu dikkate alan düzeltmeler olmadan hesaplamak doğru olmaz (2).

## 5. Lp(a) Düşürücü Terapötik Ajanlar

Enzim aktivitesini veya reseptörleri inhibe eden ya da proteinleri inaktive eden küçük moleküller ve antikorlar, mevcut farmasötiklerin temel dayanağıdır. Lp(a)'nın enzim aktivitesi olmadığından ve dolaşımdaki kütle seviyeleri nispeten yüksek olduğundan, bu yaklaşımların hiçbiri Lp(a) seviyelerini düşüremez. Apo(a) hepatositler tarafından sentezlendiğinden, Lp(a)'ya müdahalede de hepatositlere yönelik tedavilerin en etkili olması muhtemeldir (12). Literatüre bakıldığında geleneksel lipoprotein düşürücü ilaçların çoğunun, Lp(a) seviyelerini önemli ölçüde değiştirmediği görülmüştür (7).

**5.1. Statin, Fibrat, Niasin gibi Lipid Düşürücü İlaçlar:** Statinler veya Fibratlar gibi geleneksel lipid düşürücü tedaviler, sürekli olarak Lp(a) konsantrasyonlarında bir azalma ile sonuçlanmaz. Statin tedavisi, Lp(a)'yı düşürme eğiliminde olan niasin ve ezetimibden farklı olarak Lp(a) düzeylerini düşürmez (2). Lp(a) seviyelerinin statinler veya fibratlar gibi geleneksel lipid düşürücü ilaçlara genellikle yanıt vermediği belirlenmiş olsa da bunun bir istisnası, yüksek dozlarda (2 ila 3 g/gün) verildiğinde Lp(a) düzeylerini etkili bir şekilde düşürdüğü rutin olarak gösterilen niasindir (27,28). Yapılmış bir başka çalışmada uzatılmış salımlı niasinin, dislipidemisi olan diyabetik hastalarda Lp(a) düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir. Hem uzatılmış salımlı niasinin hem de yüksek dozlarda

konvansiyonel niasinin, dislipidemiyi tedavi etmek için iyi ilaçlar olduğu vurgulanmıştır, çünkü bu ilaçlar LDL-kolesterol düzeylerini düşürmenin yanı sıra HDL kolesterol düzeylerini artırır ve Lp(a) düzeylerini düşürürler (29). Ama ne yazık ki, yüksek dozlarda niasin baş ağrısı, kızarma, ishal, kusma, taşikardi ve karaciğer toksisitesi gibi uyumsuzluğa yol açabilecek yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir (2,7). Fakat niasinden 30 dakika önce aspirin verilmesinin bu etkilerin bazılarını hafifletebileceği de belirtilmiştir (2). Statinlere göre daha az tercih edilen lovastatin, simvastatin ve gemfibrozil gibi üç ilacın etkinliğine bakılan bir çalışmada ise simvastatinin Lp(a)'yı azaltmada daha fazla etkinlik gösterdiği bulunmuştur (30).

**5.2. LDL Aferezi ve Hormon Replasman Tedavisi:** Lp(a) seviyelerini etkili bir şekilde düşüren daha az geleneksel tedaviler de vardır. Örneğin, LDL aferezi ve hormon replasman tedavisi bunlar arasındadır. LDL aferezinin Lp(a) düzeylerini %50'den fazla düşürdüğü rapor edilmiştir (31). Bununla birlikte, bu prosedür çok maliyetlidir, zaman alıcıdır ve genellikle ailesel hiperkolesterolemi homozigotları gibi aşırı hiperkolesterolemi formlarına sahip kişiler için ayrılmıştır (7). Çeşitli formlarda östrojen replasman tedavisi alan menopoz sonrası kadınlarda yapılan deneyler, özellikle başlangıç düzeyi yüksek olan kişilerde Lp(a) düzeylerinde oldukça büyük düşüşler göstermiştir (32). Östrojenin etkisi, muhtemelen vücuttan apo(a) salgılanmasındaki azalma yoluyladır ve yapılan çalışmalar östrojenin apo(a) ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Fakat östrojen tedavisi etkili bir Lp(a) düşürücü ajan olsa da, kardiyovasküler risk oluşturması, belirli kanserlerin riskini artırabilmesi ve bazı malign neoplaziler ve tromboembolik olaylar için artan risk oluşturması (2) gibi faktörler, östrojenin Lp(a)'yı düşürmek için rutin kullanımını sınırlandırmaktadır (7).

**5.3. Aspirin veya Karnitin-L-Lizin-Aspirin Kombinasyonu:** Lp(a) düzeylerini düşürdüğü bildirilen diğer ajanlar arasında günde 2 g L karnitin, L-lizin ve askorbat kombinasyonu (her biri 3 g/gün) yer alır (7,33). Yüksek Lp(a) düzeyleri ve bir apo(a) polimorfik aleli olan kadınlar, bu alele sahip olmayanlara göre aspirin tedavisinden daha fazla fayda görmüş gibi görünmektedir (34). Yine Japon hastalarda yapılan yakın tarihli bir çalışmada Lp(a) düzeyi yüksek (>300 mg/L) kişilerde, düşük doz aspirinin (81 mg/gün) Lp(a) düzeylerini yaklaşık %20 oranında azalttığını göstermiştir (35). Aspirin tedavisi anti-trombojenik özelliğinden yararlanılmasının yanı sıra, Lp(a)'yı düşürmenin ucuz ve etkili bir yolu olabileceği için, daha büyük ölçekli klinik deneylerde tekrarlanması gerekmektedir (7).

**5.4. Diğer Ajanlar:** Bunlar dışında tiromimetikler; CETP inhibitörleri; anti-PCSK-9 monoklonal antikorlar; LDLR 'nin parçalanmasından

sorumlu protein; ve IL-6 sinyalini bloke edebilen ve halen deneysel bir aşamada olan anti-tocilizumab antikoru Lp(a) seviyelerini azaltabilecek diğer ajanlardır. PCSK9 inhibisyonu, Lp(a)'da %25-30 aralığında bir azalma ile sonuçlanır. Bu etkinin mekanizması belirsizdir, ancak lipoproteini oluşturmak üzere apo(a) ile etkileşim için daha az LDL'yi kullanıma sunacak LDLR'nin artan ekspresyonu ile ilişkili olabiliceği belirtilmiştir. Homozigot ailesel hiperkolesterolemide kullanılmak üzere Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan mipomersenin de, Lp(a) düzeylerini düşürmede etkili olabileceği düşünülmektedir (36). Ayrıca yakın zamanlı bir çalışmada romatoid artrit tedavisinde kullanılan immünosupresif ve antiinflamatuar bir ilaç olan metotreksatın da Lp(a) düzeylerini düşürdüğü belirtilmiştir (37).

Mevcut bilgiler gözden geçirildiğinde, Lp(a) düzeylerini düşürücü özellikte bir tedavinin pek varolmadığı; varolanların da ya bir takım olumsuz durumlara yol açtığı ya da klinik etkinliğinin tam kanıtlanmadığı görülmektedir. Yani tam anlamıyla Lp(a) düzeylerini düşürmede etkili spesifik bir tedavi yoktur. Yüksek bir proaterojenik potansiyele sahip olan ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olan bu lipoproteinin konsantrasyonunu daha etkili bir şekilde azaltabilen yeni terapötik ajanlar hala aranmaktadır (2).

## 6. Lp(a)'nın Klinik Önemi

Lp(a)'ya tıbbi ilgi, yüksek Lp(a) plazma konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu keşfedildiğinde başlamış olsa da fizyolojik işlevi hala belirsizdir (26). Lp(a)'nın plazma konsantrasyonları kalıtsal bir karaktere sahiptir, bireyler arası büyük çeşitlilik gösterir, çevresel faktörler tarafından çok fazla değiştirilmez (2). Lp(a)'nın kimyasal yapısı, bir disülfid köprüsü aracılığıyla apo B-100'e bağlı apo(a)'nın mevcudiyeti nedeniyle farklılık gösterdiği LDL'ninkine benzerdir. Karaciğerde sentezlenen Lp(a)'nın monoklonal antikor bazlı yöntemler kullanılarak belirlenebilen plazma konsantrasyonu < 1 mg ile > 1.000 mg/dL arasında değişir. 20-30 mg/dL'nin üzerindeki Lp(a) seviyeleri, koroner arter hastalığı gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (2).

Bu molekülün başlangıçta tromboz ve aterosklerozu birbirine bağlayan kanıt zincirindeki altın halkayı temsil ettiğine inanılıyordu (10). Bu nedenle Lp(a) daha çok protrombotik ve proaterojenik özellikleri ile gündeme gelmiştir (3).

### 6.1. Lp(a)'nın Protrombotik Özellikleri

Lp(a)'nın plazminojen ile homolojisinden dolayı, bu lipoproteinin aterojenik mekanizmasını açıklayan fibrinolitik kaskad ile etkileşime yol açabileceği düşünülüyordu Bununla ilgili hipotez şu şekildedir: Lp(a)

fibrinolitik sisteme müdahale eder, bu da Lp(a)'nın endotel hücrelerinin bağlanma bölgeleri için plazminojen ile rekabet ettiğini, fibrinolizi inhibe ettiğini ve intravasküler trombozu teşvik ettiğini öne sürer. Bu senaryoda, Lp(a) aterogenez ve trombogenez arasında bir bağlantı olacak ve bu olası mekanizmaya olan ilgiyi açıklayacaktır. (2,38). Burdan yola çıkarak Lp(a)'nın kan pıhtılaşması ile fibrinoliz arasındaki dengenin bir modülatörü olarak hareket edebileceği öne sürülmüştür. Çoğunlukla in vitro olarak yapılan çok sayıda çalışma, Lp(a)'nın gerçekten de örneğin streptokinaz inhibisyonu ve plazminojenin doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından ürokinaz aracılı aktivasyonu, inhibisyon yoluyla kanın pıhtılaşması/fibrinolitik basamaklarına müdahale ettiğini bulmuştur (11). Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen ve fibrinden oluşan üçlü bir kompleks tarafından hücre dışı olarak aktive edilir. Daha sonra kompleks ayrışır ve aktif plazmin serbest bırakılır; TGF-β'yı aktive eder ve pıhtıların içindeki fibrini bozar. Plazminojen reseptörleri vücutta geniş bir şekilde dağılmıştır. Kan hücrelerinde bulunurlar ve endotel hücrelerinde daha da yüksek yoğunlukta bulunurlar. Plazminojen aktivasyonunu hızlandırmak ve plazmini inhibisyondan korumak, plazminojen reseptörlerinin trombolizi nasıl desteklediğine ilişkin mekanizmayı açıklar (39). Lp(a)'nın, bu yolakta fibrinolitik sistemin inhibisyonu ve doku faktörü aracılı yolun güçlendirilmesi gibi bir dizi mekanizma ile daha trombotik bir durumu teşvik edebileceği öne sürülmüştür (3).

### 6.2. Lp(a)'nın Proaterojenik Özellikleri

Meta-analizler ve genetik çalışmalar dahil olmak üzere birçok gözlemsel çalışma, yüksek Lp(a) konsantrasyonları ile koroner arter hastalığı, felç ve periferik ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. (2,40). Farklı çalışmalarda da Lp(a) plazma seviyelerindeki artışlar ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. 300 mg/L'lik genel eşik seviyesinin üzerindeki plazma Lp(a) seviyeleri, özellikle diğer lipid ve trombojenik risk faktörleri ile birleştiğinde, bireylerin kalp hastalığı geliştirme riskinin artacağı belirtilmiştir (7,9). Aterogeneze Lp(a) katılımının çeşitli mekanizmaları öne sürülmüştür. Bunlardan biri, LDL ve oksitlenmiş LDL ile olana benzer şekilde, bu lipoproteinin arter duvarında doğrudan birikmesinden oluşur. Lp(a)'nın oksidasyona uğrama olasılığının LDL'ninkinden daha fazla olması, makrofajların çöpçü reseptörler yoluyla alımını kolaylaştırabilir ve bu yolla Lp(a)'nın arter duvarında doğrudan birikmesi de olası bir mekanizmadır. Makrofajlar LDL'den ve Lp(a)'dan gelen kolesterolle, kendilerini aterosklerozun öncülü olan köpük hücrelerine dönüştürerek bunu gerçekleştirir (41). Oksitlenmiş Lp(a) (Ox-Lp(a)), doğal Lp(a)'dan daha güçlü bir arteriyosklerotik faktör

olarak kabul edilir ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek seviyelerde ox-Lp(a) bildirilmiştir. oxLDL'ye benzer şekilde, oxLp(a), Lp(a) ile karşılaştırıldığında koroner damar bölgelerinde daha kolay birikmektedir ve bu, miyokard enfarktüsü olan hastalarda histolojik olarak tespit edilmiştir (42). Lp(a)'nın bir başka pro-aterojenik mekanizması ise vasküler endotelyal hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin uyarılması şeklinde gerçekleşebileceğidir. Bu lipoprotein seviyeleri ve vasküler reaktivite arasındaki ters korelasyon ile ilgili olacaktır, bu durumda Lp(a) plazma seviyelerindeki artış endotel disfonksiyonuna neden olacaktır. Lp(a) endotel fonksiyonu üzerindeki etkisi aracılığıyla, sürece dahil olan moleküler mekanizmalar, aterosklerotik lezyonların gelişiminde Lp(a)'nın rolüne katkıda bulunabilir. Aslında, Lp(a) endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. Bununla birlikte, Lp(a)'ya yanıt olarak adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, endotel hücrelerinin tipine de kritik olarak bağlıdır (3,43). Lp(a)'nın ayrıca endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırıp, monositlerin kemotaksisini etkileyerek, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırma yoluyla inflamatuar sürece de katıldığı bilinmektedir (44). Bu nedenle Lp(a)'nın aterojenik özelliği için önerilen bir diğer mekanizma da Lp(a) ve ox-Lp(a)'nın proinflamatuar etkisi yoluyla bu sürece dahil olduğudur (3). Literatürde de Lp(a) ile inflamasyon belirteçlerinden tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β), interlökin 6 (IL-6) ve monosit kemoatraktan protein (MCP-1) gibi sitokinler arasındaki ilişkiler bildirilmiştir (2). Bu nedenle Lp(a)'nın, IL-1β ve TNF-α ekspresyonunu indükleyerek, arteriyel damarları kaplayan hücrelerde proinflamatuar genleri etkileyerek çeşitli inflamatuar sinyalleşme basamaklarını indükleyebileceği öne sürülmüştür (45). Lp(a)'nın bu özelliklerinden dolayı yetişkin hastalar söz konusu olduğunda, genel popülasyonda risk taraması için plazma Lp(a)'nın değerlendirilmesi önerilmez; ancak, kardiyovasküler hastalık riski yüksek veya ailede erken aterotrombotik hastalık öyküsü olan kişilerde Lp(a) ölçümünün düşünülmesi yararlı olabilir (3).

Sonuç olarak Lp(a)'nın keşfinden bugüne yapılan çalışmalarla, Lp(a)'yı aterojeneze bağlayan mekanizmalar hala belirsiz olsa da Lp(a)'nın özellikle kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair çok az şüphe vardır. Bu açıdan klinik olarak önemli bir molekül olduğu görülmüştür. Lp(a)'nın risk altındaki hastalarda rutin Lp(a) ölçümünün önerilmesi gereken bir noktaya kadar koroner kalp hastalıklarının gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Lp(a)'nın genetik kontrolü, metabolizması ve biyolojik aktivitesi hakkında da çok fazla bilgi elde edilmiştir; bununla birlikte, montajı, katabolizması ve diğer risk faktörleriyle etkileşimleri ile ilgili bazı sorular devam

etmektedir. Halen devam eden önemli bir zorluk, Lp(a) seviyelerini spesifik olarak düşürmek için bir terapötik ajanın geliştirilmesidir (7). Bu amaçla, Lp(a) lipidomunun ve proteomun (76) ayrıntılı karakterizasyonu, Lp(a) bileşiminin ve metabolizmasının düzenlenmesindeki rolünün incelenmesine olanak sağlayacaktır (9).

## KAYNAKLAR


1. Berg, K. (1963). A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, *59*(3), 369-382.
2. Maranhão, R. C., Carvalho, P. O., Strunz, C. C., & Pileggi, F. (2014). Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *103*, 76-84.
3. Ferretti, G., Bacchetti, T., Johnston, T. P., Banach, M., Pirro, M., & Sahebkar, A. (2018). Lipoprotein (a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis?. *Journal of cellular physiology*, *233*(4), 2966-2981.
4. Scanu, A. M., & Fless, G. M. (1990). Lipoprotein (a). Heterogeneity and biological relevance. *The Journal of clinical investigation*, *85*(6), 1709-1715.
5. Koylan, N. (1999). Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş*, *27*(7), 483-90.
6. Sommer, A., Prenner, E., Gorges, R., Stütz, H., Grillhofer, H., Kostner, G. M., ... & Hermetter, A. (1992). Organization of phosphatidylcholine and sphingomyelin in the surface monolayer of low density lipoprotein and lipoprotein (a) as determined by time-resolved fluorometry. *Journal of Biological Chemistry*, *267*(34), 24217-24222.
7. McCormick, S. P. (2004). Lipoprotein (a): biology and clinical importance. *The Clinical Biochemist Reviews*, *25*(1), 69.
8. Dieplinger, H., & Utermann, G. (1999). The seventh myth of lipoprotein (a): where and how is it assembled?. *Current opinion in lipidology*, *10*(3), 275-283.
9. Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. N., & Ramakrishnan, R. (2017). The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story. *Journal of lipid research*, *58*(9), 1756-1764.
10. McNeal, C. J. (2015). Lipoprotein (a): its relevance to the pediatric population. *Journal of clinical lipidology*, *9*(5), S57-S66.
11. Kronenberg, F. (2016). Human genetics and the causal role of lipoprotein (a) for various diseases. *Cardiovascular drugs and therapy*, *30*(1), 87-100.
12. Tsimikas, S. (2017). A test in context: lipoprotein (a) diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(6), 692-711.
13. White, A. L., & Lanford, R. E. (1994). Cell surface assembly of lipoprotein (a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*, *269*(46), 28716-28723.

14. Marcovina, S. M., & Koschinsky, M. L. (1999). Lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) size: a synergistic role in advanced atherosclerosis?. *Circulation*, *100*(11), 1151-1153.

15. Kraft, H. G., Lingenhel, A., Raal, F. J., Hohenegger, M., & Utermann, G. (2000). Lipoprotein (a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *20*(2), 522-528.

16. Wiklund, O., Olofsson, S. O., Fager, G., Bondjers, G., Angelin, B., Erikson, M., & Berglund, L. (1990). Apolipoprotein (a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *The Lancet*, *335*(8702), 1360-1363.

17. Santos, R. D., Vinagre, C., & Maranhão, R. C. (1995). Lipoprotein lipase does not affect lipoprotein (a) levels in normotriglyceridemic patients. *International journal of cardiology*, *50*(1), 79-81.

18. Crawford, D. C., Peng, Z., Cheng, J. F., Boffelli, D., Ahearn, M., Nguyen, D., ... & Nickerson, D. A. (2008). LPA and PLG sequence variation and kringle IV-2 copy number in two populations. *Human heredity*, *66*(4), 199-209.

19. Utermann, G. H. H. H. H. C., Menzel, H. J., Kraft, H. G., Duba, H. C., Kemmler, H. G., & Seitz, C. (1987). Lp (a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp (a)-lipoprotein concentrations in plasma. *The Journal of clinical investigation*, *80*(2), 458-465.

20. Sandholzer, C., Hallman, D. M., Saha, N., Sigurdsson, G., Lackner, C., Csaszar, A., ... & Utermann, G. (1991). Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein (a) concentration in 7 ethnic groups. *Human genetics*, *86*(6), 607-614.

21. Utermann, G. (1989). The mysteries of lipoprotein (a). *Science*, *246*(4932), 904-910.

22. Sandholzer, C., Saha, N., Kark, J. D., Rees, A., Jaross, W., Dieplinger, H., ... & Utermann, G. (1992). Apo (a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*, *12*(10), 1214-1226.

23. Cobbaert, C., & Kesteloot, H. (1992). Serum lipoprotein (a) levels in racially different populations. *American journal of epidemiology*, *136*(4), 441-449.

24. Jang AY, Han SH, Sohn IS, Oh PC, Koh KK (2020). Lipoprotein(a) and cardiovascular diseases revisited. Circ J., 84(6):867–74.

25. Scheel P, Meyer J, Blumenthal R, Martin SS. Lipoprotein ( a ) in Clinical Practice. American College of Cardiology, 2021;1–7.

26. Kronenberg, F., Trenkwalder, E., Dieplinger, H., & Utermann, G. (1996). Lipoprotein (a) in stored plasma samples and the ravages of time: why

epidemiological studies might fail. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *16*(12), 1568-1572.

27. Crouse 3rd, J. R. (1996). New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coronary artery disease*, *7*(4), 321-326.

28. HPS2-Thrive Collaborative Group. (2014). Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, *371*(3), 203-212.

29. Pan, J., Van, J. T., Chan, E., Kesala, R. L., Lin, M., & Charles, M. A. (2002). Extended-release niacin treatment of the atherogenic lipid profile and lipoprotein (a) in diabetes. *Metabolism-Clinical and Experimental*, *51*(9), 1120-1127.

30. Ramires, J. A., Mansur, A. P., Solimene, M. C., Maranhão, R., Chamone, D., da Luz, P., & Pileggi, F. (1995). Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein (a) levels of patients with hypercholesterolemia. *International journal of cardiology*, *48*(2), 115-120.

31. Armstrong, V. W., Schleef, J., Thiery, J., Muche, R., Schuff-Werner, P., Eisenhauer, T., & Seidel, D. (1989). Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein (a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *European Journal of Clinical Investigation*, *19*(3), 235-240.

32. Shewmon, D. A., Stock, J. L., Rosen, C. J., Heiniluoma, K. M., Hogue, M. M., Morrison, A., ... & Baker, S. (1994). Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein (a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*, *14*(10), 1586-1593.

33. Liu, L., Zhao, S. P., Cheng, Y. C., & Li, Y. L. (2003). Xuezhikang decreases serum lipoprotein (a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease. *Clinical chemistry*, *49*(8), 1347-1352.

34. Chasman, D. I., Shiffman, D., Zee, R. Y., Louie, J. Z., Luke, M. M., Rowland, C. M., ... & Ridker, P. M. (2009). Polymorphism in the apolipoprotein (a) gene, plasma lipoprotein (a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis*, *203*(2), 371-376.

35. Akaike, M., Azuma, H., Kagawa, A., Matsumoto, K., Hayashi, I., Tamura, K., ... & Matsumoto, T. (2002). Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein (a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clinical Chemistry*, *48*(9), 1454-1459.

36. Norata, G. D., Ballantyne, C. M., & Catapano, A. L. (2013). New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp (a) lowering drugs. *European heart journal*, *34*(24), 1783-1789.

37. Hjeltnes, G., Hollan, I., Førre, O., Wiik, A., Lyberg, T., Mikkelsen, K., & Agewall, S. (2013). Serum levels of lipoprotein (a) and E-selectin are

reduced in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or methotrexate in combination with TNF-alpha-inhibitor. *Clin Exp Rheumatol*, *31*(3), 415-21.

38. Hajjar, K. A., Gavishi, D., Breslow, J. L., & Nachman, R. L. (1989). Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, *339*(6222), 303-305.

39. Miles, L. A., Fless, G. M., Scanu, A. M., Baynham, P., Sebald, M. T., Skocir, P., ... & Plow, E. F. (1995). Interaction of Lp (a) with plasminogen binding sites on cells. *Thrombosis and haemostasis*, *73*(03), 458-465

40. Malaguarnera, M., Vacante, M., Russo, C., Malaguarnera, G., Antic, T., Malaguarnera, L., ... & Frigiola, A. (2013). Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *BioMed research international*, *2013*.

41. Argraves, K. M., Kozarsky, K. F., Fallon, J. T., Harpel, P. C., & Strickland, D. K. (1997). The atherogenic lipoprotein Lp (a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *The Journal of clinical investigation*, *100*(9), 2170-2181.

42. Morishita, R., Ishii, J., Kusumi, Y., Yamada, S., Komai, N., Ohishi, M., ... & Mitsumata, M. (2009). Association of serum oxidized lipoprotein (a) concentration with coronary artery disease: potential role of oxidized lipoprotein (a) in the vasucular wall. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, *16*(4), 410-418.

43. Wu, H. D., Berglund, L., Dimayuga, C., Jones, J., Sciacca, R. R., Di Tullio, M. R., & Homma, S. (2004). High lipoprotein (a) levels and small apolipoprotein (a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(10), 1828-1833.

44. Ichikawa, T., Unoki, H., Sun, H., Shimoyamada, H., Marcovina, S., Shikama, H., ... & Fan, J. (2002). Lipoprotein (a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo (a) transgenic rabbits. *The American journal of pathology*, *160*(1), 227-236.

45. Tsimikas, S., Brilakis, E. S., Miller, E. R., McConnell, J. P., Lennon, R. J., Kornman, K. S., ... & Berger, P. B. (2005). Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, *353*(1), 46-57.

# Bölüm 24

## KEKİK BİTKİSİNİN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

*Tuncay TUFAN*[1]

1 Doç. Dr. Tuncay TUFAN, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme Ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8420-4235

## GİRİŞ

Eski çağlardan beri tıbbi ve aromatik bitkiler gıda alanında çeşni ve baharat olarak sofralara girmiş, sağlık ve kozmetik alanları gibi bir çok yerde de farklı kullanım alanı bulmuştur. Özellikle bazı hastalıkların tedavisinde de başvurulan başvurulan doğal kaynaklar olmuştur. Bilimsel ilerlemeler ile birlikte bu bitkilerin içerdikleri bileşikler tespit edilmiş, özellikle hastalıkların tedavisinde kullanılmasının nedenleri ile ilgili yapılan araştırmalar ile etki mekanizmaları belirlenmeye çalışılmıştır (Altundağ ve Aslım, 2005). Bu aromatik bitkilerden biri de kekiktir.

Aromatik ve tıbbi bir bitki olan Kekik (Thymus vulgaris L.), Lamiaceae familyasına ait olup, ekonomik önemi giderek artmaktadır. Kekik, kekik yağı ve ürünlerinin ekonomik öneminin artmasındaki en büyük sebebi de içermiş olduğu biyo-aktif komponentlerden kaynaklanmaktadır (Orabi ve ark., 2014). Thymus vulgaris L.'nin ana uçucu yağ bileşenlerinin timol (tyymus), karvakrol (carvacrol), ρ-simen, α-terpinen ve linalool olduğunu bildirmiştir (Şekil 1). Yapılan bir araştırmada kekik uçucu yağının içeriğini araştırmak üzere yapılan bir araştırmada timol içeriği %38.1, karvakrol içeriği %2.3, simen içeriği %29.1, terpinen içeriği %5.2 ve linalool içeriği ise %3.7 tespit edilmiştir. Kekik uçucu yağını oluşturan bu majör bileşenlerin oranları bitki türüne göre değişiklik göstermektedir (Sienkiewicz ve ark., 2012; Schwarz ve ark. 1996; Inouye ve ark. 2001; Salehi ve ark., 2018; Nickavar ve ark., 2005).

**Şekil 1.** *Thymus sp. bitkisinde bulunan karvakrol, simen, thymol, α-terpinene ve linaloola ait moleküler formüller (Anonim, 2021).*

## KEKİK BİTKİSİNİN ANTİBAKTERİYAL ETKİSİ

Uçucu yağlar, güçlü aromatik bileşenlere sahip olan ve bir bitkiye karakteristik koku, tat veya koku veren herhangi bir uçucu yağlar olarak tanımlanır. Bunlar bitki metabolizmasının yan ürünleridir ve sıklıkla uçucu bitki sekonder metabolitleri olarak adlandırılırlar. Uçucu yağlar, bitki hücre duvarının salgı bezlerinde veya salgı boşluklarında bulunur. Bitkilerde bulundukları yerler genellikle bitki yaprakları, gövdeleri, ağaç kabuğu, çiçeklerde, köklerde ve/veya meyvelerde meyve suyu damlacıkla-

rında bulunurlar (Koul ve ark., 2008). Karvakrol ve timol, kekik ve kekik gibi Lamiaceae bitki ailesine ait olan uçucu yağların ana bileşenleridir (Daferera ve ark., 2002).

Kekik uçucu fenolik yağının, antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve antitümoral etkisi gibi birçok yararlı etkiye sahip olduğu, bunun yanında doğal gıda koruyucu ve insanlarda anti-aging özelliğe sahip olan ilk 10 uçucu yağ arasında olduğu da bildirilmiştir (Jackson ve Hay 1994; Letchamo ve ark. 1995). Yapılan araştırmalarda kekik ve diğer aromatik bitkilerin içeriklerinde doğal olarak bulundurdukları fenolik, flavonoid ve terpenoid bileşiklerinin güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Sahip olduğu bu antibakteriyel etkiyi; a) bakterileri doğrudan öldürmek, b) bakteriyel patojeniteyi azaltmak ve c) antibiyotikleri sinerjistik olarak aktive etmek şeklinde üç yolla göstermektedirler (Xie ve ark., 2015; Messaoudi ve ark., 2019). Kekik uçucu yağının antibakteriyal özelliğinin özellikle gram pozitif mikroorganizmalara karşı daha yüksek düzeyde oluştuğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmada kekik yağının gram-negatif bakterilere karşı aktivitesinin düşük olmasınının sebebinin, gram negatif bakterilerin sahip olduğu dış zar katmanın ekstra bir koruma sağlaması ve sahip olduğu geçirgenlik özellikleri ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Zgurskaya ve Gnanakaran, 2015; Wiener ve Horanyi, 2011).

Bazı araştırmacılar, polar ekstraktlarının başlıca aktivitesinin, esas olarak terpenler ve fenoller gibi aktif bileşiklerle zengin olmalarından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Ancak bu görüşten farklı olarak, polar ekstraktlarda antibakteriyel aktivitenin olmamasını, apolar fraksiyonları oluşturan bileşiklerin antibakteriyel etkinin kökeninde olmasıyla açıklamışlardır. Bu bileşikler, yüksek lipofilik karakterlerinden dolayı muhtemelen fenolik diterpenoidlerdir, bu da onların kloroform gibi düşük polariteli çözücülerle ekstrakte edilmelerine izin verir (Bekhechi, ve Abdelouahid, 2008; Fernandez-Lopez ve ark., 2005, Albano ve Miguel, 2011).

**Tablo 1.** *Kekik bitkisini antioksidan ve antibakteriyal özelliğini ve etki mekanizmasını gösteren bazı araştırmalar (Memar ve ark., 2017).*

| Biyoaktivitesi | Etki şekli | Araştırma türü | Araştırmada kullanılan bitki/doz | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| Antioksidan aktivite ve antioksidan enzimlerin modülasyonu: | Antioksidan enzim aktivitesini (SOD ve GPx), toplam antioksidan durumunu ve beynin fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin konsantrasyonunu arttırmak için | *İn vivo*: rat | Kekik yağı veya timol 42,5 g/kg/gün | Youdim ve Deans (2000) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Antibakteriyal aktivitesi: (*Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguinis, Streptococcus pyogenes, Enterecoccus feacalis, Pseudomonas aeruginosa, Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus*; mikroorganizmalara karşı anti bakteriyel etki göstermektedir. | Mikroorganzimaların büyümesini engelleyerek bu etkiyi sağlamaktadır | *In vitro* | Thymus algeriensis, T. vulgaris, Thymus serpyllum'dan elde edilen yağlar | Nikolić ve ark., 2014 |
| Antibakteriyal aktivitesi: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı anti bakteriyel etki göstermektedir. | Mikroorganzimaların gelişmesini engelleyerek bu etkiyi sağlamaktadır | *In vitro* | Thymus algeriensis | Messaoudi ve ark., 2019 |
| Antibakteriyal aktivitesi : *E. coli* | Mikroorganzimaların gelişmesini engelleyerek bu etkiyi sağlamaktadır | *In vitro* | Karvakrol | Jaafar ve ark., 2021 |
| Antibakteriyal aktivitesi: *Staphylococcus spp.* | Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli stafilokokların (MSS, MRS) kekik esansiyel yağı, karvakrol ve timol'e duyarlılıkları değerlendirilmiştir. | *In vitro* | Timol ve karvakrol | Nostro ve ark., 2004 |
| Antibakteriyal aktivitesi: *Klebsiella pneumoniae* | İn vitro inhibitör etkileri/stoplazmik zarın genişlemesine sebep olarak hücre ölümünü şekillendirir. | *İn vitro/ İn vivo (fare)* | Karvakrol | de Souza ve ark., 2021 |

## Kekiğin Yapısında Bulunan Temel Bileşiklerden Timolün Yapısı ve Metabolizma Üzerindeki Bazı Etkileri

Uçucu yağlarda bulunan bir fenolik bileşik olan timol (2-izopropil-5-metilfenol olarak da bilinir) (Şekil 1), kekik ve diğer bitki türlerinden ekstrakte edilen doğal bir monoterpen ve karvakrol izomeridir. Timol, bazı organik çözücüler ve alkollerde iyi çözünürken, nötr pH'da suda düşük bir çözünürlüğe sahiptir (Darre ve ark., 2014; Wattanasatcha ve ark., 2012). Kekiğin ana bileşiklerinden olan timolün metabolizma üzerinde olumlu birçok etkisi bulunmaktadır. Bir p-simen türevi bileşik olan timolün metabolizma üzerinde; antioksidan, antispazmodik, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antiseptik ve antikanserojen etkileri olduğu da bildirilmiştir (Deb ve ark., 2011; Shapiro ve Guggenheim 1995; Andersen, 2006; Memar ve ark., 2017). Gıda alanında da kullanım alanı bulan kekiğin yapısında bulunan timol ve karvakrolün antioksidan etkileri, yeni fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde besleyici elementler olarak uygulanmalarını öneren çalışmalar da bulunmaktadır (Boskovic ve ark., 2015). Kekiğin güçlü

antioksidan, antimirobiyal ve antiseptik özelliklerinin ortaya konulması ile son zamanlarda sağlıkta geniş bir kullanım yelpazesi oluşmaktadır. Bunlardan biri de ağız ve diş sağlığıdır. Kekiğin yapısında bulunan makro bileşenlerinden olan timolün dişlerdeki çürük ve plaklara karşı koruyucu özelliğinden dolayı alternatif tıpta diş çürüklerini tedavilerinde de cazip hale getirmektedir (Chauhan ve ark., 2014; Shapiro ve Guggenheim 1995).

**Kekiğin Yapısında Bulunan Temel Bileşiklerden Karvakrolün Yapısı ve Metabolizma Üzerindeki Bazı Etkileri**

Karvakrol (5-izopropil-2-metilfenol), (Şekil 1), birçok bitki türünde ve özellikle kekik bitkisinde yüksek miktarda bulunan bir monoterpendir (Chauhan ve ark., 2014). Karvakrol, uçucu yağların önemli bir bileşenidir ve Biyolojik özelliklerinin bir sonucu olarak karvakrol özellikle geniş bir antimikrobiyal aktivitesine sahip olması ile son zamanlarda sağlık alanında üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir fenolik bileşiktir (Rúa ve ark., 2019; Ben Arfa ve ark., 2006; Nostro ve Papalia, 2012). Güçlü antioksidatif özellikler sergileyen karvakrol, hem ikame edilmiş aromatik halka ile ilişkili hidrofobik özellikler hem de fenolik OH grubu ile ilişkili hidrofilik özellikleri taşır. Ayrıca antioksidan özelliğinin yanında; antienflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antikanserojenik, antidiyabetik, antinosiseptif, kardiyoprotektif, ve nöroprotektif özelliklerde taşımaktadır (Friedman, 2014; Memar ve ark., 2017; Nostro ve Papalia, 2012).

**Timol ve Karvakrolün Antibakteriyal Etkisi**

Timol ve karvakrolün tek başına, ikili kombinasyon halinde veya başka maddelerle birlikte kullanılmasının antibakteriyel etkileri olduğunu gösteren araştımalar bulunmaktadır (Tablo 1). Bu bileşiklerin gram pozitif ve gram negatif bakterilerin büyümesini engelleyebildiği bildirilmektedir (Palaniappan ve Holley, 2014; Memar ve ark., 2017). Young ve Williamson (2014), timolün düşük toksisitesi, hoş kokusu ve tadı, bu malzemenin bakteriyel bozulmayı önlemek için iyi bir katkı maddesi olarak kullanılabileceğini bildirmektedirler. Ayrıca yapılan araştırmalarda timol ve karvakrolün birçok patojen mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu (Tablo 1) görülmektedir (Sakkas ve Papadopoulou, 2017; Gömöri ve ark., 2018).

Araştırmacıların timolün mikroorganizmalara karşı göstermiş olduğu antibakteriyel etkisinin mekanizmasını; timolün etkisi ile bakteriyel plazma zarının lipid fraksiyonunun bozulması, membran geçirgenliğinde değişikliklere neden olmasına ve bakteriyel plazma zarının membran geçirgenliğinin bozulması sonucu hücre içi içeriğinin değişmesine neden olması ve böylece hücresel ölümün gerçekleşmesi ile ilişkili olabileceğini bildirmektedirler (Şekil 2), (Lambert ve ark., 2001; de Souza ve ark., 2010; Balkan ve ark., 2016). Lambert ve ark., (2001) timol ve karvakrolün

*Pseudomonas aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı membran bütünlüğündeki bozulmayla antibakteriyel etkisini sergiledi gösterdiğini ve membran bütünlüğündeki bozulmanın bir sonucu olarak, pH homeostazını ve inorganik iyonların dengesini değiştirdiğini bildirmektedir. Bu nedenle, karvakrol ve timolün antibakteriyel özelliği, sitoplazmik membranının bozulması, depolarize etme ve parçalama yeteneklerine bağlıdır (Memar ve ark., 2017).

**Şekil 2.** Uçucu yağ bileşenlerinin etkileri: Hücre duvarının bozulması, sitoplazmik zar hasarı, membran protein hasarı, hücre içeriğinin sızması, sitoplazmanın pıhtılaşması ve proton hareket kuvvetinin tükenmesi (Balkan ve ark., 2016)

Karvakrolün ve muhtemelen timolün inhibitör etkileri, sitoplazmik membranın yapısal ve fonksiyonel özellikleri arasındaki etkileşimlere atfedilebilir; burada karvakrol, lipid çift tabakası ile etkileşime girer ve kendisini yağ asidi zincirleri arasında hizalayarak sitoplazmik zarın genişlemesine ve kararsızlaşmasına yol açar (Nostro ve Papalia, 2012; Burt ve ark., 2014: de Souza ve ark., 2021)

## SONUÇ

Özellikle antibiyotik direncinin konuşulduğu son zamanlarda tıbbı aromatik bitkilerin kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Bu aromatik bitkiler içerisinde sahip olduğu yüksek düzeyde timol, karvakrol gibi makro

bileşenden dolayı özellikle sağlık ve gıda alanında ayrıca kozmetik sanayisinde kekik bitkisi ön plana çıkmaktadır. Ancak kekik ve ürünlerinin sağlık ve diğer alanlarda kullanımı ile ilgili dozaj ve metabolizma üzerindeki etki mekanizması ile ilgili bilgilerin yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; yüksek antioksidan ve antibakteriyel etkiye sahip olan kekik ve ürünlerinin doğru kullanımı için etki mekanizmaları üzerinde yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak araştırmalardan elde edilecek sonuçlar ile kekik bitkisinin özellikle sağlık alanında önemli bir potansiyele sahip olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

Albano, S. M., & Miguel, M. G. (2011). Biological activities of extracts of plants grown in Portugal. Industrial Crops and Products, 33(2), 338-343.

Altundağ, Ş., & Aslım, B. (2005). Kekiğin bazı bitki patojeni bakteriler üzerine antimikrobiyal etkisi. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi, 3(7), 12-14.

Andersen, A. (2006). Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. International journal of toxicology, 25, 29-127.

Anonim (2021). http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7182.html?-rid= 13d21c6f-f89c-4357-b76b-0a0e12be8360&page_num=0

Bekhechi, C., Atik-Bekkara, F., & Abdelouahid, D. E. (2008). Composition and antibacterial activity of the essential oils contained in Algerian Origanum glandulosum (Desf.). Phytothérapie, 6(3), 153.

Ben Arfa, A., Combes, S., Preziosi-Belloy, L., Gontard, N., & Chalier, P. (2006). Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure. *Letters in applied microbiology*, *43*(2), 149-154.

Boskovic, M., Zdravkovic, N., Ivanovic, J., Janjic, J., Djordjevic, J., Starcevic, M., & Baltic, M. Z. (2015). Antimicrobial activity of thyme (Tymus vulgaris) and oregano (Origanum vulgare) essential oils against some food-borne microorganisms. Procedia Food Science, 5, 18-21.

Burt, S. A., Ojo-Fakunle, V. T., Woertman, J., & Veldhuizen, E. J. (2014). The natural antimicrobial carvacrol inhibits quorum sensing in Chromobacterium violaceum and reduces bacterial biofilm formation at sub-lethal concentrations. PLoS One, 9(4), e93414.

Chauhan, A. K., Jakhar, R., Paul, S., & Kang, S. C. (2014). Potentiation of macrophage activity by thymol through augmenting phagocytosis. International immunopharmacology, 18(2), 340-346.

Daferera, D. J., Tarantilis, P. A., & Polissiou, M. G. (2002). Characterization of essential oils from Lamiaceae species by Fourier transform Raman spectroscopy. Journal of agricultural and food chemistry, 50(20), 5503-5507.

Darre, M. J., Kollanoor-Johny, A., Venkitanarayanan, K., & Upadhyaya, I. (2014). Practical implications of plant-derived antimicrobials in poultry diets for the control of Salmonella Enteritidis. Journal of Applied Poultry Research, 23(2), 340-344.

de Souza, E. L., de Barros, J. C., de Oliveira, C. E. V., & da Conceição, M. L. (2010). Influence of Origanum vulgare L. essential oil on enterotoxin production, membrane permeability and surface characteristics of Staphylococcus aureus. International Journal of Food Microbiology, 137(2-3), 308-311.

de Souza, G. H. D. A., dos Santos Radai, J. A., Mattos Vaz, M. S., Esther da Silva, K., Fraga, T. L., Barbosa, L. S., & Simionatto, S. (2021). In vitro and in vivo antibacterial activity assays of carvacrol: A candidate for development of innovative treatments against KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Plos one, 16(2), e0246003.

Deb, D. D., Parimala, G., Devi, S. S., & Chakraborty, T. (2011). Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60. Chemico-biological interactions, 193(1), 97-106.

Fernandez-Lopez, J., Zhi, N., Aleson-Carbonell, L., Pérez-Alvarez, J. A., & Kuri, V. (2005). Antioxidant and antibacterial activities of natural extracts: application in beef meatballs. Meat science, 69(3), 371-380.

Friedman, M. (2014). Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component of essential oils produced by aromatic plants and spices. Journal of agricultural and food chemistry, 62(31), 7652-7670.

Gömöri, C., Vidács, A., Kerekes, E. B., Nacsa-Farkas, E., Böszörményi, A., Vágvölgyi, C., & Krisch, J. (2018). Altered antimicrobial and anti-biofilm forming effect of thyme essential oil due to changes in composition. Natural Product Communications, 13(4), 1934578X1801300426.

Inouye S, Takizawa T, Yamaguchi H. 2001. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. J Antimicrobiol Chemother 47: 565-573.

Jaafar, A. M., Hasnu, N., Zainal, Z., Masarudin, M. J., Aung, M. M., & Rayung, M. (2021). Preparation, Characterisation and Antibacterial Activity of Carvacrol Encapsulated in Gellan Gum Hydrogel. Polymers, 13(23), 4153.

Jackson SAL, Hay RKM. 1994. characteristics of varieties of thyme (Thymus vulgaris L.) for use in the U.K., Oil content, composition and related characters. Ann Hort Sci 69: 275-281.

Koul, O., Walia, S., & Dhaliwal, G. S. (2008). Essential oils as green pesticides: potential and constraints. Biopesticides international, 4(1), 63-84.

Lambert, R. J. W., Skandamis, P. N., Coote, P. J., & Nychas, G. J. (2001). A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. Journal of applied microbiology, 91(3), 453-462.

Letchamo W, Xu HL, Gosseline A. 1995. Variation in photosynthesis and essential oil in thyme. J Plant Physiol 147: 29-37.

Memar, M. Y., Raei, P., Alizadeh, N., Aghdam, M. A., & Kafil, H. S. (2017). Carvacrol and thymol: strong antimicrobial agents against resistant isolates. Reviews in Medical Microbiology, 28(2), 63-68.

Messaoudi, M., Benreguieg, M., Merah, M., & Messaoudi, Z. A. (2019). Antibacterial effects of Thymus algeriensis extracts on some pathogenic bacteria. Acta Scientiarum. Biological Sciences, 41, e48548-e48548.

Nikolić, M., Glamočlija, J., Ferreira, I. C., Calhelha, R. C., Fernandes, Â., Marković, T., ... & Soković, M. (2014). Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of Thymus serpyllum L., Thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils. Industrial Crops and Products, 52, 183-190.

Nostro, A., & Papalia, T. (2012). Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future prospectives. Recent patents on anti-infective drug discovery, 7(1), 28-35.

Nostro, A., Blanco, A. R., Cannatelli, M. A., Enea, V., Flamini, G., Morelli, I., ... & Alonzo, V. (2004). Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. FEMS microbiology letters, 230(2), 191-195.

Orabi, S. A., Talaat, I. M., & Balbaa, L. K. (2014). Physiological and biochemical responses of thyme plants to some antioxidants. Nusantara bioscience, 6(2).

Palaniappan, K., & Holley, R. A. (2010). Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. International journal of food microbiology, 140(2-3), 164-168.

Rúa, J., Del Valle, P., de Arriaga, D., Fernández-Álvarez, L., & García-Armesto, M. R. (2019). Combination of carvacrol and thymol: Antimicrobial activity against Staphylococcus aureus and antioxidant activity. *Foodborne pathogens and disease*, *16*(9), 622-629.

Sakkas, H., & Papadopoulou, C. (2017). Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme essential oils. Journal of microbiology and biotechnology, 27(3), 429-438.

Schwarz K, Emst H, Temes W. 1996. Evaluation of antioxidative constituents from thyme. J Sci Food Agric 70: 217-223.

Shapiro, S., & Guggenheim, B. (1995). The action of thymol on oral bacteria. Oral microbiology and immunology, 10(4), 241-246.

Sienkiewicz, M., Łysakowska, M., Denys, P., & Kowalczyk, E. (2012). The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. Microbial drug resistance, 18(2), 137-148.

Wattanasatcha, A., Rengpipat, S., & Wanichwecharungruang, S. (2012). Thymol nanospheres as an effective anti-bacterial agent. International Journal of Pharmaceutics, 434(1-2), 360-365.

Wiener, M. C., & Horanyi, P. S. (2011). How hydrophobic molecules traverse the outer membranes of Gram-negative bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(27), 10929-10930.

Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. (2015). Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. Current medicinal chemistry, 22(1), 132-149.

Youdim, K. A., & Deans, S. G. (2000). Effect of thyme oil and thymol dietary supplementation on the antioxidant status and fatty acid composition of the ageing rat brain. British Journal of Nutrition, 83(1), 87-93.

Young, R. C., & Williamson, E. M. (2014). Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals. Churchill Livingstone.

Zgurskaya, H. I., López, C. A., & Gnanakaran, S. (2015). Permeability barrier of Gram-negative cell envelopes and approaches to bypass it. *ACS infectious diseases*, *1*(11), 512-522.

