

2023
Aralık

Sağlık Bilimlerinde
Araştırma ve
DEĞERLENDİRMELER-1

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Engin şAHNA
Prof. Dr. Hasan Hüseyin DOĞAN

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editörler • Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Prof. Dr. Hasan Hüseyin DOĞAN

Birinci Basım • Aralık 2023 / ANKARA

ISBN • 978-625-425-396-6

© copyright

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

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler-1

Aralık 2023

Editörler:

Prof. Dr. Engin şAHNA

Prof. Dr. Hasan Hüseyin DOğAN

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN KEDİ VE KÖPEKLERDE BESLENME YÖNETİMİ

Reyda KIYICI, Hasan Altan AKKAN, Mehmet KARACA.....1

BÖLÜM 2

YOĞUN BAKIM HEMŞİRELERİNİN YAŞAM SONU BAKIMA YÖNELİK TUTUM VE DAVRANIŞLARI İLE ÖLÜME KARŞI TUTUMLARININ İNCELENMESİ

Hüsna ÖZVEREN, Halit YÜCEL.....27

BÖLÜM 3

TROMBOSİT KONSANTRASYONLARININ ÇENE CERRAHİSİNDE KULLANIMI

Alperen KALYONCU, Hasan AKPINAR.....57

BÖLÜM 4

DOĞAL AFETLER VE ÇOCUKLAR

Yunus TUNÇ.....79

BÖLÜM 5

HEMŞİRELERİN BAKIM KAVRAMINA İLİŞKİN METAFOR ALGILARI VE BAKIM DAVRANIŞLARI

İmren ALTIN, Hüsna ÖZVEREN.....95

BÖLÜM 6

ERKEN GEBELİK KAYBI

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ127

BÖLÜM 7

EKTOPIK GEBELİK VE MEDİKAL TEDAVİSİ

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ141

BÖLÜM 8
DİABETES MELLITUS HASTASI KÖPEK VE KEDİLERDE
BESLENME YÖNETİMİ

Reyda KIYICI 161

BÖLÜM 9
BÖBREK DAMAR VARYASYONLARINA ANATOMİK VE KLİNİK
BAKIŞ

Şahi Nur KALKIŞIM, Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ
Özlem KANBER UZUN..... 177

BÖLÜM 10
NİKEL TİTANYUM EĞE SİSTEMLERİNE GENEL BİR BAKIŞ
Erme ÖVSAY..... 193

BÖLÜM 11
DOĞUM KONTROL HAPLARI VE MEME KANSERİ RİSKİ
Neşe Eray VURAN 207

BÖLÜM 12
MEME KANSERİNDE PALYATİF BAKIM
Çağrı AKALIN..... 223

BÖLÜM 13
ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE
ONKOLOGIE (AGO) 2023
MEME KANSERİ KILAVUZU ÖZETİ
Çağrı AKALIN..... 233

BÖLÜM 14
ARTERİA AXİLLARİS ANATOMİSİ, VARYASYONLARI VE KLİNİK
ÖNEMİ
Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ, Özlem KANBER UZUN,
Şahi Nur KALKIŞIM 245

BÖLÜM 15

YARA BAKIMI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Osman Gökhan GÖKDERE.....257

BÖLÜM 16

ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLER VE KIRILGANLIK

Ceren ŞARAHMAN KAHRAMAN, Cansu MEMİÇ İNAN..... 279

BÖLÜM 17

KANSERDE MIRNA ARACILI İLAÇ DİRENCİ

Aynur KARADAĞ GÜREL291

BÖLÜM 18

OVER KANSERİNDE İLAÇ DİRENCİNİN MEKANİZMALARI

Aynur KARADAĞ GÜREL313

BÖLÜM 19

DEJENERASYON SONRASI İNTERVERTEBRAL DİSK
DOKUSUNDAKİ HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Ayşe İKİNCİ KELEŞ329

BÖLÜM 20

BAL ARILARININ FUNGAL HASTALIKLARI VE GÜNCEL TEŞHİS
YÖNTEMLERİ: ASCOSPHERA APIS VE ASPERGILLUS SPP.