# Bölüm 25

## OKUL SAĞLIĞI HİZMETLERİ KAPSAMINDA YÜRÜTÜLEN TARAMALAR VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

*Necmettin ÇİFTCİ*[1]

*Abdullah SARMAN*[2]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-4713-4212, necmettin2387@hotmail.com

2 Öğretim Görevlisi, Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-5081-4593, abdullah.sarman@hotmail.com

*Halk sağlığı perspektifinden bakıldığında, çocukların sağlığının korunması ve geliştirilmesi kritik bir öneme sahiptir. Yetişkinlikte görülen hastalık ve ölümlerin önemli bir kısmı çocukluk ve ergenlik dönemindeki olumsuz davranışların bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Neredeyse tüm insanlar çocukluk ve ergenlik dönemlerinde okula gittiğinden, okullar öğrencilerin sağlıkla ilgili davranışlarını, sağlıklarını ve öznel iyi oluşlarını geliştirmek için ideal bir ortam sağlamaktadır. Bu nedenle okul döneminde sürdürülen halk sağlığı müdahalelerinin bireylere yaşam boyu fayda sağlayacağı bildirilmiştir. Okulda sağlığın geliştirilmesi temel hedef olarak belirlenmelidir. Bu amacı gerçekleştirmeye yönelik olarak tüm paydaşlar birlikte hareket etmeli, öğrencilerin sağlığını koruyucu ve geliştirici uygulamalar yürütülmeli, eğitim ve öğretim ortamının elverişli hale getirilmesi sağlanmalıdır. Okulda sağlığın geliştirilmesi, öğrencilerin mevcut sağlık düzeylerini korumalarını, gelecekteki fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlıklarının yükseltilmesi konusunda becerilerinin oluşmasını da kolaylaştırır. Okullarda eğitim ve sağlık alanında belirlenen hedefleri sağlamak için bütünsel bir yaklaşıma dayalı halk sağlığı hizmeti sunulmasına önem gösterilmesi gerekmektedir. Bu durum, okul ortamının iyileşmesini, sağlıkla ilgili davranışların ve öznel iyi oluş düzeyinin yükselmesine katkı sağlayacaktır.*

## 1. Giriş

Okul çağındaki çocukların sağlığı, halk sağlığının korunması için oldukça önemlidir (CDC, 2020). Çocukluk döneminde görülmeye başlayan ve yetişkinliğe kadar devam eden hastalıkların önlenmesi bu dönemde yapılan periyodik sağlık taramalarının düzenli yapılmasıyla sağlanabilir (Ilgaz, 2021). Sağlık taramaları, sağlıklı bireylerin yaş, cinsiyet ve risk gruplarına göre periyodik aralıklarla değerlendirilmesini içeren rutin uygulamalardır. Bu tür taramalarda bireylerin ayrıntılı fiziksel muayeneleri yapılmakta, rutin laboratuvar testleri uygulanarak, takvim yaşına uygun aşılama programları yürütülmektedir (Altuntaş & Baykal, 2012; Ergün, Erol, Gür, & Şişman, 2020). Birinci basamaktaki sağlık kuruluşları, koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında gerek okullarda gerekse sağlık hizmeti verilen merkezlerde fiziksel değerlendirme kapsamında görme alanı muayenesi, hipertansiyon, obezite, çocuk istismarı ve ihmalinin önlenmesi ve bireylerde bu konularda farkındalık oluşturulması gibi konularda nitelikli hizmet sunmayı amaçlamaktadır (American Academy of Pediatrics, 2015).

Periyodik aralıklarla yapılan sağlık muayeneleri ve taramalar, semptomların belirgin olmadığı bireylerde yaşanan sağlık sorunlarının tespit edilmesini kolaylaştırır. Özellikle çocuklar gibi risk grubunda yer alanlarda ve hizmet sunulması gerekenlerde bu taramaların zamanında yapılması gerekmektedir. Çünkü okul çağı, çocuklarda büyüme ve gelişmenin oldukça hızlı olduğu dönemi temsil etmektedir. Çocuklarda meydana gelebilecek

büyüme ve gelişme bozukluklarının erken dönemde saptanmasıyla ilerleyen dönemde yaşanabilecek sorunlar önlenebilir (Selekman, Shannon, & Yonkaitis, 2019). Okul sağlığı alanında verilen bu hizmetlerin yararları sadece çocuklarla sınırlı değildir. Sağlığı koruma ve geliştirme hizmetleri geniş perspektiften değerlendirildiğinde çocukların ailelerine, öğretmenlerine, okul personeline ve dolayısıyla topluma yöneliktir (Alexandropoulou, 2013). Sağlıklı nesiller yetiştirmenin temel ilkelerinden birisi de çocukların sağlıklı olması gerektiğidir. Bu nedenle, okul sağlığını iyileştirmek en uygun ve en akılcı yatırımlardan birisi olarak ifade edilmektedir (Denboba et al., 2014). Dünya Sağlık Örgütü de sağlık açısından risk oluşabilecek durumların önlenmesi için okul sağlığı programlarına önem verilmesini ve yapılacak hizmetlerin desteklenmesi gerektiğini bildirmektedir (World Health Organization, 2020).

Okul sağlığı hemşireleri, yapılan taramalarda çocuklara yönelik sağlık risklerinin erken dönemde belirlenmesinde, bu risklerin azaltılmasında veya ortadan kaldırılmasında, belirlenen sorunlara yönelik müdahalelerin uygulanması ve değerlendirilmesinde ve olumlu sağlık davranışlarının kazanılmasında önemli role sahiptir (Temel et al., 2020). Hemşirelerin okul ortamında öğrencilere nitelikli bakım verme, liderlik etme, sağlıklı bir okul ortamı yaratma, sağlığı geliştirme, sağlık politikaları oluşturulmasına katkı sağlama gibi konularda bütünleştirici misyon üstlenmesi verilen hizmetlerin niteliğini, dolayısıyla kalitesini arttıracaktır (Bahar & Öztürk Haney, 2020; Ilgaz, 2021)

## 2. Okul Sağlığı Hizmetlerinin Yürütülmesi

Okul sağlığı hizmetlerinin yürütülmesinde destekleyici programların uygulanması öğrenciler arasında sağlığın gelişimini sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), "Küresel Okul Sağlığı Girişimleri" içerisinde okullar aracılığıyla öğrencilerin, okul personelinin, ailelerin ve toplumun diğer üyelerinin sağlığını geliştirilmesinin amaçlandığını belirtmektedir (World Health Organization, 2020). Bu hizmetlerin yürütülmesinin yaşamı, öğrenme ve çalışma ortamını daha sağlıklı hale getirerek "Sağlığı Geliştiren Okul" sayısını arttıracağı ve olumlu yansımalarının olacağı ifade edilmektedir (World Health Organization, 2020). Okullarda sağlık hizmetlerinin yürütülmesi aşamasında, sağlığı geliştiren temel hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir. Bunlar temelde altı tematik alanı kapsamalı ve çeşitli uygulama yönergelerine uygun olarak yürütülmelidir. Bu kapsamdaki hedefler şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Okulların sağlığı geliştirme çabaları ile dönem içinde ulaşmaya çalıştığı amaçları belirten yazılı okul sağlığı politikalarının oluşturulması,

2. Okulun fiziksel ortamının güvenli ve sağlığı geliştirici olmasının

sağlanması (Gündüz & Albayrak, 2014),

3. Okulun sosyal ortamının öğrenciler ve personel için kapsayıcı olmasının sağlanarak, uygun bir psikososyal çevrenin oluşturulması,

4. Okulların toplumla olan ilişkilerinin en iyi şekilde sürdürülmesi ve yerel yönetimlerle yakın işbirliğinin sağlanması (Karataş, 2012),

5. Kişisel olarak sağlık düzeyinin geliştirilmesinin sağlanmasıdır. Bu amaçla öğrencilerin hem kendilerinin hem de başkalarının fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlıklarına dikkat etmeleri konusunda farkındalıkları arttırılmalı, temel yaşam becerilerini geliştirmelerine yardımcı olunmalıdır.

6. Okul sağlığı hizmetleri kesintisiz ve eksiksiz şekilde yürütülmelidir (Samdal, 2017).

Okul sağlığı hizmetlerine öğrenci katılımının sağlanması kişisel sağlık becerilerinin geliştirilmesinde temel unsur olarak görülmektedir. DSÖ, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), kapsamlı okul sağlığı hizmetlerinde sekiz temel bileşenle uygunluğun sağlanması gerektiğini belirtmiştir (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Bunlar:

1. Fiziksel ve ruhsal açıdan sağlığın duygusal ve sosyal boyutlarını içeren sağlık eğitimi verilmelidir,

2. Tüm öğrencilerin yaşamları boyunca keyif alarak sürdürebilecekleri ve çeşitli aktivite alanlarında kendilerine öğrenme deneyimi sağlayan planlı beden eğitimi programlarına dahil edilmelidir,

3. Sağlık profesyonelleri tarafından sağlanan, danışmanlık ve eğitim uygulamaları da dahil olmak üzere sağlığı değerlendirmek, korumak ve geliştirmek için öğrencilere sunulan sağlık hizmetleri planlanmalıdır,

4. Tüm öğrencilerin sağlıklı beslenme ihtiyaçlarını karşılayan çeşitli besleyici gıdalara ulaşabilecekleri beslenme hizmetleri sunulmalıdır,

5. Alanında uzman profesyoneller tarafından öğrencilerin zihinsel, duygusal ve sosyal sağlıklarını iyileştirmek için sağlanan danışmanlık ve psikolojik yardım hizmetlerinin kalitesi iyileştirilmelidir,

6. Öğrencilerin ve okul personelinin refahını etkileyen fiziksel ve estetik unsurları içeren güvenli ve sağlıklı okul ortamı oluşturulmalıdır,

7. Personel için sağlık eğitimi gibi sağlığı geliştiren hizmetler sunulmalıdır,

8. Öğrencilerin sağlık ve esenliğini geliştirici bütünleşik bir okul, ebeveyn ve toplum yaklaşımı ile toplum katılımının sağlanması gerekmektedir.

CDC, okul sağlığına yönelik temel koruyucu hizmetler, ilke ve bileşenlerinin iki müdahale stratejisi şeklinde kombine olarak verilmesini önermektedir (CDC, 2020). Burada kişisel sağlık becerilerini geliştirmeye, istendik davranış değişiklikleri oluşturmaya yönelik sağlık eğitimleri için sınıf ortamı etkili bir araç olarak kullanılmalı ayrıca çocukların ve ergenlerin başa çıkma becerileri destekleyici bir okul ortamıyla pekiştirilmelidir. Sağlığı geliştiren okul yaklaşımı, yukarıda belirtilen okul sağlığı politikaları tüm personel ve öğrencilerin ortak çabasıyla başarıya ulaşabilir. Planlanmış ve hedefe yönelik programların tüm okul paydaşlarının ihtiyaçlarına cevap vermesi başarıya ulaşmanın anahtarıdır. Programlar, okul personeli ve öğrenciler arasında sürekli müzakere edilmeli, öncelikli hedeflere yönelik düzenlemeler yapılabilmelidir. Bu bağlamda yapılacak bazı etkinlikler belirli bir sınıfa yönelik uygulanırken, bazıları tüm okulu kapsayacak şekilde yürütülmelidir (Samdal, 2017).

### 3. Sağlık Taramaları

Okullar, çocukların zamanlarının önemli bir bölümünü geçirdikleri yerler olduğundan, birçok sağlık otoritesi tarafından halk sağlığının temel ilkelerine dayalı toplum temelli önleme çalışmalarının yapılması için uygun bir ortam olarak değerlendirilmektedir (Institute of Medicine (US) Committee, 1997). Sınıf öğretmenleri, okul idarecileri ve hemşireler okul sağlığı hizmetlerinde çocuklarla sürekli temas içerisinde olan kişilerdir (American Academy of Pediatrics, 2008). Belirtilen bu sürekli ve yakın temas, okul sağlığı programında oldukça önemli bir role sahiptir (Pekcan, 2006). Dikkatli gözlem yoluyla çocuklarda bulunan ve fiziksel, ruhsal, sosyal yönden sorun oluşturabilecek durumlar belirlenebilir. Bu tür sorunları olan çocuğa ve ailesine özel bakımlar uygulanarak yaşadıkları sorunların bazılarının düzeltilmesine yardımcı olunabilir. Durumu daha ileri tetkik ve tedavi gerektirenler uzman kontrolünde takip edilmek üzere ilgili kurumlara sevk edilir. Vücut ağırlığı ve boy taraması, ağız ve diş sağlığı taraması, işitme ve görme taraması, kronik hastalık gibi taramalar ile sağlık sorunlarının erken dönemde tespit edilmesi amaçlanır (Ergün et al., 2020; Koçoğlu & Emiroğlu, 2011). Bununla birlikte, yalnızca yüksek risk altındaki çocuklara yönelik önleyici hizmetleri hedefleyen seçiciliği yüksek nüfus temelli yaklaşımların yararları ve dezavantajları hakkında bazı tartışmalar olduğu belirtilmektedir. Nüfusa dayalı yaklaşımla sürdürülen taramaların, bir bütün olarak nüfus üzerinde büyük bir etki yaratma ihtimali vardır. Ancak oluşturduğu olumlu etkinin yalnızca çok küçük bir grup üzerinde etkili olması gibi birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Bireylere yalnızca sağlık sorunlarına bağlı bir yaklaşım yürütülmesi ailevi yatkınlığın veya genetik yapının göz ardı edilebilmesine neden olacaktır. Bu nedenle sadece risk altında olduğu düşünülen çocukları hedef alan taramalar yerine rutinde uygulamaya koyulacak nüfus temelli bir

yaklaşımların uygulanması gerektiği düşünülmektedir (Starfield & Vivier, 1995).

### 3.1. Büyüme ve gelişme taramaları

Okul çağı dönemi daha önceki dönemlerle karşılaştırıldığında büyüme ve gelişme hızının yavaşladığı ancak sürekli devam ettiği bir dönemdir (Koçoğlu & Emiroğlu, 2011). Bu dönemde karşılaşılan sorunların etkisi ömür boyu devam ettiğinden dolayı (Koçoğlu & Emiroğlu, 2011), çocuklardaki bedensel, bilişsel ve psikososyal gelişme ile ilgili aksaklıkların belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu yüzden okul çağı çocuklarındaki büyüme ve gelişmenin temel özellikleri bilinmeli ve çalışmalar bu temel üzerinden planlanmalıdır (Ergün et al., 2020)

Çocukluk çağlarında büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan en temel ölçütler boy uzunluğu ve vücut ağırlığıdır (Arıkan D., Çelebioğlu A., & Güdücü, 2013; Sağlan & Bilge, 2018). Ülkemizde büyümenin değerlendirilmesi amacıyla Neyzi ve arkadaşlarının aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocukların ölçümlerinden elde ettiği verilerle oluşturduğu persentil eğrileri kullanılmaktadır (Arıkan D. et al., 2013; Ergün et al., 2020). Çocuğun sağlığını olumsuz etkileyen bulgular ilk olarak büyümeyi etkiler. Bu nedenle belli aralıklarla büyüme değerlendirilmesinin yapılması erken teşhis ve uygun girişimlerin planlanmasına yardımcı olur (Ergün et al., 2020). Gelişmenin değerlendirilmesi ise büyümenin değerlendirilmesinden daha karmaşık bir süreçtir. Hemşire, gözlem, görüşme, fizik muayene, çocuk ve ailesiyle iletişimde bulunma ve standart değerlendirme materyallerini kullanarak birçok kaynaktan veri toplamalıdır (Arıkan D. et al., 2013)

### 3.2. İşitme taramaları

İşitme kaybı küresel bir sağlık sorunudur. Cadena ve arkadaşlarının (2021), aktardığına göre Dünya Sağlık Örgütü, 2018'de 34 milyon çocuğun işitme kaybı yaşadığını belirlemiştir (Cadena, Lindholm, & Stenfeldt, 2021). Öncesinde tespit edilmediği için tedavi edilmeyen işitme kaybının ilerleyen önemlerde ciddi problemlere neden olduğu belirlenmiştir. Çünkü işitme, çocuklarda dil gelişimi için gereklidir ve çocukların diğer bireylerle iletişime geçme ve etkileşim kurma yetenekleri için oldukça önemlidir (Tomblin, Oleson, Ambrose, Walker, & Moeller, 2020). Çocuklarda işitme kayıpları olduğunda, zamanında tıbbi ve eğitim desteği sağlanmazsa hem okul başarısının olumsuz yönde etkilemesine hem de ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2021a). Ayrıca tedavi edilmeyen bir işitme kaybının, çocuğun eğitim sürecini ve gelişimi etkileyerek, sosyal hayatı üzerinde olumsuz etkiler yaratabildiği, bunun yetişkinlik döneminde ve gelecekteki çalışma hayatında sosyal ve psikolojik yapısı üzerinde birtakım sonuçları olabildiği belirlenmiştir (Punch, 2016). DSÖ, işitme güçlüğü çeken çocukları belirlemek ve uygun müdahalelerle işitme kaybı-

nın olumsuz etkilerini azaltmak için eylem planları hazırlanması ve farkındalık oluşturulması gerektiğini bildirmiştir (World Health Organization, 2021). Okullarda yapılacak işitme taramaları, yenidoğan işitme taramasında işitme kaybı göstermeyen çocuklarda işitme kaybının ortaya çıkarılmasında önemli bir rol oynamaktadır (Prieve, Schooling, Venediktov, & Franceschini, 2015). Okul öncesi dönemde ve okul çağındaki çocukların işitme taranması için kullanılan uyaran seviyeleri ve frekans aralığı, çocuğun yaşına ve olgunluğuna göre ayarlanmalıdır. Çünkü çocuk büyüdükçe ses odyometrisinin sonuçları daha doğru ve güvenilir hale gelmektedir. Ayrıca, yeni edinilmiş (geç başlangıçlı) ve ilerleyici işitme bozuklukları nedeniyle okul çocuklarında meydana gelen işitme kaybı prevalansı yenidoğanlara göre daha yüksektir (Lü et al., 2014). İşitme kaybı, çocukluk döneminde enfeksiyon, travma veya gürültüye maruz kalma sonucunda da meydana gelebilir. Okul sağlığı hizmetleri ulusal mevzuatla düzenlenir ve rutin işitme testlerinin yapılması beklenir (Sağlık Bakanlığı, 2021a). 2008 yılından bu yana 81 ilimizde uygulanmakta olan "Ulusal Yenidoğan İşitme Tarama Programı" na 2015 yılı sonunda "Okul Çağı Çocuklarda İşitme Tarama Programı" eklenmiş olup halen 81 ilde ilköğretim 1. sınıflara yönelik tarama programı şeklinde devam edilmektedir. Okullarda belirli bir düşük uyaran düzeyine sahip saf ses odyometrisi kullanılır (Sağlık Bakanlığı, 2021a).

### 3.3. Görme taramaları

Okullardaki bir diğer tarama programı görme taramaları ve kapsamlı görme muayeneleridir. ABD'deki 3-6 yaş arasındaki öğrencilerin bir optometrist veya göz doktoru tarafından görme muayenesine tabi tutulmasını ve her öğrencinin ilkokulda rutin olarak bu muayeneleri yaptırması okul tarama programlarına 2000 yılında eklenmiştir (Zaba et al., 2007). Özellikle ABD gibi gelişmiş ülkelerde görme bozukluklarının çocuklarda en yaygın engellilik koşullarından biri olarak kabul ediliyor olması bunun önemli bir halk sağlı sorunu olarak kabul edildiğini ve önlem alınması gerektiğini düşündürmektedir. Zamanında tespit edilmemiş görme sorunlarının akademik başarıyı düşürdüğü, davranışsal sorunları arttırdığı belirlenmiştir (Ciner et al., 1998).

### 3.4. Ağız sağlığı ve diş taraması

Ağız ve diş sağlığını korumak sağlıklı ve kaliteli bir yaşam için oldukça önemlidir. Tüm yaş gruplarında görülebilen ağız ve diş sağlığı hastalıkları, toplumların yaşam tarzı ve beslenme biçimine göre değişiklik gösteren bir halk sağlığı sorunudur (Öztürk & Sönmez, 2016). Özellikle çocukluk çağında sık sık göz ardı edilmektedir (Ergün et al., 2020; Öztürk & Sönmez, 2016). Çocukluk döneminde görülen diş çürükleri, diş kaybı, yetersiz beslenme, enfeksiyon, ağrı, büyüme ve gelişme sorunları, konuş-

ma güçlüğü, özgüven eksikliği ve okul başarısında gerileme gibi sağlık sorunlarına neden olabilir (Casamassimo, Thikkurissy, Edelstein, & Maiorini, 2009). Bireyler tüm yaşamı boyunca diş çürükleri ve diş eti sorunları ile karşılaşabilir. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için koruyucu önlemlerin sürekli ve etkili bir şekilde uygulanması gerekmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2014).

### 3.5. Kan basıncı

Çocukluk çağında kan basıncı ile ilgili sorunların görülme sıklığı yetişkinlere kıyasla daha azdır. Fakat ileriki yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyonun temeli çocukluk çağına dayanmaktadır (Candan & Çalışkan, 2005). Toplumlarda obezite oranlarının artması çocuk ve ergenlerdeki kan basıncı sorununu giderek arttırmaktadır (Vogt, 2001). Çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri çocukların yaş, cinsiyet ve boy özellikleri dikkate alınarak tıpkı büyüme takibinde olduğu gibi persentil eğrileri kullanılarak yapılır. Buna göre persentil eğrisinde %90-95 aralığı sınırda hipertansiyon, %95'in üzeri ise hipertansiyon olarak değerlendirilir (Candan & Çalışkan, 2005). Kan basıncı değerlendirilmesi, konjenital kalp hastalıkları, hormonal hastalıklar ve böbrek hastalıklarının tanılanmasında oldukça önemli bir yere sahiptir (Sağlan & Bilge, 2018).

## 4. Ruh sağlığı çalışmaları

Son yıllarda toplumda daha sık görülmeye başlanan ruhsal hastalıkların belirlenmesi için bazı tarama programları uygulanmaktadır. Bu hizmetler tipik olarak okullarda psikolojik danışmanlık ve sunulan sosyal hizmetleri içerir (Totan, 2014). Öğrencilerin ruhsal düzeylerini en üst düzeye çıkarmaya ve öğrencilerin akademik, psikolojik ve sosyal sorunlarını ele almaya yönelik karşılıklı işbirliği yapılmasına odaklanmaktadır. Bu bağlamda öğrenme, sosyal, duygusal ve davranışsal sorunlar hakkında öğretmenler, ebeveynler ve diğer okul personeli ile işbirliği yapılarak danışmanlık hizmetleri sunulmaktadır. Ayrıca akademik ve sosyal becerileri, kendini gerçekleştirebilme durumu, kişilik ve duygusal gelişimi değerlendirmek için çeşitli teknikler kullanılabilir. Öğrenme ve uyum ile ilgili sorunları çözmek için öğrenciler ve ailelerle birlikte çalışılmalıdır. Amaca yönelik olarak psikolojik danışmanlık, sosyal beceri eğitimi, davranış yönetimi ve diğer müdahaleler rahatlıkla uygulanabilir (Kabasakal & Çelik, 2010). Okul sağlığı hizmetleri kapsamında uygulanacak yöntemlerin başarısı karşılanmayan ihtiyaçlara cevap verebilirlikle doğru orantılı olarak artacaktır. Günümüz modern halk sağlığı anlayışına göre yukarıda belirtilen tüm hizmetlerin temel sağlık hizmetleri programlarına entegre edilerek, birinci basamak sağlık hizmetlerine erişim sağlamada etkili olduğu kanıtlanan okul ortamında verilmesi hedeflenmelidir (Akgül & Ergün, 2021). Ayrıca okullar, bulaşıcı hastalıklara karşı toplum temelli önleme stratejileri geliştirmelidir (Akçay, 2016).

## 5. Okul Sağlığı Hemşiresinin Sağlığın Korunması ve Geliştirilmesindeki Rolü

Okul sağlığı hemşireliği, öğrencilerin refahını, akademik ve yaşam boyu başarısını arttıran profesyonel bir hemşirelik uygulamasıdır (Magalnick & Mazyck, 2008; National Association of School Nurses, 2016). Okul hemşiresi uygulaması, toplum sağlığı ile ilgili bilgi sahibi olmak ve toplu ortamlarda uygun girişimleri uygulamak için beceri ve uzmanlık gerektiren halk sağlığı ilkelerine dayanmaktadır (Krause-Parello & Samms, 2010; National Association of School Nurses, 2016; Schaffer, Anderson, & Rising, 2016). Öğrencilerin fiziksel, davranışsal, sosyal ve akademik problemlerini erken dönemde fark etmek bütün okul personelinin görevi olmakla birlikte vakaları bulmak okul hemşiresinin başarıya ulaşmasında önemli bir rolüdür (Koçoğlu & Emiroğlu, 2011). Bu amaçla, okul sağlığı hemşireleri, öğrencilerin normal gelişimini destekler, mevcut ve olası sağlık sorunlarına müdahale eder, sağlık ve güvenliğini temin eder, vaka yönetimi hizmetlerini sağlar, uyum, öz-yönetim, öz-savunma ve öğrenme için öğrenci ve ailesiyle işbirliği yapar (Magalnick & Mazyck, 2008).

Amerikan Hemşirelik Akademisi, tüm öğrencilerin kapsamlı bir sağlık ve eğitim alması, bu amaçla tam zamanlı bir okul hemşiresine günlük erişimi olması gerektiğine inanmaktadır. Ulusların yapacağı en güzel yatırımların gençliğinin sağlığına yönelik girişimler olduğu düşüncesinden yola çıkıldığında, şimdiki ve gelecekteki sağlığını etkileyen bu hedef gruba odaklanılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Maughan et al., 2018). Kronik sağlık sorunlarının istatistikleri artmaya ve daha karmaşık hale gelmeye başladıkça altta yatan nedenlerin detaylı analiz edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Son dönemlerde sayıları giderek artmakta olan kızamık ve boğmaca gibi bulaşıcı hastalıklar, salgınlar, depresyon, okullarda akran zorbalığı ve şiddet gibi ruhsal ve davranışsal sağlık sorunları okul sağlığı hizmetlerinde hemşirelere olan ihtiyacın daha da artmasına neden olmaktadır (Bobo, Kımel, & Bleza, 2012). ABD gibi gelişmiş ülkelerde bile ergenlik öncesi ve ergenlik yıllarında çocukların %13-20 gibi yüksek oranlarda riskli davranış sorunları yaşaması okul hemşiresine olan ihtiyacın önemini bir kat daha arttırmaktadır. Okul hemşirelerinin yalnızca tıbbi kontrolleri sağlamakla kalmadığı, okul devamsızlığını azalttığı, aşı uyumunu artırdığı, kronik hastalıkları olan çocuklar üzerinde davranış yönetimini kolaylaştırdığı, sağlığı desteklediği ve ruhsal sağlık sorunlarının tanımlanması ve yönetilmesine yardımcı olarak öğrencilerin okulda kalmalarına ve akademik başarılarını artırmalarına yardımcı olduğu belirlenmiştir (Bohnenkamp, Stephan, & Bobo, 2015). Okul hemşirelerinin hizmetlerinde sağladığı yararlardan bir diğeri de maliyetlerin azaltılmasındaki katkılarıdır. Okul hemşireleri bir yandan öğrencilere nitelikli sağlık bakımı

sağlarken diğer yandan çocukların ailelerinin kendilerine sunduğu özellikli bakımdan faydalanmalarına yardımcı olur. Ayrıca okuldaki öğretmenlere ve diğer çocuklara sağlık eğitimleri vererek akut veya kronik hastalıkları nedeniyle hastaneye kaldırılan veya sürekli bakıma ihtiyacı olan çocukların okula dönüşlerini kolaylaştırır. Okul hemşireleri ayrıca öğrencilerin sağlığını etkileyen sosyal faktörleri eleştirel bakış açısıyla ele alarak risk altındaki öğrencilere nüfus temelli bakım sağlar (Meydanlıoğlu & Gözüm, 2019). Maliyet analizi yapılan okul temelli çalışma sonuçları incelendiğine, okul hemşirelerinin uyguladıkları kaliteli hizmetlerin eğitim hizmetlerinde tasarruf edilmesine olanak sağladığı belirlenmiştir (Wang et al., 2014). Yapılan bazı çalışmalarda bir okul hemşiresinin diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik rahatsızlıklar nedeniyle yönetimi zor olan sağlık sorunlarının çözüme kavuşmasında sağlık harcamalarını azaltacak girişimler uygulamasının yararlarına değinilmiş ve bu hizmetleri nitelikli personel istihdam ederek sunulmasının gerekliliği belirtilmiştir (Çakir & Altay, 2021; Tarı & Kitiş, 2016).

## 6. Okul Sağlığı ve Hemşirelik Hizmetleri

Amerikan Pediatri Akademisi, Ulusal Okul Hemşireleri Birliği, sağlıklı bireylerin yetiştirilmesinde, kronik hastalıkların yönetimi ve sağlığın geliştirilmesinde okul hemşiresinin önemli sorumlulukları olduğuna değinmektedir. Her okulda sağlıklı bir eğitim sürecinin sağlanması için bir köprü görevi gören, öğrencilerin, ailelerin ve personelin sağlığını korumayı hedefleyen tam zamanlı çalışan en az bir hemşireye sahip olması gerektiği önerilmektedir (Council on School Health, 2016). Genellikle okul hemşireleri tarafından yönetilen koordineli bir okul sağlığı programının varlığı, eğitim sisteminin başarısına katkıda bulunur (Vinciullo & Bradley, 2009). Okul hemşireleri toplumun geneline liderlik rolleriyle yardımcı olabilir. Bir okul hemşiresi tarafından sağlanan sağlık hizmetlerinin akademik başarı üzerinde doğrudan etkileri olduğu belirlenmiştir. Okulda bir hemşire olduğunda, öğretmenler de dahil olmak üzere diğer okul personeli, öğrencilerin sağlık sorunlarıyla ilgilenmek için daha az zaman ayırır (Tarı & Kitiş, 2016). Dolayısıyla işleriyle ilgili birincil sorumluluklarına daha fazla zaman ayırabilir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde okul hemşirelerine farklı bütçeler oluşturulmakta ve kaynak sağlanmaktadır. Ülkelerin bazı bölgelerinde, hastane/sağlık bakım sistemleri, halk sağlığı birimleri ve sivil toplum kuruluşları ile beraber profesyonel okul hemşireliği hizmetleri ortak şekilde yürütülmektedir (Baisch, Lundeen, & Murphy, 2011).

Okul sağlığı hizmetlerinde okul hemşirelerinin sorumluluğunda olan ve "Ulusal Okul Hemşireleri Birliği" tarafından oluşturulmuş bazı uygulamalar yer almaktadır. Okul hemşirelerinin nüfusun sağlığını korumaya yönelik sunacakları hizmetler şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Fiziksel ve ruhsal sağlığın ayrıntılı değerlendirmesini yaparak, hasta olanların bakımlarının yapılması,

2. Özel sağlık bakımı gereksinimi olan öğrenciler için sağlık bakım planlarının geliştirilmesi ve uygulanması,

3. Sağlık danışmanlığı yapılması ve sağlığı geliştiren davranışların kazandırılması,

4. Görme, işitme ve bağışıklama durumu gibi zorunlu tarama faaliyetlerinin etkin şekilde yürütülmesinin sağlanması (Sağlık Bakanlığı, 2021b),

5. Öğrenciler arasında bulaşıcı hastalıkların yayılmasının azaltarak, enfeksiyon hastalıklarını önleyici halk sağlığı tedbirlerinin uygulanması,

6. Sürekli sağlık bakımı ihtiyacı olan öğrencilerin nitelikli hemşirelik hizmetlerinin yürütülmesi,

7. Öğrenci ve aileleriyle etkileşimde bulunularak sağlıkla ilgili konularda farkındalık sağlanması,

8. Okullarda acil bakım planlarının geliştirilmesi ve uygulanması ile acil bakım ve ilk yardım uygulanması,

9. Öğrencilerin sağlık, gelişim ve eğitim ihtiyaçlarını karşılamak için diğer uzmanlarla özellikle danışmanlar, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları ile işbirliği yapılmasıdır (Institute of Medicine (US) Committee, 1997).

## 7. Sonuç

Okullar, öğrenci, öğretmen ve diğer çalışanları ile bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Okulda görev alan tüm çalışanlara hitap eden etkili bir okul sağlığı hizmeti planlanmalıdır. Çocuk sağlığı hizmetleri ve halk sağlığının etkili sunumunda gerek çocuk ve ailesi, gerekse okul personeliyle yakın ilişki içerisinde olan ve birlikte çalışan okul hemşireleri, çocuk ve ergenlerin karşılanmamış sağlık ihtiyaçlarını belirlemede önemli bir role sahiptir. Bu bağlamda çeşitli meslek grupları bir arada ve uyum içerisinde çalışmalıdır. Sağlık personeli, öğretmenler ve idarecilerden oluşan ekip tarafından kaliteli ve kesintisiz bir sağlık hizmeti sunumu hedeflenmelidir (Öncel, Akcan, & Meydanlıoğlu, 2020; Yıldız, 2020). Okul sağlığı hizmetleri; ağız ve diş sağlığı, beslenmenin düzenlenmesi, çevre sağlığının sürekliliğinin sağlanması, ergonomik ilkelere uygunluk, ruh sağlığının korunması ve şiddetin önlenmesi, hastalıkların erken tanı ve tedavisi ve sağlık eğitimi vb. konularını içeren geniş bir alandır (Yıldız, 2020). Sağlıklı bir çevrenin sağlanması için okul kantinleri ve çevresi başta olmak üzere ile ilgili konuları da kapsayacak biçimde yasa düzeyinde mevzuat

düzenlemelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde okul sağlığı hizmetlerinin beklenen düzeyde olmamasının en önemli nedeni faydalarının henüz yeni anlaşılıyor olmasıdır (Özcan, Kılınç, & Gülmez, 2013). Ayrıca, okul sağlığı hizmetlerinin yapılandırılmamış olması sağlık eğitiminin tüm topluma ulaşmasını engellemektedir. Herkese ve her kesime ulaşması gereken bu hizmetler, nitelikli, sürdürülebilir ve kapsamlı bir hizmet modeli geliştirilerek kalıcı hale getirilmelidir. Geliştirilecek modelde tüm paydaşların görev tanımları yapılarak toplum sağlığının geliştirilmesi için ortak bir bakış açısı oluşturmalıdır. Benzer şekilde okul sağlığı hizmetlerinin okul içerisinde kurulacak bir "okul sağlığı birimi" ile birinci basamak sağlık hizmetlerinin sunulduğu kurumlardan destek alarak yürütülmesi, toplum ve aile sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Bunun için ihtiyaca göre, görev tanımı yapılmalıdır (Şahinöz, Şahinöz, & Kıvanç, 2017). Her okulda nitelikli bir okul hemşiresinin bulunmasını sağlamak, sağlık ve eğitim arasındaki birbirine bağlı yakın ilişkiyi kuvvetlendirir. Akademik başarıları artan, sağlık düzeyi yükselen ve sunulan hizmetten memnuniyeti artan çocukların sağlıklı bir şekilde yetişkinliğe adım atabileceği düşünülmektedir.

## 8. Öneriler

Planlama sürecinde, okul sağlığı hizmetleri, halk sağlığı ve birinci basamak sağlık sisteminin ayrılmaz bir parçası olarak düşünülmelidir. Okul sahasında fiilen sağlanan hizmetlerin kapsamı, toplumun özelliklerine ve ihtiyaçlarına göre yerel olarak belirlenmelidir. Öğrencilerin önemli bir bölümünün ihtiyaç duyduğu hizmetlere öncelik verilmelidir. Mevcut sonuçlar ışığında aşağıdakiler önerilmektedir:

1. Okul temelli hizmetleri, özellikle de genişletilmiş hizmetlerin organizasyonu, yönetimi, etkinliği ve maliyetleri üzerinde araştırmalar yapılmalıdır.

2. Her türlü okul sağlığı araştırmasını kolaylaştırmak için, tüm okul sağlığı yetkilileri veri toplama protokolleri ve standartları oluşturmalıdır.

3. Ailelerin ve ergenlerin katılımı sağlanmalıdır.

4. Okul sağlığı hizmetleri için fon ve finansman kaynakları sağlanmalıdır.

## 9. Kaynaklar

Davens, E. (1955). Screening for defects among school children. *J Chronic Dis*, *2*(4), 409–417. https://doi.org/10.1016/0021-9681(55)90182-X

Akçay, D. (2016). Okul ortamında bulaşıcı hastalıklardan korunmada okul hemşiresinin rolü. *Cumhuriyet Hem Der,* 5(2), 84–94.

Akgül, E., & Ergün, A. (2021). Toplum sağlığının geliştirilmesinde okul sağlığı hemşireliği. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 3*(2), 141-153.

Alexandropoulou, M. (2013). The health promoting school and the school nurse: A content analysis of school staff's views. *Br. J. Sch. Nurs., 8*(3), 134-141. doi:https://doi.org/10.12968/bjsn.2013.8.3.134

Altuntaş, S., & Baykal, Ü. (2012). Okul hemşirelerinin iş, iş ortamı, rol ve sorumluluklarına yönelik görüşleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 9*(1), 43-50.

American Academy of Pediatrics. (2008). The role of the school nurse in providing school health services. Pediatrics, 121, 1052–1056.

American Academy of Pediatrics. (2015). Caring for your school-age child: ages 5 to 12: health screenings at school. Retrieved from American Academy of Pediatrics website: https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/gradeschool/school/Pages/Health-Screenings-at-School.aspx. Erişim Tarihi: 22.12.2021.

Arıkan D., Çelebioğlu A., & Güdücü, T. F. (2013). Çocukluk Dönemlerinde Büyüme ve Gelişme. In *Pediatri Hemşireliği.* (Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz HB, Bolışık B. (Editörler) ed., pp. 53-100). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.

Bahar, Z., & Öztürk Haney, M. (2020). Okul Sağlığı Hemşireliği. (Ed. Sebahat Gözüm), *Okul Dönemindeki Çocukların Sağlığının Geliştirilmesi* (p, 17-23). Ankara: Vize yayıncılık.

Baisch, M. J., Lundeen, S. P., & Murphy, M. K. (2011). Evidence-based research on the value of school nurses in an urban school system. *J. Sch. Health,* 81(2), 74-80. doi:https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2010.00563.x

Bobo, N., Kımel, L., & Bleza, S. (2012). Promoting health at school. In J Selekman (Ed.), School nursing: a comprehensive text (pp. 440–472). FA Davis Company. Ebook.

Bohnenkamp, J. H., Stephan, S. H., & Bobo, N. (2015). Supporting student mental health: The role of the school nurse in coordinated school mental health care. *Psychol Sch, 52*(7), 714-727. doi:https://doi.org/10.1002/pits.21851

Cadena, A. C., Lindholm, N., & Stenfeldt, K. (2021). School-based hearing screening in Sweden–An evaluation of current practices. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol, 150*, 110938. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110938

Candan, C., & Çalışkan, S. (2005). Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım Derleme. *Turk Pediatri Ars, 40*(1), 15-22.

Casamassimo, P. S., Thikkurissy, S., Edelstein, B. L., & Maiorini, E. (2009). Beyond the dmft: the human and economic cost of early childhood caries. *J Am Dent Assoc, 140*(6), 650-657. doi:https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0250

CDC. (2020). Caring for children in a disaster: a child's health is the public's health. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention website: https://www.cdc.gov/childrenindisasters/features/children-public-health.html. Erişim Tarihi: 22.12.2021.

Centers for Disease Control and Prevention. (2015). CDC healthy schools. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention website: http://www.cdc.gov/healthyyouth/cshp/components.htm. Erişim Tarihi: 23.12.2021.

Ciner, E. B., Schmidt, P. P., Orel-Bixler, D., Dobson, V., Maguire, M., Cyert, L., . . . Schultz, J. (1998). Vision screening of preschool children: evaluating the past, looking toward the future. *Optom Vis Sci, 75*(8), 571-584. doi:https://doi.org/10.1097/00006324-199808000-00022

Council on School Health. (2016). Role of the school nurse in providing school health services. *Pediatrics, 137*(6), e20160852. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2016-0852

Çakir, G., & Altay, N. (2021). Kronik hastalığı olan çocukların bakımında okul hemşiresinin görev ve sorumlulukları. *DEUHFED, 14*(1), 55-61. doi:https://doi.org/10.46483/deuhfed.730452

Denboba, A. D., Sayre, R. K., Wodon, Q. T., Elder, L. K., Rawlings, L. B., & Lombardi, J. (2014). *Stepping up early childhood development: investing in young children for high returns*. World Bank Group & Children's Investment Fund Foundation.

Ergün, A., Erol, S., Gür, K., & Şişman, F. N. (2020). Sağlığın Değerlendirilmesi (Ed. Sebahat Gözüm), *Okul Dönemindeki Çocukların Sağlığının Geliştirilmesi* (p, 61-186). Ankara: Vize yayıncılık.

Gündüz, S., & Albayrak, H. M. (2014). Okul Sağlığında Neredeyiz? *Ank. Med. J., 14*(1), 29-33.

Ilgaz, A. (2021). Effect of health screening and School Nurse Interventions on primary school students' knowledge, behavior, and status in Turkey: A quasi-experimental Omaha System study. *J. Pediatr. Nurs*, 1-10. doi:https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.08.014

Institute of Medicine (US) Committee. (1997). Schools & health: our nation's investment (D. Allensworth, E. Lawson, L. Nicholson, & J. Wyche, Eds.). Washington (DC). https://doi.org/10.17226/5153.

Kabasakal, Z., & Çelik, N. (2010). Sosyal beceri eğitiminin ilköğretim öğrencilerinin sosyal uyum düzeylerine etkisi. *İlköğretim Online, 9*(1), 203-212.

Karataş, İ. H. (2012). Bir kamu hizmeti olarak okul yönetimi: eğitim yöneticilerinin toplumsal katılıma ilişkin tutumlarının incelenmesi. *Eğitim Ve İnsani Bilimler Dergisi: Teori Ve Uygulama, 4*(8), 17-34.

Koçoğlu, D., & Emiroğlu, O. N. (2011). Okul hemşiresinin okul sağlık tarama programlarındaki rolünün değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi, 13*(3), 5-19.

Krause-Parello, C. A., & Samms, K. (2010). School nurses in New Jersey: A quantitative inquiry on roles and responsibilities. *J Spec Pediatr Nurs, 15*(3), 217-222. doi:https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2010.00241.x

Lü, J., Huang, Z., Ma, Y., Li, Y., Mei, L., Yao, G., . . . Wu, H. (2014). Comparison between hearing screening-detected cases and sporadic cases of delayed-onset hearing loss in preschool-age children. *Int. J. Audiol, 53*(4), 229-234. doi:https://doi.org/10.3109/14992027.2013.858278

Magalnick, H., & Mazyck, D. (2008). Role of the school nurse in providing school health services. *Pediatrics, 121*(5), 1052-1056. doi:10.1542/peds.2008-0382

Maughan, E. D., Cowell, J., Engelke, M. K., McCarthy, A. M., Bergren, M. D., Murphy, M. K., . . . Kintner, E. K. (2018). The vital role of school nurses in ensuring the health of our nation's youth. *Nurs. Outlook, 66*(1), 94-96. doi:https://doi.org/10.1016/j.outlook.2017.11.002

Meydanlıoğlu, A., & Gözüm, S. (2019). Türkiye'de Okul Sağlığını Geliştiren Uygulama ve Programlar. *Turkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics, 5*(1), 16-23.

National Association of School Nurses. (2016). The role of the 21st century school nurse. *NASN School Nurse, 32*(1), 56-58.

Öncel, S., Akcan, A., & Meydanlıoğlu, A. (2020). Sağlığın Geliştirilmesi ve Hastalıkların Önlenmsi. (Ed. Sebahat Gözüm), *Okul Dönemindeki Çocukların Sağlığının Geliştirilmesi* (p, 188-253). Ankara: Vize yayıncılık.

Özcan, C., Kılınç, S., & Gülmez, H. (2013). Türkiye'de okul sağlığı ve yasal durum. *Ank. Med. J., 13*(2), 71-81.

Öztürk, A. B., & Sönmez, B. (2016). Güneydoğu anadolu kırsalında yaşayan çocuklarda ağız ve diş sağlığı değerlendirilmesi: kesitsel saha çalışması sonuçları. *Konuralp Tıp Dergisi, 8*(3), 195-201.

Pekcan, H. (2006). Okul sağlığı. In Ç. Güler & L. Akın (Eds.), Halk sağlığı temel bilgiler (1st ed., pp. 454–469). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Basımevi.

Prieve, B. A., Schooling, T., Venediktov, R., & Franceschini, N. (2015). An evidence-based systematic review on the diagnostic accuracy of hearing screening instruments for preschool-and school-age children. *Am. J. Audiol, 24*(2), 250-267. doi:https://doi.org/10.1044/2015_AJA-14-0065

Punch, R. (2016). Employment and adults who are deaf or hard of hearing: Current status and experiences of barriers, accommodations, and stress in the workplace. *Am Ann Deaf, 161*(3), 384-397.

Sağlan, Y., & Bilge, U. (2018). Adolesan ve okul sağlığı. *Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics, 9*(6), 11-16.

Sağlık Bakanlığı. (2014). Çok sektörlü sağlık sorumluluğunu geliştirme programı 2013-2023. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 942.

Sağlık Bakanlığı. (2021a). Okul çağı çocuklarda işitme taraması programı. Retrieved from Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı website: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/okul-çağı-çocuklarda-işitme-taraması-programı.html. Erişim Tarihi: 23.12.2021.

Sağlık Bakanlığı. (2021b). Okulda sağlığın korunması ve geliştirilmesi programı. Retrieved from Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı website: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-sgp1/saglıgın-gelisitirlmesi/okulda-sağlığın-korunması-ve-geliştirilmesi-programı.html. Erişim Tarihi: 23.12.2021.

Samdal, O. (2017). School health promotion. In S. R. Quah (Ed.), International Encyclopedia of Public Health (Second Edition) (2nd ed., pp. 439–446). Oxford: Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00396-9.

Schaffer, M. A., Anderson, L. J., & Rising, S. (2016). Public health interventions for school nursing practice. *J Sch Nurs, 32*(3), 195-208. doi:10.1177/1059840515605361

Selekman, J., Shannon, R. A., & Yonkaitis, C. F. (2019). *School nursing: A comprehensive text. Philadelphia: F.A. Davis Co*: FA Davis.

Starfield, B., & Vivier, P. M. (1995). Population and selective (high-risk) approaches to prevention in well-child care. In M. R. Solloway & P. Budetti (Eds.), *Child Health Supervision: Analytical Studies on the Financing, Delivery, and Cost-Effectiveness of Preventive and Health Promotion Services for Infants, Children, and Adolescents* (1st ed.). Arlington, Va: National Center for Education in Maternal and Child Health.

Şahinöz, T., Şahinöz, S., & Kıvanç, A. (2017). Sağlığı geliştirmenin en kolay yolu: Okul sağlığı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6*(4), 303-312.

Tarı, S., & Kitiş, Y. (2016). Tip 1 diyabetli çocukların okulda diyabet yönetimiyle ilgili yaşadıkları güçlükler. *EGEHFD, 32*(2), 44-60.

Temel, A. B., Bahar, Z., Ergün, A., Kadıoğlu, H., Erol, S., & Öncel, S. (2020). Improving the health of school children (2nd ed.). Ankara: Vize Publisher.

Tomblin, J. B., Oleson, J., Ambrose, S. E., Walker, E. A., & Moeller, M. P. (2020). Early literacy predictors and second-grade outcomes in children who are

hard of hearing. *Child Dev, 91*(1), e179-e197. doi:https://doi.org/10.1111/cdev.13158

Totan, T. (2014). Okul psikolojik danışma ve rehberlik hizmetleri kapsamında sosyal ve duygusal öğrenmenin değerlendirilmesi. *EFED, 5*(1), 57-70.

Vinciullo, F. M., & Bradley, B. J. (2009). A correlational study of the relationship between a coordinated school health program and school achievement: a case for school health. *J Sch Nurs, 25*(6), 453-465. doi:https://doi.org/10.1177/1059840509351987

Vogt, B. A. (2001). Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors, and long-term sequelae. *Curr Ther Res, 62*(4), 283-297.

Wang, L. Y., Vernon-Smiley, M., Gapinski, M. A., Desisto, M., Maughan, E., & Sheetz, A. (2014). Cost-benefit study of school nursing services. *JAMA Pediatr, 168*(7), 642-648. doi:https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.5441

World Health Organization. (2020). Health promoting schools. Retrieved from World Health Organization, website: https://www.who.int/health-topics/health-promoting-schools#tab=tab_1. Erişim Tarihi: 22.12.2021.

World Health Organization. (2021). Deafness and hearing loss. Retrieved from World Health Organization website: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss. Erişim Tarihi: 23.12.2021.

Yıldız, E. (2020). Okul sağlığı hemşireliği. (Ed. Behice Erci), *Halk sağlığı hemşireliği* (p, 93-98). İstanbul: Anadolu Nobel Tıp Kitapevleri.

Zaba, J. N., Reynolds, W., Mozlin, R., Costich, J., Slavova, S., & Steele, G. T. (2007). Comparing the effectiveness of vision screenings as part of the school entrance physical examination to comprehensive vision examinations in children ages 3 to 6: an exploratory study. *Am. J. Optom., 78*(10), 514-522. doi:https://doi.org/10.1016/j.optm.2007.07.009

# Bölüm 26

## İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE GIDA GÜVENCESİ

*Yasin AKKEMİK*[1]
*Kemal Kaan TEKİNŞEN*[2]

1 Öğr. Gör., Selçuk Üniversitesi, Karapınar Aydoğanlar MYO, Gıda İşleme Bölümü, Konya. yasinakkemik@selcuk.edu.tr, https://orcid.org/0000-0002-9086-0324
2 Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi ABD, Konya. kktekinsen@selcuk.edu.tr, https://orcid.org/0000-0003-3287-3925

Gıda Güvencesi (Food Security-FS), gıdanın bulunabilmesinin ve insanların bu gıdalara erişebilme yeteneğinin bir ifadesidir ve dört temel üzerine inşa edilmiştir. Bunlar gıda mevcudiyeti, gıdaya ekonomik ve fiziksel erişim, gıda kullanımı ve gıda arzının istikrarıdır (Committee on World Food Security. 2012; Ericksen 2008) İlk Bin Yıllık Kalkınma Hedeflerinden biri olan "Aşırı yoksulluğu ve açlığı ortadan kaldırma" hedefinden de anlaşılacağı üzere gıda güvencesi kavramı, sürdürülebilir kalkınma tartışmalarının merkezinde yer almıştır (United Nations, 2015a). İkinci Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ise "sıfır açlık", "açlığı sona erdirmeyi, gıda güvencesini sağlamayı ve beslenmeyi iyileştirmeyi, sürdürülebilir tarımı teşvik etmeyi" amaçlamaktadır (United Nations 2015b). Bununla birlikte, son yıllarda gösterilen çabalara rağmen, gıda güvencesizliği birçok ülkede, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde çözülmesi gereken acil bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. 2019 Dünya Gıda Güvencesi ve Beslenme Durumu raporuna göre 2018 yılında özellikle Afrika, Latin Amerika ve Asya'da 820 milyondan fazla insanın aç olduğu bildirilmiştir (FAO et al. 2019). Bununla birlikte, orta düzeyde gıda güvencesizliğinden etkilenen ülkeler de dikkate alındığında, gelişmiş ülkelerin (örn., Kuzey Amerika ve Avrupa) nüfusunun %8'i de dahil olmak üzere, 2 milyardan fazla insanın iyi bir gıda güvencesi statüsüne sahip olmadığı tahmin edilmektedir (FAO et al. 2019).

Gıda güvencesizliği; başta iklim değişikliği (climate change) olmak üzere birçok olumsuz faktörün bir araya gelmesiyle birlikte, küresel gıda sisteminin yetersiz ve işlevsiz olduğunun da bir göstergesidir (El Bilali 2019; Capone, El Bilali, and Bottalico 2016). FAO'nun 2016 yılında yayımladığı raporda, iklim değişikliğinin tarım ve hayvancılığı olumsuz yönde etkileyeceği ve buna bağlı olarak gıdaya erişimin azalacağı, gıda güvencesizlik sorununun giderek derinleşeceği bildirilmiştir. İklim değişikliği, tarımsal üretimde kullanılan doğal kaynakları (örn., su, toprak) direkt olarak etkiler (Čadro et al. 2019; Šimunić et al. 2019). Bununla birlikte tarım ve gıda güvencesi üzerindeki etkilerinin ötesinde, insanlığın karşı karşıya olduğu en acil sorunlardan biridir (Intergovernmental Panel on Climate Change 2012; Steffen et al. 2015; United Nations 2015b) ve sürdürülebilir kalkınma konusunda devam eden tartışmaların merkezinde yer almaktadır. İkinci Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri "iklim eylemi", "iklim değişikliği ve etkileriyle mücadele etmek için acil eylemde bulunmayı" amaçlamaktadır (United Nations 2015b). Bu bağlamda, bu çalışma ile başta iklim değişikliğinin toprak, su ve mahsuller üzerine olan etkisi ile bu etkilerin gıda güvencesinin dört temeli üzerindeki etkileri ele alınarak, iklim değişikliği ve gıda güvencesi arasındaki çok yönlü ilişkilerin analizi amaçlanmıştır.

## İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN GIDA GÜVENCESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

İklim değişikliğini etkileyen pek çok etken olmasına rağmen, özellikle atmosferdeki sera gazı emisyonlarının artması, kötüleşen iklim koşullarının nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Atmosferde artan sera gazı konsantrasyonunun, dünyada daha fazla ısı tutunmasına ve böylece küresel ortalama sıcaklıklarda artışa neden olduğu bilinmektedir (Thomas and López 2015). İklim değişikliği ekosistem ve insan toplumları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir (Gould and Lewis 2009). Seller, kuraklık, tarımsal verimin düşmesi ve bunlara bağlı olarak hayvan yetiştiriciliğinin olumsuz yönde etkilenmesi iklim değişikliğinin etkileri içerisinde yer almaktadır. İklim değişikliğinin gıda güvencesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için, gıda üretiminde oldukça önemli yer tutan toprak, su ve mahsuller üzerine olan etkilerinin bilinmesi oldukça önemlidir (Lal 2013).

### *Toprak*

Toprak kaynakları sınırlıdır ve arazinin yanlış kullanımı, yanlış yönetim ve iklim değişikliği gibi nedenlerle bozulmaya açıktır (Lal 2013). İklim değişikliği artan atmosferik karbon dioksit konsantrasyonları ($CO_2 \geq 400$ ppm), artan hava sıcaklıkları ($\geq$2-4°C) ile birlikte kendini göstermektedir. Bu durum toprak özelliklerini, verimliliğini ve besin miktarı ile içeriğini önemli ölçüde etkilemektedir (Islam and Wong 2017). Bunun nedeni, atmosferik karbon (C) döngüsünün dinamik ve iklim değişikliğine duyarlı olmasıdır (Lal 2013). Bununla birlikte, artan atmosferik $CO_2$ konsantrasyonları topraktaki kayaların ve minerallerin hızlı bir şekilde ayrışmasına, sıcaklıkların artmasına, yoğun yağışlara, ısı dalgalarına ve uzun süreli kuraklık dönemlerine neden olmaktadır (Islam and Wong 2017).

Ayrışma, karbon dioksit konsantrasyonunu azaltma etkisine sahip olsa da (topraklardaki inorganik karbon-IC miktarını artırarak), topraklardaki biyotik ve abiyotik C döngüleri arasındaki dengenin bozulmasına neden olabilir (Islam and Wong 2017). Topraktaki karbondioksit konsantrasyonundaki değişiklikler, toprağın organik madde içeriğini ve toprak kalitesini etkileyerek toprağın bozulmasına neden olur. Toprak bozulması, tarım girdi ve çıktılarının verimliliğini azaltır. Ek olarak, toprak kalitesindeki bu düşüş, arazinin "kabuklaşma, sıkışma, hızlandırılmış erozyon ve tuzlanma" (Lal 2013) dahil olmak üzere bozulmaya karşı hassasiyetini artırabilir. İklim değişikliği sonucunda toprakta meydana gelen bu değişiklikler toprak özelliklerinde, yüzey suyu ve yeraltı suyu kalitesinde, gıda güvencesinde, su kaynaklarında, insan sağlığında, enerjide, tarımda, ormanlarda ve ekosistemlerde önemli/dramatik değişikliklere neden olabilir (Islam and Wong 2017).

Ayrıca yapılan araştırmalar, iklim değişikliğinin kuraklık, sel ve sıcak hava dalgaları gibi iklimle ilgili felaketlerin olasılığını artırdığı için insanlık ve tarımsal ekosistemler ve dolayısıyla gıda güvencesini olumsuz etkilediğini göstermektedir (Islam 2013). Bu durum toprağın kurumaıslanma döngüsünü etkiler ve toprağın su içeriği ile oksijen kısmi basıncı değişerek topraktaki mikrobiyal nitrojen (N) döngü hızını doğrudan etkiler (Gschwendtner et al. 2014). Bu değişiklikler neticesinde nitrat oluşumuna neden olan nitrifikasyon olasılığı artar ve toprak tipine bağlı olarak, nitratlar yeraltı sularına karışabilir. Böylece topraktaki kullanılabilir N miktarı önemli ölçüde azalabilir (Gschwendtner et al. 2014). Yoksullaşan toprak, mahsulün kalitesi ve miktarında bir azalmaya neden olduğu için gıda güvencesini direkt olarak etkiler. Böylece dünya nüfusu için gıda mevcudiyeti/varlığı azalmış olur. Toprak N içeriğinde meydana gelen değişiklikler, bitkilerin topraktan almış olduğu besin içeriği sayı ve miktarını etkileme potansiyeline sahiptir. Bu durum mahsüllerde, eser elementlerin düşük konsantrasyonlarda bulunması ile sonuçlanabilir (St. Clair and Lynch 2010). Böylece yetersiz ve dengesiz beslenen toplumlarda eser besin öğesi eksikliklerinden ileri gelen hastalıkların görülmesi kaçınılmaz olabilir.

Araştırmalar, belirli bir eşiğin aşılması durumunda, toprağa verilen hasarın geri döndürülemez/yenilenemez olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, zarar görmüş toprak, yalnızca gıda üretimini değil, aynı zamanda sera gazlarının emisyonunu ve suyun kalitesini/miktarını da etkilediğinden, toplum için fosil yakıtların tükenmesinden daha yakın ve acil bir sorun olarak değerlendirilmelidir (Shaid and Ahmed 2014). Kara, su ve atmosfer koşulları birbirine entegredir. Bu nedenle toprak, gıda güvencesinin sağlanmasında hayati bir öneme sahiptir. Sonuç olarak, iklim değişikliği toprakta bulunan C konsantrasyonunu ve besin maddelerini de etkileyerek mahsul üretimini (kalite ve miktar), su kaynaklarını ve dolayısıyla gıda güvencesini olumsuz yönde etkilemektedir.

***Su***

Toprak kaynaklarına benzer şekilde su kaynakları da kıttır ve kirliliğe, kontaminasyona, ötrofikasyona ve iklimdeki değişikliklere karşı hassastır (Lal 2013). 2014 yılında Birleşmiş Milletler Ekonomik ve Sosyal İşler Departmanı (UNDESA) tarafından yayımlanan rapora göre, mevcut iklim değişikliği sonucunda 2030 yılına kadar dünya nüfusunun neredeyse yarısının yüksek su sıkıntısı ile karşı karşıya kalacağı bildirilmiştir (UNDESA). Değişen yağış rejimi, hidrolojik sistemleri etkileyerek su kalitesinin ve miktarının etkilenmesine neden olur (Lal 2013). Su mevcudiyeti/varlığı, dünyanın bazı bölgelerinde sıcaklık ve yağışta azalma veya dalgalanmalara neden olma potansiyeline sahip olan iklim değişikliği tarafından tehdit edilmektedir (Kang, Khan, and Ma

2009). Yağış ve sıcaklıktaki dalgalanmalar, özellikle pirinç gibi yüksek sıcaklık ve yağış koşulları gerektiren mahsuller için potansiyel bozulma etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Daha önce bahsedildiği gibi, iklim değişikliği toprağın kurumaıslanma döngülerini etkiler ve böylece topraktaki N içeriğini değiştirir. Topraktan gelen nitratlar yeraltı sularına karışır ve suyun besin konsantrasyonunu değiştirerek su kaynaklarını etkiler. Sularda artan N konsantrasyonu ötrofikasyona neden olabilir. Ötrofikasyon ise sularda besinlerin aşırı artması neticesinde yüzen bitki topluluklarında ve planktonlarda artışa yol açar (Feuchtmayr et al. 2009). Bu artış, su altındaki bitki topluluklarının fotosentez yapması için gereken güneş ışığının yüzeyde yüzen bitkiler tarafından bloke edilmesi ve emilmesine neden olur. Su yüzeyinde bulunan bu oluşumlar yaşamlarını devam ettirebilmek için su içerisinde bulunan bitkiler ve diğer canlılar ile rekabet ederek, onların gelişimini etkileyebilir.

Su altındaki bitki topluluklarının fotosentez yapamaması, solunum yapamaması ve gerekli besin maddelerini absorbe edememesi, sonunda bu bitkilerin ölümü gerçekleşir. Su altındaki bitki topluluklarının ölümleri sonucunda, bitkiler artık oksijeni alamadığından ve solunum süreci yoluyla karbondioksite dönüştüremediğinden, sulardaki oksijen içeriğinde artışa dolayısıyla suyun kimyasal bileşiminde değişikliğe neden olacaktır. Bu da sudaki biyo çeşitliliğin bozulması ile sonuçlanır. Bu bitkilere besin olarak bağımlı olan deniz canlıları da besin zincirindeki değişikliklerden etkilenir. Böylece alternatif gıda biçimlerine geçemeyen hayvanlar, beslenme alımındaki değişiklikler nedeniyle ya ölür ya da beslenme yetersizlikleri yaşar.

Bununla birlikte, atmosferdeki yüksek sera gazı konsantrasyonu ve kimyasal atıkların sulara sorumsuzca atılması da okyanus, deniz ve sularda asitlenme ve hipoksiye neden olarak su konsantrasyonunun değişmesine ve birçok alanda balıkçılık ile su ürünleri yetiştiriciliğinin etkilenerek verimin azalmasına yol açmıştır (Porter et al. 2014). Yükselen küresel sıcaklık aynı zamanda sularda sıcaklığın da artmasına neden olmuş ve iklime uyum sağlayamayan veya daha soğuk sulara göç edemeyen deniz canlılarının hayatını tehlikeye atmıştır. Çalışmalar, su sıcaklığındaki 1 °C'lik küçük bir artışın bile balık ölümlerini, üremeyi, coğrafi dağılımları ve hasatları büyük ölçüde etkileyebileceğini göstermiştir (Mahapatra 2015).

Ayrıca sularda ki artan sıcaklıkların ringa balığı ve mezgit balığı gibi balıkların daha küçük vücut yapılı olmalarına neden olduğu bildirilmiştir (Baudron et al. 2014). Bunun nedeni, daha sıcak su koşullarının su altında anabolik oksijen talebini arttırdığı ve aynı zamanda hayatta kalmak için

gerekli olan oksijen çözünürlüğünü azaltmış olması olarak açıklanmıştır (Baudron et al. 2014). Bu nedenle, su altındaki oksijen konsantrasyonundaki değişime uyum sağlamak için balık türleri, oksijen taleplerini ve alımlarını dengelemek amacıyla daha büyük bir yüzey alanı/hacim oranına sahip olacak şekilde daha küçük vücut yapılarına evrimleşmişlerdir (Baudron et al. 2014). Balıklardaki bu biyolojik değişiklik, sadece canlı başına üreme oranlarında bir düşüş, yırtıcılara ve değişen ekosistemlere karşı direncin azalmasına değil, aynı zamanda gıda güvencesini de tehdit ettiği için endişe verici boyutlardadır (Baudron et al. 2014). Canlı başına düşen üreme oranlarının azalması, balık türü popülasyonunun önemli ölçüde azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, daha sıcak su koşulları gıda güvencesini tehdit eder. Çünkü bu sıcak koşullar gıda mevcudiyetinin ve istikrarın azalmasına neden olur. Bununla birlikte, artan küresel sıcaklıklar suların kurumasına neden olarak çölleşmenin yaygınlaşmasına da neden olmaktadır. Çölleşme, arazinin sertleşmesine, mahsul üretimi ve/veya hayvancılık için uygun olmamasına neden olarak ekilebilir arazilerin kaybına yol açmaktadır.

İklim değişikliği su üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çünkü sadece suların fiziksel koşulları (örn., sıcaklık ve arazi koşulları) ve kimyasal ortamı (örn., asitlik ve oksijen içeriği) değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda su yaşamında azalma, su canlı türlerinin dağılımı ve bolluğundaki değişimler ile biyolojik çevreyi de etkiler (Cheung et al. 2015). Bu etkiler tarımsal üretimin azalmasına neden olur. Ayrıca artan dünya nüfusu, gıda arz talepleri ve kötüleşen iklim koşulları ile birleştiğinde, gıda güvencesi üzerinde olumsuz etkileri giderek artmaktadır.

***Mahsuller***

İklim değişikliği, iklimle ilgili afetlerin (örn., sel ve kuraklık) sıklığını da arttırmıştır. Oluşan sel ve kuraklıkların mahsul üretimi ve gıda güvencesi üzerinde doğrudan olumsuz etkileri vardır. Küresel sıcaklık artışı, buzulların erimesi sonucu artan deniz seviyeleri nedeniyle sellere neden olmuştur (Kibria 2014). Deniz seviyesindeki yükselme (Sea-level rise-SLR) taşkınlar ve seller meydana getirerek toprağa, yeraltı sularına ve tatlı sulara tuzlu suyun geçişine neden olur, gıda güvencesini ve gıda üretimini etkiler (Kibria 2014). Ayrıca SLR sonucunda mahsullerin, toprağın havalanmasını önleyen sel sularının altında kalmasına ve bozulmasına neden olur. Tuzlu su girişi, arazi bozulmasına neden olan tuzlanma ve su birikmesine neden olarak araziyi mahsul yetiştirmek için elverişsiz hale getirir. Bangladeş'te 1,5 m'lik bir SLR'nin ülke arazisinin yaklaşık %16'sını sular altında bırakabileceği ve pirinç üretimi için uygunsuz bir yapının oluşacağı bildirilmiştir (Kibria 2014). İklim değişikliğinden ileri gelen kuraklık, tarımsal üretim için ihtiyaç duyulan suyun kıtlığına ve sonuç olarak ekinlerin bozulmasına/ölmesine neden

olur. İklim değişikliği ile mahsul verimi arasındaki önemli ilişki, 2003 yılında Avrupa'daki şiddetli sıcaklıklar nedeniyle İtalya ve Fransa'daki mısır veriminin sırasıyla %36 ve %30 düşmesi ile açıkça ortaya konmuştur (Farmar-Bowers 2013). Kuraklık, bitkilerin kullanabileceği su kapasitesinde düşüşe yol açarak araziyi mahsul üretimi için uygun hale getirmediğinden toprak kalitesini de olumsuz etkilemektedir.

Ek olarak, iklim değişikliğinin neden olduğu küresel sıcaklıklardaki artış, yabani otların artmasına ve bunun sonucunda da fazla miktarda pestisit kullanımına neden olmaktadır (Keating 2013). Artan sıcaklıklar ile mahsuller, haşerelerin daha yoğun saldırıları ile karşı karşıya kalarak, mahsulleri hastalıklara karşı daha hassas hale getirmektedir (Santra, Mallick, and Samal 2014)]. Bunun nedeni, artan sıcaklıkların, mahsul kalitesi ve miktarını etkilediği için mahsul gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olan ve hastalığa neden olan organizmalar/zararlılar için daha optimal koşullar oluşturmasıdır (Santra et al. 2014). Hindistan Tarımsal Araştırma Enstitüsü'nden araştırmacılar tarafından buğday gelişme dönemi boyunca sıcaklıktaki her 1 °C'lik artışla üretimde 4-5 milyon tonluk bir kayıp olabileceği bildirilmiştir (Mahapatra 2015). Artan sıcaklıklar ve mahsul üretimine zarar veren koşullar, mahsullerin kalitesini ve miktarını etkilediğinden, iklim değişikliği gıda güvencesini etkilemektedir.

İklim değişikliğinin mahsul üretimi üzerine olan bir diğer etkisi de, artan $CO_2$ seviyelerine bağlı gelişen atmosferdeki sera gazı etkisidir. Günümüzde atmosferdeki $CO_2$ konsantrasyonu yaklaşık 385 ppm iken 2100 yılına kadar bu seviyenin yaklaşık 500-1000 ppm seviyelerine yükseleceği tahmin edilmektedir (Taub 2010) Bazı araştırmacılar yüksek atmosferik $CO_2$ seviyelerinin bitkinin fizyolojisi, büyümesi ve kimyası için faydalı olduğunu, diğer tüm koşulların sabit kalması şartıyla, $CO_2$'deki iki kat artışın kuru madde üretiminde %10-15'lik bir artışa yol açacağını bildirmişlerdir (Santra et al. 2014). Bunun nedeni artan $CO_2$'in fotosentez hızını arttırması ve böylece daha fazla ürün üretimine (örn., su, glikoz ve oksijen) izin vermesidir. Bununla birlikte, daha önce belirtildiği gibi, artan $CO_2$ seviyelerinin faydalarının, ancak iklim değişikliğinin herhangi bir etkisinden, yani artan küresel sıcaklıktan ve toprak azot içeriğindeki değişikliklerden bağımsız olmaları durumunda mümkün olduğunu bilgisi önemlidir. Bu konuda Stanford Üniversitesi'nde yapılan araştırmalar, iklim değişikliğinin diğer olumsuz etkilerinin de dikkate alındığı durumlarda, yüksek konsantrasyonlarda $CO_2$ varlığının bitki gelişiminde gerilemeye ve besin maddelerinde azalmaya yol açacağı bildirilmiştir (Shwartz 2012).

Artan atmosferik $CO_2$ ile birlikte topraktaki azot değişiklikleri, bitkilerde bulunan azot miktarlarında değişmelere neden olarak bitkilerin protein konsantrasyonlarını etkilemektedir. Ayrıca yüksek $CO_2$ seviyeleri, yapısal olmayan karbonhidratların oluşumuna yol açan yüksek seviyelerde

fotosentetik aktiviteyi teşvik ederek, mahsullerin diğer besinleri ve mineralleri alması için yüzey alanı eksikliği oluşturmaktadır. Bu da kalsiyum, magnezyum, nitrojen ve fosfor gibi diğer minerallerin ve besinlerin alımını engelleyerek bitki besin içeriğinin değişmesine neden olmaktadır.

Bununla birlikte, artan küresel sıcaklıklar, mahsullerde ısı hasarına ve fizyolojik bozukluklara neden olarak üretilen mahsulün kalitesini ve miktarını da etkilemektedir (Santra et al. 2014). İklim değişikliği, topraklardaki artan nitrojen konsantrasyonları ve yükselen küresel sıcaklıklarda görüldüğü gibi, $CO_2$ seviyelerini etkiler. Artan $CO_2$ seviyelerinin etkilerinin mahsul üretimine zarar verdiği açıktır. Ancak iklim değişikliğinin bitkisel üretim üzerindeki etkilerinin iki yüzü vardır. Birincisi, iklim değişikliği ekinlerin büyüme periyodunu azaltarak daha fazla üretim döngüsü oluşturup üretim çıktısını artırabilir (Kang et al. 2009). Ayrıca iklim değişikliği ürün rotasyon süresini azaltabilir ve bir yılda daha fazla ürün üretilmesini sağlayabilir. İkincisi ise her ne kadar mahsul rotasyonu sürelerinin kısalması ile artan çıktı olsa da, çıktıdaki artışın daha fazla talep gören mahsullerden olmayabileceğidir. Bunun nedeni, çoğu Asya ülkesinde temel gıda kaynağı olan pirinç başta olmak üzere bazı mahsullerin özel yetiştirme koşullarına ihtiyaç duymasıdır.

## TOPRAK, SU VE MAHSULLER ÜZERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER GIDA GÜVENCESİNİ NASIL ETKİLER?

Toprağın, suyun ve mahsulün gıda güvencesi üzerine olan etkilerini; gıda mevcudiyeti, gıdaya ekonomik ve fiziksel erişim, gıda kullanımı ve gıda arzının istikrarı başlıkları altında incelenmesi gerekmektedir. Gıda mevcudiyeti; tüketime hazır gıdanın fiziksel mevcudiyeti anlamına gelir. Gıdaya ekonomik ve fiziksel erişim; gıda elde etme becerisine/kaynaklarına sahip olmayı ifade eder. Gıda kullanımı; gıdanın uygun besin içeriğine ve vücudun onu etkili bir şekilde kullanma kabiliyetine sahip olması anlamına gelir. Gıda arzının istikrarı ise bireyler için her zaman yeterli gıdanın bulunmasını sağlama becerisini ifade eder (Burke and Lobell 2010).

### *Gıda Mevcudiyeti*

Toprak besin içeriğinden yoksunsa veya mahsullerin gelişimini destekleyemiyorsa, mahsul arzı ve dolayısıyla mevcudiyeti yetersiz olmaktadır. Aynı şekilde, yüksek asidik konsantrasyonu nedeniyle su kirliliği meydana gelirse, suyun asitliği mahsulleri olumsuz etkileyerek kayıplara neden olmaktadır. Ayrıca, kuraklık gibi doğal afetlerin artması ile mahsulde gelişim geriliği ve bozulma ve/veya mahsul üretiminin gecikmesine gibi durumlar nedeniyle gıda güvencesi olumsuz

etkilenmektedir. Bununla birlikte taşkın ve seller mahsullerin yok olmasına ve/veya arazinin tarım elverişliliğinin kaybolmasına neden olmaktadır. Mahsuller, sıcaklık ve yağıştaki değişikliklere karşı hassastır ve küresel ortalama sıcaklıklarda 2 °C'lik bir artış, tarımsal uygulamaları ve mahsul üretim dönemlerini istikrarsızlaştırır (Kang et al. 2009). Ek olarak, iklim dalgalanmalarına yol açan iklim değişikliğinin yerel çeşitliliğin kaybına yol açma ve hem şimdiki hem de gelecekteki nesiller için daha az kaynak çeşitliliğine neden olma potansiyeline sahip olmasından dolayı gıda mevcudiyeti üzerine olan tehdit daha da artmaktadır (Úbeda et al. 2013).

Daha önce de belirtildiği gibi, iklim değişikliği sonucu oluşan, sularda sıcaklık artışları bazı deniz canlılarının coğrafi dağılımını değiştirme potansiyeline (daha soğuk sulara göç etme) sahiptir. Bu göç, göçü alan bölgelerde balıkçılık faaliyetlerini artırabilir ve böylece gıdayı ve yanı sıra istihdam olanaklarını da artırabilir. Bazı araştırmacılar bu durumun bölgelerdeki gıda mevcudiyetini ve gıdaya fiziksel erişimi artıracağı için bu göçü olumlu bulsalar da, bu balıkların menşei oldukları orijinal habitatlar büyük ölçüde etkilenecektir. Göç veren bölgelerdeki balıkçılık faaliyetleri, balık popülasyonundaki önemli düşüş nedeniyle etkilenecek ve gıda mevcudiyetinde, istihdamda azalmaya ve arzdaki düşüş nedeniyle fiyatlarda artışa neden olacaktır. Bu da gıda güvencesini etkileyerek gıda erişimini ve bulunabilirliğini azaltacaktır.

***Gıdaya Ekonomik ve Fiziksel Erişim***

İklimle ilgili afetler (örn.; sel, kuraklık) nedeniyle mahsuller yetersiz olduğunda, insanların gelirlerinde büyük bir kayıp meydana gelecektir. Bu afetler neticesinde, 2003-2013 yılları arasında, gelişmekte olan ülkelerde 1,9 milyardan fazla insan etkilemiş ve yaklaşık yarım trilyon ABD doları kayıp meydana gelmiştir (Islam and Wong 2017). FAO'ya göre bu felaketlerin toplam ekonomik etkisinin yaklaşık yüzde 22'sinin tarım sektöründe gerçekleştiği ve bunun da gıda güvencesini büyük ölçüde etkilediği bildirilmiştir (FAO 2015). İklim değişikliğinin etkilerinin eşit olmadığı açıktır. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler, gelişmiş ülkelere kıyasla iklim değişikliği ve mahsul yetersizliğinden daha fazla etkilenmektedirler. Özellikle az gelişmiş ülkelerdeki mevcut ekonomik sıkıntılar nedeniyle, bu tarz krizler meydana geldiğinde, vatandaşları için yeterli gıdayı stoklama ve ihraç etme kabiliyetlerini sınırlandırmaktadır.

Ayrıca, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çiftçilerin büyük bir kısmı için bir hasattan elde edeceği gelir diğer üretim dönemini de etkilemektedir. Bu nedenle bir hasatın başarısız olması, tüm birikimlerini kaybetmelerine neden olmaktadır. Ekonomilerindeki bu dar boğaz gıda temini noktasında satın alma güçlerini de etkilemektedir. Özellikle

çiftçilere yönelik devlet desteklerinin az gelişmiş ülkelerde olmaması ya da az olması bu durumu tetiklemektedir. Gelişmiş ülkelerdeki ekonomik refah ve destekler, yukarıda belirtilen olumsuzlukların önüne geçebilmektedir. Artan iklim değişikliğiyle birlikte Filipinler'deki pirinç üretiminin 2100 yılına kadar %75 oranında düşebileceği tahmin edilmektedir (Singh 2014). Bu düşüş, birçok Filipinlinin pirinç kıtlığı ve gıdaya ekonomik erişimin olmaması nedeniyle az pirinçle veya hiç pirinçle yetinmek zorunda kalmasına neden olabilir. Bununla birlikte, devletlerin mahsul üretiminde bu tür önemli kayıpların önlenmesine yardımcı olmak amacıyla, tarımsal faaliyetlerde iklim uyum programlarına uyarak teknolojinin daha fazla kullanılması gibi müdahale ve desteklerde bulunması ile bu sorunlar azaltılabilir (Singh 2014).

Mahsul üretiminde meydana gelen bozukluklar, birbirleri ile ilişkili olan hayvancık ve ticaret sektörlerini de oldukça olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum, gıdalarda yüksek fiyat artışlarına neden olarak gıda güvencesizliği sorununu daha da derinleştirmektedir. Bununla birlikte iklimle ilgili afetler altyapı hasarlarına neden olarak insanların gıdaya fiziksel erişiminin sınırlı olduğu ve/veya hiç olmadığı alanları oluşturmaktadır. Ayrıca doğal afetler gıdaların üreticilerden tüketicilere taşınmasını engelleyen koşullar da meydana getirmektedir. Gıda ihracatının nihai hedeflerine ulaşamaması, gıda kıtlığına ve dolayısıyla gıda güvencesizliğine yol açmaktadır.

***Gıda Kullanımı***

İklim değişikliği nedeniyle toprak besin içeriğinin değişmesi üretilen mahsullerin besin değerini de değiştirmektedir. Ana diyeti, yoksul toprak koşullarında üretilen mahsullerden oluşan bireyler, tükettikleri besinlerdeki besin içeriğinin azalması nedeniyle yetersiz beslenme ve besin eksikliklerine karşı hassastır. Bu nedenle, iklim değişikliği gıda üretim faktörlerinde, yani toprakta ve suda, gıda besin değerini azaltan değişikliklere neden olursa, gıdanın besin değeri azalır ve tüketici tarafından ihtiyaç duyulan öğeler tam olarak alınamaz. Ayrıca gıdanın besin içeriği, vücudun sağlıklı bir yaşam adına, diyet ihtiyaçlarını karşılamak ve etkili bir şekilde kullanmak için yetersiz olduğundan, gıda kullanımı olumsuz etkilenir (Gschwendtner et al. 2014; St.Clair and Lynch 2010).

Mahsul yetiştirmek için kontamine su kullanımı tüketicilerin toksik ürünler tüketmesine neden olmaktadır. Ayrıca sel gibi iklim kaynaklı afetler de zararlı maddelerin su kaynaklarını kontamine etmesine neden olarak hidrasyon ve tarımsal amaçlı kullanılan su kaynaklarını kirletmektedir. Sel, aynı zamanda, bireylerin sağlığını ve gıdaların tüketimini etkileyen vektör kaynaklı (örn.; sıtma ve dang humması) ve su

kaynaklı (kolera) hastalıkların insidansını da arttırmaktadır (Islam and Wong 2017).

İklimle ilgili felaketler meydana geldiğinde, insanlar gıda mevcudiyetindeki kıtlık nedeniyle besin açısından zengin gıdaları seçme yerine, kalorisi zengin fakat besin değeri düşük gıdalara öncelik vermek durumunda kalmaktadırlar. Bu durum diyet kalitesinde düşüşe yol açarak sağlık sorunlarının artmasına, iş gücünün azalmasına ve dolayısıyla ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Porter et al. 2014). Tüm bu nedenler ile gıda güvencesi tehdit altındadır.

***Gıda Arzında İstikrar***

İklim değişikliği, değişen antropojenik koşullar, kuraklık-sel döngüleri ve dünya ısısının artışı nedeniyle besi hayvancılığı ve mahsul üretimi etkilenmektedir. Böylece gıda arzında istikrarsızlıklar meydana gelmektedir. Bazı devletler ve çiftçiler, iklim değişikliğinin gıda arzı üzerindeki etkilerini azaltma umuduyla teknolojik ilerlemelere ve gelişmelere önem vermiş ve bunları uygulamaya koymuşlardır. Bununla birlikte, iklim değişikliğinin etkilerini azaltmak için kullanılan teknolojik gelişmelerin gıda güvencesi ve iklim değişikliği sorununu daha da derinleştirme olasılığı da bulunmaktadır.

İklim değişikliği karmaşık bir süreçtir ve etkilerinin tamamı günümüzde dahi tam olarak çözülememiştir. Gıda üretim sistemlerinde ön plana çıkan teknolojik gelişmelerin gerçekten de iklim değişikliği etkilerini azaltıp azaltmayacağı zamanla anlaşılacak bir durumdur. Bu gelişmelerin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma ve zamana ihtiyaç vardır.

Gıda arzının istikrarı sadece iklim değişikliğinden değil aynı zamanda gıda dağıtımı ve ulaşım gibi diğer faktörlerden de etkilenmektedir. İklim değişikliğinin etkisi ile artan afetlerin sıklığı ve yoğunluğu neticesinde (örn.; uçakların havalanamaması, gemilerin yol alamaması) gıda ticaretinin engellendiği ve gıda arzının istikrarının etkilediği sıklıkla bildirilmiştir.

Gıda arzındaki istikrarsızlık, çoğunlukla stoklama uygulamayan az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hissedilmektedir. Bu ülkeler, genellikle, doğal afetlerin etkilerine dayanabilecek altyapılardan, finansal kaynaklardan ve gıdaların uzun süre saklanmasına izin veren depolama koşullarından yoksundurlar. Bununla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler, suların asitlenmesi ve toprağın tuzlanması gibi krizleri hafifletmeye, vatandaşları için sürekli gıda üretimi ve tedarikini sağlamaya yardımcı olacak parasal fonlardan ve teknolojik gelişmelerden de yoksundur.

Bu nedenle, gıda güvencesinin bileşenlerine (gıda mevcudiyeti, ekonomik ve fiziksel erişim, gıda kullanımı ve istikrarı) dayanarak, iklim değişikliğinin gıda güvencesi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı bir etkisi olduğu açıktır. İnsanların aktif ve sağlıklı bir yaşam için beslenme ihtiyaçlarını ve gıda tercihlerini karşılamak için besleyici gıdalara ulaşamaması, gıda güvencesinin tanımına aykırıdır.

İklim değişikliğinin gıda üretimi üzerindeki etkilerini inceleme adına yapılan çok sayıda araştırma, birçok devletin veya çiftçinin, iklim değişikliğinin verim üzerindeki etkilerini azaltmak için çeşitli uyum yöntemlerini tarımsal uygulamalarına dahil etmesine yol açmıştır. Atmosfere salınan metan gazının yaklaşık %10'undan pirinç üreticiliği sorumlu olmasına rağmen, birçok araştırmacı, gıda üretim sistemleri ile iklim değişikliği arasında bir bağlantı olmadığını ileri sürmektedir (Singh 2014). .

Gıda güvencesinin bileşenleri yerine gıda üretim sistemleri üzerinde durmak ve bu konuda çalışmaları arttırmak oldukça önem arz etmektedir. Çünkü gıda üretim sistemleri olmadan, tüm insanların her zaman yeterli, güvenli ve besleyici gıdaya fiziksel, sosyal ve ekonomik erişimini sağlayacak gıda üretimi olmayacağından gıda güvencesi kavramında bahsetmek mümkün olmamaktadır (FAO 2001).

## SONUÇ

Gıda güvencesi, gıda üretimi ve iklim değişikliği birbiriyle bağlantılı ve iç içedir. Bir faktördeki değişikliklerin diğer faktörler üzerinde olumsuz etkileri olacaktır. Örneğin, gıda üretiminde artışa yol açacak üretim sistemlerinin desteklenmesi için ormanların yok edilerek tarım arazilerinin oluşturulması gibi faktörlerin, iklim değişikliğinin daha da kötüleşmesine yol açılacağı gayet açıktır. Ayrıca kullanılan enerji (fosil yakıtların yakılması) ve üretim süreçlerinde açığa çıkan kirleticiler de iklim değişikliği sorununu daha da derinleşmesine neden olmaktadır. Üç sistem karmaşık bir şekilde birbirine bağlıdır ve bu nedenle herhangi bir sistemdeki değişiklikler diğer iki sistem üzerinde domino etkisi oluşturacaktır.

Yapılması gereken ilk şey, sistemlerin birinde önemli değişiklikleri başlatmaktır. Muhtemelen tüm sistemleri aynı anda değiştirmemek en iyisi olacaktır. Çünkü böyle bir değişiklik her sistemdeki sorunları daha da kötüleştirerek derinleşmesine ve dolayısıyla dünyanın kaosa sürüklenmesine neden olacaktır. Küresel karbon ayak izini artıran ve iklim değişikliğini şiddetlendiren gıda üretim sistemlerinin etkileri sorununu çözmek, diğer iki sistemden daha kolay olabilir. Bunun nedeni, gıda üretim sistemlerinin insanlar tarafından yönetilmesi ve kontrol edilmesidir. Daha çevre dostu üretim süreçlerini benimsemek için üretim

sistemlerini değiştirmek, sadece ekonomik çıkarları değil aynı zamanda siyasi çıkarları da içeren iklim değişikliğinin gıda güvencesi üzerindeki etkilerini ele almaktan daha kolaydır.

2050 yılına kadar dünya nüfusunun 10 milyar olacağı tahmin edilmektedir. O nedenle mevcut ve gelecekte açığa çıkacak olan gıda üretim sistemlerinin çevre dostu sistemler olmaları hayati önem taşımaktadır. Gıda üretim sistemlerindeki böyle bir yaklaşım, geometrik nüfus artışı karşısında aritmetik büyüme gösteren gıda üretiminin, gıda güvencesizliğine yol açmasının önüne geçebilir. Çevre dostu gıda üretim sistemlerinin daha geniş çapta benimsenmesi, mevcut ve gelecek nesiller için sürdürülebilir kalkınma ve ilerlemeye, ayrıca hem gıda güvencesi hem de iklim değişikliğinin daha iyi yönetimini sağlama şansını artıracaktır. İklim değişikliğinin etkilerinin azaltılması ile doğal afetler, mahsulün bozulması, su yaşamının düzenlenmesi, çiftlik hayvanlarının ölüm olasılığını azaltılması vb. sorunlar azaltılabilir. Böylece gıda güvencesi sorunu iyileştirilerek ortadan kaldırılabilir.

## KAYNAKÇA

Baudron, Alan R., Coby L. Needle, Adriaan D. Rijnsdorp, and C. Tara Marshall. 2014. "Warming Temperatures and Smaller Body Sizes: Synchronous Changes in Growth of North Sea Fishes." *Global Change Biology* 20(4):1023–31.

El Bilali, Hamid. 2019. "Research on Agro-Food Sustainability Transitions: Where Are Food Security and Nutrition?" *Food Security* 11(3):559–77.

Burke, M., and D. Lobell. 2010. "Climate Effects on Food Security: An Overview." Pp. 13–30 in *Climate Change and Food Security: Adopting Agriculture to a Warmer World*, edited by D. Lobell and M. Burke. Rotterdam, The Netherlands.: Springer.

Čadro, Sabrija, Mirza Uzunović, Salwa Cherni-čadro, and Jasminka Žurovec. 2019. "Changes in the Water Balance of Bosnia and Herzegovina as a Result of Climate Change." *Agriculture and Forestry* 65(3):19–33.

Capone, Roberto, Hamid El Bilali, and Francesco Bottalico. 2016. "Relations Between Food and Nutrition Security, Diets and Food Systems." *Agriculture and Forestry* 62(1):49–58.

Cheung, William W. L., Richard D. Brodeur, Thomas A. Okey, and Daniel Pauly. 2015. "Projecting Future Changes in Distributions of Pelagic Fish Species of Northeast Pacific Shelf Seas." *Progress in Oceanography* 130:19–31.

Committee on World Food Security. 2012. *Coming to Terms with Terminology: Food Security, Nutrition Security, Food Security and Nutrition, Food and Nutrition Security.* Rome.

Ericksen, Polly J. 2008. "Conceptualizing Food Systems for Global Environmental Change Research." *Global Environmental Change*.

FAO. 2001. "The State of Food Insecurity in the World 2001." Retrieved December 11, 2021 (https://www.fao.org/3/y1500e/y1500e00.htm).

FAO. 2015. *The Impact of Natural Hazards and Disasters on Agriculture and Food Security and Nutrition a Call for Action to Build Resilient Livelihoods*.

FAO, IFAD, UNICEF, WFP, and WHO. 2019. *The State of Food Security and Nutrition in the World 2019 - Safeguarding against Economic Slowdowns and Downturns.* Rome.

Farmar-Bowers, Q. 2013. "Framing the Research Needs for Food Security in Australia." Pp. 219–34 in *Food Security in Australia: Challenges and Prospects for the Future.*, edited by Q. Farmar-Bowers, V. Higgins, and J. Millar. New York, NY, USA: Springer.

Feuchtmayr, Heidrun, Rebecca Moran, Keith Hatton, Les Connor, Tom Heyes, Brian Moss, Ian Harvey, and David Atkinson. 2009. "Global Warming and

Eutrophication: Effects on Water Chemistry and Autotrophic Communities in Experimental Hypertrophic Shallow Lake Mesocosms." *Journal of Applied Ecology* 46(3):713–23.

Gould, Kenneth Alan., and Tammy L. Lewis. 2009. *Twenty Lessons in Environmental Sociology*. Oxford University Press.

Gschwendtner, Silvia, Javier Tejedor, Carolin Bimueller, Michael Dannenmann, Ingrid Kögel Knabner, and Michael Schloter. 2014. "Climate Change Induces Shifts in Abundance and Activity Pattern of Bacteria and Archaea Catalyzing Major Transformation Steps in Nitrogen Turnover in a Soil from a Mid-European Beech Forest." *PLoS ONE* 9(12).

Intergovernmental Panel on Climate Change. 2012. *Sustainable Development and Mitigation. In Climate Change 2007.* Cambridge.

Islam, Md Saidul. 2013. *Development, Power, and the Environment: Neoliberal Paradox in the Age of Vulnerability*. Taylor and Francis.

Islam, Md Saidul, and Andrea Ting Wong. 2017. "Climate Change and Food In/Security: A Critical Nexus." *Environments 2017, Vol. 4, Page 38* 4(2):38.

Kang, Yinhong, Shahbaz Khan, and Xiaoyi Ma. 2009. "Climate Change Impacts on Crop Yield, Crop Water Productivity and Food Security – A Review." *Progress in Natural Science* 19(12):1665–74.

Keating, A. 2013. "Food Security in Australia: The Logistics of Vulnerability." Pp. 21–34 in *Food Security in Australia: Challenges and Prospects for the Future.*, edited by Q. Farmar-Bowers, V. Higgins, and J. Millar. New York, NY, USA,: Springer.

Kibria, Golam. 2014. "Sea-Level Rise and Its Impact on Wetlands, Water, Agriculture, Fisheries, Aquaculture, Public Health, Displacement, Infrastructure and Adaptation." *Project: Pollution and Climate Change Impacts*. Retrieved December 11, 2021 (https://www.researchgate.net/publication/266794121_Sea-level_rise_and_its_impact_on_wetlands_water_agriculture_fisheries_aquaculture_public_health_displacement_infrastructure_and_adaptation).

Lal, Rattan. 2013. "Food Security in a Changing Climate." *Ecohydrology and Hydrobiology* 13(1):8–21.

Mahapatra, Samarendra. 2015. "Impact of Climate Change on Indian Agriculture." Pp. 213–28 in *Climate Change Effect on Crop Productivity*, edited by R. S. Sengar and K. Sengar. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.

Porter, J. R., Xie L, Andrew J. Challinor, K. Cochrane, Howden SM, M. M. Iqbal, David B. Lobell, and Maria Travasso. 2014. *Climate Change 2014: Impacts, Adaptation, and Vulnerability. Food Security and Food Production Systems;* Cambridge, UK; New York, NY, USA,: Cambridge University Press.

Santra, S. C., A. Mallick, and A. C. Samal. 2014. "Global Warming Impact on Crop Productivity." Pp. 357–84 in *In Climate Change Effect on Crop. Pro-*

*ductivity.*, edited by R. S. Sengar and K. Sengar. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.

Shaid, Shabbir A., and Mushtaque Ahmed. 2014. *Environmental Cost and Face of Agriculture in the Gulf Cooperation Council Countries*. Berlin, Germany: Springer.

Shwartz, Mark. 2012. "Climate Change Surprise: High Carbon Dioxide Levels Can Retard Plant Growth, Study Reveals : 12/02." Retrieved December 11, 2021 (https://news.stanford.edu/pr/02/jasperplots124.html).

Šimunić, Ivan, Tanja Likso, Otilija Miseckaite, Palma Orlović-Leko, Irena Ciglenečki, and Velibor Spalević. 2019. "Climate Changes and Soil Water Regime." *Agriculture and Forestry* 65(3):5–18.

Singh, D. P. 2014. "Global Warming Impact on Rice Crop Productivity." Pp. 187–96 in *Climate Change Effect on Crop Productivity.*, edited by R. S. Sengar and K. Sengar. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.

St.Clair, Samuel B., and Jonathan P. Lynch. 2010. "The Opening of Pandora's Box: Climate Change Impacts on Soil Fertility and Crop Nutrition in Developing Countries." *Plant and Soil* 335(1):101–15.

Steffen, Will, Katherine Richardson, Johan Rockström, Sarah E. Cornell, Ingo Fetzer, Elena M. Bennett, Reinette Biggs, Stephen R. Carpenter, Wim De Vries, Cynthia A. De Wit, Carl Folke, Dieter Gerten, Jens Heinke, Georgina M. Mace, Linn M. Persson, Veerabhadran Ramanathan, Belinda Reyers, and Sverker Sörlin. 2015. "Planetary Boundaries: Guiding Human Development on a Changing Planet." *Science* 347(6223).

Taub, Daniel R. 2010. "Effects of Rising Atmospheric Concentrations of Carbon Dioxide on Plants | Learn Science at Scitable." 3–21. Retrieved December 11, 2021 (https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/effects-of-rising-atmospheric-concentrations-of-carbon-13254108/).

Thomas, Vinod, and Ramón López. 2015. "Global Increase in Climate-Related Disasters." *ADB Economics Working Paper Series* 466.

Úbeda, Bárbara, Adrian S. Di Giacomo, Juan José Neiff, Steven A. Loiselle, Alicia S. Guadalupe Poi, José Ángel Gálvez, Silvina Casco, and Andrés Cózar. 2013. "Potential Effects of Climate Change on the Water Level, Flora and Macro-Fauna of a Large Neotropical Wetland." *PLOS ONE* 8(7):e67787.

UNDESA. n.d. "International Decade for Action 'Water for Life' 2005-2015. Focus Areas: Water Scarcity."

United Nations. 2015a. *The Millennium Development Goals Report 2015.* New York.

United Nations. 2015b. *Transformin Our World. The 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution Adopted by the General Assembly on 25 September 2015.* New York.

# Bölüm 27

## DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AVRUPA BÖLGESİ MÜLTECİ VE GÖÇMEN SAĞLIĞI RAPORU-2018 IŞIĞINDA MÜLTECİ VE GÖÇMEN SAĞLIĞI

*Gonca SOYSAL*[1]

1 TOGÜ Pazar MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Dr, Öğr. Gör. Pazar, Tokat, Türkiye eposta: goncaakurtt@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4158-4594

## 1. GİRİŞ

"*No PUBLIC HEALTH without REFUGEE and MIGRANT HEALTH*" sloganıyla 2018 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı Raporu sağlık hedeflerinin sürdürülebilir olması için mülteci ve göçmen sağlığının yok sayılmaması konusunda önemli bilgiler içermektedir. Mülteci ve göçmen sağlığını geliştirme, halk sağlığı yönlerini ele alma konusuna yardım etmede öncülük eden bu rapor; DSÖ Avrupa Bölgesi'nin ve ötesindeki 53 Üye Devlette göçmenlere duyarlı sağlık sistemlerinin geliştirilmesi ve desteklenmesi yönünde ilerlemeyi katalize etmek amacıyla bir kanıt temeli yaratmaktadır. Öyle ki yer değiştirme ve göç, mültecilerin ve göçmenlerin sağlığını etkileyen sağlığın sosyal belirleyicileridir ve DSÖ Avrupa Bölgesi'nde yaklaşık 10 kişiden biri şu anda uluslararası bir göçmendir. Şiddet, çatışma, doğal afetler ve insan hakları ihlalleri katkıda bulunmasına rağmen iş bulmak, insanların uluslararası düzeyde göçünün temel nedenlerinden biridir. Mültecilerin ve göçmenlerin adil sağlık hizmetlerine erişebilmelerini sağlamadaki başarısızlık, mültecileri, göçmenleri ve ev sahibi nüfusu nüfus hareketinin olumlu etkilerinden mahrum bırakmakta ve tüm nüfus grupları için olumsuz halk sağlığı etkilerine neden olabilmektedir (1).