Saliha BEDİZ ŞAHİN.....339

BÖLÜM 21

NÖROPLASTİSİTE: DEĞİŞİMİN SÜREKLİLİĞİ

Ash GİRAY, Sevda ALTUN..... 357

BÖLÜM 22

SAĞLIK ORGANİZASYONLARINDA AKREDİTASYON
SİSTEMLERİ VE HEMŞİRELİK

Aysun TÜRE, Melek ÖZTÜRK GÜL 373



KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN KEDİ VE KÖPEKLERDE BESLENME YÖNETİMİ

Reyda KIYICI¹

Hasan Altan AKKAN²

Mehmet KARACA³

1 Dr. Öğr. Üyesi Reyda KIYICI, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gıda Tarım Hayvancılık MYO, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Süt ve Besi Hayvanı Yetiştiriciliği Programı, Burdur, Türkiye, rk iyici@mehmetakif.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0667-5477

2 Prof. Dr. Hasan Altan AKKAN, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, hasanaltanakkan@mehmetakif.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-5115-7687

3 Prof. Dr. Mehmet KARACA, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, mkaraca@mehmetakif.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-6070-2819

Giriş

Kronik böbrek hastalığı olan kedi ve köpeklerde beslenme hastalığının ilerlemesini yavaşlatma ve aynı zamanda hayatta kalma süresini uzatma potansiyeline sahip olan hastalığın yönetiminin önemli bir bileşenidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve protein kaybına neden olan nefropati (PKN) gelişen kedi ve köpeklerde beslenme hedefleri incelenecektir.