Bu nedenle sağlığın bir bütün olarak ele alınması gerektiğinden yola çıkarak DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı Raporu doğrultusunda mülteci ve göçmenlerin sayısal durumu, sağlık profilleri ve sağlık sistemleri konuları Türkiye'deki mevcut durum karşılaştırmalı olarak ele alınacaktır.

## 2. MÜLTECİ VE GÖÇMEN TANIMI

Mülteci "ırkı, dini, tabiiyeti, belli bir toplumsal gruba mensubiyeti veya siyasi düşünceleri yüzünden zulme uğrayacağından haklı sebeplerle korktuğu için vatandaşı olduğu ülkenin dışında bulunan ve bu ülkenin korumasından yararlanamayan ya da söz konusu korku nedeniyle, yararlanmak istemeyen; yahut tabiiyeti yoksa ve bu tür olaylar sonucu önceden yaşadığı ikamet ülkesinin dışında bulunan, oraya dönemeyen veya söz konusu korku nedeniyle dönmek istemeyen kişidir". Mültecilerle ilgili ilk düzenleme olan Mültecilerin Hukuki Statüsüne İlişkin 1951 Cenevre Sözleşmesi'nde, 1951 yılından önce olan olaylar sonucu tanımda bahsi geçen durumları bulunanlar mülteci kabul edilirken 1967'de yapılan protokole göre tarih sınırlandırılması kaldırılmıştır (2,3). Ülkemiz bu sözleşmede ve protokolde "sadece Avrupa'dan gelenler" şeklinde çekince koyduğu için Türkiye'ye diğer yerlerden gelenler mülteci olarak kabul görmemektedir.

Uluslararası Göç Örgütü (International Organization for Migration-IOM) göçmeni "kişinin yasal statüsünden bağımsız olarak, kişinin ikamet ettiği yerinden uzağa hareket eden veya uluslararası bir sınırın dışına

taşınmış olan herhangi bir kişi'' olarak tanımlamaktadır (4).

Mülteci ve göçmen her ne kadar birlikte kullanılan kavramlar olsa da mülteci konumundaki kişinin durumu bir zorunluluk hali iken göçmen konumundaki bir kişinin konumu bireysel tercih olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanımlardan da anlaşılacağı üzere mülteci konumundaki kişilerin zulüm korkusu nedeniyle doğdukları ve yaşadıkları ülkeden tecriti söz konusudur. Göçmen konumundaki kişilerin ise genellikle ekonomik kaygılar nedeniyle doğdukları yaşadıkları yerden ayrılmaları söz konusudur. Mülteci ve göçmen kavramlarının yanı sıra sığınmacı terimi de sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (5). Göç terimleri sözlüğüne göre sığınmacı, ''ilgili ulusal ya da uluslararası belgeler çerçevesinde bir ülkeye mülteci olarak kabul edilmek isteyen ve mültecilik statüsüne ilişkin yaptıkları başvurunun sonucunu bekleyen kişilerdir''. Sığınmacı durumunda bulunan bir kişi şayet olumsuz karar çıkması durumunda ülkeyi terketmek zorundadır. Yahut insani ya da diğer gerekçeler sebebiyle ülkede kalma izni verilmemişse bu kişiler ülkede düzensiz konumda bulunan herhangi bir yabancı gibi sınır dışı edilebilmektedir (6).

## 3. DÜNYA'DA, DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AVRUPA BÖLGESİNDE VE TÜRKİYE'DE MÜLTECİ VE GÖÇMENLERİN SAYISAL DURUMU

DSÖ'ne göre küresel olarak, tahminen 258 milyon uluslararası göçmen ve 763 milyon iç göçmen bulunmakta olup evlerinden zorla yerinden edilmiş insan sayısı 65 milyondur. Gelişmekte olan ülkeler zorla göç ettirilmiş nüfusun % 86'sına ev sahipliği yapmaktadır (7).

*Şekil 1. Uluslararası Göçmen Sayısı (8)*

*Şekil 2. Toplam Nüfusun Yüzdesi Olarak Uluslararası Göçmenler (8)*

DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki 53 ülkenin toplamda yaklaşık nüfusu 920 milyondur. Uluslararası göçmenler bu nüfusun yaklaşık % 10'unu (90.7 milyon) oluşturmakta küresel uluslararası göçmenler ise nüfusunun % 35'ini (258 milyon) oluşturmaktadır (1).

*Tablo 1. DSÖ Avrupa Bölgesi 53 Üye Devletinde Nüfus ve Uluslararası Göçmenlerin Sayısal Durumu (9)*

| Üye Devlet | Toplam Uluslararası Göçmen Nüfusu | Toplam Ulusal Nüfus | Uluslararası Göçmenler (Toplam Nüfusun% ) |
|---|---|---|---|
| Arnavutluk | 52 484 | 2 930 187 | 1.8 |
| Andorra | 41 039 | 76 965 | 53.3 |
| Ermenistan | 190 719 | 2 930 450 | 6.5 |
| Avusturya | 1 660 283 | 8 735 453 | 19.0 |
| Azerbeycan | 259 241 | 9 827 589 | 2.6 |
| Belarus | 1 078 652 | 9 468 338 | 11.4 |
| Belçika | 1 268 411 | 11 429 336 | 11.1 |
| Bosna Hersek | 37 100 | 3 507 017 | 1.1 |
| Bulgaristan | 153 803 | 7 084 571 | 2.2 |
| Hırvatistan | 560 483 | 4 189 353 | 13.4 |
| Kıbrıs | 188 973 | 1 179 551 | 16.0 |
| Çekya | 433 290 | 10 618 303 | 4.1 |
| Danimarka | 656 789 | 5 733 551 | 11.5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Estonya | 192 962 | 1 309 632 | 14.7 |
| Finlandiya | 343 582 | 5 523 231 | 6.2 |
| Fransa | 7 902 783 | 64 979 548 | 12.2 |
| Gürcistan | 78 218 | 3 912 061 | 2.0 |
| Almanya | 12 165 083 | 82 114 224 | 14.8 |
| Yunanistan | 1 220 395 | 11 159 773 | 11.0 |
| Macaristan | 503 787 | 9 721 559 | 5.2 |
| İzlanda | 41 853 | 335 025 | 12.5 |
| İrlanda | 806 549 | 4 761 657 | 16.9 |
| İsrail | 1 962 123 | 8 321 570 | 23.6 |
| İtalya | 5 907 461 | 59 359 900 | 10.0 |
| Kazakistan | 3 635 168 | 18 204 499 | 20.0 |
| Kırgızistan | 200 294 | 6 045 117 | 3.3 |
| Letonya | 256 889 | 1 949 670 | 13.2 |
| Litvanya | 124 706 | 2 890 297 | 4.3 |
| Lüksemburg | 264 073 | 583 455 | 45.3 |
| Malta | 45 539 | 430 835 | 10.6 |
| Monako | 21 255 | 38 695 | 54.9 |
| Karadağ | 70 984 | 628 960 | 11.3 |
| Hollanda | 2 056 520 | 17 035 938 | 12.1 |
| Norveç | 798 944 | 5 305 383 | 15.1 |
| Polonya | 640 937 | 38 170 712 | 1.7 |
| Portekiz | 880 188 | 10 329 506 | 8.5 |
| Moldova Cumhuriyeti | 140 045 | 4 051 212 | 3.5 |
| Romanya | 370 753 | 19 679 306 | 1.9 |
| Rusya Federasyonu | 11 651 509 | 143 989 754 | 8.1 |
| San Marino | 5 243 | 33 400 | 15.7 |
| Sırbistan | 801 903 | 8 790 574 | 9.1 |
| Slovakya | 184 642 | 5 447 662 | 3.4 |
| Slovenya | 244 790 | 2 079 976 | 11.8 |
| İspanya | 5 947 106 | 46 354 321 | 12.8 |
| İsveç | 1 747 710 | 9 910 701 | 17.6 |
| İsviçre | 2 506 394 | 8 476 005 | 29.6 |
| Tacikistan | 273 259 | 8 921 343 | 3.1 |
| Eski Makedonya Yugoslav Cumhuriyeti | 130 972 | 2 083 160 | 6.3 |
| Türkiye | 4 881 966 | 80 745 020 | 6.1 |
| Türkmenistan | 195 061 | 5 758 075 | 3.4 |
| Ukrayna | 4 964 293 | 44 222 947 | 11.2 |
| Birleşik Krallık | 8 841 717 | 66 181 585 | 13.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Özbekistan | 1 159 190 | 31 910 641 | 3.6 |
| Toplam | 90 748 113 | 919 457 593 | 9.9 |

DSÖ Avrupa Bölgesi'ne 1 Ocak - 31 Aralık 2018 tarihleri arasında, Kuzey Afrika ve Türkiye'den üç Akdeniz yolu üzerinden 141.500 mülteci ve göçmen gelmekle birlikte en çok Batı Akdeniz Fas ve Cezayir üzerinden İspanya'ya geçişler olmuştur. 2018 yılında mülteci ve göçmenler en fazla İspanya (65.400 kişi), Yunanistan (50.500 kişi) ve İtalya (23.400 kişi)'ya geçiş yapmıştır. Menşei ülke olarak en fazla ise Gine, Fas, Mali ve Suriye Arap Cumhuriyeti'nden göçmen ve mülteci hareketi söz konusudur. 2018'de gelenlerin % 64'ü erkek, % 15'i kadın ve % 22'si çocuktur. Ayrıca göçmen ve mülteciler Akdeniz'i geçmek için ciddi risklerle karşı karşıya kalabilmektedirler bu nedenle Ocak - Aralık 2018 arasında 2.277 mültecinin ve göçmenin öldüğü tahmin edilmektedir. 2017 yılında 3.139 ölüme kıyasla % 27 oranında azalma olmuştur. Ölümlerin çoğu Kuzey Afrika'dan İtalya'ya giden yol boyunca meydana gelmiştir (10).

DSÖ Avrupa Bölgesi'nde 2018 yılında iltica başvurusunda bulunan sığınmacı sayısı 575. 400 kişi olup en fazla 152.985 kişi ile Almanya'ya başvuru yapılmış menşei ülke ise en fazla 81.170 kişi ile Suriye'dir. Suriye iltica başvurularının % 82'si Almanya, Yunanistan, Avusturya, Hollanda ve Belçika'ya yapılmıştır (11).

Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komiserliği (UNHCR) Türkiye İstatistikleri 2019 verilerine göre; Türkiye'de ise toplamda 4 milyona yakın sığınmacı bulunmakta ve menşei ülkelere göre bakıldığında 3.6 milyon Suriye, 170 bin Afganistan, 142 bin Irak, 39 bin İran, 5.7 bin Somali ve 11.7 bin diğer tabiiyetleri oluşturmaktadır (12). Ülkemizde Suriye'deki iç savaşın ardından gelmeye başladıkları Nisan 2011'den itibaren ciddi bir Suriyeli göçü söz konusu olmuştur. Ülkeye sınırdan bir günde giren 100 bin sığınmacının kaydını tutmak olanaksız olmakla beraber ve geri dönecekleri düşüncesiyle 2013 yılına kadar kayıtlar tam tutulmamıştır. 2013 yılından sonra ilk başta Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD) sonraları İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü tarafından sığınmacılara sınırdan girerken bir kimlik numarası verilmeye, kamplarda yaşayanları kaydetmeye, kentlerdeki diğerlerini de saptamaya yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalara rağmen Suriyelilerin sınır dışı edilme kaygısı, kayıtların Suriye hükümetinin eline geçeceği endişesi ve dinamik bir grup (Suriye'ye geri dönenlerin olması, yeni gelenlerin varlığı, deniz yoluyla yurt dışına gidenler, ülke içinde yer değiştirenler, doğanlar, ölenler vs.) olmaları nedeniyle kayıtlar tam değildir (13).

*Şekil 3. Türkiye'de Bulunan Kayıtlı Mülteci Sayısı (12)*

## 4. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AVRUPA BÖLGESİNDE VE TÜRKİYE'DE MÜLTECİ VE GÖÇMENLERİN SAĞLIK PROFİLLERİ

Mülteci ve göçmenlerin sağlık konusu oldukça karmaşık bir konudur. Yapılan araştırmaların bulguları bir ülkede, bir bölgede yahut küresel olarak daha geniş göçmen ve mülteci nüfuslarına genellenemez. Göç sürecinin etkileri, sağlığın sosyal belirleyicileri ve menşei, transit ve varış ortamlarındaki riskler ve maruziyetler, farklı sağlık sonuçları oluşturmak için biyolojik ve sosyal faktörlerle etkileşime girmektedir. Mülteciler ve göçmenlerdeki neoplazmalar, zihinsel ve davranışsal koşullar, yaralanmalar, endokrin ve sindirim koşulları tüm ölüm sebepleri için mortalite tahminleri Avrupa'da ev sahipliği yapan nüfustan daha düşük olma eğilimindedir. Özet standardize mortalite oranlarının enfeksiyonlar, dış nedenler, kan ve kan oluşturucu organların hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar için daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (1).

### 4.1.Kadın, Anne ve Çocuk Sağlığı

Savaş ve göç hareketleri sonucu hiç şüphesiz en savunmasız grupların başında kadınlar ve çocuklar gelmektedir. Kadınlar sosyal güvenceleri olmadığından ya da verilen hizmetlerle ilgili bilgilerinin olmaması nedeniyle sağlık hizmetlerini yeterince yararlanamamaktadır. Mülteciler ve göçmenler arasında daha kötü gebelikle ilgili göstergeler için belirgin bir eğilim bulunmaktadır. Aile planlaması hizmetlerinin eksikliği, istenmeyen gebelikler, kürtaj ve doğum komplikasyonları gibi üreme sağlığı sorunları, göçmen kadınların karşılaştıkları en önemli fiziksel sorunlardır. Ayrıca, beslenme bozuklukları, bulaşıcı hastalıklar, şiddet ve ruhsal sağlık

sorunlarına da bulundukları ülke ya da bölge kadınlarına göre daha fazla maruz kalmaktadırlar. Mülteci ve göçmen çocuklar, hem yetersiz beslenme hem de aşırı kilo / obezite ile ilgili sağlık sorunlarına daha yatkın olabilmektedir. Göç, çocuklarda ruhsal bozukluklar için de bir risk faktörüdür. Çocuklar, göç süreci sırasında uzun süre yetersiz beslenme ve rutin sağlık bakımı eksikliği nedeniyle bağışıklama sorunları ve diş sorunları gibi bazı sağlık sorunlarıyla da karşı karşıya gelebilmektedir. Refakatsiz küçük çocuklar cinsel sömürüye açıktır ve daha yüksek depresyon oranları ve Post Travmatik Stres Bozukluğu (PTSD) belirtileri yaşamaktadır (1,14).

2018 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı raporundan aktarıldığına göre (1);

- Rusya Federasyonu'ndaki bir araştırmada, mülteci ve göçmen kadınlarda gebeliklerin yaklaşık % 50'sinin kürtajla sonuçlandığı, %10'unun ise düşük ve ölü doğum olduğu bulunmuştur.

- İsveç'teki Afrikalı mülteci ve göçmen annelerin yenidoğanlarında 18 kat daha fazla yenidoğan ölümü riski olduğu saptanmıştır.

- İtalya ve Portekiz›deki çalışmalar göçmen kadınlar arasında erken doğum oranlarında artış bulurken, diğer çalışmalarda göçmenlerin düşük doğum ağırlıklı bebekler ve erken doğumlar için daha iyi sonuçlara sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

- Göçmen gruplar ve ev sahibi kadınlar arasında preeklampsi vakalarının farklı olduğunu da göstermiştir. Örneğin Norveç'te göçmen için preeklampsi riski göçmen olmayan kadınlara göre daha düşüktür, ancak bu risk Norveç'te ikamet süresi arttıkça artmıştır.

- DSÖ Avrupa Bölgesi'nde anne ölümleri, göçmen kadınlar arasında göçmen olmayan kadınlardan daha yüksektir. Fransa'da anne ölümleri, mülteci ve göçmen kadınlarda Fransa'da doğan kadınlardan 2,5 kat daha yüksektir ve bu oran özellikle Sahra altı Afrika'dan gelen kadınlar için 3,5 kat daha yüksektir.

- Birçok kadın hamilelik sırasında veya sonrasında, çoğunlukla doğum sonrası depresyon olmak üzere zihinsel sağlık problemlerinden muzdariptir. Örneğin Portekiz'de, doğum sonrası depresyon riski göçmenlerde göçmen olmayan annelere göre altı kat daha fazladır. Avrupa'daki mülteci ve göçmen kadınlar arasında doğum sonrası maternal zihinsel sağlık sorunları veya depresyonun tanımlanmış belirleyicileri arasında sosyal izolasyon, sosyal/duygusal destek eksikliği, dil engelleri, eş/aile ile problemler, kültürel çatışma, bekar bir anne, önceki depresyon ya da partneri ile iletişimsizliği bulunmaktadır.

• DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki mülteci ve göçmen çocuk ve ergenlerde aşırı kilo / obezite ve diyabet prevalansı üzerine genelleme, popülasyonlardaki ve hedef ülkelerdeki çeşitlilik nedeniyle zordur.

• DSÖ Avrupa Bölgesi'nde ağız sağlığı, mülteci ve göçmen nüfusta ev sahibi nüfusa göre daha kötü olarak kaydedilmiş olup diş bakımı göçmen çocuklar arasındaki en önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir. İsviçre'de 5 yaşın altındaki mülteci çocukların yaklaşık % 50'sinde diş çürüğü bulunurken, genel nüfustaki aynı yaş grubundaki çocuklarda bu oran% 20'dir. Diş çürüğü oranlarındaki artış yetersiz diş bakımı ve beslenme yetersizliği ile ilişkili olmakla birlikte DSÖ Avrupa Bölgesi'nin kuzeyindeki göçmen çocuklar arasında D vitamini eksikliği saptanmıştır.

Ülkemizde mülteci ve göçmenlerin kadın, anne ve çocuk sağlığına yönelik spesifik yapılmış çalışma olmamasına karşın AFAD'ın 2014 yılında Türkiye'deki Suriyeli Kadınlara yönelik yayınladığı rapora göre ülkemizde kadınların dörtte üçü, kendilerinin veya yakınlarının sağlık hizmetlerinden faydalandıklarını ifade etmiştir. Kamp içindeki gebe kadınlar doğumlarını % 99 oranında bir sağlık personeli yardımıyla gerçekleştirirken, kamp dışında bu oran %91'dir. Çok eşli evliliklere sıklıkla rastlanmakta ve erken yaşta gebelikler çok sık görülmektedir. Annelerin yaş ortalaması da çok düşük seviyededir. 13-14 yaşında gebelikler görülebilmektedir (15).

Özgülnar'ın (16) aktardığına göre "Şanlıurfa'da bulunan Suriyeli kadınlarla ilgili yapılan bir çalışmada, kadınların %26,7'sinin gebeliği nedeniyle hiç bir sağlık çalışanına başvurmadığı, %47,7'sinin Türkiye'ye geldikten sonra düşük ya da ölü doğum şeklinde gebelik kaybı yaşadıkları, karşılanmamış aile planlaması ihtiyacının %36,4 olduğu saptanmıştır. Kadınların % 50'sinde demir eksikliği, %45,6'sında B12 eksikliği ve %10,5'inde folik asit eksikliği bulunmakta bunlardan en az birinin eksikliğinin oranı ise %78.4'dür".

### 4.2 Bulaşıcı ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

Mülteciler ve göçmenler, menşei ülkede sağlık hizmetlerine erişim yetersizliği veya kesintiye uğramış bakım, yolculuk sırasında bakım eksikliği ve enfeksiyonlara maruz kalma ve varılan ülkede yaşam koşullarının kötü olması nedeniyle bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasız olabilirler. Göçün Avrupa'da bulaşıcı hastalık üzerindeki toplam etkisini ve epidemiyolojisinin anlaşılmasını sağlayan az sayıda çalışma bulunmakla beraber DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki bulaşıcı hastalıkların mülteci ve göçmen nüfustan ev sahibi nüfusa geçme riskinin çok düşük olduğuna dair göstergeler bulunmaktadır. Mülteci ve göçmenlerin menşei ülkedeki sağlık sistemlerinde bozulma özellikle çocuklarda bağışıklık yetersizliğine yol açabilir ve yolculuk esnasında veya varış ülkesindeki kötü yaşam koşulları, aşı ile ön-

lenebilir hastalıklarda dahil olmak üzere enfeksiyona yakalanma riskleri oluşturabilmektedir (1).

2018 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı raporundan aktarıldığına göre (1);

• Tüberküloz (TB) prevalansı yüksek olan ülkelerden gelen mültecilerin ve göçmenlerin de benzer bir prevalansı yansıtması mümkündür. Ancak, bir ülkenin TB vakalarındaki mülteci ve göçmenlerin oranı, ev sahibi ülkedeki yaygınlığı yansıtarak % 90'dan % 1'e kadar değişmektedir. Aynısı HIV için de geçerlidir. HIV pozitif olan bu mülteci ve göçmenlerin önemli bir kısmı bölgeye ulaştıktan sonra enfeksiyon kazanıyor ve daha sonra HIV enfeksiyonlarında teşhis edilmeleri daha olası olabilmektedir.

• Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile enfeksiyonlar gelen mülteciler ve göçmenler arasında daha yaygın endemik hastalığı yüksek olan ülkeler, ancak bu enfeksiyonların mülteci ve göçmen popülasyonları arasındaki prevalansı Bölge Üye Ülkeleri arasında farklılık göstermektedir. Genel olarak bakındığında, mülteciler ve göçmenlerde HBV ve HCV prevalansları, menşei yerlerinde enfeksiyon prevalansını yansıtma eğilimindedir. Doğu Asya, Pasifik ve Sahra altı Afrika'dakilerde kronik HBV enfeksiyonu oranı % 10'un üzerinde; Orta ve Güney Asya ve Doğu Avrupa'dakilerde % 4-6; ve Kuzey Afrika, Karayipler, Latin Amerika ve Orta Doğu'dan gelenlerde % 2'nin altındadır. HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı ise, Sahra altı Afrika, Asya ve Doğu Avrupa'dan gelen mülteciler ve göçmenler arasında en yüksektir.

• Normalde Avrupa'da görülmeyen tropik ve paraziter enfeksiyonlar, bölgeye mülteciler, göçmenler ve daha yüksek endemite alanlardan gelen alanları ziyaret eden yolcular aracılığıyla girebilmektedir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, DSÖ Avrupa Bölgesi'nin 29 ülkesinde 100.000 mülteci için 1.4 shigelloz vakası sıklığı bildirmiştir. Şigelloz genellikle menşei veya transit ülkelerde endemiktir. Mülteciler arasında şigellozlar bölgedeki toplam nüfus için çok düşük bir tehdit oluştursa da mülteci kabul merkezlerindeki kötü hijyen; mülteci nüfusunu ve bu tesislerde çalışan bireyleri daha fazla risk altına sokabilmektedir.

• Leishmaniasis ve antibiyotiğe dirençli gram negatif bakterilerle kolonizasyon, Avrupa'daki Suriyeli mülteciler ve göçmenlerde en sık bildirilen bulaşıcı hastalıklardır.

• Sık görülen cilt ve göz enfeksiyonları (uyuz ve konjonktivit) ve üst solunum yolu enfeksiyonları genellikle denizden kurtarılan mülteciler ve göçmenlerde tespit edilmektedir.

• Bulaşıcı hastalıklara ilişkin ölüm oranları, DSÖ Avrupa Bölgesi'nin beş üye devletinde (Danimarka, Fransa, Hollanda, İspanya ve Bir-

leşik Krallık'ta (İngiltere, İskoçya ve Galler)) ve Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Türkiye'deki göçmenler arasında genellikle daha yüksektir. İki ana ölüm nedeni TB ve HIV / AIDS'dir.

- Aşı ile önlenebilir hastalıklarda; çocuklar mültecilerin ve göçmenlerin % 25'ini oluşturmakta ve önerilen tüm aşıları yapılamadığından aşı ile önlenebilir hastalıklar açısından en büyük risk altındaki gruptur. Örneğin, Almanya'ya göç eden çocukların kızamığa karşı aşılanmama ihtimalinin ev sahibi çocuklardan üç kat daha fazla olduğu görülmüştür. İtalya ve İspanya'da da aynı durum söz konusudur.

- 2009–2014 yılları arasında, 12 ülkedeki (Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, Almanya, Letonya, Litvanya, Hollanda, Norveç, İspanya, İsveç ve Birleşik Krallık) mülteciler ve sığınmacılar arasında 142 difteri vakası (25'i kutanöz difteri) bildirilmiştir. Mülteci ve göçmenlerin menşei ülkeleri ise; Afganistan, Angola, Kamboçya, Kamerun, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Etiyopya, Gambiya, Hindistan, Kenya, Madagaskar, Mozambik, Pakistan, Filipinler, Sierra Leone, Sri Lanka, Tayland ve Togo'dur.

Ülkemizde Türk Tabibler Birliği tarafından 2014 tarihinde ki "Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu" incelendiğinde; sığınmacılar için hazırlanan konaklama yerleşim yerlerinde bağışıklama çalışmalarının yoğunlaştığı, bu yerlerin dışında sağlık hizmetlerinin yeteri kadar sürdürülemediği bundan dolayı aşıları eksik ya da hiç olmayan sığınmacı çocukların aşılanamadığı bildirilmektedir. Maalesef yeteri kadar sağlanamayan sağlık hizmetleri olanaklarının bedelini Türkiye'de yaşayan ve de Suriye'den Türkiye'ye sığınan çocuklar ödemektedir. Ayrıca 2013 yılına kadar Türkiye'ye giren sığınmacılar kendi ülkelerinde sağlık hizmetleri belki de zarar gördüğü için, ülkemize girerken aşılanmadıklarından, ülkemizde kızamığa yakalanmışlardır. Şark çıbanı ve sıtma hastalıklarının görülme sıklıklarında da artış söz konusu olmuştur. Gaziantep Tabip Odası'nın ısrarlı çalışmaları ile konu gündeme gelmiş, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Leishmania polikliniği kurulmuştur. Gaziantep Tabip Odası'nın verdiği bilgiye göre polikliniğe gelen şark çıbanı olgusu ayda ortalama 35 olduğu, bu vakaların tedavilerinin planlanarak yapıldığı, bunların büyük bölümünün (%95'ten fazlası) Suriye'den gelen göçmenler olduğu, bir diğer taraftan yerli vakalarında bulunduğu vurgulanmıştır. Karkamış Sığınmacı Kampı tesis edilirken, su kenarında inşa edilmesi sebebiyle, sıtma ve şark çıbanı vakaları yönüyle yüksek risk oluşturduğu ifade edilmiştir'' (17). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran Kutanöz Leyşmanyazis vakaları üzerine yapılan bir çalışmada 635 hastanın bulgularına retrospektif olarak bakılmıştır. 2013-2014 tarihlerinde Leishmaniasis Tanı ve Tedavi merkezine gelen 635 hastanın 67'sinin T.C. vatandaşı olduğu 568 hastanın ise Suriye vatandaşı sığınmacı olduğu bil-

dirilmektedir. Bu datalar incelendiğinde son zamanlarda Suriye'li Kutanöz Leyşmanyazis tanısı konulan sığınmacılardan kaynaklanan Türkiye'de bu hastalığın çoğaldığı ve epidemiyolojik dataları etkilediği bildirilmektedir (18). Ayrıca ''Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu''nda çocuk felci vakalarının da yetersiz aşılamaların sonucu olarak ortaya çıkacağı bildirilmiştir (17).

Bulaşıcı olmayan hastalıklara bakıldığında; araştırmalar DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki ev sahibi ülkede kalma süresinin, kardiyovasküler hastalıklar, felç veya kanser gibi bulaşıcı olmayan bir hastalık riskinin artması ile pozitif olarak ilişkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak, mülteci ve göçmen nüfus arasında iskemik kalp hastalığı ve inme riski daha yüksek olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar için net bir model yoktur ve prevalans, göçe özgü faktörler kadar sosyoekonomik faktörlerle de bağlantılı olabilmektedir (1).

Farklı çalışmaların sonuçları değişse de 2018 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı raporundan aktarıldığına göre genel sonuçlar (1);

- Göçmen gruplarının çoğunluğunun, özellikle Güney Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu kaynaklı göçmenler olmak üzere, batı Avrupa'da ev sahibi nüfustan daha yüksek iskemik kalp hastalığı ve felç riski altında olduğu sonucuna varmıştır.

- Güney Asya'dan gelen göçmenler, İtalya'ya göç ettiklerinde dislipidemi ve iskemik kalp hastalığı açısından yüksek risk altında olmasının yanı sıra Güney Asya'dan gelen erkekler, iskemik kalp hastalığı için ev sahibi popülasyondan 2,53 kat daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir.

- İtalya'daki genel göçmen nüfusun ev sahibi nüfusa göre daha fazla inme ve hipertansiyon riski olduğu görülmüştür.

- Mülteciler ve göçmenler, rahim ağzı kanseri dışındaki tüm neoplazmalar için, hastalıklarında daha sonraki bir aşamada teşhis edilme ihtimalinin daha yüksek olması durumunda, bölgedeki konakçı popülasyonlarından daha düşük bir risk altındadır.

- Bölge'deki mülteciler ve göçmenler, diyabet için ev sahibi nüfustan daha yüksek oranda görülme sıklığı, prevalans ve ölüm oranlarına sahipken, erkeklerde menşei ülkeye bağlı olarak kadınlardan daha fazla görülmektedir.

Türkiye'de 2015 yılında yapılan ''Türkiye'deki Suriyeli Mültecilerin Sağlık Durumu Araştırması''na göre; Suriyeli mültecilerin %6.4'ünde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmuş olup yaş grupları açısından en yüksek kardiyovasküler hastalık öyküsü 60-69 yaş grubunda gözlemlen-

miştir. Hipertansiyon prevelansı (ölçümlerde tansiyon arteryali yüksek olan ya da şu anda yüksek kan basıncı nedeniyle ilaç kullanan) erkeklerde %27,2, kadınlarda %23,8, her iki cinsiyet için ise %25,6'dır. Suriyeli mültecilerin sadece %0,3'ü bulaşıcı olmayan hastalıklar konusunda düşük risk grubunda iken orta risk grubunda (1-2 risk faktörü) olanların oranı %41,1 ve yüksek risk grubundakilerin (3-5 risk faktörü) oranı %58,7'dir (19).

### 4.3 Diğer Hastalıklar

DSÖ Avrupa Bölgesi mülteci ve göçmen nüfusu içindeki diğer önemli hastalıklar hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Anemi ve orak hücre hastalığı gibi bazı kan hastalıkları mülteci ve göçmen popülasyonlarında incelenmiştir. İsviçre'de yapılan bir araştırma, göçmen çocukların anemi prevalansının ev sahibi çocuklardan daha yüksek olabileceğini göstermiştir. Multipl skleroz prevalansı en yüksek olan göçmen popülasyonları Kuzey Amerika ve Avrupa'dan, en düşük insidans Afrika ve Asya'dandır. İran menşeli göçmenler için genetik risk faktörleri ve yüksek riskli bölgelerde yaşamak multipl skleroz prevalansını artırabilmektedir (1).

### 4.4 Ruh Sağlığı

Mülteciler ve göçmenlerde ruhsal bozuklukların görülme sıklığı, çalışılan nüfusa ve değerlendirme metodolojisine bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Yerinden etme ve göç sürecinin tüm aşamalarında ve ev sahibi ülkeye yerleşmede ruh sağlığı sorunları için risk faktörleri yaşanabilmektedir.

2018 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı raporundan aktarıldığına göre (1);

- Depresyon ve anksiyete sıklığı, ev sahibi popülasyonlara göre daha yüksek olma eğilimindedir, ancak göçmen grup tarafından ve prevalansı değerlendirmek için kullanılan yöntemlerde değişiklik, kesin sonuçlar çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Mevcut kanıtlar ruh sağlığı sorunları, yeni çevreye uyum stresi, işsizlik ve savaşı yaşamak gibi faktörlerin madde kullanımının artmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir

- 2016 yılında yapılan kapsamlı bir derleme, mülteciler ve göçmenlerde depresyon prevalansında % 5-44 ile genel popülasyonla karşılaştırıldığında (% 8-12) geniş bir aralık gösterdiği saptanmıştır.

- Mülteci gruplarında anksiyete bozukluğu sıklığı oranları % 20.3 ile % 88 arasında değişmektedir. İltica başvuru sürecindeki uzun sürenin, depresyon ve diğer ruhsal bozuklukların gelişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. İşsizlik ya da izolasyon gibi kötü sosyoekonomik koşullar, yeniden yerleşimden sonra göçmen ve mültecilerin artan depresyon oranları ile ilişkili olmaktadır.

• Çok stresli ve tehdit edici deneyimlere maruz kalan mülteciler, farklı çalışmalarda PTSD prevalansında (% 9–36) ev sahibi popülasyonlarda % 1-2'ye kıyasla çok çeşitli olduğunu göstermektedir. Türkiye ve İsveç'teki Suriyeli göçmenlerle yapılan araştırmalarda, kadınlar arasında daha yüksek risk ile sırasıyla % 30 ve % 83 prevalans oranları tahmin edilmiştir.

• Bazı çalışmalar mülteciler ve göçmenler arasında madde ve alkol bağımlılığı oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir ancak sigara içme prevalansı daha yüksektir. Fransa'da göçmen erkekler, ev sahibi nüfustan önemli ölçüde daha fazla sigara içmekte iken göçmen kadınlar ise daha az içmektedir.

• İsveç'teki büyük bir kohort çalışmasında bebeklik döneminde göç edenler için psikotik bozukluklar için yüksek bir risktir ve menşeli bölgelere göre bu riskin farklılığı gösterdiği Afrika'dan gelen göçmenlerin şizofreni riskinin yüksek olduğunu bulunmuştur.

''Türkiye'deki Suriyeli Mültecilerin Sağlık Durumu Araştırması''na göre; ülkemizde Suriyeli mültecilerin %34'ü şu anda bir tütün ürünü kullanmaktadır. 45-59 yaş grubundakilerin %38,3 oranında en yüksek seviyede tütün ürünü kullanımı söz konusudur. Erkeklerin %55,0'ı ve kadınların ise %11,8'i mevcut durumda bir tütün ürünü kullandıklarını belirtmiştir. Suriyeli mültecilerin %98,6'sı hiç alkol kullanmamıştır. Son 12 ay içinde alkol kullanmamış olan Suriyeli mültecilerin oranı ise %99,2'dir (19). Ayrıca ''Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu''nda belirtildiği üzere çocuk ve kadınlarda ruh sağlığı semptomlarının yaygın olduğu tespit edilmiş olup ''uçak sesi, ani sese bağlı korkuları olduğunu ve geri döndüklerinde Esat'ın kendilerini öldüreceğinden korku yaşadıklarını'' ifade edenler olmuştur (17). Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi mülteci dal polikliniğine herhangi bir ruhsal şikayet ile başvuran Suriyelilerde; en sık saptanan tanılar ise sırasıyla majör depresyon (%56,1), travma sonrası stres bozukluğu (%38,4), bipolar bozukluk (%10,2) ve psikotik bozukluk (%7,5)'tur (20). Konya il merkezinde yapılan bir çalışma da ise; majör depresyon sıklığı %22,1 ve PTSD sıklığı %22,8'dir. Gençlerde ve kadınlarda majör depresyon daha fazla iken PTSD etnisite ile ilişkili ve Araplarda daha sık olarak gözlemlendiği bulunmuştur (21).

### 4.5 İş Sağlığı

Tüm dünyada, göçmen işçiler göçmenlerin büyük grubunu oluşturmaktadır. 2015 yılında, DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki tüm çalışanların yaklaşık % 12'si göçmendir. Erkek göçmenler, göçmen olmayan işçilere kıyasla işle ilgili daha fazla yaralanma göstermekte iken kadın göçmen işçiler ev sahibi nüfustakilere benzer özellik göstermektedir. İşgücü göçü, bölgenin Orta Asya ülkelerinde ana göç şeklidir ve 2013 yılında, bölgede bir bü-

tün olarak yaklaşık 56.6 milyon işçi göçmeni olduğu tahmin edilmektedir. İşçi göçmenler işyerinde ayrımcılığa, sömürüye, psikososyal sorunlara ve tehlikeli çalışma koşullarına maruz kalabilir. İşçi göçmenler arasında bildirilen en yaygın işle ilgili sağlık sorunları kas-iskelet sistemi, solunum ve zihinsel sağlık sorunlarıdır. Çek Cumhuriyeti'nde, tüm göçmenler arasında hastaneye yatış için en önemli neden yaralanmalar olup işle ilgili yaralanmalar göçmen olmayanlara göre üç kat daha yüksektir (1).

Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu'na göre; uzun süreli Türkiye'de kalan sığınmacıların genellikle düzensiz, güvencesiz, uzun süreli-fazla mesaili, ucuz, yoğun sektörlerde (inşaat, tekstil sektörü, tarım vb) çalıştıkları saptanmıştır. Eğitimli olanların bile dil, kaçak olma, düşük ücret vb. nedenlerle kendi meslekleri dışında işlerde çalıştıkları, yevmiyeli çalışmanın yaygın olduğu, yevmiyelerin (günlük veya haftalık) Türkiye ortalamasının yarısı kadar olduğu ve ücretlerinin düzensiz ödendiği, hatta zaman zaman ödenmediği sığınmacılar tarafından dile getirilmiştir (17).

### 4.6 Üreme ve Cinsel Sağlık

2018 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı raporundan aktarıldığına göre (1);

- Doğum kontrolü ve aile planlaması hakkındaki bilgilerin, menşei ülkeye ve önceki eğitimsel kazanıma bağlı olduğu gösterilmiştir. Düzensiz göçmenler istenmeyen gebelik riski altındadır. İsveç'ten yapılan bir çalışmada, doğum kontrol yöntemi kullanımı ve doğum kontrol yöntemleri hakkındaki bilgilerin göçmen kadınlar için ev sahibi nüfustan anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir

- Kadın sünneti, DSÖ Avrupa Bölgesi'nde geleneksel bir uygulama değildir ve çoğu AB ülkesinde yasa dışıdır. Bununla birlikte, bazı gruplarda ortaya çıkar ve göç eden kadınlar da kendi ülkelerinde kesilmiş olabilir. Son kanıtlar, ev sahibi bir ülkede daha uzun kalma süresinin uygulamanın reddedilmesiyle olumlu yönde ilişkili olduğunu göstermektedir.

- Cinsel şiddet, bir kişinin zihinsel, fiziksel, cinsel ve üreme sağlığı için hem kısa hem de uzun vadeli sonuçları olan ciddi bir halk sağlığı ve insan hakları sorunudur. Birçok mülteci, sığınmacı ve düzensiz göçmen, geçiş ortamlarında değil, aynı zamanda varış ülkelerinde de cinsel şiddete maruz kalmaktadır. Konuya iliştirilmiş güçlü bir damgalanma, düşük raporlama oranları ve bu alanda çok az araştırma yapılması nedeniyle, prevalansı tahmin etmek zordur. İstikrarlı konut eksikliği veya oturma izninin olmaması, kırılganlığı, güvencesiz bir yaşam durumu riskini ve mağduriyet riskini arttırmaktadır.

- Cinsel şiddet ayrıca cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) riskini oluşturabilmektedir. Bazı çalışmalar mülteci ve göçmen kadınlarda

CYBE prevalansının yüksek olduğunu, bazı diğer çalışmalar ise göçmen olmayanlarla benzer olduğunu göstermektedir.

## 5. MÜLTECİ VE GÖÇMEN SAĞLIĞI HİZMETLERİ VE HUKUKİ DÜZENLEMELER

Tüm dünyada mülteci ve göçmenlere yönelik sağlık hizmetleri ülkeden ülkeye değişmekle birlikte gelişmiş ülkelerde de hala istenen düzeyde değildir. Mülteci ve göçmenler dünya çapında temel sağlık hizmetleri ve koruyucu hizmetler, tanı, tedavi olanakları ve ilaca erişim konusunda ciddi sorunlar yaşamaktadır. Bunun için hem ulusal hem de uluslararası hukuki düzenlemeler ile bu sorunlar çözülmeye çalışılmaktadır. Tarihsel olarak bakıldığında mülteci ve göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişim hakkının olabilmesi için göç ettikleri ülke ve bölgelerde öncelikle yasal bir statülerinin bulunmuş olması gerekmektedir. Bu nedenle dünya da mültecilere yönelik ilk hukuki düzenleme olan Mültecilerin Hukuki Durumuna Dair 1951 tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmesi (1951 Cenevre Konvansiyonu) 22 Nisan 1954 tarihinde, Sözleşme'ye ek Ocak 1967 tarihli Protokol ise 4 Ekim 1967 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Türkiye 30 Mart 1962 tarihinde Sözleşme'yi onaylamıştır. Buna karşın Sözleşme'nin 1 (B) hükmüne dayanarak konulan çekince ile Türkiye sadece Avrupa'dan gelen kişileri mülteci olarak tanıyacağını belirtmiştir. Türkiye 1951 tarihli Cenevre Sözleşmesi ve 1967 tarihli Protokol'e göre "sadece Avrupa'dan gelenler'' şeklinde çekince koyduğu için Türkiye'ye diğer yerlerden gelenler mülteci olarak kabul edilmemektedir. Ancak UNHRC ve birçok uluslararası kuruluş Türkiye'de kayıt altına alınan sığınmacıları coğrafi çekinceye rağmen mülteci olarak adlandırmaktadır (1,22).

DSÖ Avrupa Bölgesel Komitesi'nin 2012'deki 62. oturumunda Sağlık 2020'nin kabul edilmesinin amacı; evrensel, sürdürülebilir, yüksek kaliteli, kapsayıcı ve adil sağlık sistemlerinin kolaylaştıran ve destekleyen bölgesel politika çerçevelerinin oluşturulmasıdır. Sağlık 2020; yerinden edilmeye, göç etmeye ve sağlığa ayrıca nüfusun kırılganlığına ve insan haklarına ilişkin konulara özellikle dikkat çekti ve bölgedeki halk sağlığı çalışmaları için kapsamlı bir temel sağlamıştır. Bu alanda yapılan çalışmaları ilerletmek suretiyle, DSÖ Avrupa Bölgesi'nde Mülteci ve Göçmen Sağlığı Konusunda Yüksek Düzeyli Bir Toplantı 2015'te Roma'da yapılmış ve Üye Devletlerin "mülteci ve göçmen sağlığı ile ilgili ortak eylemler için ortak bir çerçeve gereği" konusunda fikir birliği sağlanmıştır. DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki Mülteci ve Göçmen Sağlığı Strateji ve Eylem Planı (2016) ve iki Dünya Sağlık Meclisi kararı olan WHA61.17 ve WHA70.15 aracılığıyla mültecilerin ve göçmenlerin sağlık durumunu teşvik etmek, sağlık hizmetlerine erişimini sağlamak için önemli düzenlemelere küresel olarak öncülük edilmiştir (12,23-25).

DSÖ Avrupa Bölgesi Mülteci ve Göçmen Sağlığı Raporunda; bölgede sağlık hizmetlerinin sunumu ile ilgili genel olarak (1);

- Birinci basamak sağlık hizmetlerinde; genel olarak, sağlık hizmetlerine erişim, kişinin yasal statüsüne bağlıdır ve genellikle gerekli oturma izinlerine sahip göçmenler, ev sahibi nüfus ile aynı yolları ve hizmetleri takip etmektedir. Avrupa'daki göçmenlerin sağlık hizmeti kullanımına ilişkin sistematik bir literatür taraması; göçmenler tarafından tarama hizmetlerinin genel olarak kullanılmadığını, ancak birinci basamak da dahil olmak üzere diğer sağlık hizmeti sunumunda tutarsız modellerin olduğunu göstermiştir.

- DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki bazı ülkeler, özellikle Bölge'deki mülteciler için ilk varış noktaları olarak düşünülen ülkeler (örneğin Hırvatistan, Yunanistan veya İtalya), bulaşıcı hastalıkların önlenmesi için sağlık taraması hizmeti vermekte, enfeksiyonlarla ilgili veri toplamakta, kanun ve belirlenmiş standartlarla denetleme sistemleri tarafından denetlenmektedir. Sınırlarda göçmenler için etik ve etkili tarama ve sağlık bakımı sağlanması, mültecilerin ve göçmenlerin ev sahibi topluluklara taşınması için sağlık ihtiyaçlarını sağlama yönünde önemli bir adımdır.

- DSÖ Avrupa Bölgesi'nde genellikle düzensiz göçmenler doğum öncesi ve doğum sonrası sağlık hizmetlerine erişememektedir ve sağlık hizmetleri acil bakım hizmetleriyle sınırlı olmaktadır.

*Şekil 4. DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki Mülteci ve Göçmen Çocuklara Ücretsiz Bakım Dağılımı (26)*

Ülkemizde ise Suriyeli sığınmacıların 2011 yılında yoğun olarak ülkeye gelmesinden dolayı olağanüstü durum koşulları altında oluşturulan sağlık politikalarının her birinin yasal bir dayanağı bulunmaktadır. Bunlar (22,27);

• "AFAD Yönetmeliği (19.02.2011)

• Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu (04.04.2013)

• Geçici Koruma Yönetmeliği (22.10.2014)

• Geçici Koruma Altına Alınanlara Verilecek Sağlık Hizmetlerine Dair Esaslar (25.03.2015)

• AFAD ve Sağlık Bakanlığı Protokolü 2015 (01.07.2015)

•AFAD-Suriyeli Misafirlerin Sağlık ve Diğer Hizmetleri Hakkında Genelge (12.10.2015)

• Göçmen Sağlığı Merkezleri/Birimlerine Dair Yönerge (03.09.2015)

• Geçici Koruma Altına Alınanlara Verilecek Sağlık Hizmetine Dair Esaslarda Değişiklik Yapılmasına İlişkin Esaslar (04.11.2015)

• AFAD ve Sağlık Bakanlığı Protokolü 2016 (01.01.2016)"

Bu yasal dayanaklara göre; Suriyeli sığınmacılara verilecek sağlık hizmetinin kapsamı ve kuralları şu şekildedir (27);

• Kayıt işlemi tamamlanmayanlar, yalnızca bulaşıcı ve salgın hastalıklardan korunma hizmetleri ile acil sağlık hizmetlerinden faydalanabilir.

• Genel sağlık sigortalıları için belirlenen hizmetler dışında sağlık hizmeti sağlanamaz.

• Gideri karşılanacak olan tedavide çalışma izni alarak SGK kapsamına alınanlar dışındakilerden katkı payı alınmaz.

• Geçici koruma altındakilerin kayıtlı oldukları ilde sağlık hizmeti alması esastır.

• Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvurulması esastır.

• Kayıtlı olunan ilde tedavi yapılamıyorsa, sevk belgesi ile tedavi edilebileceği en uygun ildeki sağlık kuruluşuna sevk edilebilir.

• Acil ve zorunlu haller dışında özel sağlık kuruluşuna doğrudan başvurulamaz.

• İkinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetleri de dâhil sağlık hizmeti bedelleri Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) bedellerini geçemez.

• Aşılar hariç bedeli Sosyal Güvenlik Kurumunca karşılanmayan hizmetler verilmez.

• Türkiye'ye girmeden önce oluşmuş organ ve uzuv kayıplarına ilişkin tedavi giderleri karşılanmaz.

• Tedaviyi yapan sağlık kuruluşu faturayı kişinin kayıtlı olduğu valilik adına düzenler.

• Geçici koruma altına alınan Suriyelilerin ikamet ettiği kamplarda bireylerin her gereksinim duyduklarında geç kalmadan her türlü sorun için ulaşabilecekleri temel ve koruyucu sağlık hizmetleri sunulmaktadır.

Mülteci ve göçmenlere sağlık hizmetlerinin götürülmesinde çeşitli sorunlar aksaklıklara neden olabilmektedir. Bunlar genel olarak (17);

• Mevzuatın bilinmemesi,

• Sağlık kurumlarının bilinmemesi,

• Ücretsiz olduğunun bilinmemesi,

• Dil sorunu,

• Kayıtlı olmaması,

• Daha önceki başvurularda yüksek ödemeler yapılması,

• İlaçların ücretli olması,

• Mekanın bilinmemesi ve coğrafi uzaklık,

• Sosyal nedenlerle gidememe (eşinin istememesi vb),

• Güvenlik nedeni ile gidememe,

• Hizmetin başvuruya dayalı olması,

• Koruyucu hizmetlerin yerinde sunulmaması,

• Yaşanılan yeri güvenlik nedeniyle terk etmeme,

• Savaşın yarattığı ruhsal ve fiziksel travma,

• Sağlık çalışanlarının ilgisizliği ve ayrımcı uygulamaları,

• Halk Sağlığı Müdürlüğünün kapsamlı bir programının olmamasıdır.

Ülkemizde koruyucu sağlık hizmetlerinde yaşanan sorunlar ise (17);

• Koruyucu hizmetlerin başvuruya dayalı olması (Doğum anında yapılan aşı, topuktan kan alma dışında izlemler, aşılar, kontrasepsiyon vb.)

• Koruyucu hizmetler açısından izleme, denetleme ve değerlendirme faaliyetlerinin olmaması,

• Koruyucu hizmetlerin sadece sağlık kurumlarında yapılması,

• Ekonomik, coğrafik ve kültürel nedenlerle sağlık kurumuna erişimle ilgili ciddi sorunların olması,

• Gebe tespiti ve 15-49 yaş kadın izlemlerinin yapılmaması,

• Doğum kontrolüyle ilgili hizmetlere ve malzemelere erişimle ilgili ciddi sorunlar varlığı,

• Bebeklerin ve çocuklarda ciddi beslenme sorunlarının olması,

• Yaşlı, engellilere yönelik koruyucu hizmetler verilmemesi,

• Sığınmacılara yönelik evde sağlık hizmetleri bulunmaması,

• Sosyal hizmetler olmaması,

• Ruh sağlığı açısından riskli grupların tespitlerinin yapılmaması,

• Barınma ve yaşam ortamlarına yönelik çevre sağlığına yönelik hizmetlerin yokluğu,

• Ev hijyeni ile ilgili temizlik malzemeleri ile ilgili erişim sorunu vardır.

Tüm bu durumlar göz önüne alındığında; ev sahibi nüfusa benzer şekilde, mültecilere ve göçmenlere kaliteli ve uygun sağlık hizmetleri sunmak için sağlık durumlarını ve sağlık ihtiyaçları hakkında ilgili ve doğru veriler toplayan sağlık bilgi sistemlerine ihtiyaç vardır (1).

## 6. SONUÇ

DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki mültecilerin ve göçmen nüfusun çeşitliliği, karşılaştırılabilir veri elde etmeyi zorlaştırmakla birlikte bir bütün olarak nüfusun sağlığı hakkında doğru ve yeterli verilerin elde edilmesini de zorlaştırmaktadır. Genel olarak mülteci ve göçmenlerin sağlık göstergelerinin ev sahibi nüfusa oranla düşük olduğu görülmekte ev sahibi nüfusta yaygın olan birçok hastalıklara karşı savunmasız olabilmektedirler. Bu nedenle mülteci ve göçmen sağlığı konusunda özellikle koruyucu sağlık hizmetlerine önem verilmeli adil bir şekilde sağlık hizmetlerinden yararlanmaları sağlanmalıdır. Tüm mülteci ve göçmen topluluklarını içeren sağlık stratejileri ile mülteci ve göçmen dostu sağlık sistemlerinin geliştirilebileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR


1. World Health Organization (WHO). Report on the health of refugees and migrants in the WHO European Region 2018. WHO Regional Office for Euro 2018.
2. UNHCR-Office of the United Nations High Commissioner for Refugees. Mültecilerin Hukuki Statüsüne İlişkin Sözleşme. Erişim: (http://www.multeci.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/1951-Cenevre-Sozlesmesi-1.pdf) Erişim tarihi:25.04.2019
3. Mültecilerin Hukuk Statüsüne İlişkin 1967 Protokolü Erişim:(http://www.goc.gov.tr/icerik3/multecilerin-hukuki-statusune-iliskin-1967-protokolu_340_343_650) Erişim tarihi:25.04.2019
4. Key migration terms [website]. Geneva: International Organization for Migration; 2016 Erişim: (https://www.iom.int/keymigration- terms). Erişim tarihi:25.04.2019
5. Oral B, Çetinkaya F. Sosyolojik Bir Olgu Olarak Göç, Tanımı, Nedenleri ve Göç Kuramları. Türkiye Klinikleri Halk Sağlığı Özel Dergisi 2017; 3(1):1-8.
6. Uluslararası Göç Örgütü (IMO). Göç Terimleri Sözlüğü- Uluslararası Göç Hukuku No:18, (Çev. Eds.: Çiçekli B.), Cenevre 2009:49.
7. WHO. Refugee and migrant health. Erişim: (https://www.who.int/migrants/en/) Erişim tarihi:25.04.2019
8. International Migrant Stock 2017: Maps. Erişim:(https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/data/estimates2/estimatesmaps.asp?0t0) Erişim tarihi:25.04.2019
9. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in international migrant stock: the 2017 revision. New York: United Nations; 2017 Erişim: (http://www.un.org/en/development/desa/population/migration/data/estimates2/estimates17.shtml) Erişim tarihi:25.04.2019
10. Refugees & Migrants Arrivals to Europe in 2018 (Mediterranean). Erişim: (https://data2.unhcr.org/en/documents/download/68006) Erişim tarihi:25.04.2019
11. Europe Keydata Q1-Q4 2018, Arrivals in Europe – Mediterranean. Erişim: (https://data2.unhcr.org/en/documents/download/68103) Erişim tarihi:25.04.2019
12. UNHCR Türkiye İstatistikleri Şubat 2019. Erişim: (https://www.unhcr.org/tr/unhcr-turkiye-istatistikleri) Erişim tarihi:25.04.2019
13. Türk Tabipler Birliği. Savaş, Göç ve Sağlık. Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara 2016:9.
14. Öztürk, A. Göçlerin Kadın Sağlığına Etkileri. Türkiye Klinikleri Halk Sağlığı Özel Dergisi 2017; 3(1): 41-48.
15. Başbakanlık Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı. Türkiye'deki Suriyeli Kadınlar, 2014:55-63.

16. Özgülnar N. Kadınların Sorunları. İn: Türk Tabipler Birliği. Savaş, Göç ve Sağlık. Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara 2016: 50-55.

17. Türk Tabipler Birliği. Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu, Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara 2014:52-60.

18. Korkmaz S, Özgöztaşı O, Kayıran N. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Leishmaniasis Tanı ve Tedavi Merkezine Başvuran Kutanöz Leishmaniasis Olgularının Değerlendirilmesi, Turkiye Parazitol Derg, 2015; 39: 13-16.

19. Balcılar M. Türkiye'deki Suriyeli Mültecilerin Sağlık Durumu Araştırması: Türkiye'de Yaşayan Suriyeli Mültecilerde Bulaşıcı Olmayan Hastalık Risk Faktörleri Sıklığı- 2016. Erişim (https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/suriyeli_multeci.pdf) Erişim Tarihi:15.04.2019.

20. Uygun E. Suriyeli Mültecilerin Ruhsal Tanı Profili ve TSSB Eş Tanısı; Mülteci Özel Dal Polikliniği Verileri. Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi 2019; 8(1):51-57.

21. Akgün N. Suriyeli Mültecilerde Ruhsal İyilik Hali ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya 2016.

22. Altun U, Görel Ö. Sığınmacılar ve Mülteciler Raporu. Türkiye Barolar Birliği Yayınları: 311, Ankara 2016:13-26.

23. WHO. Strategy and action plan for refugee and migrant health in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016 Erişim:(EUR/RC66/8+EUR/RC66/Conf.Doc./4;http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/314725/66wd08e_MigrantHealthStrategyActionPlan_160424.pdf?ua=1). Erişim tarihi: 02.05.2019

24. Resolution WHA61.17. Health of migrants. In: Sixtyfirst World Health Assembly, 16–24 May 2008. Geneva: World Health Organization; 2008 Erişim:(http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha61-rec1/a61_rec1-en.pdf) Erişim tarihi:02.05.2019

25. Resolution WHA70.15. Promoting the health of refugees and migrants. In: Seventieth World Health Assembly, 23–31 May 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 Erişim:(https://www.iom.int/sites/default/files/our_work/DMM/MigrationHealth/WHA_RES_70.15-Promoting-the-health-of-refugees-and-migrants.pdf) Erişim Tarihi:02.05.2019.

26. Situation of child and adolescent health in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018 Erişim: (http:// www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/381139/ situation-child-adolescent-health-eng.pdf?ua=1) Erişim tarihi:02.05.2019

27. İlhan NM, Gözlü M, Atasever M, Dündar MA, Büyükgök D, Barkan OB. Göç ve Halk Sağlığı. SASAM Yayınları 2016:1-23.

# Bölüm 28

## HEMŞİRELİKTE UZAKTAN EĞİTİM

*Hicran YILDIZ*[1]
*Canan ARSLAN*[2]

1 Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Hemşirelik İç Hastalıkları Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0003-4241-5231
2 MSC. Öğr.Gör. Canan Arslan Istanbul Ayvansaray Üniversitesi Plato Meslek Yüksekokulu ORCID ID: 0000-0001-7202-9185

## Giriş

Çeşitli bilgi ve iletişim teknolojileri insanlar tarafından en son gelişmeleri takip etmek için kullanılmaktadır. Bu durum, günümüzde toplumların "Bilgi toplumu" olarak adlandırılmasına neden olmuştur (Arthur-Nyarko vd., 2020). Teknolojik gelişmeler, insanların bilgi alma, hizmet ve mal alma ya da hizmet sunma şekillerini, tanı ve tedavi süreçlerini ve eğitim alma biçimlerini değiştirmiştir (Arthur-Nyarko vd., 2020). Geleneksel olan yüz yüze eğitimde, bireylerin çoğu için okula olan uzaklık, mevcut kurum sayısında ve kapasitesindeki azlık, yetersiz sayıda eğitici gibi çeşitli sorunlar bulunmaktadır (Yıldız, 2004). Bu durum, bilgi ve iletişim teknolojilerinin eğitimde kullanımını akla getirmiş ve uzaktan eğitim programları geliştirilmeye başlanmıştır. (Aydın, 2005). Daha sonraki süreçte, teknolojik gelişmeler bilginin hızla üretilmesini ve paylaşılmasını sağlamış ve "hayat boyu öğrenme" kavramı ortaya çıkmıştır. Günümüzde, teknolojiye ulaşabilen yediden yetmişe herkes öğrenmelerini hayat boyu sürdürmektedir (Yıldız, 2004). Uzaktan eğitim, fırsat eşitsizliği gideren, örgün eğitimin yarattığı yüksek maliyetleri azaltan, eğitimin geniş kitlelere ulaşmasını sağlayan, yaşam boyu öğrenmeyi destekleyen, eğitim teknolojilerinden yararlanma ve bireysel öğrenmeye dayalı olan bir eğitim şeklidir (Yıldız, 2004; Aydın, 2005; İşman 2011; Koçer, 2001). Uzaktan eğitim, çocuklar, gençler, özürlüler, çalıştığı için ya da coğrafi nedenlerden dolayı okula gidemeyenler ile çeşitli konularda kendini geliştirmek isteyen herkes için uygun bir eğitim biçimidir (Yıldız, 2004). COVID-19 pandemisi ile birlikte uzaktan eğitimin önemi artmış, tıp, hemşirelik, fizik tedavi ve rehabilitasyon, diş hekimliği eğitimlerinde kullanımı önemli hale gelmiş ve giderek yaygınlaşmıştır. (Regmi ve Jones, 2020).

## Uzaktan Eğitimin Tanımı

Uzaktan eğitim, eğitimin uydu, video, ses, bilgisayar, çoklu ortam teknolojisi gibi araçlar aracılığı ile elektronik olarak uzak bir mekana ulaştırılması şeklinde tanımlanmaktadır (Diekelman and Schulte 2000; Taylor 2003). Diğer bir deyişle; öğrenci ile öğretmenin farklı mekanlarda bulunduğu, senkron (etkileşimli) veya asenkron (etkileşimsiz) olarak gerçekleştirilen ve birden fazla teknolojik araç aracılığı ile verilen eğitimdir (Allen & Seaman, 2017). Uzaktan eğitim, öğretmen ve öğrencinin öğrenme – öğretme süreçlerinin büyük bir bölümünde birbirlerinden uzak ortamlarda bulunduğu, öğrencilere "bireysellik", "esneklik" ve "bağımsızlık" sağlayan, öğrenme- öğretme süreçlerinde görsel ve/veya işitsel araçlar, yazılı ve basılı materyaller, gibi teknolojik araçlar ve çeşitli yöntemlerin kullanıldığı, planlı ve sistematik bir eğitim şeklidir (Uşun, 2006).

Günümüzde, teknolojik gelişmelere paralel olarak uzaktan eğitim kavramı yerine internet temelli öğrenme, internete dayalı öğrenme, ağ ta-

banlı öğrenme, açık e-öğrenme, tele öğrenme, sanal öğrenme, bilgisayar tabanlı öğrenme gibi kavramlar da kullanılmaya başlamıştır (Moore & Kearsley, 2005; Aydemir, 2018). Son yıllarda, mobil cihaz teknolojisinde meydana gelen gelişmelerle birlikte zaman ve mekan sınırlaması tamamen ortadan kalkmış, "mobil öğrenme" kavramı ortaya çıkmıştır (Gökbulut, 2021).

Uzaktan eğitim, tamamen okul ortamı dışında verilen, uzaklık ve özerklik kavramlarına dayalı bir eğitim anlayışıdır (Moore, 1991). Uzaktan eğitimde, öğrenci eğitime katılma ya da katılmama konusunda bağımsızdır. Bu nedenle uzaktan eğitim, "bağımsız çalışma" şeklinde de tanımlanmaktadır. Uzaktan eğitim sayesinde öğretmen ve öğrenci zorunlu iş yükünden kurtulmakta, bireysel farklılıklar uzaktan eğitim uygulamaları aracılığı ile yok olmaktadır (Diehl, 2013).

Uzaktan eğitimde, sürekli gözetim sorununun ortadan kalkması sonucu öğrenciler ders aldıkları ortamda daha rahat hareket etmektedir. Bu durum, öğrencilerin güdülenmesine ve iletişim sürecine aktif bir şekilde katılmasına, öğrenci ve öğretmen arasında oluşan etkileşimin artmasına neden olarak öğrencilerin başarı düzeyinin yükselmesi ile sonuçlanmaktadır (Moore, 1991; Karataş, 2003).

**Uzaktan eğitimin temel unsurları**

Uzaktan eğitim, güdülenme üzerine temellenmiş bireysel bir etkinliktir. Öğrenmenin etkinliğinin artırılması ve öğrencilerin güdülenmesi, öğrencilere sürekli destek verilmesini ve rehberlik edilmesini gerektirmektedir. Uzaktan eğitimin öğretme bileşenini, öğrencilerin sürekli desteklenmesi oluşturmaktadır. Uzaktan eğitim, kendi kendine öğrenmeyi geliştiren, bağımsız bir öğrenme şeklidir. Kendi kendine öğrenme, belli bir düzeyde olgunluk, disiplin ve bağımsızlık gerektirmektedir. Uzaktan eğitiminde öğrenci merkezli bir eğitimdir. Eğitimin etkinliğinin sağlanması için öğrenciler ve eğitimciler arasında iyi bir iletişim olmalıdır. Öğrenci ve eğitimci arasında oluşan karşılıklı anlayış ve bir gruba ait olma hissi, öğrenme sürecini geliştiren bir faktördür (Kaya, 2002).

Yeni iletişim teknolojileri tarafından desteklenen, planlı ve kapsamlı bir öğrenim süreci olan uzaktan eğitimin temelinde dört ana bileşen bulunmaktadır (Özarslan, 2008; Kırık, 2014):

✓ Uzaktan eğitim, öğrencilere özel kurumlar ve kamu kurumları aracılığıyla formal bir eğitim olanağı sunmaktadır. Eğitimin sonunda başarılı olan öğrenciler diploma ve/veya sertifika alabilmektedir.

✓ Uzaktan eğitimde öğretmen ve öğrenciler farklı zaman ve mekânlarda bir araya gelebilmektedirler.

✓ Uzaktan eğitim, eşzamanlı (senkron) ya da ayrı zamanlı (asenkron) olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Yeni iletişim teknolojilerinin kullanımı, uzaktan eğitimde etkileşim olanağı sunmaktadır.

✓ Uzaktan eğitim, bütçe ve tasarım gibi eğitim süreçlerinin daha kolay yürütülmesini, kaynakların etkin şekilde kullanılmasını sağlamaktadır.

**Uzaktan Eğitimin Yararları**

Günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan uzaktan eğitimin yararları şu şekilde sıralanmaktadır (Uşun 2006; Ağır, 2007):

✓ Bireylere istedikleri zamanda ve ortamda eğitim alma fırsatını sunar.

✓ Bireylerin problem çözme becerilerini geliştirir.

✓ Bireylere öğrenme sorumluluğu vererek, karar verme becerilerini geliştirir.

✓ Bireysel ve bağımsız öğrenme fırsatı sağlar.

✓ Eğitim maliyetlerinin düşmesini sağlar.

✓ Her yaştaki bireylere eğitim alma imkânı sunar.

✓ Engelli bireylerin eğitim ihtiyaçlarını karşılanmasında kolaylıklar sağlar.

✓ Yaşam boyu öğrenmelerin gerçekleşmesine olanak sağlar.

✓ Bireylere farklı öğrenme ortamları sunarak, daha fazla sayıda kişinin eğitimden yararlanmalarını sağlar.

✓ İşitsel, görsel tasarımları geliştirerek, teknolojinin eğitimde etkin şekilde kullanımını sağlar.

✓ Bilgiye erişim ve bilgi paylaşımını kolay hale getirir.

✓ Eğitim içeriklerinin kolayca güncellenebilmesini sağlar.

✓ Geleneksel eğitim süreçlerine katkı sunarak zenginleşmesini sağlar.

**Uzaktan Eğitimin Sınırlılıkları**

Birçok açıdan eğitim öğretime katkı sağlayan uzaktan eğitimin bazı sınırlılıkları bulunmaktadır (Debes, 2021; Eygü ve Karaman, 2013; Akyürek, 2020):

✓ Beceri ve tutum gerektiren davranışların gelişmesinde etkili olmadığından, uygulamalı derslerde, duyuşsal ve psikomotor davranışların kazandırılmasında etkili değildir.

✓ Eğitimde ölçme ve değerlendirme uygulamalarını olumsuz yönde etkileyebilir

✓ Bireysel çalışma ve öğrenme alışkanlığına sahip olmayan öğrenciler için etkili olmayabilir.

✓ Çalışan öğrencilerin dinlenme zamanlarını almasından dolayı verimli olmayabilir.

✓ Öğrenci-öğretmen ve öğrenci- öğrenci arasındaki etkileşim ve iletişimin oldukça kısıtlı olması bireylerin sosyalleşmesini engellemektedir.

✓ Bireylerin eğitime erişiminde bazı teknik ve ekonomik nedenlerle eğitime erişimde sorunlar yaşanabilmektedir.

✓ Bireylerde teknolojik bağımlılığa neden olabilir.

**Dünya'da Uzaktan Eğitim**

Dünyada ilk uzaktan eğitim uygulamasının mektup postası yöntemi ile yapıldığı görülmektedir. Bazı kaynaklarda, ilk uzaktan eğitim uygulamasının 20 Mart 1728 yılında Boston Gazetesine verilen "Steno Dersleri" ilanı (Kaplan ve Haenlein, 2016; Özbay, 2015; Kentnor, 2015; Kırık, 2014), bazı kaynaklar da ise 1833 yılında bir İsveç gazetesinde yayınlanan "Kompozisyon Dersleri" ilanı olduğu belirtilmektedir (Simonson, Smaldino ve Zvacek, 2015). Uzaktan eğitim uygulamalarına bir örnek de 1840 yılında İngiltere'de Isaac Pitman tarafından mektuplar aracılığı ile verilen İncil eğitimidir. Pitman, bu eğitim için oluşturduğu bir not değerlendirme sistemi aracılığı ile eğitimin sonunda öğrencilerine başarı notu vermiştir. Amerika Bileşik Devletleri tarafından rol model alınan bu eğitim, 1883 yılında Mektupla Eğitim Üniversitesi'nin kurulmasına öncülük etmiştir. Almanya'da 1856 yılında başlayan uzaktan eğitimin uygulanması için "Tele Colleg", "Fern Universitat", "Schulfernsehen" ve "Deutsch Institut Fur Fernstudien" gibi uzaktan eğitim kurumları kurulmuştur. Daha sonraki yıllarda uzaktan eğitim Dünya genelinde (Fransa'da 1907 yılında ilk uzaktan eğitim çalışmaları başlamış, 1939 yılında ilk resmi Uzaktan Eğitim Merkezi kurulmuştur. Japonya'da 1948, Güney Afrika'da 1873, Avustralya'da 1910, Çin'de 1950, Malezya'da 1960, Hindistan'da 1960, Zambiya'da 1964, İspanya'da 1972 yılında…) yaygınlaşmaya başlamıştır (Kırık, 2014). "Uzaktan Eğitim" kavramı ise ilk defa 1892 yılında Wisconsin Üniversitesi'nin kataloğunda yer almıştır ve bu üniversitenin direktörü William Lighty tarafından ilk defa 1906 yılında çalışmalarda terim

olarak kullanılmıştır (Moore, 1987; Rumble, 1986'dan aktaran Verduin ve Clark, 1994)). Dönemin imkânları doğrultusunda mektup postası ile yapılan uzaktan eğitim, 1930-1980 yılları arasında radyo, televizyon ve videokaset aracılığı ile gerçekleştirilmiş, 1980-1995 yılları arasında bilgisayarların yaygınlaşması ile beraber bilgisayar destekli eğitim ile devam etmiştir. Özellikle 1995 yılından sonra web teknolojilerindeki gelişmelerle beraber uzaktan eğitim ağırlıklı olarak internet üzerinden yürütülmeye başlanmıştır. Bilgisayar ve internete erişim maliyetleri düştükçe uzaktan eğitimin kabulü ve yaygınlaşması hızlanmıştır (Avşar, 2011). Günümüzde ise, neredeyse tamamen internet üzerinden gerçekleştirilen bir eğitim faaliyetine evrilmiştir (Allen ve Seaman, 2011).

**Türkiye'de Uzaktan Eğitim**

Ülkemizde uzaktan eğitim ilk olarak 1950'li yıllarda Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi'nin Bankacılık ve Ticaret Hukuku Araştırma Enstitüsü'nde banka personeli için başlattığı kurum içi eğitim kapsamında mektupla yapılmaya başlamıştır. 1950'li yılların sonu 1960'lı yılların başlarında İstatistik Yayın Müdürlüğü'ne bağlı Mektupla Öğretim Merkezi kurulmuştur. 1968 yılında Mektupla Öğretim Merkezi'nin adı değiştirilerek Radyo ve Televizyonla Eğitim Merkezi haline getirilmiştir. 1982 yılında Radyo ve Televizyonla Eğitim Merkezi'nin adı Bilişim Merkezi'ne dönüştürülmüştür. 1982 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi İktisat ve İş İdaresi Programlarında açık ve uzaktan eğitim çalışmaları faaliyete geçirilmiştir. 2000 yılında Bilgi Üniversitesi tarafından verilen E-MBA programı bilgisayar destekli uzaktan eğitim programların ilkidir. Bu eğitimi, 2001 yılında ODTÜ'nün bilişim alanında verdiği uzaktan eğitim yüksek lisans programı izlemiştir (Kırık, 2014; Koçdar &Doğan, 2015; Özbay, 2015).

*Şekil 1. Uzaktan Eğitimin Gelişim Süreci (Yıldız, 2015)*

## Uzaktan Eğitimde Kullanılan Yöntemler

Uzaktan eğitimde kullanılan modeller iletişim şekline göre sınıflandırılmaktadırlar. Anlık iletişim olanaklarının mevcut olduğu uzaktan eğitim uygulamalarına eşzamanlı (senkron) eğitim denirken, iletişimde zaman aşımının olduğu eğitim uygulamaları eşzamansız (asenkron) eğitim olarak adlandırılmaktadır. Eşzamanlı ve eşzamansız iletişime ek olarak bu iki iletişim biçiminin beraber kullanıldığı eğitim tasarımları da yapılmaktadır. Bu eğitimlere karma (hibrid) eğitim denilmektedir (İşman, 2011).

### *Eşzamanlı (Senkron) Eğitim*

Eşzamanlı öğrenme, uzaktan eğitimde farklı fiziki mekânlarda olan öğreten ve öğrenenlerin iletişimde hiçbir gecikme yaşamadan eğitim sürecini sürdürmeleridir. Eşzamanlı eğitimin gerçekleşebilmesi için çift yönlü iletişime izin veren bir iletişim teknolojisine ihtiyaç vardır. Sanal sınıflar, canlı dersler, sesli konferanslar, video konferanslar eş zmanlı eğitime örnek olarak verilebilir. Eşzamanlı eğitim modeli, örgün eğitimdeki sınıf içi eğitim ile benzerlik göstermektedir ve öğrenene sınıftaymış hissiyatı verebilmektedir (Işık, Karacı, Özkaraca ve Biroğul, 2010; Simonson, Smaldino ve Zvacek, 2015)). Eşzamanlı eğitim modeli uygulamak için gerekli olan altyapı ve işletim maliyetleri, eşzamansız eğitim modeline göre daha fazladır (Sánchez-Vera, León-Urrutia ve Davis, 2015). Bununla beraber eşzamanlı eğitim modelinde aynı anda eğitime katılabilecek kişi sayısı altyapı imkânları nedeniyle sınırlıdır (Bilgiç ve Tüzün, 2015).

### *Eşzamansız (Asenkron) Eğitim*

Eşzamansız öğrenme, öğreten ve öğrenenlerin aynı zaman diliminde bir araya gelmesini gerektirmeyen bir eğitim şeklidir. Eşzamansız eğitim etkinliklerinde öğrenen kendi hızında ve dilediği zamanda eğitimini sürdürebilmektedir. Eşzamansız eğitim, farklı nedenlerden dolayı çevrimiçi ortamlara her zaman erişim imkânı olmayan öğrenenler için uygundur. Eşzamansız eğitim, zaman esnekliği sağlamaktadır, ancak iletişimde gecikmelere neden olabilmektedir (Simonson, Smaldino ve Zvacek, 2015). Eşzamansız öğrenme, öğrenen merkezli olduğu için öğrenen özerk bir yapıdadır ve kendi öğrenme sürecinin sorumluluğunu almaktadır. Hem öğreten ve öğrenenin farklı konumda olması hem de öğrenenin özerk bir yapıda olmasından dolayı eşzamansız öğrenme ortamlarında öğretenin rehber özelliği ön plana çıkmaktadır (Amundsen, 1993; Işık ve vd., 2010). Eş zamansız eğitim ortamlarına e-postalar, forumlar, mektup, video, ders materyalleri (online kitap, sunum vb.) ile eğitim örnek olarak verilebilir (Demir, 2014).

**Karma (Hibrit) Eğitim**

Hem eşzamanlı eğitim modelinin avantajlarını elde etmek, hem de eşzamansız eğitimdeki zaman esnekliğini kullanabilmek için ortaya atılan bir eğitim modelidir ve uzaktan eğitim uygulamalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Bu eğitim modelinde eşzamanlı ve eşzamansız teknolojiler beraber kullanılmaktadır (Kaya, 2002). Karma eğitim modelinde öğrenene (eşzamansız eğitimde olduğu gibi) ders materyali ulaştırılmakta ve belirli bir süre içerisinde bu ders materyaline çalışması beklenmektedir. Daha sonra belirli gün ve saatte eşzamanlı eğitim modeli ile bir araya gelen öğreten ve öğrenenler bu ders materyali üzerinde çift yönlü iletişim kurarak çalışmaktadır (Kaya, 2002).

**Hemşirelikte Uzaktan Eğitim**

Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 7 Eylül 2005 tarihli 2005/36/EC sayılı mesleki yeterliliklerin tanınmasına ilişkin direktifi doğrultusunda; genel sağlık hizmetlerinden sorumlu hemşirelerin eğitimi temel eğitim üzerine en az 3 yıl ya da 4600 saatlik teorik ve klinik eğitimi gerektirmektedir. Bu eğitim süresinin en az yarısı uygulamaya ayrılmalıdır (The European Parliament and of the Councıl 2005) Buna paralel olarak YÖK, 2 Şubat 2008 tarihli resmi gazetede; hemşirelik eğitiminin en az 4 yıl veya 4600 saatlik teorik ve klinik eğitimi kapsadığı, teorik eğitim süresinin toplam sürenin en az üçte biri, klinik eğitim süresinin ise toplam eğitimin yarısı kadar olması gerektiğini belirten bir yönetmelik yayınlamıştır (Resmi Gazete 2008).

Hemşirelik eğitimi, teorik ve uygulama derslerini içermektedir. Hemşirelik eğitimi sürecinde, öğrencilere teorik bilginin yanı sıra klinik becerinin kazandırılması ve kazanılan becerilerin de geliştirilmesi hedeflenmektedir. Klinik eğitim, öğrencilerin edindiği teorik bilgiyi uygulama ile bütünleştirmesini, gerçek ortamda uygulama yaparak ve yaşayarak öğrenmesini sağlamaktadır. Ayrıca, **öğrencinin ekip çalışmasını gözlemlemesine,** farklı meslek üyeleri ile bir arada uyum içerisinde çalışma becerisi kazanmasına ve ekip çalışmasını benimsemesine de yardımcı olmaktadır. Öğrenci, klinik eğitim aracılığıyla hizmet sunumunda gerekli olan profesyonel yeterlilik, iletişim, karar verme ve ekip üyesi olarak çalışabilme becerilerini geliştirmektedir (Şendir vd., 2018).

Uluslararası Tıp Enstitüsü (The Institute of Medicine-IOM) tarafından 2010 yılında yayınlanan raporda, eğitimcilere hemşirelik eğitimini yeniden tasarlamaları ve bu tasarımda hemşirelik öğrencilerinin yetkinliklerinin geliştirilmesi için bilişim/simülasyon gibi teknolojilere yer vermeleri önerilmiştir. Bununla birlikte, Robert Wood Johnson Vakfı ve IOM Hemşireliğin Geleceği Birimi, hemşirelik eğitimininin iyileştirilmesi amacıyla, hemşirelerin klinik çıktılara odaklanan ve esnek bir yaşam

boyu öğrenme sürecine katılmalarının önemini vurgulamıştır. IOM, hemşirelik okullarının, bilim ve teknolojideki gelişmeleri takip etmelerini ve bunları eğitim programına yansıtarak programlarını güncel tutmaları gerektiğini belirtmektedir (Özen, 2018).

Hemşirelik eğitiminin bu yönleri gözönünde bulundurularak, uzun yıllardır uzaktan eğitimin hemşirelik eğitimindeki kullanımı ve kullanım alanları **sınırlandırılmıştır. Hemşirelikte uzaktan eğitim, daha çok mezuniyet sonrası eğitimler, s**ertifika parogramları, lisansüstü eğitim gibi temel hemşirelik eğitimine dayalı olarak bireysel ve mesleki gelişimi desteklemeye odaklanmıştır. Dünyada hemşirelik eğitiminin çeşitli düzeylerinde ve değişik uygulama biçimleri ile uzaktan eğitimin yaygın şekilde kullanıldığı görülmektedir (Bahçecik ve Alpar 2009). Hemşirelik eğitiminde uzaktan eğitim modeli, İngiltere, ABD, Avusturalya, Almanya, Kanada gibi ülkelerde mezuniyet sonrası mesleki eğitim kurslarında, sertifika programlarında, lisans tamamlama ve lisansüstü (yüksek lisans, doktora) eğitimlerde kullanılmaktadır. Hemşirelere yaşam boyu öğrenme olanağı sağlamaktadır (Şenyuva, 2011). Ülkemizde, hemşirelik alanındaki ilk uzaktan eğitim uygulamaları 1993 yılında hemşirelikte önlisans programının açılması ile başlamıştır. Daha sonra, 2009–2010 yılında web tabanlı uzaktan eğitim uygulaması olan hemşirelikte lisans tamamlama programı açılnmış, bunu 2011-2012 yılında Inönü Üniversitesi Saglık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Uzaktan Eğitim Tezsiz Yüksek Lisans programı takip etmiştir (Şenyuva, 2013).

**Hemşirelikte Uzaktan Eğitimin Olumlu Ve Olumsuz Yönleri**

Uzaktan eğitim, bilginin küresel hale gelmesi ve yaşam boyu öğrenmenin öneminin artması nedeniyle daha da önemli hale gelmiştir (Farrel ve ark., 2007; Mahoney ve ark, 2005; Daugherity ve Funke, 1998). Hemsirelik temel egitiminde, uzaktan eğitimin yüz yüze eğitim kadar etkili olmadığı, tüm derslerin öğrencilere uzaktan egitim ile verilemeyecegi, öğrencilerin teorik bilgi düzeyine katkısının uygulama becerisine katkısından daha fazla olduğu, uygulamalı derslerde sorunların ortaya çıkmasına neden olduğu belirtilmektedir (Yu ve Yang, 2006; Sahu, 2020; Wang vd., 2020; Kürtüncü ve Kurt, 2020; Keskin ve Kaya, 2020). Diğer eğitim yöntemlerinde olduğu gibi, uzaktan eğitim yönteminin de olumlu ve olumsuz yönleri bulunmaktadır.

***Hemşirelikte uzaktan eğitimin olumlu yönleri şunlardır:***

- ✓ Bilgiyi elde etmek daha ekonomiktir,
- ✓ Bilginin sürekli güncelleştirilebilmesine olanak sağlar,
- ✓ İnternet ağı üzerinden iş birliğine olanak sağlar,

- ✓ Hemşirelikte mezuniyet sonrası sürekli eğitime imkân tanır,
- ✓ Aile hayatını sürdürmeyi kolaylaştırır,
- ✓ Bireysel öğrenmeyi destekler,
- ✓ Zaman ve mekân sınırlılığını en aza indirger,
- ✓ İleri teknoloji olanaklarını kullanma fırsatı verir,
- ✓ Eğitimin sürekli, nitelikli ve ekonomik olmasını destekler,
- ✓ Karar verme becerisini artırır,
- ✓ Ulusal ve uluslararası bilgiye ulaşma fırsatı verir,
- ✓ Coğrafi engelleri en aza indirir,
- ✓ Fırsat eşitliğini sağlar,
- ✓ Araştırma yapma ve dünyaya açılma fırsatı verir,
- ✓ Bireylerin mesleki bilgi ve becerilerinin arttırmasına olanak sağlar,
- ✓ Bireylerin eğitim düzeylerini yükseltmelerine katkıda bulunur,
- ✓ Kurumlar arası etkileşim ve kaynak paylaşımını destekler (Şenyuva, 2013; Farrel ve ark., 2007; Mahoney ve ark, 2005; Daugherity ve Funke, 1998; Süt ve Küçükkaya, 2016).

***Hemşirelikte uzaktan eğitimin olumsuz yönleri şunlardır:***

- ✓ Eğitimci-öğrenci, öğrenci–öğrenci etkileşimini azaltır,
- ✓ Öğrencilerin sosyalleşme düzeyleri azalır,
- ✓ Öğrenme güçlüklerini anında çözümleyemeyi engeller,
- ✓ Uygulama ağırlıklı konuların işlenmesini sınırlar,
- ✓ Hemşireliğin bütüncül ve hümanistik yapısının kazanılmasını olumsuz yönde etkiler,
- ✓ İnternet ve bilgisayar konusunda kısıtlı imkânları olan öğrenciler dersleri takip etmekte ve ödev hazırlamakta güçlük yaşar,
- ✓ Asenkron uzaktan eğitim modeli öğrencinin anlık olarak öğretim elemanı ile iletişim kurmasını engeller,
- ✓ Uygulama alanından uzak kalmaya bağlı olarak sahada öğrenme engellenir,
- ✓ Öğrencinin eğitim sırasında sınıf etkileşiminden uzaklaşır ve tek başına kalır (Kürtüncü ve Kurt, 2020; Afşar ve Büyükdoğan, 2020; Sahu, 2020; Wang ve ark., 2020).

Uzaktan eğitimde en sık kullanılan araçlar; mobil teknolojiler, **öğrenim videoları ve sosyal medya gibi araçlardır.**

***Mobil Teknolojiler***

Mobil teknolojiler; öğrencilere zaman ve mekândan bağımsız olarak sınıf dışında sınıfa bağımlı kalmadan taşınabilir cihazlar aracolığı ile eğitim imkanı sağlayan öğrenme ve iletişim teknolojileridir (Motiwalla, 2007). Cep telefonları, akıllı telefonlar, cep bilgisayarları, tabletler, taşınabilir medya oynatıcıları, kişisel dijital asistanlar (PDA=Personal Digital Assistant) ve dijital ses kayıt cihazları vb. bu grupta ele alınmaktadır (Motiwalla, 2007; Ergüney, 2017).

Mobil cihazların taşınabilirlik ve iletişim sağlama özellikleri, bu cihazların eğitimde daha esnek ve daha etkili öğrenme araçları olmalarını sağlamaktadır. Ayrıca, bu cihazlar öğrenenler arasındaki etkileşimiartırmakta, kaynaklara ulaşımı ve kaynakların aktarılmasını kolaylaştırmaktadır (Chen, Chang ve Wang, 2008). Mobil öğrenme, ilgi çekicilik, gerçekçilik ve yaygınlık olmak üzere 3 önemli özelliğe sahiptir. Mobil cihazlar öğrencilerin ilgisini daha fazla çekmekte ve öğrenmede eşsiz fırsatlar yaratmaktadır (Martin ve Ertzberger, 2013). Bir çok eğitimci de eğitimde mobil teknolojilerin kullanımının öğrencilere ilgi çekici geldiğini ifade etmektedir (Franklin ve Peng, 2008).

Hemşirelik eğitiminde hem sınıf içi hem de sınıf dışı etkinliklerde mobil teknolojiler kullanılabilmektedir. Sınıf içi etkinliklerde not tutma, ses ya da görüntü kaydı alma amacıyla tablet bilgisayarlar, akıllı telefonlar, cep bilgisayarları gibi araçlar kullanılırken, akıllı tahta aracılığıyla bütün içeriklerin mobil cihazlara yollanması sağlanabilmektedir. Mobil teknolojiler, öğrenci değerlendirme sınavlarını yapma, sınıfta takım çalışması yapan öğrenci gruplarında ve işbirlikli öğrenci projelerinde görev alan proje ekibinin etkileşimlerini sağlama gibi olanaklar sunmaktadır (Corlett ve Sharpless, 2004; Finn ve Vandenham, 2004).

Mobil teknoloji, hem öğrenciler hem de çalışan hemşireler için becerileri destekleme ve uygulamaları geliştirme amacıyla kullanılabilmektedir. Klinik ortam eğitiminde, kişisel dijital yardımcıların (PDA=-Personal Digital Assistant) kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır (Backay, Anderson ve Harding, 2016). PDA'lar; aldığı-çıkardığı takibi, bilgi alışverişi, takvim, adres ve telefon rehberi, e-posta ve internet gibi görev listelerini tutma gibi fonksiyonlara sahip olup, not defteri ve hesap makinesi yerine kullanılmaktadır. PDA'lar, görev listelerini tutmanın tanı sıra ilaçların reçetesi edilmesinde de kullanılmaktadır ve PDA kullanımı ilaç hatalarının azalmasına neden olmaktadır. Yine, ilaç yönetiminde PDA kullanımı, hemşirelerin öz-yeterlik düzeylerinde artışla sonuçlanmaktadır (Goldsworthy ve ark., 2006).

**Öğretim Videoları**

Videolar, üç boyutlu animasyonlar ve resimler görsel öğretimde kullanılan araçlardır (Boz ve Kurubacak, 2008). Öğretim videolarının kullanımı; hemşirelik öğrencilerine etkili iletişim ortamı sunmakta, zaman - mekândan sınırlamasını ortadan kaldırarak kendi öğrenme hızlarına göre öğrenebilecekleri bir ortam yaratmakta, eğitimci ve öğrenciye kaçırdığı dersleri yeniden izleme ve tekrar etme, konu ile ilgili bilgilere kolay erişme, çalışma becerisi kazandırma, planlı ve programlı hareket etme gibi fırsatlar sunmaktadır (Prensky, 2001). Öğretim videoları, hem öğrencilerin hem de hemsirelerin de mesleki bilgi ve becerilerini geliştirmelerine/ güncellemelerine, neden sonuç iliskisi kurabilmelerine ve yaptıkları uygulamaların dogrulugunu gözden geçirmelerine olanak sağlayarak bireysel ve mesleki gelişimlerini desteklemektedir (Boz ve Kurubacak, 2008).

Hemşirelik eğitiminde video gibi uzaktan öğretim yöntemlerinin kullanımı, klinik becerilere yönelik rehberlik sağlamakta, öğrencilerin klinik eğitime ilişkin kaygısını azaltmakta, öğrenme sürecine katılımını desteklemekte, klinik becerilerin öğrenilmesiyle ilişkili stresi azaltmakta, öğrencinin yetkinliğini artırmakta, bakım vermeye ilişkin özgüvenlerini artırmakta ve iletişim becerilerini geliştirmektedir (Massey ve ark., 2017; Lister ve ark., 2018).

Hemşirelik eğitiminde Youtube'un kullanılması; öğrencinin öğrenme sürecine katılımını ve kritik konularda karar verme becerilerini arttırmada, kalıcı öğrenmeyi kolaylaştırmada fayda sağlamaktadır (Clifton ve Mann, 2011). Öğretim videolarının, sabırsız ve dikkati çabuk dağılan öğrencilerin dikkatlerini toplayabilecek öğeler içermesi nedeniyle öğrenme ve akademik başarıları düzeyinin artmasına katkı sağladığı, sosyal etkileşim fırsatı verdiği düşünülmektedir (Prensky, 2001). Öğretim videoları, kalıcı öğrenme ve daha iyi kavrama becerisini geliştirerek öğrencinin motivasyonunu arttırmaktadır. Öğretim videoları, soyut konuların somutlaştırılmasında kullanılabilmektedir. Derslerin çoklu öğrenme ortamlarında kaydı yapılarak Youtube benzeri sayfalarda öğrencilere açık kaynak olarak sunulması önerilmektedir (Sadi ve ark., 2010).

***Sosyal Medya***

Kullanıcıların kişisel mesaj, fikir, bilgi, video, resim gibi içerikleri paylaşmak için Facebook, Twitter gibi çevrimiçi gruplar oluşturdukları elektronik iletişim biçimine sosyal medya adı verilmektedir (Schmitt, Sims-Giddens ve Booth, 2012). Sosyal medya; sahip olduğu iletişim, geribildirim ve değerlendirme gibi özellikleri ile eğitim ve öğretimi destekleyen, öğretim etkinliklerini zenginleştiren bir teknolojidir (Scanlon, Jones ve Waycott, 2005). Hemşirelik eğitiminde sosyal medya, uluslararası ve ulusal platformlara erişim sağlama, bu platformlarda fikir alışverişinde

bulunma gibi uygulamalarla hemşirelik uygulamalarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Seaman ve Tinti-Kane, 2013). Sosyal medyanın hemşirelik eğitiminde kullanımı, öğrencilerin yaratıcı düşünme, eleştirel düşünme, sorgulama, analiz ve sentez yeteneklerini geliştirmektedir.

Hemşirelik eğitiminin amacı, öğrenciye bilişsel, duyuşsal ve psikomotor alanda temel bilgi, beceri ve tutum kazandırmak, bu kazanımların içselleştirilmesini ve davranış biçimine dönüştürülmesini sağlamak olduğundan, uzaktan eğitim bu amaca tam olarak ulaşılmasını sağlayamamaktadır. Bu nednele, uzaktan eğitim, hemşirelik eğitiminde tek başına kullanılabilecek yöntem olmak yerine, örgün eğitimi ve yaşam boyu öğrenmeyi destekleyen, fırsat eşitliği sağlayan bir yöntem olarak ele alınmalıdır (Korhan ve ark., 2018).

## KAYNAKLAR

Afşar, B., Büyükdoğan, B. (2020). Covıd-19 pandemisi döneminde İİBF ve SBBF öğrencilerinin uzaktan eğitim hakkındaki değerlendirmeleri. Karatay Sosyal Araştırmalar Dergisi, (5):158-179.

Ağır, F. (2007). Özel okullarda ve devlet okullarında çalışan ilköğretim öğretmenlerinin uzaktan eğitime karşı tutumlarının belirlenmesi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; Balıkesir.

Akyürek, M.İ. (2020). Uzaktan Eğitim: Bir Alanyazın Taraması. Medeniyet Eğitim Araştırmaları Dergisi, 4(1), 1-9.

Allen, I.E., Seaman, J. (2017). Digital learning compass: distance education enrollment report: 2017. Babson Survey Research Group. https://onlinelearningsurvey.com/reports/digtiallearningcompassenrollment2017.pdf

Allen, I.E., Seaman, J. (2018). Going the distance: Online education in the United States, 2011. Sloan Consortium. PO Box 1238, Newburyport, MA 01950. doi:10.1049/el.2012.

Amundsen, C. (1993). The evolution of theory in distance education. Keegan D. (Ed.), Theoretical principles of distance education içinde London: Routledge. p.55-71.

Arthur-Nyarko, E., Agyei, D.D., Armah, J.K. (2020). Digitizing distance learning materials: Measuring students' readiness and intended challenges. Education and Information Technologies, 1-16. https://doi.org/10.1007/s10639-019-10060-y

Avşar, İ.İ. (2011). Moodle ile temel bilgi teknolojileri dersinin uygulama süreci. Akademik Bilişim, 2-4 Şubat, İnönü Üniversitesi, Malatya.

Aydemir, M. (2018). Uzaktan eğitim program, ders ve materyal tasarımı. Ankara: Eğitim Yayınevi

Aydın, C.H. (2005). Açık ve Uzaktan Öğrenmede Kullanılan Basılı Materyallerdeki Anlatım Biçimine İlişkin Öğrenen Tercihleri. AÜSBD, 5(1):131-147.

Backay, B.J., Anderson, J., Harding, T. (2017). Mobile Technology İn Clinical Teaching, Nurse Education in Practice, 22: 1-6.

Bahçecik, N., Alpar, Ş. (2009). Nursing Education ın Turkey: From Past to Present. Nurse Educ Today, 29(7):698-703.

Bilgiçi H.G., Tüzün, H. (2015). Yükseköğretim kurumları web tabanlı uzaktan eğitim programlarında yaşanan sorunlar. Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırmaları Dergisi, 1(3):26–50.

Boz, B., Kurubacak, G. ( 2008). Hemsire ögrenenler için uzaktan egitim tasarımı. C.Ü. Hemsirelik Yüksekokulu Dergisi, 12(3):77-83.

Chen, G.D., Chang, C.K., Wang, C.Y. (2008). Ubiquitous Learning Website: Scaffold Learners by Mobile Devices with İnformation Aware Tecniques.

Computers & Education İnternational, 50:77-90. doi:10.1016/j.compedu.2006.03.004

Clifton, A., Mann, C. (2011). Can YouTube enhance student nurse learning? Nurse Education Today, 31(4):311-313.

Corlett, D., Sharples, M., Bull, S., Chan, T. (2005). Evaluation of a mobile learning organiser for university students. Journal of Computer Assisted Learning, 21(3):162-170.

Daugherty, M., Funke, B.L. (1998). University faculty and student perceptions of web-based instruction. Journal of Distance Education, 13(1): 21-39.

Debes, G. (2021).Distance Learning in Higher Education during the COVİD-19 Pandemic: Advantages and Disadvantages. International Journal of Curriculum and Instruction, 13(2):1109-1118.

Demir, E. (2014). Uzaktan Eğitime Genel Bir Bakış. Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 39: 203-211.

Diehl, WC. (2013). Charles A. Wedemeyer Uzaktan Eğitimin Öncü Öncüsü. Uzaktan Eğitim El Kitabı p.38

Diekelman, N., Schulte, H.D. (2000). Technology – Based Distance Education and the Absence of Physical Presence. J Nurs Educ., 39(2):51-52.

Dutile, C., Wright, N., Beauchesne, M. (2011). Virtual Clinical Education: Going the Full Distance in Nursing Education. Newborn Infant Nurs Rev.,11(1):43-48.