Kronik Böbrek Hastalığı

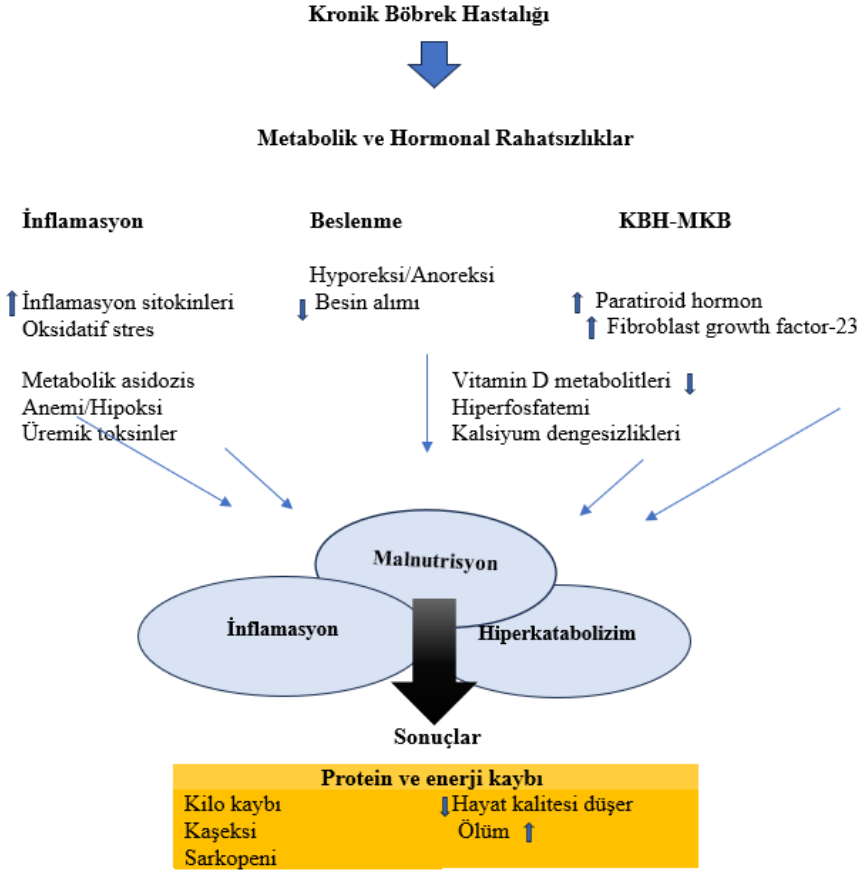
Vücut kompozisyonu

Hayvanın vücut kompozisyonu vücut ağırlığı (VA), vücut kondisyon skoru (VKS) ve kas kondisyon skoru yaklaşan kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı hakkında ipuçları verebilir ve ayrıca bunun KBH'li köpek ve kedilerde hayatta kalmayı etkilediği gösterilmiştir (Baldwin, vd., 2010). VA kaybı, kedilerde KBH tanısından 3 yıl kadar öncesinde görülmektedir ve kilo kaybı genellikle hastalığın tanısından sonra artarak devam eder (Freeman, vd., 2016). KBH tanısı konulan ve VA'sı 4,2 kg'ın altında olan kedilerin hayatta kalma oranının, VA'sı 4,2 kg veya daha fazla olan KBH'li kedilere göre daha kısa olduğu görülmüştür (Parker, vd., 2011). KBH olan zayıf köpeklerde (VKS <4/9) hayatta kalma süresinin, VKS 9 üzerinden 4 veya daha fazla olan köpeklere göre daha kısa olduğu ve fazla kiloya sahip köpeklerin (yani, VKS >5/9) ideal ve zayıf olan köpeklere göre daha uzun hayatta kalma süresine sahip olduğu görülmüştür (Pedrinelli, vd., 2020). KBH hastalarında görülen kas kaybı çok faktörlü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar (1) yaşa bağlı olarak gelişen kas kaybı, sarkopeni; (2), inflamatuvar sitokinlerden etkilenen kas kaybı, kaşeksi; (3) spesifik diyet manipülasyonu ve/veya kalori alımının azalması nedeniyle protein ve amino asit (AA) alımında azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan kas kaybı olarak listelenebilir (Wang & Mitch, 2014). Beslenme bozuklukları ve metabolik bozukluklarla birlikte, protein-enerji kaybı şekillenir ve bunun sonucunda KBH olgularında yaygın olarak kaşeksi gelişir. Bu durum canlının yaşam kalitesinin düşmesine, morbidite ve mortalitenin artmasına katkıda bulunur (Carrero, vd., 2018) (Şekil 1) (Parker, 2021).

Kas kütle skorları normal olan KBH'li köpeklerin, kas kaybı olan köpeklere göre daha uzun hayatta kalma oranlarına sahip oldukları görülmektedir (Pedrinelli, vd., 2020). Kaşeksiyi hem insan hem de veteriner hekimliğinde daha iyi tanımlamak ve anlamak için araştırmalar devam etmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarla köpeklerde ve kedilerde kas kütlelerini ölçmek için ultrason muayenesi ve bilgisayarlı tomografi taramalarının diğer araştırma yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha fazla klinik yararlılığa sahip olduğu doğrulanmıştır (Rayhel, vd., 2020). Kaşeksiyi ve bunun morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini daha iyi tanımlayabil-

irsek, kaşeksiyi veya onun zararlı etkilerini azaltacak yöntemleri belirleyebiliriz.

Yeterli kalori alımını sürdürmek VA, vücut kondisyon puanı (VKP) ve kas kondisyon skorlarını korumak için zorunludur. Bir hayvan dinlenme enerji ihtiyacının 2 katından fazlasını yemesine rağmen kilo veriyorsa, enerji ihtiyacının artması (örn. hipertiroidizm), sindirim bozukluğu (örn. ekzokrin pankreas yetmezliği) veya malabsorbsiyona neden olabilecek diğer hastalıklar açısından değerlendirilmelidir (örneğin, inflamatuvar barsak hastalığı) (Ramsey, 2012).



Şekil 1. KBH ile ilişkili protein-enerji kaybı (PEW) sendromunun etkenleri ve sonuçları. (MKB) mineral ve kemik bozukluğu (Parker, 2021).