EPOC. (2005).The European Parliament And Of The Council (Directive 2005/36/Ec). Official Journal of the Europan Unıon.

Ergüney, M. (2017). Uzaktan eğitimde mobil öğrenme teknolojilerinin rolü. *Ulakbilge Sosyal Bilimler Dergisi*, *5*(13), 1009-1021.

Eygü, H., Karaman, S. (2013). Uzaktan eğitim öğrencilerinin memnuniyet algıları üzerine bir araştırma. Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi,3(1):36-59.

Farrell, G., Cubit, K., Bobrowski, C., Salmon, P. (2007).Using the www to teach undergraduate nurses clinical communication. Nurse Education Today, 27(5):427–435.

Finn, M., Vandenham, N. (2004). The handheld classroom: educational implications of mobile computing. Australian Journal of Emerging Technologies and Society, 2(1):21-35.

Franklin, T., Peng, L. (2008). Mobil math: Math educators and students engage in mobile learning, Journal Of Computing İn Higher Education,20(2):69-80.

Gaba, D.M. (2007).The future of simulation in healthcare. Simulation in Healthcare, (2): 126-135.

Goldsworthy, S., Lawrence, N., Goodman, W. (2006). The use of personal digital assistants at the point of care in an undergraduate nursing program. CIN: Computers, Informatics, Nursing, 24(3):138-143.

Gökbulut, B. (2021). Uzaktan eğitim öğrencilerinin bakış açısıyla uzaktan eğitim ve mobil öğrenme. *Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama*, *11*(1), 160-177.

Institute of Medicine (US) Committee on Planning a Continuing Health Professional Education Institute. (2010). Redesigning Continuing Education in the Health Professions. Washington (DC): National Academies Press (US). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219811/

Issenberg, S.B., Mc Gaghie, W.C., Petrusa, E.R., Gordan, D.L., Scalese, R.J. (2005). Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: A BEME systematic review. Medical Teacher, 27(1): 10-28.

Işık, A.H., Karacı A., Özkaraca O., Biroğul, S. (2010).Web tabanlı eş zamanlı (senkron) uzaktan eğitim sistemlerinin karşılaştırmalı analizi. Akademik Bilişim, 10-12 Şubat 2010, Muğla Üniversitesi.

İşman, A. (2011). Uzaktan Eğitim. Ankara: Pagem Yayıncılık p.14-113.

Kaplan, A.M., Haenlein, M. (2016). Higher education and the digital revolution: About MOOCs, SPOCs, social media, and the Cookie Monster. Business Horizons, 59(4):441–450. doi:10.1016/j.bushor.2016.03.008

Karataş, S. (2003). "Yüz Yüze ve Uzaktan Eğitimde Öğrenme Deneyimlerinin Eşitliği", Eğitim Bilimleri ve Uygulama Dergisi. 2003;2(3):91-104.

Kaya, Z. (2002). Uzaktan Eğitim. Ankara: Pegem A Yayıncılık. p.17-28.

Kentnor, H. E. (2015). Distance education and the evolution of online learning in the United States. Curriculum and Teaching Dialogue. 2015;17(1/2): 21–35.

Keskin, M., Kaya, D.Ö. (2020). Covid-19 sürecinde öğrencilerin web tabanlı uzaktan eğitime yönelik geri bildirimlerinin değerlendirilmesi. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(2):59-67.

Kırık, A. (2014). Uzaktan eğitimin tarihsel gelişimi ve Türkiye'deki durumu. *Marmara İletişim Dergisi*, (21), 73-94.

Koçdar, S., Doğan, T. (2015). Türkiye'deki Açık ve Uzaktan Öğrenme Programlarının Bir Analizi: Eğilimler ve Öneriler, Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi, 4(4):23-36.

Koçer, H.E. (2001). Web tabanlı uzaktan eğitim. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Korhan, E.A., Yılmaz, D.U., Ceylan, B., Akbıyık, A., Tokem, Y. (2018). Hemşirelikte psikomotor becerilerin öğretiminde senaryo temelli öğrenme: Bir deneyim paylaşımı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 3(3):11-16.

Kürtüncü, M., Kurt, A. (2020). Covıd-19 pandemisi döneminde hemşirelik öğrencilerinin uzaktan eğitim konusunda yaşadıkları sorunlar. Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi, 7(5):66-77.

Lister, M., Vaughn, J., Brennan-Cook, J., Molloy, M., Kuszajewski, M., Shaw, R.J. (2018). Telehealth and telenursing using simulation for pre-licensure USA students. Nurse Educ Pract., 29:59-63.

Mahoney, J., Marfurt, S., Cunha, M., Enqebretson, J. (2005). Design and evaluation of an online teaching strategy in an undergraduate psychiatric nursing course. Archives of Psychiatric Nursing, 19(6):264-272.

Martin, F., Ertzberger, J. (2013). Here and Now Mobile Learning: An Experimental Study on The Use of Mobile Tecnology, Computers & Education, 68:76-85.

Massey, D., Byrne, J., Higgins, N., et al. (2017). Enhancing OSCE preparedness with video exemplars in undergraduate nursing students. A mixed method study. Nurse Educ Today, 54:56-61.

Medley, C.F., Horne, C. (2005). Using simulation technology for undergraduate nursing education. Journal of Nursing Education, 44(1):31-34.

Moore, M.G. (1987). University distance education of adults. Tech Trends, 32(4), 13–18. Erişim adresi: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F-BF02773006.pdf Erişim Tarihi: 19.09.2021

Moore, M.G. (1991). Three types of interaction. American Journal of Distance Education, 3(2): 1-6.

Moore, M.G., Kearsley, G. (2005). Distance education: A systems view of online learning. Cengage Learning.

Motiwalla, L.F. (2007). Mobile learning: A framework and evaluation. Computers & Education, 49(3):581-596.

Özarslan, Y. (2008). "Uzaktan Eğitim Uygulamaları için Açık Kaynak Kodlu Öğrenme Yönetim Sistemleri", Ankara: inet-tr'08 - XIII. Türkiye'de İnternet Konferansı Bildirileri Kitabı, ss.55-60.

Özbay, Ö. (2015). Dünyada ve Türkiye'de uzaktan eğitimin güncel durumu. *Uluslararası Eğitim Bilimleri Dergisi*, (5), 376-394.

Özen, B. (2018). İnovasyonun Hemşirelik Müfredatına Entegrasyonu. Eds. Ü., Sevil, Ö., Demirel Bozkurt. Hemşirelik ve İnovasyon. *Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları*. s.70-82.

Prensky, M. (2001). Digital natives, digital immigrants part 1. From On The Horizon. 9(5):1-6.

Regmi, K., Jones, L. (2020). A systematic review of the factors – enablers and barriers – affecting e-learning in health sciences education. BMC Med Educ., 20(1):2-18.

Rhodes, M., Curran, C. (2005). Use of the human patient simulator to teach clinical judgment skills in a baccalaureate nursing program. Computers, Informatics, Nursing, 23(5): 256-262.

Ricketts, B. (2011). The role of simulation for learning within pre-registration nursing education -A literature review. Nurse Education Today, 31: 650-654.

Sadi, T., Thobei, J.L., Dessenne, F. (2010). Self-consistent electrothermal Monte Carlo simulation of single InAs nanowire channel metal-insulator field-effect transistors. Journal of Applied Physics, 108(8):084506 - 084506-7. doi: 10.1063/1.3496658

Sahu, P. (2020). Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. Cureus. 12(4): e7541. DOI 10.7759/cureus.7541

Sánchez-Vera, M.M., León-Urrutia, M., Davis, H. (2015). Challenges in the creation, development and implementation of MOOCs: Web science course at the University of Southampton. Comunicar, 22(44):37–44. doi:10.3916/C44-2015-04

Scanlon, E., Jones, A., Waycott, J. (2005). Mobile technologies: prospects for their use in learning in informal science settings. Journal of Interactive Media in Education, 21(5):25-42.

Schmitt, T.L., Sims-Giddens, S.S., Booth, R.G. (2012). Social media use in nursing education. Online J Issues Nurs, 17(3):2.

Schoening, A.M., Sittner, B.J., Todd, M.J. (2006). Simulated clinical experience nursing students' perceptions and the educators' role. Nurse Educator, 31(6): 253-258.

Seaman, J., Tinti-Kane, H. (2013). Social media for teaching and learning. Pearson Social Media Survey, 2013;1-34.

Simonson M., Smaldino S., & Zvacek S. (2015). Teaching and learning at a distance. Foundations of distance education (Sixth Edit). Charlotte, NC: Information Age Publishing.

Simonson, M., Smaldino, S., & Zvacek, S. (2015). Teaching and learning at a distance. Foundations of distance education (Sixth Edit). Charlotte, NC: Information Age Publishing.

Süt, H.K., Küçükkaya, B. (2016). Hemşirelik bölümü öğrencilerinin uzaktan eğitime ilişkin görüşleri. HEAD, 13(3):235-243.

Şendir, M., Çelik S, Dişsiz M, Güney R, Açıksöz S, Kolcu M, Bektemür, G. (2018). Hemşirelik eğitimi ve uygulamasında yeni bir yaklaşım: Hemşirelik eğitimi ve uygulamasının bütünleşmesi. JAREN, 4(2):92-99.

Şenvuva, E. (2011). Trends towards distance education of nursing education in Turkey. Turkish Online Journal of Distance Education, 12(4):147-156.

Şenyuva, E. (2013). Nursing student's view about distance education. International Online Journal of Educational Sciences, 5(2):409-420.

T.C. Resmi Gazete. (2008). Doktorluk, Hemşirelik, Diş Hekimliği, Veterinerlik, Eczacılık ve Mimarlık Eğitim Programlarının Asgari Eğitim Koşullarının Belirlenmesine Yönelik Yönetmelik., 26775, 2 Şubat 2008.

Taylor, J.H. (2003). Facilitating Distance Learning ın Nurse Education. Nurse Educ Prac., 3(1):23-29.

Terzioğlu, F., Kapucu, S., Özdemir, L., Boztepe, H., Duygulu, S., Tuna, Z., ve ark. (2012). Simülasyon yöntemine ilişkin hemşirelik öğrencilerinin görüşleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi, 2012; 19(1): 16-23.

Uşun, S. (2006). Uzaktan Eğitim. Ankara: Nobel Yayıncılık p.25-74

Wang, C., Cheng, Z., Yue, X.-G., McAleer, M. (2020). Risk Management of COVID-19 by universities in China. Journal of Risk and Financial Management, 13(2):36. http://doi.org/10.3390/jrfm13020036

Yıldız, M. (2015). Uzaktan eğitim programlarında ders veren öğretim elemanlarının uzaktan eğitime yönelik bilgi, inanç ve uygulamaları arasındaki ilişkiler. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü; Ankara.

Yıldız, R. (2004). Öğretim teknolojileri ve materyal geliştirme. Ankara: Nobel Yayıncılık

Yu, S., Yang, K.F. (2006). Attitudes toward web-based distance learning among public health nurses in Taiwan: A questionnaire survey. International Journal of Nursing Studies, 43(6):767-774.

Ziv, A., Small, S.D., Wolpe, P.R. (2000). Patient safety and simulation based medical education. Medical Teacher, 22(5):489-95.

# Bölüm 29

## TERMİNAL DÖNEMDEKİ HASTAYA YAKLAŞIM

*Hicran YILDIZ*[1]
*Ebru DERELİ*[2]

1 Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Hemşirelik İç Hastalıkları Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0003-4241-5231
2 MSC. Öğr.Gör. Canan Arslan Istanbul Ayvansaray Üniversitesi Plato Meslek Yüksekokulu ORCID ID: 0000-0001-7202-9185

Dünya genelinde, yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunması gibi tıbbi gelişmeler ve yaşam koşullarının iyileşmesine bağlı olarak dünya nüfusundaki artışla birlikte sağlık profesyonellerinin ölmekte olan hastayla karşılaşma sıklığı da artmaktadır (Sucaklı, 2013; Gökbunar ve ark., 2016; Tekin ve Kara, 2018). Ölüm, insanların yüzyıllar boyunca ilgi duyduğu, tanımlamaya ve anlamaya çalıştığı, korkutucu ve kaçınılmaz bir olaydır. Yaşayan tüm canlıların paylaştığı evrensel bir gerçektir (Duyan, 2014; Hall, 2019). Ayrıca, ölüm korkulan ve hakkında konuşmaktan kaçınılan bir kavramdır (Duyan, 2014; Queensland Health, 2019; Mamauag, 2019). Ölüme ilişkin yaklaşımlar, kültürden kültüre, farklı özellikler göstermekte; ölümün anlamı ve bireylerin ölüme karşı tutumu, kültürel yapıya, dini inancına, bireylerin kişisel deneyimlerine ve yaşamın farklı dönemlerine göre değişebilmektedir (Duyan, 2014; Cerit, 2019; Güven, 2019; Yorulmaz ve Karadeniz, 2020). Ölümün anlamı ve ölüme karşı tutum, ölüm sürecinin yönetimini etkileyen kavramlardır (Duyan, 2014; Ay ve Öz, 2019).

**1.Ölüm Kavramı**

Ölüm, tüm canlı organizmalar tarafından paylaşılan ve yaşamın son aşaması olan evrensel bir olaydır (Dokgöz ve ark, 2017). Ölüm, bir canlının hayatının tam ve kesin olarak sona ermesi, canlıdaki bütün yaşamsal olayların son bulması, tükenme, yok olma, ortadan kalkma, şeklinde tanımlanmaktadır (Yılmaz, 2012; Güven, 2019). Ölüm aile içinde genellikle konuşulmayan ve tabu olarak kabul edilen konulardan biridir (Cunha ve ark., 2016). Ölüm algısı, yedi bilişsel kavram üzerinden ele alınmaktadır. Bu kavramlar şunlardır (Yılmaz, 2012; Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Bates and Kearney, 2015; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021):

- Geri döndürülmezlik: Biri öldüğünde yaşama geri dönemeyeceğini fark etmek, yaşama dönmenin imkânsızlığını anlamak
- Evrensellik: Ölümün bütün canlıların başına geleceğini ve tüm canlıların bir gün öleceğini anlamak.
- Kaçınılmazlık: Tüm canlıların yaşamlarını sürdürmek için ne yaparlarsa yapsınlar bir gün öleceğini anlamak.
- İşlevsizlik: Ölümün vücudun işlevselliğini yitirmesi olduğunu ve vücudun hareket, duygu, düşünce gibi tüm biyolojik ve psikolojik fonksiyonlarının durduğunu anlamak.
- Nedensellik: Ölümün fiziksel ve biyolojik nedenlerinin olduğunu ve vücut fonksiyonlarının tamamen yitirilmesinin ölümle sonuçlandığını anlamak
- Cismaniyetsizlik: Biri öldüğünde bedensel olarak değil ama anılarda var olacağını anlamak

- Önceden kestirememek: Birinin ne zaman ölebileceğini belirlemenin mümkün olmadığını anlamak

Ölüm algısının değerlendirilmesi ve ölümü yaklaşan hasta ve hasta yakınlarına yaklaşımda

genel olarak bu kavramlardan ilk beş kavram üzerinde durulmaktadır.

Bireyin içinde bulunduğu gelişimsel dönem, yaşı, cinsiyeti, kişiliği ve bireysel özellikleri, kişisel deneyimleri (ölümler, ayrılıklar, hastalıklar vb.), ölüm öncesi, ölüm ve yas sürecinde etkin iletişimin sağlanması, verilen sosyal destek, inançlar, kültürel özellikler, sosyal çevre, duygusal faktörler gibi faktörler bireyin ölüm algısını etkilemektedir (Mamauag, 2019; Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017). Ölüm algısını etkileyen en önemli durumlardan biri de ölüm korkusudur (Mamauag, 2019). Ölüm korkusu, yaş, cinsiyet, medeni durum, inançlar, gelişim süreci ve sosyo-kültürel özelliklerden etkilenmektedir (Mamauag, 2019; Dokgöz ve ark., 2017). Hastanın ölüm kaygısının daha yoğun şekilde yaşandığı terminal dönem, hastalara ve hemşirelere hem olumlu hem de olumsuz deneyimler yaşatabilen zor bir süreçtir (Ay ve Öz, 2019).

### 1.1.Gelişimsel Açıdan Ölüm Kavramı

Ölüm kavramının algılanışı, bireyin bulunduğu gelişim döneminin özelliklerine göre farklılık göstermektedir (Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Ölüm kavramının farklı yaş dönemlerinde, nasıl algılandığının ve ölüm kavramını etkileyen faktörlerin bilinmesi, bireylerde ölüm algısının gelişimi ve ölüm olayını kabullenmesi açısından oldukça önemlidir. Bireylerde ölüm algısı, yaş, deneyim, kültür, inanç sistemi gibi faktörlerin yanı sıra, bireyin kendi ölümüne ilişkin düşüncelerinden, yaşamındaki kayıplardan, travmatik yaşam olaylarından ve yaşama yüklediği anlamdan etkilenmektedir. Gelişim sürecinde, bireye ölüme karşı gerçekçi ve yapıcı bir bakış açısı kazandırmak önemlidir. Ölüm kavramının birey tarafından gelişim evrelerine göre algılanışındaki farklılık, konunun bireye açıklanma biçiminin belirlenmesi ve bireyin ölümü kabullenme durumunu etkilemektedir (Sezer ve Saya, 2009; Cunha ve ark., 2016; Bates and Kearney, 2015).

#### 1.1.1.Çocukluk Döneminde Ölüm Kavramı

***Çocukların ölüm algısı, çocuğun yaşına ve*** gelişim dönemine göre farklılık göstermektedir (Brooke ve Miraglia 2015; Cunha ve ark., 2016; Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). ***Çocuklar, yaşadıkları kültürün ölüme yönelik tutumundan ve yaşadıkları ölüm deneyimlerinden etkilenmektedir*** (Cunha ve ark., 2016; Yang ve Park, 2017). ***Çocuğun zihninde ölüm üç şekilde tasarlanmaktadır; 1***) uyku ve uzun bir yolculuk, 2) insanüstü özellikleri olan bir gücün sebep

olduğu durum, 3) hayatın kaybedilmesi (Altaş, 2020; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Çocuklarda 6. aya kadar, ölümü kavramsallaştırma yeteneği yoktur ve ölüm bir şeyin kaybı ya da ayrılık olarak algılanmaktadır. Bebekler ve küçük çocuklar genellikle ölümü bakım veren kişilerden ayırmaktan ayırt edememektedir. Çocuklarda ölüm kavramı, 17. ayda gelişmeye başlamaktadır. Bebekler bu dönemde kaybolan nesneyi bellekleri tutabilmekte, ayrılık ve kayıp durumlarında üzüntü, protesto etme ve çaresizlik tepkileri gösterebilmektedir (Bates and Kearney, 2015; Tahta, Tahta ve Dernek, 2015; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). 2 yaşındaki çocuklar, zaman, süreklilik ve ölüm gibi soyut kavramları algılayamamakta, ancak her ortadan kaybolma, ayrılma ya da yitirme durumunu, "ölü" ve "öldü" kavramları kategorisine kaydetmektedir (Sezer ve Saya, 2009; Kıvılcım ve Doğan, 2014; Revet, Laifer ve Raynaud, 2018).

Okul öncesi dönemdeki çocuklarda (3-6 yaş) "süreklilik" kavramı gelişmediği için, bu çocuklar ölümün geri dönülmez ve sürekli olduğunu anlayamamaktadır (Kıvılcım ve Doğan, 2014; Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Çocuklar 5-6 yaşına kadar ölümü ayrılık, uzun bir yolculuk ya da uyumak gibi geçici bir durum olarak veya geçici bir şey olarak algılanmaktadır (Yılmaz, 2012; Kıvılcım ve Doğan, 2014; Cunha ve ark., 2016; Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Çocuklarla çalışan yetişkinlerin bu durumun farkında olması ve yanlışlıkla da olsa bu inancı desteklememeye dikkat etmesi gerekmektedir. Aksi takdirde, çocukların kafasında ölen kişinin neden bu yolu seçtiği ya da gittiği yerde mutlu olup olmadığına ilişkin sorular oluşabilmektedir (Sezer ve Saya, 2009). Çocuklar ölümün geri dönüşümsüz olduğunu ilk olarak okul öncesi döneminin sonlarına doğru yani 6 yaşında kavranmaya başlamaktadır. Bu çocuklar, ölümün bir gün herkesin başına geleceğinin ve ölümden sonra yaşama kesinlikle dönüş olmadığının farkındadır (Sezer ve Saya, 2009; Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Çocuklara göre ölüm, sadece hasta ya da yaşlı olanların başına gelebilecek, sağlıklı yaşayarak, kazalar ve hastalıklar gibi bazı durumlardan kaçınılarak uzak durulabilecek bir olaydır. Bu dönemdeki çocuklar, ölenlerin cennette veya yerin altında bulunduklarına inanmaktadır ve ölümü farklılaşmış bir yaşam biçimi olarak görme eğilimindedir. Ölen bireylerin hala oksijene ve suya gereksinim duyduklarını düşünmekte, rüya görebildiklerine ve işitebildiklerine inanabilmektedir (Kıvılcım ve Doğan, 2014; Çolak, ve Hocaoğlu, 2021; Sezer ve Saya, 2009). Bu yaş grubundaki çocuklar, ölü bir kişinin yeraltında nasıl nefes alacağı gibi somut sorular sorabilmektedir (Bates and Kearney, 2015). Bu çocuklar, ölüm nedenini tam olarak anlayamamaktadır. Hastalığın kötü düşünceleri ve uygunsuz davranışları sonucu kendisine verilen bir ceza olduğuna inanmaktadır (Sezer ve Saya, 2009;Tahta ve ark., 2015).

Okul dönemindeki (6-12 yaş) çocuklar somut düşünebilme yetenekleri sayesinde ölümün geri döndürülmezlik, işlevsizlik ve evrensellik özelliklerini kavrayabilmektedir (Yılmaz, 2012; Bildik, 2013; Kıvılcım ve Doğan, 2014; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Çocuklar, yedi yaşında bir gün öleceğine inanmaktadır (Yılmaz, 2012; Bildik, 2013; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). 6- 9 yaş arasında, ölümü kişileştirme eğilimi vardır ve ölüm insanları toplamaya gelen "birisi" olarak algılanmaktadır (Cunha ve ark., 2016). Bu yaş grubundaki çocuklar ölüme, insan veya insanüstü özellikleri olan bir gücün neden olduğunu düşünmektedir (Yılmaz, 2012). Ölüm, geri dönüşü olmayan ama aynı zamanda kaçınılmaz bir durumdur (Cunha ve ark., 2016). Sekiz yaşında ölümün neden meydana geldiğini, öldükten sonra neler olacağını açıklayabilmekte ve ölüm geri dönüşü olmayan bir durum olduğunu algılanmaya başlamaktadır (Yılmaz, 2012; Bildik, 2013; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). 8-9 yaş grubundaki çocuklar, ölümün bedensel yönü ve bedenin fiziksel çürüme süreci üzerinde odaklanma eğilimindedir. Ölülerin yemek yiyemeyeceğini, hareket edemeyeceğini, konuşamayacağını, nefes alamayacağını ve kalplerinin durmuş olduğunu bilmektedirler (Kıvılcım ve Doğan, 2014; Tahta, Tahta ve Dernek, 2015). On yaşında çocuklar ölümün kendisi için de gerçekleşecek bir durum ve bir son olduğunu kavramaktadır (Yılmaz, 2012; Bildik, 2013; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Çocuklar 9-10 yaş arasında iken, ölümü yetişkinlerin tanımladığı şekilde "yaşamın durması" olarak algılamaktadır. Ölüm bedenin faaliyetlerinin durduğu, geri döndürülemez ve kaçınılmaz olduğu kabul edilmektedir. "Ölümden kaçılamayacağını" ve "herkesin bir gün öleceğini" kabul etmektedirler (Yılmaz, 2012; Bildik, 2013; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021). Ölüm algısına ilişkin kavramlardan geri dönüşümsüzlük, işlevsizlik, kaçınılmazlık ve evrensellik 9-10 yaş arası çocuklar tarafından kavranırken, nedensellik ergenler tarafından kavranabilmektedir (Ürer, 2017; Sezer ve Saya, 2009).

### 1.1.2.Ergenlik Döneminde Ölüm Kavramı

Ergenlik döneminde, yaşamın anlamı ve ölüm anlayışı tamamen kavramsallaştırılmıştır (Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Cunha ve ark., 2016; Altaş, 2020; Çolak, ve Hocaoğlu, 2021). Ergenler, ölünce meydana gelen fiziksel değişiklikleri sorgulamakta, ölüm kavramı daha soyut bir şekilde ele almakta, ruh ve hayalet gibi varlıkların var olup olmadığını sorgulamaktadır (Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Kıvılcım ve Doğan, 2014; Ürer, 2017; Tahta, Tahta ve Dernek, 2015; Sezer ve Saya, 2009). Kendi düşüncelerini analiz edebilme yetileri gelişen ergenler, ölümü hayal etmeye ve onun için endişelenmeye, metaforlar ve kuramlar geliştirmeye, ölümü sembolik olarak düşünmeye başlamaktadır (Krepia, Krepia ve Tsilingiri, 2017; Kıvılcım ve Doğan, 2014; Altaş, 2020). Ergenin ben merkezli oluşu, kendisinin ölüm ile karşılaşmayacağı inancına dönüşmekte, bunun

sonucunda da ölüm ile karşılaşan ergenler inkâr, öfke, suçlanma ve üzüntü gibi tepkileri daha güçlü bir şekilde göstermektedir. Bununla birlikte, ergenlerde bedensel yakınmalar, ilaç ve/veya alkol kullanımı, depresyon, intihar davranışları, suça yönelme ve okul başarısızlığı gibi durumlar da görülebilmektedir (Kıvılcım ve Doğan, 2014; Çolak, ve Hocaoğlu, 2021; Furtado, 2020). Ergenler, ölümü kabullenmekte ve kalan zamanlarından en iyi şekilde kullanmak istemektedir (Bates ve Kearney, 2015).

### 1.1.3.Yetişkinlik Döneminde Ölüm Kavramı

Yetişkinlerde ölüm kavramı, karmaşık ve çok değişken bir yapı göstermektedir. Bu dönemde ölüm kavramı, sosyal ve kültürel yapıdan, geleneklerden, inançlardan, kişisel ve duygusal konulardan, dini doktrin ve kavramsal anlayışlardan etkilenmektedir (Kımter ve Köftegül, 2017). Yetişkinlerde ölümden sonraki hayata inancın yüksek olması, ölüm korkusu ve ölüm kaygısını azaltan bir faktördür (Sezer ve Saya, 2009; Kımter ve Köftegül, 2017). Yaşlılık döneminde birey, yaşam süresinin sınırlı ve yok oluşun kaçınılmaz olduğu ile yüzleşmekte, ya teslimiyet ya da tümüyle inkâr yolunu seçebilmektedir. Birey, varoluş ve yaşam olgularını anlamlandırma ihtiyacı nedeniyle dine bağlanabilmektedir (Sezer ve Saya, 2009).

### 1.1.4. Yaşlılık Döneminde Ölüm Kavramı

Yaşlı bireyler ölümle ilişkili birçok gözlem ve tecrübeye sahiptir. Ölüm gerçeği ile iç içe yaşamakta, ölüm hakkında daha çok düşünmekte ve konuşmaktadır. Yaşlı bireyler, çok uzun süre yaşadıklarını düşünmekte, ölüm sırasının kendilerine de geleceğine inanmakta, ölümün doğallığını kabul etmektedir. Bu durum yaşlı bireylerde ölüm korkusunun azalmasına neden olmaktadır (Altaş, 2020).

## 1.2.Ölümün Tanılanması

Ölümden hemen sonraki dönemde, dolaşım, solunum, merkezi sinir sistemi fonksiyonları gibi temel vücut fonksiyonlarının kaybı, hareketsizlik ve sıcaklık kaybı meydana gelmektedir. Ölümden birkaç saat sonra; tüm vücut dış yüzeyi soğumakta(algor motris); ölü lekeleri (livor mortis) ve ölü sertliği (rigor mortis) gibi postmortem bulgular görülmektedir. Bu bulgulardan yararlanılarak kolaylıkla ölüm tanısı konulabilmektedir. Bu bulguların varlığı durumunda, uzun süre beklemeye ve tekrar muayeneye gerek kalmadan tıbben ölüm kararı alınabilmekte ve gerekli yasal işlemlere başlanabilmektedir (Arslan ve Koç, 2016).

Beyin beyin sapı ve serebellumun tüm aktivitelerinin kalıcı ve geri dönüşümsüz kaybı, beyin ölümü olarak tanımlanmaktadır (Küçük ve Karahan, 2015; Altaş, 2020; Yorulmaz ve Karadeniz, 2020). Derin koma durumu, beyin sapı reflekslerinin yok olması ve pozitif apne testi, beyin ölümünün 3 temel bulgusudur (Küçük ve Karahan, 2015). Ülkemizde daha

önceki yıllarda, beyin ölümü bir kardiyolog, bir nöroşirürjiyen, bir nörolog ve bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı ile oşturulan 4 kişilik hekim kurulu tarafından oy birliği ile saptanırken, 2014 yılında yapılan yasal düzenleme ile bu kural "biri nörolog veya nöroşirurjiyen, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından oy birliği ile karar verilir" şeklinde değiştirilmiştir (Küçük ve Karahan, 2015).

Ölüm kararının kabullenilmesini etkileyen iki farklı kavram vardır; biyolojik temele dayanan yaşamın kalitesi ve dini temele dayanan yaşamın kutsallığı (Holland, 2017). Yaşamın kalitesine odaklanıldığında, bireyin beyin ölümü tanılandığında bireyin öldüğü kabul edilmektedir. Yaşamın kutsallığına odaklanıldığında ise, beyin ölümü gerçekleşse bile bireyin öldüğü kabul edilmemektedir (Holland, 2017). Bu duruma bağlı olarak, beyin ölümü karanının nasıl alınacağı ülkeden ülkeye değişmektedir (Caplan, 2018).

Beyin ölümünün kesin tanısı için, hastaya fonksiyonel manyetik rezonans uygulanabilmektedir. Ancak bu teknolojiye erişim yetersizliği ve uygulamanın maliyeti nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır (Caplan, 2018). Diğer taraftan, yaşam desteği üzerine yapay olarak tutulan bir beyin ölümü hastasının yasal olarak ölmüş olması nakil organlarının alınmasına izin verir (Holland, 2017).

## 2.YAŞAM SONU BAKIM

"Terminal dönem", hastanın yaşamsal fonksiyonlarının belirli bir süre içinde durmasının beklendiği süre, yani ölüm öncesi dönemdir."Terminal dönem hastası" ya da "ölüm sürecinde olan hasta" ise, hastalığının son evresinde bulunan ya da herhangi bir nedenle ölmek üzere olan, yaşamsal fonksiyonlarını geriye dönüşsüz olarak kaybetmiş ve belirli bir süre içinde ölümü beklenen hasta olarak tanımlanmaktadır. Terminal dönemde, terminal dönem boyunca hastaların gereksinimlerini karşılamayı ve yaşam kalitesini arttırmayı amaçlayan faaliyetlere "yaşam sonu bakım" denilmektedir. Yaşam sonu bakım, terminal dönemde olan hastaların bakımına odaklanan ve yaşam kalitesini korumayı ve iyileştirmeyi hedefleyen bütüncül bir bakımdır (RNAO, 2011; Çavdar, 2011; Özdemir ve Çelik, 2011; CEDQH, 2018 ).

Yaşam sonu bakımın temel ilkeleri şunlardır (Özdemir ve Çelik, 2011):

- Hastaya bütüncül bir yaklaşımla bakım vermek,
- Hastaya tanı ve tedavi seçenekleri konusunda bilgi vermek,
- Hasta ve yakınları içe açık ve net bir şekilde iletişim kurmak,
- Hastanın seçimlerine saygı göstermek,

- Semptomların kontrol altına alınmasını sağlamak
- Hastanın yaşam kalitesini arttırmak

Yaşam sonu bakımın temel amacı; terminal dönemdeki hastalar için ölümü geciktirmek değil, yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır (Özdemir ve Çelik, 2011; RNAO, 2011; CEDQH, 2018). Yaşam sonu bakım hedefleri şunlardır (Özdemir ve Çelik, 2011; RNAO, 2011):

- yaşam kalitesini artırmak,
- ağrı ve diğer semptomları azaltmak ya da ortadan kaldırmak,
- bireyin bağımsızlığını mümkün olduğunca sürdürmesini sağlamak,
- saygıdeğer bir ölüm ortamı sağlamak
- hasta ve hasta yakınlarına gerekli fiziksel, ruhsal, sosyal ve manevi destek sağlamak

Ölüm sürecinde olan hastanın bakımı, sağlık hizmeti sunumunun ayrılmaz bir parçasıdır (RNAO, 2011). Terminal dönemdeki hasta ve ailesinin endişe ve acılarının giderilmesi, yeterli tıbbi bakımın verilmesi, yararsız tedavi ve uygulamaların yapılmaması, yeterli derecede manevi desteğin sağlanması ve sürdürülmesi, multidisipliner bir ekibin (hekim, hemşire, fizyoterapist, psikolog, ve sosyal hizmet uzmanı) sorumluluğundadır (Çavdar, 2011; Hotstetter, Klein ve MacCarthy, 2018).. Hemşireler, diğer sağlık profesyonellerine göre, bireylerle daha sık etkileşimde bulunduklarından, genellikle bireyin yaşamın son günlerine ve saatlerine ulaştığını belirleyen ilk sağlık profesyonelleridir (RNAO, 2011). Hemşireler, ölmekte olan hastaya sıklıkla bakım vermekte ve ölüme tanık olmaktadır. Ancak, hemşireler için yaşanan **ölüm olay**larının her biri benzersiz ve keder verici bir durumdur (Koku ve Ateş, 2016). Hemşirelerin çoğu, yaşamın son günleri ve saatleri boyunca yaşam sonu bakım verme konusunda yüksek düzeyde endişe yaşamakta, rahatsızlık duymakta ve kendilerini bu konuda hazır hissetmemektedir (RNAO, 2011; Görüş ve ark., 2017; IHF, 2013). Bu durum, hemşirelerin yaşam sonu bakım konusunda gerekli bilgi, beceriye sahip olmamalarından, bu hastaları daha iyi hale getiremememelerinden, ne yapacaklarını veya hasta ve ailesine ne söyleyeceklerini bilememekten, zihinlerinde kendi ölümlerine ilişkin düşüncelerin ortaya çıkmasından olmamalarından kaynaklanmaktadır (Göriş ve ark., 2017). Yaşam sonu bakım sürecinde, sağlık profesyonelleri hastayı tedavi edemediği ve hastayı kaybettiği için suçluluk duyabilmekte, duygusal açıdan zor anlar yaşayabilmekte ve kendisini başarısızlıkla suçlayabilmektedir (Bates and Kearney, 2015; Dokgöz ve ark., 2017). Hemşirelerin ölüm ve yaşam sonu bakım konusunda yeterli düzeyde eğitim almaları, ölüme karşı olum-

suz tutumu ve ölümü yaklaşan hastanın bakımına ilişkin endişeleri azaltmaktadır (Göriş ve ark., 2017; Demir ve ark., 2017; Cerit, 2019).

Hemşirelerin yaşam sonu hasta bakımında, ölüm kavramı, yaklaşan ölüm belirtilerini, ölüm öncesi dönemdeki hastaya bütüncül yaklaşım, Hemşirelerin yaşam sonu hasta bakımında, ölüm kavramını, yaklaşan ölüm belirtilerini, ölmekte olan hastanın bakımı, ağrı yönetimi vb. konularda bilgi ve beceri sahibi olması, ölüm öncesi dönemdeki hastaya bütüncül yaklaşım, kültürel farklılıklar, ölümcül hastalığa yönelik tepkiler ve bu tepkilerle başa çıkma, ölüm süreci boyunca hasta ve aileye destek olma ve destek sağlama, terminal dönemde yaşanabilecek etik sorunlar ve hasta hakları konularında bilgi sahibi olması, iletişim becerilerinin iyi olması gerekmektedir (Çavdar, 2011; Koku ve Ateş, 2016). Terminal dönemdeki hastalara kaliteli bakım sağlamak, stresle etkin bir şekilde baş etmeyi ve yaşamın sonu hakkında yeterli bilgi ve beceriye sahip olmayı gerektirmektedir ( Ay ve Öz, 2019).

Yaşam sonu bakım hizmeti genellikle hastanelerde, hospislerde ve palyatif bakım merkezlerinde verilmektedir. Hospis, terminal dönemdeki hastanın ağrı ve diğer semptomları azaltmak, hastanın yaşamının son günlerini evi ya da evi benzeri bir ortamda onurlu ve rahat yaşamasını sağlamak amacıyla oluşturulan, tedaviden çok bakımın sunulduğu ev benzeri kuruluşlardır (Sulacı, 2013).

### 2.1.Yaşam Sonu Bakımda Karşılaşılan Sorunlar

Fizyolojik sorunlar, psikolojik sorunlar, iletişim Sorunları ve etik sorunlar olmak üzere dört grupta ele alınmaktadır.

#### 2.1.1. Fizyolojik Sorunlar

Ölümü yaklaşan hastalarda, vücutta meydana gelen fizyolojik değişikliklere bağlı olarak çeşitli semptomlar (Ağrı, mide bulantısı ve kusma, ajitasyon ve sıkıntı, solunum yolu salgılarında artma, nefes darlığı, gibi) ortaya çıkmaktadır (RNAO, 2011; Blinderman,2016; IHF, 2013). Bunlardan en sık görülen fizyolojik semptomlar; yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, ağrı, bulantı, kusma ve iştahsızlıktır (RNAO, 2011) (Tablo 1). Bu semptomlar, özellikle tekrarlayıcı veya kontrol edilmesi zor hale geldiği zaman hastanın palyatif bakım servisine sevk edilmesi gerekmektedir (IHF, 2013).

**Tablo 1.** Ölüm **Sürecinde Ortaya Çıkan Değişiklikler***

| Değişiklik | Belirtileri |
|---|---|
| Yorgunluk, güçsüzlük | Yatakta hareket etmede, hijyen sağlama ve sürdürmede yetersizlik |

| | |
|---|---|
| Kutanöz iskemi | Cilt bütünlüğünün bozulması, yaralar, kemiksi çıkıntılar üzerinde kızarıklık |
| Zayıflık | Anoreksiya, beslenmede azalma, aspirasyon, asfiksi, kilo kaybı, kas ve yağ kaybı |
| Dehidratasyon | Sıvı alımında azalma, aspirasyon, periferal ödem, dehidratasyon, mukoz membran/ konjektivada kuruma |
| Kardiyak disfonksiyon, renal yetmezlik | Taşikardi, ekstremitelerde soğukluk, periferal ve santral siyanoz, ciltte lekeler, idrar renginde koyulaşma, oligüri, anüri |
| Nörolojik disfonksiyon<br>Bilinç seviyesinde azalma<br>İletişimde azalma<br>Terminal deliryum | Uyuklama halinde artma, uyanmada zorlanma, sözlü ya da dokunsal uyarılara cevapsızlıkta artma<br>Kelimeleri bulmada zorlanma, tek heceli kelimeler, kısa cümleler, gecikmiş ya da uygun olmayan cevaplar verme ya da sözel cevapsızlık<br>Erken kognitif yetmezlik belirtileri, inleme, sızlanma, ajitasyon ve huzursuzluk, anlamsız ve tekrarlayan hareketler yapma |
| Solunum disfonksiyonu | Solunum hızında değişim, tidal volümde azalma, solunum tipinde değişim (apne, Cheyne-Stokes solunum) |
| Yutma yeteneğinin kaybı | Disfaji, öksürme, oral ve trakeal sekresyon artışı |
| Sifinkter kontrolü kaybı | İdrar ya da dışkı kaçırma, cilt maserasyonu, perineal kandiyazis |
| Ağrı | Yüz buruşturma, alın ve kaşlar arasındaki cildin gerilmesi |
| Gözlerini kapatma yeteneğinin kaybı | Gözkapağının kapanmaması |

*Çavdar, 2011; Sucaklı, 2013; RNAO, 2011

Süreç ilerledikçe, hastaların oral ilaç alımı zorlaştığından, gerekli olmayan ilaçlar kesilmektedir. Opioidler, anksiyolitikler ve antiemetikler gibi devam ettirilmesi gereken ilaçlar, belirli bir protokol dahilinde subkutan yol ile veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Kan testleri ve yaşamsal belirtilerin ölçümü mümkün olduğunca azaltılmakta ve gereksiz müdahalelerden kaçınılmaktadır. Ölmekte olan hastada faydası olmadığı için "kardiyopulmoner resüsitasyon" yapılmamaktadır (Ellershaw ve Ward, 2003).

Semptomlar (ağrı vb.) izlenmekte ve iyi bir şekilde semptom kontrolü yapılmaktadır. Ölmekte olan hastada ağız bakımına dikkat edilmesi gerekmektedir. Hastaya bakım veren kişi hastaya yudum şeklinde su vermeye veya hastanın ağzını süngerle nemlendirmeye teşvik edilmektedir. Üriner

inkontinans veya retansiyonu olan hastaya kateterizasyon yapılmaktadır (Ellershaw ve Ward, 2003).

### 2.1.2. Psikolojik Sorunlar

Terminal dönemdeki hasta, hastalığı ile mücadele etme sürecinde, reddetme (inkâr), kızgınlık (öfke), pazarlık, depresyon, kabullenme gibi aşamalardan geçmektedir. Ancak, bu evreler, terminal dönemdeki tüm bireylerde aynı sırada veya aynı şekilde yaşanmamakta, bazı hastalar iki ya da üç evreyi aynı zamanda yaşayabilmektedir (Çavdar, 2011; Sucaklı, 2013; Çolak, ve Hocaoğlu, 2021; Furtado, 2020). Kübler Ross'a göre, terminal dönemdeki hastalarının geçirdikleri bu evreleri, daha hafif şiddette hasta aileleri ve sağlık profesyonelleri de yaşamaktadır (Çavdar, 2011). Kübler Ross'un terminal dönemdeki hastaların geçirdiği ölüm süreci evreleri ve bu evrelerin özellikleri şunlardır (Kübler-Ross ve Kessler 2014; Sarman, Tuncay ve Sarman, 2021; Tyrrell, Harberger ve Siddiqui, 2021; Çolak, ve Hocaoğlu, 2021; Furtado, 2020):

***Reddetme (inkâr/Şok):*** Bireyin ölümcül bir hastalığının varlığını öğrendiğinde verdiği ilk tepki "inkar" dır. İnkar yani reddetme ilk devreye giren savunma mekanizmasıdır. "Hayır, ben ölmem, ölemem'" gibi cümleler kurmaktadır. Bu evrede, birey kendisine verilen bilgileri algılamakta zorlanabilmektedir. Birey söylenen kelimeleri duymamakta, durumu yok sayma ve gerçeklerden saklanma çabası içerisine girmektedir. İnkar, bilinçdışı kullanılan kaçınma durumudur. Birey hiçbir şey olmamış gibi davranmakta ve ölüm olayını kabullenmemektedir. "Hayır, bu doğru olamaz!" "Bu benim başıma gelmiş olamaz"gibi ifadeler kullanabilmekte ve tanıyı yalanlamak için doktor doktor gezebilmektedir

***Kızgınlık (öfke):*** Birey, durumu kendi yetersizliklerinin bir sonucu gibi görebilmekte ve suçluluk duyabilmektedir. Bunun neden kendisinin başına geldiğini düşünerek öfke yaşayabilmekte ve ölüm olayını kabullenmeye direnç göstermektedir. "Neden ben? " sorusunu sormaktadır. Kişi kendisine, tanrıya, yabancılara, cansız nesnelere, yakın arkadaşlarına ya da aileye karşı öfke duymaktadır. Öfke evresi, özellikle aile ve bakım verenler için zor bir aşamadır ve öfke her yöne kayabilmektedir. Ölümü yaklaşan hasta ve hasta yakınlarında öfke, bir kişilik özelliği değil, bir keder tepkisidir.

***Pazarlık:*** Bu aşama, "umut" içermektedir, birey anlaşmalar yaparak gerçeği değiştirme, ölüm olayını erteleme ya da geciktirme çabasına girmektedir. Bu durum kabullenmenin başladığını göstermektedir.Birey, zayıflık ve çaresizlik duygusu ile kontrolü yeniden ele alma ihtiyacı duymaktadır. Ölüm olayının kendisi ve yakınları için ortaya çıkabilecek ürkütücü sonuçlarından kurtulmak için, kendisine, ailesine ve tanrıya söz verme eğilimine girmektedir. "Evet ama " ile başlayan cümleler kurmakta, tanrıya

bir hafta, bir ay ya da bir yıl daha yaşama karşılığında, iyi bir insan olmaya ya da iyi davranışlarda bulunmaya söz verme eğilimine girmektedir.

***Depresyon:*** Birey ölüm olayının kaçınılmaz olduğunu anladığında, üzüntü ve yalnızlık yaşamakta, kendisini yaşamdan geri çekmekte, izole olmakta ve kendi ölümünün yasını tutmaktadır.Birey geçmişte kaybettikleri, yapamadıkları ve geleceği için yas tutmaktadır. Bireyin yakınları ölmekte olan kişiyle yeterince zaman geçirememe endişesi yaşamaktadır. Hastalığın seyri üzerinde "Kontrolün Yitirilmesi" olarak da açıklanabilir. Bu aşamada hastalar tutarlar.

***Kabullenme:*** Birey, ölümü kabullenmekte ve yaşamına aktarmaktadır. Bireyin ilgi alanı daralmakta, birey dış dünya ile ilgisini kesmekte, ziyaretçilerle daha kısa süre birlikte olmak istemektedir. İletişim sözelden çok, elinin tutulma, sessizce yanında oturulması gibi sözsüz iletişimi tercih etmektedir. Birey "Artık sonum çok yaklaştı. Her şey tamam " gibi cümleler kurmaktadır.

Terminal dönemdeki hastalarda, fizyololojik değişiklikler ve sorunlara bağlı olarak, konfüzyon, anksiyete ve depresyon da görülebilmektedir (RNAO, 2011). Hastaların bu semptomlar açısından da değerlendirilmesi, konuda gerekli tedavi ve bakımın sağlanması önemlidir. Terminal dönemdeki hastanın eşi, hastaya fiziksel olarak yakın olmayı istemekle birlikte, cinsellik konusunu konuşmaktan, cinsellik konusunu konuşarak hastayı incitmekten ve çevresindeki insanların gözünde hastaya karşı duyarsız davrandığı kanısını oluşturmaktan korkmaktadır. Hemşire, hasta ve eşinin bu konudaki gereksinimlerini karşılamak amacıyla, hasta ve eşini masaj, sarılma, dokunma gibi fiziksel yakınlaşmalar konusunda cesaretlendirmelidir (Çavdar 2011).

Terminal dönemdeki hasta, ölürken şiddetli ağrı yaşama ya da fiziksel ve mental yeteneklerini kaybetme, gerçekleştirmek istediği hedeflerine ulaşamadan ölme, ailesine ve başkalarına yük olma, ailesi ve yakınları tarafından terkedilme korkusu yaşayabilmektedir. Hemşirenin, hastayı bu korkularını ifade etmesi için cesaretlendirmesi gerekmektedir. Hemşire, ölmekte olan hastanın saygınlığının, bireyselliğinin ve aile bütünlüğünün korunmasından, ailenin psikolojik olarak desteklenmesinden ve yas sürecine hazırlamasından sorunludur ( Çavdar, 2011; Furtado, 2020). Bireylerin sahip olduğu, inançlar, değerler, örf ve adetler, kayıp ve yas sürecine ilişkin reaksiyonlarını etkilemektedir (Çavdar 2011). Hasta ve ailesinin bu özelliklerinin farkında olunmalı, tedavi ve bakım sırasında bu özellikleri göz önünde bulundurmalı, sağlık personeli hasta ve hasta yakınlarına kendi inançlarını empoze etmeye çalışmamalıdır (Çavdar 2011; Furtado, 2020).

### 2.1.3. İletişim Sorunları

Terminal dönemdeki iletişim sorunlar hasta ile iletişim ve hasta ailesi ile iletişim olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır.

***Hasta ile iletişim***

Terminal dönemdeki hastanın durumunu ve ölümü nasıl algıladığı değerlendirilmelidir (Ellershaw ve Ward, 2003). Sağlık durumu ve prognozu konusunda elde edilen bilgiler doğrulandıktan sonra, uygun bir yöntemle, doğru zaman ve ortamda, gerektiği veya istediği kadar bilgilendirilmelidir. Hastaya durumu, tanısı ile ölümle eş tutulmadan, ümit kapısını da açık bırakarak, doğal bir davranış şekli ve kısa bir konuşma ile açıklanmalıdır. Hasta ve ailesine muhtemel yaşam süresinin söylenmesi, hasta ve ailenin gerçekleştirmek istedikleri planlarını uygulamaya koymak için bir fırsat sağlamaktadır (Sucaklı, 2013). Ölmekte olan bireyin istekleri ve seçimlerinin öğrenilmesi çok önemlidir, çünkü yaşamlarının son aşamasında her birey için önemli olan şey farklıdır (CEDQH, 2018; Furtado, 2020; Seçik, 2020; RNAO, 2011). Ölümü yaklaşan hasta ile iletişim eksikliğinin olması, endişe ve güvensizliğin artmasının yanı sıra izolasyona da yol açmaktadır (Bates and Kearney, 2015). Hemşireler ölümcül hastalara bakım verirken en fazla, hastaya yanlış bir şey söyleyerek onu "alt üst" etmekten korkmaktadır. Hemşirelerin büyük çoğunluğu, çoğu zaman ölmekte olan hasta ve hasta yakınlarına ne söyleyeceklerini bilememekte, hasta ve hasta yakınları ile iletişimde yetersiz kalmaktadır (Koku ve Ateş, 2016). Ölüm konusunda uygulanacak en uygun yaklaşım, "Ne söyleyeceğimi bilemiyorum ama sizin yanınızda olmak istiyorum." demektir (Koku ve Ateş, 2016).

***Hasta ailesi ile iletişim***

Beklenmedik ölüm, ölen kişinin yakınlarını şaşırtabilmekte ve büyük bir korkuya neden olabilmektedir (IHF, 2013; Waldman ve Glass, 2019). Aile bireylerinden birisinin hayatı tehdit edici hastalığı karşında, ailenin tümünün yaşam şekillerini, rol dağılımlarını ve beklentilerini yeniden gözden geçirmesi gerekebilir (Arslan ve Buldukoğlu,2020; Kahraman, 2021). Yaşamın son saatlerini yaşayan hastanın tedavi ve bakım sürecinde, aile bakım ve tedavi uygulamalarında bir destek unsuru olarak yer almaktadır. Ancak, bu süreçte hasta ailesi ve yakınlarının da desteğe almaya gereksinimleri olduğu unutulmamalıdır. Aile bireylerinin kederinin farkında olunması, kullanılan cihazların tanıtılarak açıklanması, her türlü açıklamada aile bireylerinin anlayabileceği kelime ve kavramların kullanılması, aile bireylerinin karar almalarına ve destek bulmalarına yardımcı olunması, aile üyelerinin evdeki rol değişikliklerinin farkında olunması, aile bireylerine moral verilmesi önemlidir.[10,15; Çavdar, 2011] Ölüm sürecin hasta

ailesini derinden etkilemektedir. Hastanın öleceğini öğrendikten sonra yaşadığı keder, çaresizlik, tükenme hissi, suçluluk ve öfke gibi duygusal tepkilerin hepsi aile bireyleri tarafından da yoğun şekilde yaşanmaktadır.[16; Çavdar, 2011] Aile bireylerinin acısı azaltılmaya çalışılmalı, aile bireylerinin her türlü tepkisine hazırlıklı olunmalı, aile bireylerine karşı mümkün olduğunca duyarlı ve şefkatli olunmalıdır (Çavdar 2011).

Hastaya bakım veren sağlık ekibi üyeleri hastanın ölmekte olduğu konusunda hemfikir ise, bu durum hasta ve ailesine uygun bir şekilde bildirilmelidir (Ellershaw ve Ward, 2003). Ölümü yaklaşan hastanın bakımı sırasında ailenin ihtiyaçları, yetersiz iletişim becerileri, bilgi ve zaman eksikliği ve yoğun bakım talepleri nedeniyle hemşireler tarafından istenmeden de olsa ihmal edilebilmektedir (Barret, 2019). Bunu önlemek amacıyla, bu hasta grubunda aile merkezli bakımın uygulanması önerilmektedir. Aile merkezli bakım, umudu koruma, aileyi bakıma dahil etme ve katılımı teşvik etme, bilgilendirme beklentisi ve açık iletişim kurulması olmak üzere dört bileşenden oluşmaktadır (Barret, 2019).

***Umudu koruma:*** Hastalık ilerledikçe ve umutlar azaldıkça, umudun sürdürülmesi, ailelere hastanın rahatını sağlamak için her şeyin yapılacağına dair güvence vermeyi kolaylaştırabilmektedir (Barret, 2019).

***Aileyi bakıma dahil etme ve katılımı teşvik etme:*** Ailelerin, ölümü yaklaşan hastanın bakımına katılmalarının sağlanmalıdır. Sağlık çalışanlarının ölümü yaklaşan hastanın ihtiyaçlarını karşılamaları için aileleri desteklemesi ve teşvik etmesi gerekmektedir.

***Bilgilendirme beklentisi:*** Olası gelişmelerle ilgili beklentileri belirlerken, basit terimlerle açıklamaların yapılması önemlidir.

***Açık iletişim kurulması:*** Ölümü yaklaşan hastanın ailesi, genellikle her şeyden çok açık ve dürüst iletişime ihtiyaç duymaktadır. Aile, soru sorma konusunda bilgilendirilmeleri ve soru sormaya teşvik edilmelidir.

Süreç boyunca hastanın durumu anlayıp anlamadığı ve bilgi almak isteyip istemediği kontrol edilmelidir. Hasta sağlık profesyoneline güvenebileceğini hissettiği zaman zor sorular sorabilmektedir. Burada önemli olan, belirli bir cevabın verilmesi değil, hastaların dürüst ve doğru bir şekilde yanıtlandıklarını hissetmeleridir (IHF, 2013).

Zor soruları yönetirken şu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (IHF, 2013):

- Sorunun anlamını kontrol edilmeli
- Sorunun önemi kabul edilmeli
- Neden sorulduğu değerlendirilmeli

• Hastanın sorunun cevabını gerçekten bilmek isteyip istemediği değerlendirilmeli

• Hastanın ne düşündüğü anlamaya çalışılmalı

• Sorunun açık ve net bir cevabı olup olmadığı kontrol edilmeli

• Soruya verilecek cevabın hastayı belirsizlik içinde bırakıp bırakmayacağı değerlendirilmeli

Bireyin ölümü durumunda, ölen kişinin yakınları ve ailesi bilgi, destek ve zamana ihtiyaç duymaktadır. (IHF, 2013). Sağlık profesyonelinin, bireyin ölüm durumunu aileye bildirirken sözcüklerine ve ses tonuna dikkat etmesi, sakin, dikkatli ve nazik bir uslup kullanması, profesyonelce bildirimde bulunması önemlidir (IHF, 2013; Waldman ve Glass, 2019). Sağlık profesyonelinin bu aşamada, ailenin yanında olması güven vericidir. Sağlık profesyoneli yapıcı olmalıdır. Sağlık profesyoneli bireyin yakınlarına asla "Nasıl hissettiğini anlıyorum" dememelidir. Bunun yerine, aileye bu zamanın zorluklarının farkında olduğunu göstermek için "Bu senin için çok zor olmalı." ifadesini kullanmalıdır. (IHF, 2013). "Hastanız öldü. Kaybınız için çok üzgünüm." ifadesindeki gibi açık bir dil kullanılmalı, yanlış anlaşılmaya neden olacak açıklamalardan kaçınılmalıdır. (IHF, 2013; Waldman ve Glass, 2019).

Hasta yakınlarının hastanın durumunu ve ölümü nasıl algıladığı değerlendirilmelidir (Ellershaw ve Ward, 2003). Hasta yakınlarına hastanın ölmekte olduğu açıkça söylenmesi, onların sağlık profesyonellerine soru sormalarına, hastayla kalmalarına, hastaya veda etmelerine, diğer yakınları ile iletişim kurarak hastanın durumunu iletmelerine ve kendilerini hastanın ölümüne hazırlamalarına imkan vermektedir(Ellershaw ve Ward, 2003). Hasta ve hasta yakınlarının dini ve kültürel özelliklerine dikkat edilmeli ve özen gösterilmelidir (Ellershaw ve Ward, 2003).

### 2.1.4.Etik sorunlar

Tüm hastalar söz konusu olan hasta hakları terminal dönemdeki hastalar için de geçerlidir. Ancak, terminal dönemdeki hastanın haklarının korunması çok daha hassas bir konudur. Terminal dönemde hastaya bakım veren tüm sağlık profesyonellerinin hasta hakları konusunda bilgi sahibi ve duyarlı olmaları çok önemlidir. Yaşam sonu dönemde her hastanın tedavi olanaklarını seçme ve yaşamını nerede sonlandıracağını belirleme hakkı bulunmaktadır. Yaşam sonu dönemde bireylere bu süreci nerede yaşamak istedikleri sorulmalı ve seçenek sunulmalıdır. Terminal dönemdeki hastaların ölüm yeri tercihlerini etkileyebilecek faktörler arasında, hastanın sosyal ortamı ve yaşama düzeni, hastaya bakım verenlerin bilgi ve tecrübeleri, hastanın kendine bakım veren /ailenin huzur ve refahı hakkında endişelenmesi, bakım verenlerin tutumları ve bakım için gönüllülüğü, semptom

yönetimi, hastanın saygınlığını kaybetme korkusu, hastanın hastanelerle ilgili deneyimleri yer almaktadır (Çavdar 2011; RNAO, 2011; Ministry of Health, 2017; CEDQH, 2018).

***Terminal dönemdeki hastanın hakları:***

- Hastalığının ciddi olduğunu ve ölebileceğini bilme,
- Ölene kadar tedavi/bakım alma,
- Kendisinin istediği ve belirlediği bir ortamda ölme,
- Sorularına dürüstçe yanıt alma,
- Mahremiyetinin korunması,
- Bakım ile ilgili kararlara katılma,
- Yalnız ölmeme,
- Onurlu bir biçimde ve huzur içinde ölme,
- Bilgili ve duyarlı kişilerden bakım alma,
- Ağrı ve diğer acı ve rahatsızlık verici belirtilerden kurtulmuş bir şekilde ölme,
- Aldatılmama ve yalan söylenmeme,
- Öldükten sonra bedenine saygı bekleme hakkına sahiptir (Çavdar, 2011).

1992 yılında, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Tabip Birlikleri tedavisi mümkün olmayan hastaların, onurlu ölüm hakkına sahip olduklarını kabul etmiştir. 1999 yılında "saygın ölüm ilkeleri" tanımlanmıştır. Saygın ölüm ilkelerinin tedavi ve bakım hizmeti sunan tüm kurum ve kuruluşları tarafından kabul edilmesi önerilmiştir (Duyan, 2014). Hastanelerin çoğunda (3/4) saygın ölüm ilkeleri uygulanmamaktadır (Demir ve ark., 2017).

***Saygın ölüm ilkeleri/iyi ölüm ilkeleri***

- Ölümün ne zaman gerçekleşeceğini ve ölüm anında neler olabileceğini anlamak
- Ölüm anında ortaya çıkan durumları kontrol edebilmek
- Onur ve mahremiyetini korumak
- Ağrı ve diğer semptomların kontrolünü hakkında bilgi sahibi olmak ve kontrol edebilmek
- Ölümün gerçekleşeceği yeri seçebilmek
- Gereken her türlü bilgi ve uzmanlığa erişebilmek

- Gerektiğinde herhangi bir manevi veya duygusal desteğe erişebilmek
- Gerektiğinde herhangi bir bakımevine ulaşabilmek
- Ölüm sürecini paylaşacağı kişileri belirleyebilmek
- İsteklerini önceden bildirebilmek ve isteklerine saygı duyulmasını sağlamak
- Vedalaşmak için yeterli zamana sahip olmak ve zamanlamayı kontrol edebilmek
- Ölüm anı geldiğinde, yaşamı gereksiz yere uzatmamak (Duyan, 2014; Macaden ve ark., 2014; Queensland Health, 2019).

İyi ölümün bileşenleri

- Ağrı ve semptom yönetimi (Ağrının giderilmesi veya kontrol altına alınması, invazif işlemlerin en aza indirilmesi, vb.)
- Bakım sürecine karar verme
- Ölüme hazır olma
- Ölüm sürecini kabullenme
- Bireye katkıda bulunma
- Mahremiyet ve gizliliğe saygı
- Bireyin onayı (Özerkliğe, kararlara ve fikirlere saygı, vb.)
- Aile ve/veya bakım vericilerin sürece dâhil edilmesi ve ihtiyaçların karşılanması (Macaden ve ark, 2014; Yorulmaz ve Karadeniz, 2020).

***Yaşam Sonu Bakıma İlişkin Etik İlkeler***

Yaşam sonu bakıma ilişkin etik ilkeler otonomi, yarar sağlama, zarar vermeme ve adaleti içermektedir **(**CEDQH, 2018; Myatra ve ark., 2014; Yorulmaz ve Karadeniz, 2020; Furtado, 2020; Seçik, 2020; RNAO, 2011**):**

***Otonomi:*** Hastanın sağlık durumu hakkında bilgilendirildikten sonra, seçim ve tercihlerine saygı durulması anlamına gelmektedir. Hekim tarafından hastalığı ve sağlık durumu konusunda net ve eksiksiz olarak bilgilendirme yapılması, hastayı güçlendirerek hastanın otonomisini arttırmaktadır. Hastanın özerkliğini kullanabilmesi için, kendisine anlatılan tanı ve tedavi seçeneklerini anlaması ve zihinsel olarak yetkin olması gerekmektedir. Hasta bilişsel kapasitesini kaybettiğinde, özerklik hakkı yasal temsilcisi tarafından korunmaktadır. Hastanın tedaviyi kabul ya da reddetme hakkı bulunmaktadır (CEDQH, 2018; Myatra ve ark., 2014; Yorulmaz ve Karadeniz, 2020; Furtado, 2020; Seçik, 2020).

***Yarar sağlama:*** Hastalık durumunda, hastanın tedaviden elde edeceği fayda ve tedavinin beraberinde getirdiği risklerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Hasta ailesi ve yakınları, hastanın isteklerinin farkında olmayabilir. Sağlık personeli terminal dönemdeki hastaya yeterli tedavi ve iyi bir bakımı sağlayıcı yaklaşımları ortaya koymalıdır. Yaşam sonu dönemdeki hastaların çoğu kendisine müdahale yapılmasını istememekte, kendisini ve ailesini ekonomik veya sosyal sorunlardan korumayı tercih etmektedir. Ayrıca, bazen hekimin boşuna tedavinin kesilmesinde ısrarcı olması, bu ilkenin ihlal edilmesi olarak da kabul edilmektedir. korunmaktadır (Myatra ve ark., 2014; Seçik, 2020).

***Zarar vermeme:*** Sağlık personelinin, yarar-zarar dengesini gözeterek hastanın zarar görme riskini en aza indirme yükümlülüğüdür. Risklerin düzeyi beklenen yarardan fazla ise, hasta otonomisi de dikkate alınarak karar verilmesi gerekmektedir. Ölmekte olan bir hastaya ve hasta yakınlarına ölüme hazırlanma fırsatının verilmemesi, iyi ölüm için gerekli ortamın sağlanmaması, bireyin çıkarlarının korunmaması, yetersiz analjezi ve sedasyon tedavisi yapılması, aileye yetersiz bilgi verilmesi ve destek sağlanmaması zarar vereme ilkesinin ihlali anlamına gelmektedir. Hasta veya hasta yakınları hastanın daha fazla acı çekmemesi için ölüm sürecini kısaltma yoluna gitmekte, ötenaziyi talep etmektedirler. (Myatra ve ark., 2014; Seçik, 2020; Seçik, 2020).

***Adalet:*** Adalet, sağlık kaynaklarının adil bir şekilde dağıtılması, hastanın nitelikli sağlık hizmetine adil bir şekilde erişebilmesi, faydanın en üst düzeye çıkarılması ve israfın en aza indirilmesi için hastanın tıbbi durumuna uygun kaynakların tahsis edilmesi anlamına gelmektedir (Myatra ve ark., 2014; Seçik, 2020). Yaşam sonu bakım ihtiyacı olan bireylerin çoğu, bu ortamlarda yaşam sonu bakımı alamamaktadır (RNAO, 2011). Bazı ülkelerde, yaşam sonu bakımın verilememesi ve artan maliyetler nedeniyle ölüm sürecinde olan hastaların çoğu hastaneden ayrılmak durumunda kalmaktadır (Myatra ve ark, 2014).Uygulamaların boşuna uygulanması, bu sosyal yükümlülüğü açıkça ihlal eder. Hekim boşuna tedaviyi sonlandırmayı önerdiğinde, hasta veya aile tedavilerde ısrar ederse, hasta ve hasta yakınları tarafından hekim özerklik ve adalet ilkelerini ihlal ediyor olarak algılanabilmektedir. Böyle bir durumda, hasta ve hasta yakınları ile hekim arasında kurulan sürekli ve açık bir iletişimin kurulması; hekimin sadece profesyonel bakım standartlarına göre hareket etmek zorunda olduğunu ifade etmesi sorunun çözümüne katkıda bulunabilmektedir. (Myatra ve ark., 2014).

## 3. YAŞAM SONU BAKIM

Yaşam sonu bakım, kanıt temelli uygulamalar ve hastaya konulabilecek hemşirelik tanıları olarak iki bölümde ele alınmaktadır (RNAO, 2011;

Macendan ve ark., 2014; Sucaklı, 2013; Shimomai ve ark., 2018; Ministry of Health, 2017; Ackley ve ark., 2019):

### 3.1.Yaşam Sonu Bakıma İlişkin Kanıt Temelli Uygulamalar

Yaşam sonu bakıma ilişkin kanıt temelli uygulamalar aşağıdaki şekilde ele alınmaktadır (RNAO, 2011; Macendan ve ark., 2014):

- Hemşireler, yaşamın son günlerinde ve saatlerinde olan bireyleri tanımlar (Kanıt, Tip IIa-IV)
- Bu bireyleri tanımlamak için klinik belirtileri, hastalığa özgü göstergeleri ve güvenilirliği doğrulanmış araçları kullanır (Kanıt, Tip IIa-IV)
- Hemşireler hastalığa özgü yaşam sonu eğrilerini bilir (Kanıt, Tip IIa-IV) (Yaşam sonu bakım süreci kalp hastalıkları ve akciğer yetmezliğinde kısa, kanserde biraz daha uzun, demanslı hastada daha da uzundur.) (Kanıt, Tip IIb, IV)
- Hemşireler, yaşamın son günlerinde ve saatlerinde ortaya çıkan ortak belirti ve semptomları bilir. (Kanıt, Tip IIb, IV)
- Ölümü yaklaşan hastalarda ortak belirtiler dışında yer alan ve ölümün yaklaştığını gösteren diğer belirtileri bilir. (Kanıt, Tip IIb, IV). Aşağıdaki belirtilerden en az 4'ünün olması ölüm anının yaklaştığını göstermektedir**:**

✓ Kan basıncında giderek azalma

✓ Gürültülü solunum / aşırı balgam

✓ Giderek artan kilo kaybı, zayıflama

✓ Solunum tipinde ve/veya düzeninde değişiklik (Cheyne-Stokes solunum, apne süresi)

✓ El ve ayaklarda mavi-mor beneklenme ve periferik alanlarda giderek artan soğuma

✓ Yiyecek ve sıvı alımında azalma

✓ Oral ilaç alamama

✓ Koyu ve / veya azalmış idrar çıkışı

✓ Yutma güçlüğü

✓ Yatağa bağlı olma durumu

✓ Sorulara cevap vermeme, spontan konuşmanın olmaması

✓ Geri dönüşlü nedenlerle ilişkili olmayan deliryum,

✓ Çoğu zaman uyukluyor olma

- ✓ Çevreyle iletişimin kopması
- ✓ Bilinç seviyesinde azalma

**3.2.Hemşirelik Tanıları**

Holistik yaklaşımla ele alınan ve sistematik olarak değerlendirilen hastanın terminal dönemdeki bakımına yönelik saptanan hemşirelik tanıları şunlardır (RNAO, 2011; Sucaklı, 2013; Shimomai ve ark., 2018; Ministry of Health, 2017; Ackley ve ark., 2019):

- Sekresyon artışına, solunum kaslarında güçsüzlüğe, ağrı ve ölüm anksiyetesine bağlı etkisiz solunum örüntüsü
- Solunum kaslarında güçsüzlüğe, sekresyon birikimine ve ölüm anksiyetesine gaz alış-verişinde bozulma
- Solunum kaslarında güçsüzlük, etkisiz solunuma, gaz değişiminde bozulmaya bağlı doku perfüzyonunda azalma
- Doku perfüzyonunda azalma ve hareketsizliğe bağlı cilt bütünlüğünde bozulma riski
- Nazogastrik sonda varlığı nedeniyle ağızdan solunum yapma ve oral alımın olmamasına bağlı oral mukoz membran bütünlüğünde bozulma riski
- İlaçların yan etkisine, ağrıya ve intestinal kan akımındaki azalmaya bağlı bulantı-kusma
- Hareketsizliğe bağlı konstipasyon riski
- Bulantı kusmaya bağlı beslenme dengesizliği: beden gereksiniminden az
- Doku perfüzyonunda azalmaya bağlı ağrı
- Hareketsizliğe ve doku perfüzyonunda azalmaya bağlı basınç yarası riski
- Hareketsizliğe, yetersiz sıvı alımına ve kullanılan ilaçların yan etkisine bağlı sıvı volüm dengesizliği riski
- Hareketsizliğe, sekresyon artışına ve cilt bütünlüğünde bozulmaya bağlı enfeksiyon riski
- Hastanın bilinç düzeyine ve ölüm olayını kabullenme durumuna bağlı sözel iletişimde bozulma
- Ölüm anksiyetesi ve baş etmede yetersizliğe bağlı uyku örüntüsünde bozulma

- Ölüm süreci ve sonrasına ilişkin yaşanacaklar konusundaki belirsizliğe bağlı anksiyete
- Hastalığın ilerleyici ve geri dönüşsüz olmasına ve hastalık konudaki bilgi eksikliğine bağlı umutsuzluk
- Etkisiz baş etme, günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlı olma, umutsuzluk ile ilişkili etkisiz rol performansı
- Hastalık, tanı testleri, tedavisi, bakımı ve prognozu konusunda daha önce bilgi verilmemiş olmasına bağlı hasta ve hasta yakınlarının bilgi eksikliği
- Ölümün ve ölüm sürecinin kendisinin ve aile bireylerinin yaşamındaki olumsuz etkilerine bağlı etkisiz baş etme
- Ekstremitelerde güçsüzlüğe, doku perfüzyonunda azalmaya, uykusuzluk ve yorgunluğa bağlı öz bakım eksikliği
- Hastanın bakım ihtiyaçlarındaki artışa bağlı bakım verici rolünde zorlanma
- Etkisiz baş etme, günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlı olma, etkisiz rol performansı, hastanın bakım ihtiyaçlarındaki artış ve bakım verici rolünde zorlanmaya bağlı aile sürecinde değişim

## KAYNAKLAR


Ackley, B. J., Ladwig, G. B., Makic, M. B. F., Martinez-Kratz, M., & Zanotti, M. (2019). Nursing diagnosis handbook e-book: an evidence-based guide to planning care. Elsevier Health Sciences.

Altaş, H. (2020). Ölüm olgusu ve hasta yakınlarında ölüme ilişkin tutumlar. *EKEV Akademi Dergisi, 24 (82):139-150).*

Arslan, B. Ş., & Buldukoğlu, K. (2019). Yasın Aile Üzerine Etkilerini Azaltmak İçin Uygulanan Yas Destek Programları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, *11*(3), 402-417.

Arslan, M. N., & Koç, S. (2016). Ölüm Belirtileri. *Turkiye Klinikleri Forensic Medicine-Special Topics*, *2*(1), 12-19

Ay, M. A., & Öz, F. (2019). Nurses attitudes towards death, dying patients and euthanasia: A descriptive study. *Nursing Ethics*, *26*(5), 1442-1457.

Barrett, M. (2017). 'How would you feel…?': a reflective case study. *British Journal of Cardiac Nursing*, *12*(5), 219-222.

Bates, A. T., & Kearney, J. A. (2015). Understanding death with limited experience in life: dying children's and adolescents' understanding of their own terminal illness and death. *Current opinion in supportive and palliative care*, *9*(1), 40.

Bildik, T. (2013). Ölüm, kayıp, yas ve patolojik yas. *Ege Tıp Dergisi*, 52(4), 223-229

Brooke, S.L., Miraglia, D.A. (2015). Using The Creative Therapies to Cope with Grief and Loss. *Springfiled, IL, Charles C Thomas Publisher.*

Caplan, A. (2018). Death: An Evolving, Normative Concept. *Hastings Center Report*, *48*, 60-62.

IHF. (2013). Caring for a dying. *Irish Hospital Foundation.* http://hospicefoundation.ie/wp-content/uploads/2013/04/7.Caring-for-a-Dying-Patient.pdf

CEDQH. (2018). End-of-life care: Guidelines for decision-making about withholding and withdrawing life-sustaining measures from adult patients. Guidance for health professionals . *Clinical Excellence Division, Queensland Health.* https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/ 0033/ 688263/ acp-guidance.pdf

Cerit, B. (2019). Influence of training on first-year nursing department students' attitudes on death and caring for dying patients: a single-group pretest–posttest experimental study. *OMEGA-Journal of Death and Dying*, *78*(4), 335-347.

Chan, R. J., Webster, J., & Bowers, A. (2016). End-of-life care pathways for improving outcomes in caring for the dying. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Cunha, M., Costa, C., Jerónimo, F., Silva, D., Barbosa, F., Aparicio, G., & Campos, S. (2016). Representation of death in children. *The European Proceedings of Social & Behavourial Sciences EpSBS*, 171-178.

Çavdar, İ. (2011). Kanserli hastanın terminal dönemdeki bakımı. *Türk Onkoloji Dergisi*, 26(3):142-147

Çolak, G. V., & Hocaoğlu, Ç. (2020). Kayıp ve Yas: Bir Gözden Geçirme. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*, *3*(1), 56-62.

Demir, A., Sancar, B., Yazgan, E. Ö., Özcan, S., & Duyan, V. (2017). Intensıve Care And Oncology Nurses'perceptıons And Experıences Wıth'futıle Medıcal Care'and'prıncıples Of Good Death'. *Turkish Journal of Geriatrics/ Türk Geriatri Dergisi*, *20*(2).

Dokgöz, H., Yılmaz, M., Türkmen, N., Özer, E., Sungur, M. A., & Yılmaz, R. (2017). Opinions of Turkish Forensic Medicine Specialists about Concept of Death in Turkey. *West Indian Med J*, *66*(1), 111.

Duyan, V. (2014). Saygın ölüm ilkelerine ilişkin tutumları değerlendirme ölçeği'nin geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, *8*(1), 25-31.

Ellershaw, J., Neuberger, R. J., & Ward, C. (2003). Care of the dying patient: the last hours or days of lifeCommentary: a "good death" is possible in the NHS. *BMJ*, *326*(7379), 30-34.

Furtado, R. N. (2020). The Dying Process across Human Life Cycle: Ethical Considerations on Terminal Care. *Open Journal of Medical Psychology*, *9*(4), 141-149.

Gökbunar, A. R., Uğur, A., & Duramaz, S. (2016). Yaşlı Nüfusa Yönelik Sağlık Harcamalarının Azaltılmasında Kamusal Politikaların Önemi. *International Journal of Economic & Social Research*, *12*(1).

Göriş, S., Taşcı, S., Özkan, B., Ceyhan, Ö., Kartın, P. T., Çeliksoy, A., ... & Eser, B. (2017). Effect of terminal patient care training on the nurses' attitudes toward death in an oncology hospital in Turkey. *Journal of Cancer Education*, *32*(1), 65-71.

Güven, F. (2019). Ölü/ölüm etrafında gelişen kült inançlar ve grubun yeniden bütünleşmesi (sinop lala köyü örneği). *Motif Akademi Halkbilimi Dergisi*, *12*(27), 539-552.

Hall, J. A. (2019). 2. Ideas and the Social Sciences. In *Ideas and Foreign Policy* (pp. 31-54). Cornell University Press.

Holland, S. (2017). Treatment decision, death and the value of life. *QJM: An International Journal of Medicine*, *110*(3), 121-123.

Hotstetter, M., Klein, S., & MacCarthy, D. (2018). Supporting patients through serious illness and end of life: Sutter Health's AIM model.

IHF. (2013). Caring for a dying. *Irısh Hospital Foundation*. http://hospicefoundation.ie/wp-content/uploads/2013/04/7.Caring-for-a-Dying-Patient.pdf

Kahraman, S. (2021). Yas süreçleri ve kişilik. İksad *Publishing House.* https://iksadyayinevi.com/wp-content/uploads/2021/08/YAS-SURECLERI-VE-KISILIK.pdf

Kımter, N., & Köftegül, Ö. (2017). Yetişkinlerde Ölüm Kaygısı İle Dindarlık Arasındaki İlişki Üzerine Bir İnceleme. *Sakarya Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, *19*(36), 55-82.

Kıvılcım, M., & Doğan, D. G. (2014). Child and death. *Annals of Medical Research*, *21*(1), 80-85.

Koku, F., & Ateş, M. (2016). Terminal dönem hasta bakımının niteliğini geliştirmede hemşirelerin ölüme ilişkin deneyim ve tutumları. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, *2*(3), 99-104.

Krepia, M., Krepia, V., & Tsilingiri, M. (2017). School children's perception of the concept of death. *International Journal of Caring Sciences*, *10*(3), 1717-1722.

Kübler-Ross, E, Kessler, D. (2014). On Grief and Grieving: Finding the Meaning of Grief Through the Five Stages of Loss. *New York, Scribner.*

Küçük, A., & Karahan, M. A. (2015). Beyin ölümü tanısı ve son değişiklikler. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *12*(2), 328-331.

Macaden, S.C., Salins, N, Muckaden, M., Kulkarni, P., Joad, A., Nirabhawane, V., et al. End of life care policy for the dying: Consensus position statement of Indian Association of Palliative Care. *Ind J Palliat Care* 2014;20(3):171-81.

Mamauag, M. (2019, October). Older adults' acceptance of death: A grounded theory approach. *Advances in Health Sciences Research*, 15:85-90

Ministry of Health. 2017. Te Ara Whakapiri: Principles and guidance for the last days of life. (2nd edn). Wellington: Ministry of Health. https://www.health.govt.nz/publication/te-ara-whakapiri-principles-and-guidance-last-days-life

Myatra, S. N., Salins, N., Iyer, S., Macaden, S. C., Divatia, J. V., Muckaden, M., ... & Mani, R. K. (2014). End-of-life care policy: An integrated care plan for the dying: A Joint Position Statement of the Indian Society of Critical Care Medicine (ISCCM) and the Indian Association of Palliative Care (IAPC). *Indian Journal of Critical Care Medicine*, *18*(9), 615.

Özdemir, Z., & Çelik, S Ş.. (2011). Terminal dönemde olan hastanın bakımı. *Turkiye Klinikleri J Nurs Sci.,*3(2): 81-88.

Revet, A., Laifer, L., & Raynaud, J. P. (2018). Grief reactions in children and adolescents. In *Clinical Handbook of Bereavement and Grief Reactions, Humana Press, Cham.*

RNAO. (2011), End-of-life Care During the Last Days and Hours. *Registered Nurses' Association of Ontario.* https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/End-of-Life_Care_During_the_Last_Days_and_ Hours _0.pdf

Sarman, A., Tuncay, S., & Sarman, E. (2021). Çocukta Ölüm Kavramı, Ölümcül Hastalığı Olan Çocuklara ve Ailesine Yaklaşım. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*, *3*(1), 37-44.

Seçik, F. (2020). Palyatif Bakımda Etik Sorunlar. *Göğüs Hastalıkları*, 134.

Sezer, S., & Saya, P. (2009). Gelişimsel Açıdan Ölüm Kavramı. *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi*, (13), 151-165.

Shimomai, K., Furukawa, H., Kuroda, Y., Fukuda, K., Masuda, M., & Koizumi, J. (2018). The difficulty of selecting the NANDA-I nursing diagnosis (2015–2017) of "Death Anxiety" in Japan. *International journal of nursing knowledge*, *29*(1), 4-10.

Sucaklı, M. H. (2013). Ölmekte olan hasta ve yaşam sonu bakım. *TJFMPC*, *7*(3), 52-57.

Tahta, F., Tahta, K., & Dernek, S. (2015). Çocukların yakınlarının ölüm kavramlarını algılama üzerine kurdukları sistemler ve oyunlar. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 1(1), 1-9.

Tekin, Ç. S., & Kara F. (2016). Dünyada ve türkiye'de yaşlılık. *Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi (IBAD)*, *3*(1), 219-229.

Tyrrell, P., Harberger, S., & Siddiqui, W. (2021). Stages of Dying. *Stat Pearls Publishing LLC.*

Ürer, E. (2017). Çocuklarda ölüm ve yas üzerine bir inceleme. *Dini Araştırmalar*, *20*(52): 131-140.

Waldman, E., & Glass, M. (Eds.). (2019). *A field manual for palliative care in humanitarian crises*. *Oxford University Press.*

Yang, S., & Park, S. (2017). A sociocultural approach to children's perceptions of death and loss. *OMEGA-Journal of death and dying*, *76*(1), 53-77.

Yılmaz, S. (2012). 8-13 yaş çocuklarının bilişsel gelişiminde "ölüm kavramı". *Cumhuriyet Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 16(1), 9-42

Yorulmaz, D. S., & Karadeniz, H. (2020) Terminal Dönem Ve İyi Ölüm Sürecinde Hemşirelik Bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, *24*(2), 134-138.

# Bölüm 30

## KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU

*Mustafa Fatih YAŞAR* [1]

1 Dr.Öğr. Mustafa Fatih YAŞAR, Bolu A.İ.B.Ü. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D, ORCİD: 0000-0001-6715-8388

***Giriş***

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), allodini*(ağrısız uyaranlaın ağrıya neden olması*, hiperaljezi *(ağrılı uyaranların abartılı ağrıya neden olması)*, sudomotor *(şişme ve terleme değişiklikleri)* ve vazomotor *(cilt rengi ve sıcaklık değişiklikleri)* anormallikler ve trofik değişiklikler dahil olmak üzere farklı klinik özelliklerin varlığı ile tanımlanan nöropatik bir ağrı sorunudur (Stanton-Hicks, 2019). Ağrıya eşlik eden duyusal, motor ve otonomik anormallikler ile karakterize bir semptomlar kompleksidir. Yaşanan ağrı, doku yaralanmasının derecesiyle orantısızdır ve doku iyileşmesi için beklenen normal sürenin ötesinde devam eder. Ağrı, daha çok bölgeseldir ve belirli bir dermatom veya miyotomu takip etmez. Nadiren kendiliğinde oluşabileceği gibi, genellikle bir travma, kırık veya ameliyattan sonra gelişir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmese de genetik, inflamatuar ve psikolojik faktörlerin neden olduğu bir durumdur. Kliniğin çeşitli spektrumu ve açıkça tanımlanmış herhangi bir patofizyolojisinin olmaması, bu bozukluğun optimal yönetimi için zorluk teşkil etmektedir (Goebel, 2011), (Dey, Guthmiller, & Varacallo, 2021).

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun iki alt tipi vardır;

KBAS tip I; eskiden refleks sempatik distrofi olarak tanımlanan, sinir travması olmaksızın ağrılı bir uyaranın neden olduğu durumdur. KBAS hastalarının yaklaşık %90'ı KBAS tipl dir.

KBAS tip II; genellikle bir travma sonrası sinir yaralanmasına bağlı yanıcı ağrıyı tanımlanır. Kozalji olarak bilinmektedir. (Bruehl, 2015).

**Tarihçe**

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, yaklaşık yüzelli yıldır bilimesine rağmen tam olarak anlaşılamamış olup farklı adlandırmalar (reflex sempatik distrofi, algodistrofi, sudeck atrofisi) ile tanımlanmıştır. 1864 yılında Silas Mitchell ve ark. ateşli silah yaralanması sonrası periferik sinir yaralanmasına bağlı yanıcı ağrıyı tanımladılar ve kozalji tanımı kullandılar. 1898 yılında Mouisset ve Destat KBAS'nın radyolojik dönemlerini ve travmanın etkilerini incelemişlerdir. 1900'lerin başında P. Sudeck klinik tabloyu tanımlamış ve vurgulamıştır. James A. Evans, 1946'da sempatik olarak aracılık edilen ağrıdan şüphelendiği benzer bir durumu tanımlamak için ‚refleks sempatik distrofi' terimini kullandı. Son olarak, 1994'te, uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP) bu durumu ‹Karmaşık Bölgesel Ağrı Sendromu› olarak adlandırdı ve bir tanı kriteri önerdi. Düşük özgüllük nedeniyle, 2010 yılında yaygın olarak kabul edilen revize edilmiş bir kriter önerildi ve bu kriterler „Budapeşte Kriterleri" olarak anılmaktadır (Birklein, 2005), (Dey et al., 2021), (Iolascon, de Sire, Moretti, & Gimigliano, 2015; Shim, Rose, Halle, & Shekane, 2019).

**Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

KBAS, değişen derecelerde veya tipte doku travmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar ancak yaralanma yokluğunda veya uzun süreli immobilizasyon nedeniyle bile oluşabilmektedir (de Rooij et al., 2010). Cerrahi başka bir yaygın etiyolojidir. Travma, KBAS için en sık görülen predizpozan faktördür. Bozukluğun en yaygın tetikleyicisinin, vakaların %44 ila 46'sı ile ilişkili bir kırık olduğu bildirilmiştir. Her ırk ve coğrafyada görülebilmekle birlikte insidansı ve prevelansı tam olarak bilinmemektedir. 40-70 yaş arasında daha sık olsa da tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda kadınların 3 kat daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (de Mos et al., 2007). Klinik semptomlar arasında en yaygın olarak vazomotor şişlik, sıcaklık ve renk değişiklikleri bildirilmiştir.

Etyolojik faktörler.

1. Travma: Travmanın şiddeti ile KBAS arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Travmanın şekli (kontüzyon, burkulma, laserasyon, kırıklar vs.) değişiklik gösterebilir (Rewhorn, Leung, Gillespie, Moir, & Miller, 2014). KBAS'nın genellikle ekstremite kırıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Üst ekstremite alta göre iki kat daha fazla etkilenir (Schürmann et al., 2000), (Beerthuizen et al., 2012).

2.Nörolojik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları ve periferik sinir hastalıkları.

3. Kardiyopulmoner hastalıklar: Miyokard iskemisi.

4. Diyabet, hiperlipidemi, hipotroidi, tümörler ve ilaçlar.

5. Genetik ve sebebi bilinmeyen durumlar.

**Patofizyoloji**

KBAS'yi açıklamak için literatürde bilimsel kanıtlar tek bir temel mekanizmaya işaret etmez. Bu nedenle, altta yatan mekanizma çok faktörlü görünmektedir. KBAS'de inflamatuar, immünolojik, merkezi ve periferik duyarlılaşmanın yanı sıra otonomik değişiklikler de incelenmiştir (Shim et al., 2019).

*İnflamatuar değişiklikler*

Hem klinik hem de yüksek inflamatuar laboratuvar belirteçleri, inflamasyonun KBAS gelişiminin altında yatan anahtar bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. 1989 yılında Ecker ve ark. tüm dokuları etkileyen inflamasyonun rolune dikkat çekmistir. Artmış sıcaklık, şişme, kızarıklık, ağrı ve fonksiyonel bozulma gibi temel inflamasyon belirtileri, genellikle KBAS ile ilişkilidir. Periferik sinir uçlarından salınan P maddesi gibi yüksek nöropeptid seviyeleri, nörojenik inflamasyonu tetikler.

İnflamatuar belirteçlerin ve nöropeptidlerin yüksek seviyeleri vazodilatasyona ve doku ekstravazasyonuna yol açar (Huygen et al., 2002).

*Periferik duyarlilik*

Periferik sinir sisteminin duyarlılığı, ilk yaralanmadan sonra proinflamatuar belirteçlerin salınmasıyla tetiklenir. Bu süreçte salınan TNF-α gibi belirteçler stimülasyon eşiğini düşürerek KBAS'de lokal sensitizasyon ve hiperaljeziye yol açar. C ve A delta nosiseptörlerinin sensitizasyonu termal ve mekanik hiperaljeziden sorumludurlar.

*Otonom Değişiklikler*

Nosiseptif sinir lifleri üzerindeki sempatik reseptörlerin yukarı regülasyonu nedeniyle KBAS'de sempatik-afferent eşleşme meydana gelir. Sonuç olarak, sempatik hiperaktivite, ağrının artmasına ve nosiseptif sinirlerin sempatik duyarlılığına yol açar. Bu bozuklukla ilişkili lokal şişme, renk ve sıcaklık değişimleri, otonom sinir sisteminin tutulduğunu düşündürür.

*Merkezi Duyarlılık*

KBAS'de ikincil dorsal boynuz nöronlarının artan uyarılabilirliği meydana gelir. Sensitizasyon sonucu hiperaljezi ve allodini gelişir. P maddesi, bradikinin ve glutamat salınımı bu süreçte önemli bir rol oynar (Goh, Chidambaram, & Ma, 2017).

***Klinik Bulgular ve Evreleri***

Anamnez, fizik muayene ve klinik tanı kriterlerinin varlığı KBAS tanısını düşündürür. Klinik başlangıç değişiklik gösterse de genellikle progresif ağrı ile başlayan duyusal semptomlar mevcuttur. Duyusal semptomlar arasında allodini ve hiperaljezi bulunur. Hastalar ayrıca vazomotor disfonksiyon ve sudomotor disfonksiyon dahil olmak üzere otonomik semptomlar yaşayabilir. KBAS'nin motor semptomları, etkilenen ekstremitede zayıflık, hareket açıklığında azalma, titreme ve hatta distoniye neden olabilir. Bazı araştırmacılar bu tabloya psikolojik değişiklikleri de eklemektedir (Halicka, Vittersø, Proulx, & Bultitude, 2020).KBAS'de üst ekstremite, alt ekstremiteye göre daha sık tutulur. En sık tutulan bölgeler el ve el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleridir. Bunun yanı sıra tüm ekstremiteler de tutulabilir. Genellikle tek ekstremite etkilenir.

Klinik tablo, patolojik süreç ve lokalizasyona bağlıdır. Klinik görünüm olarak KBAS 3 evrede değerlendirilmektedir.

*Evre I*: Akut dönem olarak da isimlendirilir. Akut faz zedelenme sırasında ve birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir. Bu dönemde ekstremitede özellikle ağrı,ödem, ve vazomotor bozuklular ön plandadır. Distalde ödeme bağlı olarak eklem sertliği olabilir. Hastaların akut klinik bulguları

inflamatuvar olabilir. Deri gergin ve pembe kırmızı renktedir.

*Evre II*: Distrofik dönem olarak da isimlendirilir. Zedelenmeden üç ay sonra görülebilir. Dermatomal alandan bağımsız ağrı ile karakterizedir. Eklemde sertlik, ağrı, şişlik belirginleşir. Ciltte soğukluk ön plandadır. Siyanotik değişiklikler mevcuttur. Deri ve tırnaklarda erken distrofik değifliklikler görülebilir. Karakteristik benekli osteoporoz bu dönemde başlayabilir.

*Evre III*: Bu dönem atrofik dönemdir. Evrelerin süreleri oldukça değişkendir. Ağrı devam eder ancak azalabilir. Geri dönüşümsüz trofik değişiklikler meydana gelebilir. Deri pürüzsüz parlak görünümdedir. Kas zayıflığı ve osteoporoz daha sık karşımıza çıkar. Eklemlerde ankiloz, kontraktür ve deformiteler gelişebilir.

***Tanı yöntemleri***

***Klinik tanı***

KBAS hastayı ve ailesini fiziksel, emosyonel ve maddi olarak etkileyen bir durumdur (Türkmen, Günal, Temel, & Berberoğlu, 2010). Tanı çoğunlukla klinik bulgular ve belirtilere göre konulmaktadır (Bruehl, 2015).

**Budapeşte Kriterleri** (N. R. Harden et al., 2010)

A. Tetikleyen olayla orantısız olarak devam eden ağrı varlığı.

B. Aşağıdaki dört kategoriden üçünde en az bir semptom varlığı.

1. Duyusal: Hiperaljezi ve/veya allodini,

2. Vazomotor: Sıcaklık asimetrisi ve/veya cilt rengi değişiklikleri ve/veya cilt rengi asimetrisi,

3. Sudomotor/ödem: Ödem ve/veya terleme değişiklikleri ve/veya terleme asimetrisi,

4. Motor/trofik: Hareket açıklığında azalma ve/veya motor işlev bozukluğu (zayıflık, titreme, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (saç, cilt, tırnaklar).

C. Ek olarak, değerlendirme sırasında aşağıdaki kategorilerden iki veya daha fazlasında en az bir belirti göstermesi:

1. Duyusal: Hiperaljezi (iğne batması) ve/veya allodini (hafif dokunma veya derin somatik basınç),

2. Vazomotor: Sıcaklık asimetrisi ve/veya cilt rengi değişiklikleri ve/veya asimetri kanıtı,

3. Sudomotor/ödem: Ödem ve/veya terleme değişiklikleri ve/veya terleme asimetrisi,

4. Motor/trofik: Hareket açıklığında azalma ve/veya motor işlev bozukluğu (zayıflık, titreme, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (saç, cilt, tırnaklar) kanıtı.

D. Semptom ve muayene bulgularını açıklayacak daha iyi bir tanının olmaması

***Yardımcı tanı yöntemleri***

KBAS için henüz kesin bir patofizyolojik mekanizma tanımlanmamıştır. Bu nedenle, KBAS için altın standart tanı testi mevcut değildir. Tanı koymaya yardımcı direkt grafi, üç fazlı kemik sintigrafisi, termografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri ile bazı laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Hastalığın tanısında en güvenilir görüntüleme yöntemi üç fazlı kemik sintigrafisidir. Hastalığın erken dönemlerinde artmış tutulum gözlenirken, ileri evrelerde tutulumda azalma vardır. (Baron & Jänig, 2004)

**Ayırıcı tanı**

- Periferik aterosklerotik hastalık
- Sellülit,
- Derin venöz tromboz,
- İnflamatuvar artritler,
- Osteomyelit,
- Malignensi

**Tedavi**

KBAS'li hastaların kendiliğinden düzelme olasılığı olsa da bu sendromun doğası göz önüne alındığında, gecikme olumsuz bir sonuca yol açabileceğinden, mümkün olan en kısa sürede agresif tedaviye başlamak gerekmektedir.

Ağrı, klinisyenleri en çok zorlayan ve tedaviyi güçleştiren bulgudur. Bu nedenle, en uygun yönetim, fizik tedavi, farmakoterapi, davranışsal terapi ve multidisipliner yaklaşımları gerektiren çeşitli girişimsel veya non-girişimsel modaliteleri içerir. Bunun dışında medikal tedavi ve lokal anestezik blokaj gibi farklı tedavi şekilleri de kullanılmaktadır (Perez et al., 2010).

KBAS tedavisinde tedavinin amacı sadece ağrı ve rahatsızlıkta iyileşme değil, aynı zamanda fonksiyonel restorasyon ve sakatlığın önlenmesidir. Etkilenen ekstremitenin mümkün olduğunca kullanımının arttırılması, hastanın hayatını kolaylaştıcı önlemlerin alınması ve psikolojik destek verilmesi gerekmektedir (Maihöfner, Seifert, & Markovic, 2010).

**Fizik tedavi ve Ergoterapi**

KBAS tedavisinde temel olarak fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri kullanılır. Erken dönemde ağrı kontrolü ve aktif hareketin sağlanması, geç dönemde fonksiyon kayıplarının azaltılması ve kontraktür oluşumunu engellemek amaçlanmaktadır. Uygun fizik tedavi yöntemi hastanın takibi ile belirlenmelidir. Manuel terapi ve egzersizler, diğer tedavi modaliteleri (kontrast banyo, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, ultrason, lazer, ağrı eğitimi) ile kombine edilebilir. Manuel terapi ve egzersiz, endorfin salınımının yanı sıra diğer merkezi ve periferik analjezik mekanizmalar yoluyla hareket açıklığını, işlevi iyileştirir ve engelliliği azaltır (Moseley & Flor, 2012). Ağrı eğitimi, bu tür hastalarda ağrı patofizyolojisinin anlaşılmasını geliştirerek ağrı algısını ve davranışını etkiler (Smart, Wand, & O'Connell, 2016).

**Farmakolojik tedavi**

KBAS yönetiminde çoklu farmakoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Bu kategoride yaygın olarak kullanılan terapötik seçenekler arasında anti-inflamatuar ilaçlar, antidepresanlar, antikonvülsanlar, transdermal lidokain, opioidler, NMDA antagonistleri ve bifosfonatlar bulunur.

*Anti-inflamatuar İlaçlar*

Enflamasyonun hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünüldüğünden, KBAS'de oral kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılmıştır (O'Connell, Wand, McAuley, Marston, & Moseley, 2013).

*Antidepresanlar ve Antikonvülsanlar*

*Trisiklik antidepresanlar*: Uzun yıllar boyunca antidepresan olarak kullanılan bu ajanlar 1990'dan sonra nöropatik ağrıda yaygın şekilde kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajan amitriptilindir. TSA'nın serotonin gerialımını inhibe ederek etkisini göstermesinin yanısıra sodyum kanallarını inhibe ederek etki ettiği yolunda çalışmalar artmaktadır.

*Antikonvülsanlar:* Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa 2-delta alt birimini engelleyerek çalışır, membran stabilizan etkiyle uyarılma eşiğini yükseltirler ve hipereksitabiliteyi azaltarak nöropatik ağrının azalması üzerine etkilidirler. Gabapentin, bu sınıfta en çok çalışılan ilaçtır. 2016'da, nöropatik ağrıda amitriptilin ve gabapentini karşılaştıran bir çalışmada, her iki ilacın da ağrı yoğunluğunu ve sakatlığı önemli ölçüde azalttığı gösterildi. Bununla birlikte, ikisi arasında önemli bir etki farkı kaydedilmedi (Brown et al., 2016).

Bunların yanı sıra valproik asit, fenitoin, topiramat, lamotrijin de nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilen diğer antiepileptik ajanlardır

*Lokal Anestezikler ve Antiaritmikler*:

Lidokain ve diğer lokal anestezikler (bupivakain, markain gibi) akut nöropatik ağrı tedavisinde etkili olmakla beraber, oral formlarının olmaması nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır.

*Bifosfonatlar:*

Bu ilaç sınıfı, osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği için kemikle ilgili problemlerde yaygın olarak kullanılır. KBAS'de bifosfonatların çeşitli etki mekanizmaları gösterilmiştir. Daha yaygın olarak kabul edilen mekanizmalar, kemik iliği hücre proliferasyonu ve göçünün inhibisyonunun yanı sıra inflamasyon modülasyonunu içerir (Varenna, Adami, & Sinigaglia, 2014).

2017 yılında yapılan bir meta-analizde, bifosfonatların tip I KBAS'de ağrıyı azalttığı sonucuna varılmıştır (Chevreau, Romand, Gaudin, Juvin, & Baillet, 2017).

*Opioidler*

Akut ağrıda etkili olan opioidlerin etkinliği KBAS tedavisinde ve kronik ağrıda kullanımı tartışmalıdır. Kanıta dayalı sonuçlar yeterli değildir. Girişimsel tedavi öncesi tedavi amacıyla kullanılabilir.

*NMDA Antagonistleri*

Ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin, KBAS'nin merkezi duyarlılığı ve uyumsuz kortikal nöroplastik değişiklikleri tersine çevirdiği varsayılmıştır. Ancak ketaminin yan etkileri ve psikomimetik özellikleri yaygın kullanımını engellemiştir.

*Tramadol*: Merkezi etkili bir analjeziktir. Norepinefrin ve serotonin geri alımını bloke ederek ağrıyı azaltır.

*Topikal Ajanlar*: Tek başlarına etkili olmasalar da, oral ajanlar ile birlikte kullanılabilirler. En sık kullanılan ajanlar lokal NSAI ve kapsaisindir. Kapsaisin, acı şili biberi ekstresi olup, allodini tedavisinde etkilidir. Uygulamanın başlangıcında yanıcı bir etki oluştursa da P maddesi inhibisyonu ile ağrının azalmasını sağlar. Lokal lidokain preparatları da kullanılabilir.

*Sempatolitik ajanlar*: İntravenöz fentolamin ve oral olarak klonidin kullanılabilir (Goh et al., 2017).

**Davranış Terapisi**

Depresyonla ilişkili yüksek katekolamin seviyeleri, adrenerjik mekanizmalar yoluyla merkezi sensitizasyonu indükleyerek KBAS'yi kötüleştirebilir. Bu etkinin tersine çevrilmesi, KBAS'de psikoterapinin önerilen

etki mekanizmalarından biridir. KBAS'de kullanımlarını destekleyen net kanıt olmamasına rağmen, kapsamlı tedavinin bir parçası olarak davranışçı terapi önerilmiştir (R. N. Harden et al., 2013).

**Girişimsel tedaviler**

**Periferik sinir blokları**

Tanısal ve teropatik sinir blokları mixt somatik sinir veya pleksuslara saf duysal sinirlere sempatik sinir ya da visseral sinir gangliyonlarına yapılabilir**.**

**Sempatik bloklar**

Sempatik hiperaktivitenin, KBAS'nin altında yatan patofizyolojik mekanizma olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle alt ekstremite semptomlarının tedavisinde lomber sempatik sinir blokları rutin olarak kullanılmaktadır ve bu sendromun üst ekstremite semptomlarının tedavisinde stellat ganglion sempatik blokları kullanılmaktadır (Misidou & Papagoras, 2019).

**Diğer uygulamalar**

**Omurilik Stimülasyonu**

Spinal kord stimülasyonu (SKS), elektrotların epidural boşluğa yerleştirilmesiyle omuriliğin dorsal kolonuna elektrik stimülasyonu iletmeyi içerir. Elektrotlar genellikle elektrota güç sağlamak için implante edilmiş bir puls üretecine bağlanır, ancak bazı cihazlar harici bir puls üreteci kullanır.

**Dorsal Kök Ganglion Stimülasyonu**

Omurilik yerine dorsal kök gangliyonunu (DKG) hedeflemek, kronik ağrının tedavisi için nispeten yeni bir nöromodülasyon yöntemidir. Bu yöntem, geleneksel SKS'den daha odaklı bir nörostimülasyon uygulaması sağlar. DKG stimülasyonu, KBAS'de alt ekstremite ağrısının tedavisi için 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (Deer et al., 2017).

**Prognoz**

KBAS'nin prognozu değişken olabilir. Hem spontan remisyon hem de refrakter klinik prezentasyon görülmüştür. Ancak erken tedavi prognozu iyileştirebilir.

**Sonuç**

İyileşmeyi en üst düzeye çıkarmak ve sakatlığı sınırlamak için bu soruna multidisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir. Erken başlanan ağrı yönetimi ile birlikte fizik tedavi, farmakoterapi ve sosyal hizmet yardımı daha iyi sonuçların alınmasını sağlamaktadır.

## Kaynakça

Baron, R., & Jänig, W. (2004). Complex regional pain syndromes--how do we escape the diagnostic trap? *Lancet, 364*(9447), 1739-1741. doi:10.1016/s0140-6736(04)17416-3

Beerthuizen, A., Stronks, D. L., Van't Spijker, A., Yaksh, A., Hanraets, B. M., Klein, J., & Huygen, F. (2012). Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain, 153*(6), 1187-1192. doi:10.1016/j.pain.2012.01.026

Birklein, F. (2005). Complex regional pain syndrome. *J Neurol, 252*(2), 131-138. doi:10.1007/s00415-005-0737-8

Brown, S., Johnston, B., Amaria, K., Watkins, J., Campbell, F., Pehora, C., & McGrath, P. (2016). A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain, 13*, 156-163. doi:10.1016/j.sjpain.2016.05.039

Bruehl, S. (2015). Complex regional pain syndrome. *Bmj, 351*, h2730. doi:10.1136/bmj.h2730

Chevreau, M., Romand, X., Gaudin, P., Juvin, R., & Baillet, A. (2017). Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine, 84*(4), 393-399. doi:10.1016/j.jbspin.2017.03.009

de Mos, M., de Bruijn, A. G., Huygen, F. J., Dieleman, J. P., Stricker, B. H., & Sturkenboom, M. C. (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain, 129*(1-2), 12-20. doi:10.1016/j.pain.2006.09.008

de Rooij, A. M., Perez, R. S., Huygen, F. J., van Eijs, F., van Kleef, M., Bauer, M. C., . . . Marinus, J. (2010). Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain, 14*(5), 510-513. doi:10.1016/j.ejpain.2009.08.007

Deer, T. R., Levy, R. M., Kramer, J., Poree, L., Amirdelfan, K., Grigsby, E., . . . Mekhail, N. (2017). Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain, 158*(4), 669-681. doi:10.1097/j.pain.0000000000000814

Dey, S., Guthmiller, K. B., & Varacallo, M. (2021). Complex Regional Pain Syndrome *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.

Goebel, A. (2011). Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology (Oxford), 50*(10), 1739-1750. doi:10.1093/rheumatology/ker202

Goh, E. L., Chidambaram, S., & Ma, D. (2017). Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns Trauma, 5*, 2. doi:10.1186/s41038-016-0066-4

Halicka, M., Vittersø, A. D., Proulx, M. J., & Bultitude, J. H. (2020). Neuropsychological Changes in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Behav Neurol, 2020*, 4561831. doi:10.1155/2020/4561831

Harden, N. R., Bruehl, S., Perez, R., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., . . . Vatine, J. J. (2010). Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain, 150*(2), 268-274. doi:10.1016/j.pain.2010.04.030

Harden, R. N., Oaklander, A. L., Burton, A. W., Perez, R. S., Richardson, K., Swan, M., . . . Bruehl, S. (2013). Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med, 14*(2), 180-229. doi:10.1111/pme.12033

Huygen, F. J., De Bruijn, A. G., De Bruin, M. T., Groeneweg, J. G., Klein, J., & Zijlstra, F. J. (2002). Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm, 11*(1), 47-51. doi:10.1080/09629350210307

Iolascon, G., de Sire, A., Moretti, A., & Gimigliano, F. (2015). Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin Cases Miner Bone Metab, 12*(Suppl 1), 4-10. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.3s.004

Maihöfner, C., Seifert, F., & Markovic, K. (2010). Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol, 17*(5), 649-660. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02947.x

Misidou, C., & Papagoras, C. (2019). Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol, 30*(1), 16-25. doi:10.31138/mjr.30.1.16

Moseley, G. L., & Flor, H. (2012). Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair, 26*(6), 646-652. doi:10.1177/1545968311433209

O'Connell, N. E., Wand, B. M., McAuley, J., Marston, L., & Moseley, G. L. (2013). Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev, 2013*(4), Cd009416. doi:10.1002/14651858.CD009416.pub2

Perez, R. S., Zollinger, P. E., Dijkstra, P. U., Thomassen-Hilgersom, I. L., Zuurmond, W. W., Rosenbrand, K. C., & Geertzen, J. H. (2010). Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol, 10*, 20. doi:10.1186/1471-2377-10-20

Rewhorn, M. J., Leung, A. H., Gillespie, A., Moir, J. S., & Miller, R. (2014). Incidence of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg, 53*(3), 256-258. doi:10.1053/j.jfas.2014.01.006

Schürmann, M., Gradl, G., Zaspel, J., Kayser, M., Löhr, P., & Andress, H. J. (2000). Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Auton Neurosci, 86*(1-2), 127-134. doi:10.1016/s1566-0702(00)00250-2

Shim, H., Rose, J., Halle, S., & Shekane, P. (2019). Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *Br J Anaesth, 123*(2), e424-e433. doi:10.1016/j.bja.2019.03.030

Smart, K. M., Wand, B. M., & O'Connell, N. E. (2016). Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2).

Stanton-Hicks, M. D. (2019). CRPS: what's in a name? Taxonomy, epidemiology, neurologic, immune and autoimmune considerations. *Reg Anesth Pain Med, 44*(3), 376-387. doi:10.1136/rapm-2018-100064

Türkmen, A., Günal, E., Temel, M., & Berberoğlu, Ö. (2010). Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip-1: Sosyal boyutları ve yaşam planlaması. *Gaziantep Tıp dergisi, 16*, 53-56.

Varenna, M., Adami, S., & Sinigaglia, L. (2014). Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol, 32*(4), 451-454.

# Bölüm 31

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE AKUAPORİNLER

*Zeliha YETİM*[1]

1 Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Türkiye, zelihayetim@hotmail.com, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8300-4557

## GİRİŞ

Akuaporinler (aquaporinler, AQP'ler), çok sayıda hücre tipinde bulunan bir su kanalı proteinleri grubunu oluşturur. Bu su kanallarının keşfi hücre zarından su taşınmasının açıklığa kavuşturulması için bir dönüm noktası oldu. AQP'ler, su ve gliserol ve üre gibi çözünenler için seçici kanallar olarak işlev gören bir içsel zar proteinleri ailesidir. AQP'ler, erkek ve dişi üreme sistemleri dahil olmak üzere farklı doku ve organlarda bulunur. On iki su kanalı (aquaporinler) memeli üreme sistemlerinde ifade edilir ve üreme hücrelerinde su homeostazının korunmasında çok önemli görevleri vardır (Clarke-Bland, Bill, & Devitt, 2021; Holmes, 2012). İşlevlerinin bozulması, erkek ve kadın doğurganlığının azalmasına neden olabilir. Bu proteinlerin dişilerde farklı üreme süreçlerinde, mesela oosit taşınmasında, hormonal sekresyonda, başarılı döllenmenin tamamlanmasında, blastosist oluşumunda, gebelikte ve doğumda çok önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. AQP ekspresyonunun değişmesi, polikistik over sendromu, endometriozis veya endometrium karsinoması olan hastaların üreme dokularında da bulunur (Huang et al., 2006; Im, Lee, Kim, & Bae, 2020; Zhu et al., 2015). Pek çok veri, aquaporinlerin hem moleküler hem de klinik düzeyde düzenlenmesinin işlevleri ve mekanizmalarının anlaşılmasını artırmıştır. Araştırmalar ayrıca terapötik hedefler olarak aquaporinlere odaklanmıştır.

## 1. AKUAPORİNLER

Hücre zarlarından geçen su hareketleri, bir hücrenin su homeostazı için önemli faaliyetlerdir. Hücre dışı ortamda su, turgor basıncını korumak için çözünen maddelerin farklı hücrelere geçişine izin vererek önemli bir biyolojik bileşen olarak iş görür. Hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasındaki bu su değişimi, polarite farkına rağmen zardan basit difüzyonla gerçekleşir. Su kanallarının keşfinden önce, suyun taşınmasının çift katmanlı lipid zardan sadece basit difüzyonla gerçekleştiği kabul edilmiştir. Ancak, böbrekler gibi hızlı su hareketi gerektiren dokular vardır. Böyle dokularda difüzyon membran kanalları tarafından gerçekleştirilir (Brown, 2017).

Akuaporinlerin keşfi, 1992'de insan eritrositlerinin 35-60 kD proteininin glikosile edilmiş bir bileşeninin elektroforetogramda tanımlandığı deneylerle başladı. Sadece birkaç yıl sonra, insan eritrositlerinin glikosile edilmemiş bir bileşenden (28 kD) ve glikosile edilmiş bir bileşenden (35-60 kD) oluşan yeni bir integral zar proteini tanımlandı. Bu fonksiyonel su taşıyıcı proteine"CHIP28" (kanal oluşturan integral protein) adı verildi. Bununla birlikte, 2003 yılında su kanallarının keşfinden dolayı Nobel Ödülü sahibi olan Agre ve arkadaşları tarafından AQP1 olarak yeniden adlandırıldı (Agre, 2004; Brown, 2017; Fujiyoshi et al., 2002).

Akuaporinler, büyük miktarlarda suyun hızlı ve pasif hareketini kolaylaştıran küçük (25-34 kDa), hidrofobik, integral membran kanalı proteinlerinin bir ailesidir. Bu proteinlerin hem hücre dışı hem de sitoplazmik zar taraflarına bakan alanları vardır. Dizi homoloji verileri, filogenetik karşılaştırmalar ve taşıma yetenekleri göz önünde bulundurularak, akuaporinler üç ana alt sınıfa ayrılır: klasik akuaporinler, akuagliseroporinler ve alışılmışın dışında akuaporinler. AQP0, 1, 2, 4 ve 5 dahil olmak üzere klasik akuaporinler su seçici kanallardır, suya geçirgendir ancak küçük organik ve inorganik moleküllere karşı değildir. AQP3, 7, 9 ve 10 dahil olmak üzere akuagliseroporinler seçici olmayan su kanallarıdır; gliserol, üre ve diğer küçük elektrolit olmayanların yanı sıra suya da geçirgendir. Alışılmışın dışında aquaporinler arasında AQP6, 8, 11 ve 12. Bunların işlevleri hala araştırılmaktadır. AQP1 ve 11, hücre içi su dağılımına aracılık etmek için endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi hücre içi organellere yerleşmiştir (Abassi, Hoffman, & Nakhoul, 2000; Agre, 2004; Fujiyoshi et al., 2002).

Aquaporinlerin bazı alt tiplerinin, AQP1'e bağlı karbon dioksit, nitrik oksit ve amonyak dahil olmak üzere gaz taşınmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. AQP4, nitrik oksit ve oksijen taşınmasını kolaylaştırır. AQP yapıları dört tek su kanalı molekülünün bir tetramer oluşturması şeklindedir. Tetramerdeki merkezi gözenek, gaz ve iyonlar için bir tüneldir. AQP6 ayrıca, Hg+2 bağlanma bölgelerinin sayısına ve kanalın Hg+2 aktivasyonunun kinetiğine dayalı olarak iyonlar için gözenek bölgesini içeren AQP6'nın her monomeri ile anyon-kanal fonksiyonlarına sahiptir (Abassi et al., 2000; Verkman, 2005).

## 2. DİŞİ ÜREME SİSTEMİNDE AKUAPORİNLER (VAJİNA, SERVİKS, UTERUS, PLESENTA, FALLOPİ TÜPLERİ, OVER, OOSİT,

Bugüne kadar, memelilerde 13 aquaporin izoformu (AQP0–12) tanımlanmış ve 12'si dişi ve erkek üreme sistemlerinde ifade edilmiştir. Bu durum, AQP'lerin memeli üremesinde önemli bir rol oynadığının bir göstergesidir (Huang et al., 2006).

Yapılan çalışmalar, en az on bir akuaporin çeşidinin, yani AQP 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 ve 12'nin farklı türlerin dişi üreme sisteminde tanımlandığına dair güçlü kanıtlar sunmuştur. Kadın üreme sisteminde AQP'lerin varlığına ilişkin ilk raporlar, cDNA izolasyonu ve dizilemesinden sonra insan rahminde meydana geldi (Kordowitzki et al., 2020).

Genel olarak, dişi üreme sistemindeki akuaporinler, intraluminal, interstisyel ve kapiler düzeyde su hareketinde rol oynarlar ve ekspresyonları progesteron gibi steroid seks hormonları tarafından düzenlenir. Hücresel fizyolojideki öneminin yanı sıra, AQP'lerin gametlerin dondurularak saklanması sürecinde de önemli bir görevi vardır. Bu durum, AQP'lerin,

kriyobiyolojinin kritik bir noktası olan zardan suyun taşınmasına katıldığı varsayımına dayanmaktadır, çünkü etkili bir hücresel dehidrasyon, hücre içi buz oluşumuyla sonuçlanır (Edashige, Yamaji, Kleinhans, & Kasai, 2003; Hagedorn et al., 2002; Kordowitzki et al., 2020; Lee et al., 2016; Wang & Ben, 2004).

AQP'lerin vajinadaki ana rolünün vajinal lubrikasyondur. Cinsel uyarılma, tipik olarak artan klitoral ve vajinal kan akışından kaynaklanan genital şişme ve artan vajinal yağlanma ile karakterizedir. Cinsel uyarılma sırasında hızlı su hareketi önemlidir. AQP1, 2, 3, 5 ve 6, sıçanların ve insanların vajinasında eksprese edilir. AQP1 esas olarak vajinanın kılcal damarlarında ve venüllerinde ifade edilir. Sıçan vajinasının viseral düz kas hücrelerinde AQP1 ekspresyonu AQP1'in tubal transportta olası bir rolü olduğunu düşündürür. AQP2 epitelin sitoplazmasında eksprese edilir ve AQP3 esas olarak vajinal epitelin plazma membranı ile ilişkilidir. Hem AQP5 hem de 6, tüm vajinal epitelyum boyunca sitoplazmada eksprese edilir. Ancak vajinada AQP4 ve 7, 8, 9 saptanmaz (Kim et al., 2011; Park et al., 2008).

Serviks, gebelik ve doğum boyunca birçok değişikliğe uğrayan heterojen bir organdır. Bu değişiklikler arasında artan su içeriği de vardır. Servikal mukus yüzde doksan sudur. Normal servikal olgunlaşma hamilelik sırasında meydana gelen, yumuşama ve genişlemeye yol açan çeşitli hormonal değişikliklerle kontrol edilir. AQP3 ekspresyonu, gebe olmayan ve gebelik ortasında servikste düşüktür ve 19. gün ve doğum sonrası 1. günde en yüksek ekspresyona sahiptir. AQP4 ekspresyonu servikste genelde gebelik boyunca düşüktür, ancak doğum esnasında küçük bir artış eğilimi gösterir. AQP5 ve 8 ekspresyonu 12-15. günlerde önemli ölçüde artar, ancak 19. gün ve doğum sonrası gebelik dışı veya başlangıç düzeyine düşer. AQP3 daha çok servikal epitelyumun bazal hücre katmanlarında eksprese edilirken, AQP4, 5 ve 8 esas olarak apikal hücre katmanlarında eksprese edilir. AQP3, 4, 5 ve 8'in hamilelik ve doğum sırasında servikal su dengesini düzenler (Anderson, Brown, Mahendroo, & Reese, 2006; J. Yang et al., 2021).

Uterus içi sıvıda dramatik azalmalar, embriyonik implantasyon sırasında meydana gelir. Memeli uterusunda AQP 1,2, 3, 4, 5, 7, 8 ve 9 bulunur. İnsanlarda hem AQP1 hem de 2 endometriumda eksprese edilir. AQP1, kılcal damarların ve küçük kan damarlarının endotelinde bulunur. İlginç bir şekilde, AQP1 gen ekspresyonu kapillerlerde ve arterlerde aynı büyüklükteki endometriyal damar sistemi damarlarına kıyasla çok daha fazla miktarda bulunur. AQP2, endometriumun luminal ve glandüler epitel hücrelerinde yerleşmiştir. İnsan endometriyal AQP2 ekspresyonu adet döngüsüne bağlıdır. Proliferatif ve orta salgı fazlarında yüksek AQP2 seviyeleri bulunur ve serum estradiol seviyeleri (E2) ile doğru orantılıdır. Bu da

E2'nin endometriyal hücrelerde AQP2 ekspresyonunu düzenleyebileceğini gösterir. Östrojen kompleksi ve reseptörü, AQP2 ekspresyonunu aktive eden AQP2 geninin promotör bölgesinde yer alan östrojen yanıt elemanına bağlanır. Uterusunda AQP4 eksikliği olan fareler kısırdır. AQP7, uterus desidualizasyonunda önemlidir. AQP5'in yüksek ekspresyonu, sıçan rahmine embriyo implantasyonu sırasında meydana gelir. Bununla birlikte, AQP5'in promotör bölgesindeki östrojen yanıt elemanı, AQP5 geninin östrojen tarafından doğrudan düzenlenmesini sağlar. Özetle akuaporinlein uterustaki görevleri esas olarak bu organda uygun sıvı mikro ortamının yaratılması ve sperm hareketi ve implantasyonu için çok önemli olan endometriumun yağlanmasına katkıda bulunmaktır (Chinigarzadeh, Muniandy, & Salleh, 2017; Csanyi, Bota, Falkay, Gaspar, & Ducza, 2016; Ducza et al., 2019; Huang et al., 2006; Shahzad et al., 2017; Skowronski, 2010).

Fallop tüpü tarafından üretilen sıvı; gamet taşınmasını, döllenmeyi ve erken embriyo gelişimini sağlar. Ovidukt sıvısının hacmi östrus döngüsü sırasında dalgalanır, bu durum su mevcudiyetinin hormonal kontrol altında olduğunu gösterir. AQP1, dişi sıçan ve domuz yumurta kanalında saptanabilir. AQP2, insan yumurta kanalında ifade edilir. AQP5, -8 ve -9, sıçan ve domuz yumurta kanalında meydana gelir (Hrabia, Socha, Saito, Grzesiak, & Sechman, 2020; Huang et al., 2006; Skowronski, Skowronska, & Nielsen, 2011; Tanski et al., 2020; C. Yang, Lim, Bae, & Song, 2016).

AQP 1, 3, 4, 8, 9 , 11 insan plesentasında bulunur. Koryonik villusta AQP1, 3, 9 ve 11'in yüksek nispi mRNA bolluğu mevcuttur. AQP1, 3, 8, 9 ve 11 tüm gebelik süresi boyunca insan amniyonu ve koryonda bulunur. AQP1'in nispi mRNA bolluğunun plasental vaskülatürde vardır. Trofektodermde AQP3 gen ekspresyonu tespit edilmiştir. Ayrıca, insan plasentasında AQP3 proteininin yerleşimi koryon ve amniyon epitel hücrelerinde vardır. Sinsitiyotrofoblast hücrelerinde AQP4 ekspresyonunun azalması, ancak gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterinde toplanan plasental villusun endotelyal ve stromal hücrelerinin AQP4 ekspresyonunda bir artış göstermesi, AQP4'ün sayısal büyüklüğünün gebelik evresine bağımlı olduğunu gösterir. AQP8 ve AQP9, insan amniyonunun epitelinde lokalizedir ve AQP9 ayrıca trofoblast hücrelerinde, sitotrofoblast hücrelerinde ve koryonun sinsityotrofoblast hücrelerinde mevcuttur (Dietrich & Damiano, 2015; Liu, Song, & Hao, 2008; Luo, Liu, Song, Hua, & Zhu, 2020; Szpilbarg et al., 2018; Zhang, Li, Wang, Liu, & Chen, 2020).

Yumurtalık folikülogenezi sırasında, foliküler sıvı hızla birikir ve granüloza hücreleri suyun taşınması sürecinde önemli bir rol oynar. Granüloza hücreleri tarafından salgılanan yumurtalık foliküler sıvısındaki ozmotik olarak aktif büyük moleküller, foliküler sıvıdaki ozmotik gradyanlara ve sıvı birikimine katkıda bulunur. Folikülün antral boşluğuna su taşıma oranları, inülininkinden (hücre dışı bölmeyle sınırlı kompleks bir karbonhidrat)

3.5 kat fazladır. Folikülogenez sırasında, AQP'lerin aracılık ettiği transselüler taşıma mekanizmaları sayesinde yumurtalık folikülünde sıvı toplanır. AQP7 ve 8 seviyeleri foliküler gelişimde önemlidir. Antrum geliştiren ve uygun seviyelerde östrojen ve progesteron üreten foliküllerde, AQP7 ve 8 makul düzeydedir. Ancak antrum oluşturmayan ya da uygun düzeyde steroid üretmeyen foliküllerde AQP7 ve 8 seviyeleri yüksektir. Antrum oluşumu ile ilişkili bu gen ekspresyonu modeli, folikül farklılaşması ve gelişmiş oosit kalitesi ile sonuçlanır (Huang et al., 2006; Im et al., 2020; Jo et al., 2011; Su et al., 2013).

AQP1, 2, 3 ve 4 ekspresyonu teka ve granüloza hücrelerinde mevcuttur ve ekspresyonları yumurtlama zamanına bağlıdır. Bu nedenle bu proteinlerin ekspresyonları ovulasyon zamanına da bağlıdır. AQP 7, 8, ve 9'un sıçanların yumurtalık foliküllerinde de eksprese edilir ve antrum oluşturmak üzere H2O'nun trans-selüler hareketinden AQP'ler sorumlu görünmektedir. AQP9 proteini insan granüloza hücrelerinde çekirdek, sitoplazma ve hücre zarında lokalizedir ve bu hastalarda testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin ve foliküler sıvıdaki serbest androjen indeks seviyeleri ile ilişkili olarak polikistik over sendromunda (PKOS) AQP9 mRNA ekspresyonu anlamlı derecede düşüktür (Jo et al., 2011; Lu, Qian, & Huang, 2007; Song et al., 2021; Su et al., 2013).

Granüloza hücrelerinde apoptotik mitokondriyal değişiklikler için AQP aracılı su kaybı gereklidir. AQP'ler yoluyla su hareketinin inhibisyonu, granüloza hücrelerinde DNA bozunmasının aşağı akış aktivasyonunu bloke edebilir (Jablonski, Webb, McConnell, Riley, & Hughes, 2004; Thoroddsen et al., 2011).

AQP1-4, ovulasyon sırasında hem teka hem de granüloza hücrelerinde eksprese edilir. Foliküllerde, preovulatuar faz sırasında göreceli AQP1 mRNA seviyeleri, teka hücrelerinde granüloza hücrelerine kıyasla 45 kat daha yüksektir. Granüloza hücrelerinde AQP1 seviyeleri geç ovulatuvar ve postovulatuar fazlarda artar. AQP1 ekspresyonu foliküler rüptürden sonra artarken, AQP2 ve -3 foliküler rüptürle sonuçlanan olaylara katılır. AQP4 proteini, foliküler gelişim sırasında antrum oluşumunda önemli olabilir, çünkü AQP4 ekspresyonu, granüloza hücrelerinde erken yumurtlama fazında geçici olarak azalır ve AQP4 nakavt fareler, 8 haftalıkken daha az antral folikül ve korpora lute göstermiştir (Lee et al., 2016; Song et al., 2021; Su et al., 2013; Zhu et al., 2015).

Ayrıca, önceki bir çalışma, AQP7-9'un sıçanların yumurtalık foliküllerinde de eksprese edildiğine dair kanıt sağladı; burada, AQP'ler, antralde antrum oluşturmak üzere H2O'nun trans-selüler hareketinden AQP'ler sorumlu görünmektedir. foliküller. AQP5, 7, 8, 11 ve 12'nin mRNA ekspresyonunun sadece yenidoğan murin yumurtalıklarında değil, aynı zamanda

dört haftalık yavruların murin GC'sinde de saptanabilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sıçan yumurta kanallarının epitelinde lokalize olduğu görülen AQP5, 8 ve 9 için mRNA ve proteinlerin ekspresyonu rapor edilmiştir ve daha spesifik olarak, sitoplazmada AQP5 ve 8 için immün lokalizasyonu ortaya çıkarılmıştır, ve AQP9 plazma membranında lokalizeydi. AQP1, 5 ve 9 domuz dişi üreme sisteminde, yani yumurtalıkta, yumurta kanalında ve rahimde gösterilmiştir (Grzesiak, Knapczyk-Stwora, Luck, Mobasheri, & Slomczynska, 2016; Huang et al., 2006; Medeiros-Santana, Dohanik, & Serrao, 2021; Nowak et al., 2017). İlginç bir şekilde, AQP1 yumurtalık kılcal damarlarının endotelinde saptanırken, AQP5 ekspresyonu primordial foliküllerin hücrelerinde, gelişen foliküllerin GC'sinde ve yumurta kanalının epitel hücrelerinde analiz edildi [26]. Dişi üreme sisteminin bu bölümünde, aquaporinlerin esas olarak, östrus döngüsünün fizyolojik işlevine göre foliküler gelişim ve büyüme için çok önemli olan sıvı temininde yer aldığı görülmektedir (Skowronska, Mlotkowska, Eliszewski, Nielsen, & Skowronski, 2015; Skowronski et al., 2011).

## 3. AQP VE PKOS

## AKUAPORİNLER VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağı kadınlarında görülen en yaygın endokrin ve metabolik bozukluklardan biri olup hiperandrojenizm, kronik oligoovülasyon/anovulasyon ve polikistik over morfolojisi ile karakterizedir (Azziz & Adashi, 2016; Baskind & Balen, 2016). PKOS'lu kadınların çoğusu tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riskini artıran obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi gösterir (Baptiste, Battista, Trottier, & Baillargeon, 2010; Ibanez, Potau, & Carrascosa, 1998; Jeanes & Reeves, 2017).

PKOS'taki androjenlerin fazlalığı yağlanma, adiposit hipertrofisi ve adiposit disfonksiyonu dahil olmak üzere bu hastalıkla ilişkili metabolik komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açar. Özellikle adipositlerde lipoliz sırasında lipid trigliseritler, gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize olur. Androjenler, hormona duyarlı lipaz ve β-2 adrenerjik reseptör ekspresyonunu aşağı regüle edebilir ve neticede özellikle deri altı adipositlerde katekolaminle uyarılan lipolizi azaltabilir (Adashi, Hsueh, & Yen, 1981; Baptiste et al., 2010; Ibanez et al., 1998; Jeanes & Reeves, 2017; Jones et al., 2012).

Obezite ile ilgili olan AQP7 genetik polimorfizminin bir sonucu olarak adipositlerde AQP7'nin yetersiz ekspresyonu ile ortaya çıkabilir. AQP7, yağ hücrelerinden kan dolaşımına gliserol ve serbest yağ asitlerinin akışından sorumlu bir gliserol kanalıdır. AQP7 eksikliği, adipositler içindeki gliserol miktarının artmasına ve gliserol-3-fosfat aktivitesinin artıran zar gliserol geçirgenliğinin azalmasına neden olur. Bu şartlarda, serbest yağ

asitlerinin yeniden esterleştirilmesi öncelikli hale gelir. Yukarıda belirtilen süreçler, ilerleyici triaçilgliserol birikimi ve adiposit hipertrofisi ile sona erer. Aşırı yağlanma, daha fazla insülin direncine yol açan kronik düşük dereceli inflamasyon durumunu (inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı) sürdürür (Catalan et al., 2008; Miranda et al., 2009).

Akuaporin 7, 8 ve 9 PKOS sırasında bozulan normal yumurtalık foliküllerinin yapımında önemli rol oynar. Polikistik over sendromunda AQP9 proteini insan granüloza hücrelerinde çekirdek, sitoplazma ve hücre zarında lokalizedir ve bu hastalardaki yüksek androjen seviyesi, AQP9 ekspresyonunun azalmasına ve ayrıca granüloza hücrelerinde işlev bozukluğuna yol açarak folikül gelişimini engeller. AQP'lerin (özellikle AQP7 ve AQP9) ekspresyonunu düşürmek için modülatörlerin kullanılması, gliserol metabolizmasını iyileştirebilir ve androjen seviyesini azaltarak dolaylı olarak yumurtlamayı iyileştirebilir (Lu et al., 2007; Qu et al., 2010; Song et al., 2021).

## KAYNAKLAR

Abassi, Z., Hoffman, A., & Nakhoul, F. (2000). [Aquaporins (water channels): physiology and pathophysiology]. Harefuah, 138(6), 488-494. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883166

Adashi, E. Y., Hsueh, A. J., & Yen, S. S. (1981). Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. Endocrinology, 108(4), 1441-1449. doi:10.1210/endo-108-4-1441

Agre, P. (2004). Aquaporin water channels (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed Engl, 43(33), 4278-4290. doi:10.1002/anie.200460804

Anderson, J., Brown, N., Mahendroo, M. S., & Reese, J. (2006). Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in models of preterm and delayed cervical ripening. Endocrinology, 147(1), 130-140. doi:10.1210/en.2005-0896

Azziz, R., & Adashi, E. Y. (2016). Stein and Leventhal: 80 years on. Am J Obstet Gynecol, 214(2), 247 e241-247 e211. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.013

Baptiste, C. G., Battista, M. C., Trottier, A., & Baillargeon, J. P. (2010). Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol, 122(1-3), 42-52. doi:10.1016/j.jsbmb.2009.12.010

Baskind, N. E., & Balen, A. H. (2016). Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 37, 80-97. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005

Brown, D. (2017). The Discovery of Water Channels (Aquaporins). Ann Nutr Metab, 70 Suppl 1, 37-42. doi:10.1159/000463061

Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., Pastor, C., Rotellar, F., Silva, C., Rodriguez, A., . . . Fruhbeck, G. (2008). Influence of morbid obesity and insulin resistance on gene expression levels of AQP7 in visceral adipose tissue and AQP9 in liver. Obes Surg, 18(6), 695-701. doi:10.1007/s11695-008-9453-7

Chinigarzadeh, A., Muniandy, S., & Salleh, N. (2017). Combinatorial effect of genistein and female sex-steroids on uterine fluid volume and secretion rate and aquaporin (AQP)-1, 2, 5, and 7 expression in the uterus in rats. Environ Toxicol, 32(3), 832-844. doi:10.1002/tox.22283

Clarke-Bland, C. E., Bill, R. M., & Devitt, A. (2021). Emerging roles for AQP in mammalian extracellular vesicles. Biochim Biophys Acta Biomembr, 183826. doi:10.1016/j.bbamem.2021.183826

Csanyi, A., Bota, J., Falkay, G., Gaspar, R., & Ducza, E. (2016). The Effects of Female Sexual Hormones on the Expression of Aquaporin 5 in the Late-Pregnant Rat Uterus. Int J Mol Sci, 17(8). doi:10.3390/ijms17081300

Dietrich, V., & Damiano, A. E. (2015). Activity of NA(+)/H(+) exchangers alters aquaporin-mediated water transport in human placenta. Placenta, 36(12), 1487-1489. doi:10.1016/j.placenta.2015.09.014

Ducza, E., Csanyi, A., Szoke, E., Pohoczky, K., Hajagos-Toth, J., Kothencz, A., . . . Gaspar, R. (2019). Significance of transient receptor potential vanilloid 4 and aquaporin 5 co-expression in the rat uterus at term. Heliyon, 5(10), e02697. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02697

Edashige, K., Yamaji, Y., Kleinhans, F. W., & Kasai, M. (2003). Artificial expression of aquaporin-3 improves the survival of mouse oocytes after cryopreservation. Biol Reprod, 68(1), 87-94. doi:10.1095/biolreprod.101.002394

Fujiyoshi, Y., Mitsuoka, K., de Groot, B. L., Philippsen, A., Grubmuller, H., Agre, P., & Engel, A. (2002). Structure and function of water channels. Curr Opin Struct Biol, 12(4), 509-515. doi:10.1016/s0959-440x(02)00355-x

Grzesiak, M., Knapczyk-Stwora, K., Luck, M. R., Mobasheri, A., & Slomczynska, M. (2016). Effect of Prenatal and Neonatal Anti-Androgen Flutamide Treatment on Aquaporin 5 Expression in the Adult Porcine Ovary. Reprod Domest Anim, 51(1), 105-113. doi:10.1111/rda.12652

Hagedorn, M., Lance, S. L., Fonseca, D. M., Kleinhans, F. W., Artimov, D., Fleischer, R., . . . Pukazhenthi, B. S. (2002). Altering fish embryos with aquaporin-3: an essential step toward successful cryopreservation. Biol Reprod, 67(3), 961-966. doi:10.1095/biolreprod.101.002915

Holmes, R. P. (2012). The role of renal water channels in health and disease. Mol Aspects Med, 33(5-6), 547-552. doi:10.1016/j.mam.2012.01.001

Hrabia, A., Socha, J. K., Saito, N., Grzesiak, M., & Sechman, A. (2020). Aquaporin 4 in the chicken oviduct during a pause in laying induced by food deprivation. C R Biol, 343(1), 89-99. doi:10.5802/crbiol.5

Huang, H. F., He, R. H., Sun, C. C., Zhang, Y., Meng, Q. X., & Ma, Y. Y. (2006). Function of aquaporins in female and male reproductive systems. Hum Reprod Update, 12(6), 785-795. doi:10.1093/humupd/dml035

Ibanez, L., Potau, N., & Carrascosa, A. (1998). Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Trends Endocrinol Metab, 9(2), 72-77. doi:10.1016/s1043-2760(98)00014-9

Im, J. W., Lee, C. Y., Kim, D. H., & Bae, H. R. (2020). Differential Expressions of Aquaporin Subtypes in Female Reproductive Tract of Mice. Dev Reprod, 24(3), 177-185. doi:10.12717/DR.2020.24.3.177

Jablonski, E. M., Webb, A. N., McConnell, N. A., Riley, M. C., & Hughes, F. M., Jr. (2004). Plasma membrane aquaporin activity can affect the rate of apoptosis but is inhibited after apoptotic volume decrease. Am J Physiol Cell Physiol, 286(4), C975-985. doi:10.1152/ajpcell.00180.2003

Jeanes, Y. M., & Reeves, S. (2017). Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and met-

hodological challenges. Nutr Res Rev, 30(1), 97-105. doi:10.1017/S0954422416000287

Jo, J. W., Jee, B. C., Suh, C. S., Kim, S. H., Choi, Y. M., Kim, J. G., & Moon, S. Y. (2011). Effect of maturation on the expression of aquaporin 3 in mouse oocyte. Zygote, 19(1), 9-14. doi:10.1017/S0967199410000171

Jones, H., Sprung, V. S., Pugh, C. J., Daousi, C., Irwin, A., Aziz, N., . . . Cuthbertson, D. J. (2012). Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to non-hyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 97(10), 3709-3716. doi:10.1210/jc.2012-1382

Kim, S. O., Oh, K. J., Lee, H. S., Ahn, K., Kim, S. W., & Park, K. (2011). Expression of aquaporin water channels in the vagina in premenopausal women. J Sex Med, 8(7), 1925-1930. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02284.x

Kordowitzki, P., Kranc, W., Bryl, R., Kempisty, B., Skowronska, A., & Skowronski, M. T. (2020). The Relevance of Aquaporins for the Physiology, Pathology, and Aging of the Female Reproductive System in Mammals. Cells, 9(12). doi:10.3390/cells9122570

Lee, H. J., Jee, B. C., Kim, S. K., Kim, H., Lee, J. R., Suh, C. S., & Kim, S. H. (2016). Expressions of aquaporin family in human luteinized granulosa cells and their correlations with IVF outcomes. Hum Reprod, 31(4), 822-831. doi:10.1093/humrep/dew006

Liu, H. S., Song, X. F., & Hao, R. Z. (2008). [Expression of aquaporin 1 in human placenta and fetal membranes]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 28(3), 333-336. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359684

Lu, X. E., Qian, Y. L., & Huang, H. F. (2007). [Expression of aquaporin 9 in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome in IVF-cycles]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 36(5), 449-453. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17924462

Luo, H., Liu, Y., Song, Y., Hua, Y., & Zhu, X. (2020). Aquaporin 1 affects pregnancy outcome and regulates aquaporin 8 and 9 expressions in the placenta. Cell Tissue Res, 381(3), 543-554. doi:10.1007/s00441-020-03221-w

Medeiros-Santana, L., Dohanik, V. T., & Serrao, J. E. (2021). Differential expression of aquaporin genes during ovary activation in the honeybee Apis mellifera (Hymenoptera: Apidae) queens. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 253, 110551. doi:10.1016/j.cbpb.2020.110551

Miranda, M., Ceperuelo-Mallafre, V., Lecube, A., Hernandez, C., Chacon, M. R., Fort, J. M., . . . Vendrell, J. (2009). Gene expression of paired abdominal adipose AQP7 and liver AQP9 in patients with morbid obesity: relationship with glucose abnormalities. Metabolism, 58(12), 1762-1768. doi:10.1016/j.metabol.2009.06.004

Nowak, M., Grzesiak, M., Saito, N., Kwasniewska, M., Sechman, A., & Hrabia, A. (2017). Expression of aquaporin 4 in the chicken ovary in relation to follicle development. Reprod Domest Anim, 52(5), 857-864. doi:10.1111/rda.12990

Park, K., Han, H. J., Kim, S. W., Jung, S. I., Kim, S. O., Lee, H. S., . . . Ahn, K. (2008). Expression of aquaporin water channels in rat vagina: potential role in vaginal lubrication. J Sex Med, 5(1), 77-82. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00650.x

Qu, F., Wang, F. F., Lu, X. E., Dong, M. Y., Sheng, J. Z., Lv, P. P., . . . Huang, H. F. (2010). Altered aquaporin expression in women with polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism in follicular fluid inhibits aquaporin-9 in granulosa cells through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Hum Reprod, 25(6), 1441-1450. doi:10.1093/humrep/deq078

Shahzad, H., Giribabu, N., Karim, K., Muniandy, S., Kassim, N. M., & Salleh, N. (2017). Quercetin alters uterine fluid volume and aquaporin (AQP) subunits (AQP-1, 2, 5 & 7) expression in the uterus in the presence of sex-steroids in rats. Reprod Toxicol, 69, 276-285. doi:10.1016/j.reprotox.2017.03.012

Skowronska, A., Mlotkowska, P., Eliszewski, M., Nielsen, S., & Skowronski, M. T. (2015). Expression of aquaporin 1, 5 and 9 in the ovarian follicles of cycling and early pregnant pigs. Physiol Res, 64(2), 237-245. doi:10.33549/physiolres.932825

Skowronski, M. T. (2010). Distribution and quantitative changes in amounts of aquaporin 1, 5 and 9 in the pig uterus during the estrous cycle and early pregnancy. Reprod Biol Endocrinol, 8, 109. doi:10.1186/1477-7827-8-109

Skowronski, M. T., Skowronska, A., & Nielsen, S. (2011). Fluctuation of aquaporin 1, 5, and 9 expression in the pig oviduct during the estrous cycle and early pregnancy. J Histochem Cytochem, 59(4), 419-427. doi:10.1369/0022155411400874

Song, W. Y., Wang, Y., Hou, X. M., Tian, C. C., Wu, L., Ma, X. S., . . . Sun, Y. P. (2021). Different expression and localization of aquaporin 7 and aquaporin 9 in granulosa cells, oocytes, and embryos of patients with polycystic ovary syndrome and the negatively correlated relationship with insulin regulation. Fertil Steril, 115(2), 463-473. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.08.015

Su, W., Guan, X., Zhang, D., Sun, M., Yang, L., Yi, F., . . . Ma, T. (2013). Occurrence of multi-oocyte follicles in aquaporin 8-deficient mice. Reprod Biol Endocrinol, 11, 88. doi:10.1186/1477-7827-11-88

Szpilbarg, N., Seyahian, A., Paola, M. D., Castro-Parodi, M., Martinez, N., Farina, M., & Damiano, A. E. (2018). Oxygen regulation of aquaporin-4 in human placenta. Reprod Biomed Online, 37(5), 601-612. doi:10.1016/j.rbmo.2018.08.015

Tanski, D., Skowronska, A., Eliszewski, M., Gromadzinski, L., Kempisty, B., & Skowronski, M. T. (2020). Changes in Aquaporin 1, 5 and 9 Gene Expression in the Porcine Oviduct According to Estrous Cycle and Early Pregnancy. Int J Mol Sci, 21(8). doi:10.3390/ijms21082777

Thoroddsen, A., Dahm-Kahler, P., Lind, A. K., Weijdegard, B., Lindenthal, B., Muller, J., & Brannstrom, M. (2011). The water permeability channels aquaporins 1-4 are differentially expressed in granulosa and theca cells of the preovulatory follicle during precise stages of human ovulation. J Clin Endocrinol Metab, 96(4), 1021-1028. doi:10.1210/jc.2010-2545

Verkman, A. S. (2005). More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. J Cell Sci, 118(Pt 15), 3225-3232. doi:10.1242/jcs.02519

Wang, W., & Ben, R. N. (2004). Upregulation and protein trafficking of aquaporin-2 attenuate cold-induced osmotic damage during cryopreservation. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 40(3-4), 67-70. doi:10.1290/1543-706x(2004)040<0067:uaptoa>2.0.co;2

Yang, C., Lim, W., Bae, H., & Song, G. (2016). Aquaporin 3 is regulated by estrogen in the chicken oviduct and is involved in progression of epithelial cell-derived ovarian carcinomas. Domest Anim Endocrinol, 55, 97-106. doi:10.1016/j.domaniend.2015.12.003

Yang, J., Yu, S., Zhang, G., Zheng, Z., Li, P., Mei, S., & Han, X. (2021). Different expressions of aquaporin water channels and macrophages infiltration in human cervix remodeling during pregnancy. Biol Reprod. doi:10.1093/biolre/ioab191

Zhang, C., Li, Y., Wang, J., Liu, C., & Chen, Y. (2020). Association between levels of aquaporin 3 in the placenta and adiponectin in the umbilical cord blood with gestational diabetes mellitus and pregnancy outcome. Mol Med Rep, 22(2), 1498-1506. doi:10.3892/mmr.2020.11225

Zhu, C., Jiang, Z., Bazer, F. W., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., & Wu, G. (2015). Aquaporins in the female reproductive system of mammals. Front Biosci (Landmark Ed), 20, 838-871. doi:10.2741/4341