İştah Düzensizliği

KBH'li hayvanlar sıklıkla hiporektik veya anoreksiktir (Freeman, vd., 2016). Hasta hayvanların besin alımını artırmak için çeşitli kuru ve konserve diyet seçenekleri sunmak yararlı olabilir. Bulantıyı hafifletmeye yönelik ilaçlar da besin alımını artırmada faydalı olabilmektedir (örn. maropitant, ondansetron); ancak bu ilaçların biyoyararlanımı ve etkinliği türler arasında değişkenlik göstermektedir (Quimby, vd., 2015). KBH'li köpek ve kedilerde nadiren de olsa üremik gastropati geliştiğinden asit azaltıcı ajanların kullanımı genellikle önerilmez (McLeland, vd., 2014). İstisna olarak ilerlemiş KBH'de daha sık karşımıza çıkan gastrointestinal kanama¹⁸ bulguları tespit edildiğinde antiasitlerin kullanımı endikedir (Marks, vd., 2018; Crivellenti, vd., 2017)). İştah açıcı maddeler KBH'li köpek ve kedilerde faydalı olabilmektedir. Bir ghrelin reseptör agonisti olan Kapromorelin, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından hem köpeklerde hem de kedilerde kullanımı için onay almıştır. Kapromorelin'in köpeklerde iştahı ve vücut ağırlığını arttırdığı ve kedilerde ise kilo kaybının yönetiminde etkili olduğu bildirilmiştir (Rhodes, vd., 2018; Wofford, vd., 2018).

Mirtazapin, kedilerde kilo alımına yardımcı olmak, kusmayı azaltmak ve iştahı iyileştirmek için hem oral hem de transdermal formlarda etkili olabilmektedir (Poole, vd., 2019) Mirtazapin'in kilo alımı için transdermal formunun kullanımı, ABD'de FDA tarafından onaylanmıştır. Dipnot olarak, birçok hayvanın bu ilaçlara iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. İlaçlar ve dozajlar için Tablo 1'e bakınız (Parker, 2021).

Enteral Beslenme Desteği

Bir hayvan VA'yı korumak için yeterince yemiyorsa, ek su ve ilaçlar için bir besleme tüpünün yerleştirilmesi enteral beslenme desteği sağlamak için uygun bir seçenek ve iyi bir yol olabilmektedir (Ross, 2016). Yerleştirilen bu besleme tüpü muhtemelen hayvanın hayatının geri kalanında yerinde kalacaktır; bu nedenle özofagostomi veya gastrostomi tüplerinin yerleştirilmesi kullanışlı olacaktır (Ireland, vd., 2003). Uygun bakım ile bu tüpler aylarca, hatta yıllarca kullanılabilir (Campbell, vd., 2006). Konserve veteriner terapötik böbrek diyetleri, tüpler aracılığıyla beslenmek üzere uygun kıvamı elde etmek için suyla veya böbrek hastalığı için tasarlanmış sıvı enteral diyetle karıştırılabilmektedir.

Beslenme Değişikliği

Fosfor

Veteriner terapötik böbrek diyetiyle beslenmek, doğal olarak oluşan KBH'li köpek ve kedilerde hayatta kalma süresini uzatmakla beraber ve üremik kriz riskini azaltabilmektedir (Campbell, vd., 2006). KBH için en-

dişer verici birincil besin maddesi diyetteki fosfordur. Yapılan çalışmalarda diyetle fosfor alımının azaltılması, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ve indüklenen KBH'li köpeklerde hayatta kalma süresini uzattığı görülmüştür (Finco, vd., 1992). Yapılan bir diğer çalışmada hiperfosfateminin, KBH'li kedilerde hayatta kalma oranının azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada serum fosforundaki her 1 mg/dL (0,32 mmol/L) artış, ölüm riskinde %11,8 oranında artışa neden olmuştur (Boyd, vd., 2008).

Plazma fosfat konsantrasyonu, mineral ve kemik bozukluklarının gelişimini etkileyen bir fosfatonin olan fibroblast büyüme faktörü-23'ün (FGF-23) güçlü bir uyarıcısıdır (Foster, 2016). Fosforu azaltılmış diyetle beslenen, KBH'li kedilerde plazma fosfat seviyesinin ve FGF-23'ün azaldığı görülmüştür (Geddes, Elliott & Syme, 2013)

2019 Uluslararası Renal İlgili Derneği tedavi kılavuzları, KBH'li köpek ve kedilerde plazma (veya serum) fosfat konsantrasyonlarının 2,7 ila 4,6 mg/dL (0,87–1,49 mmol/L) arasında tutulmasını önermektedir. Ancak evre 3 KBH'li hastalar için 5,0 mg/dL'den (1,62 mmol/L) düşük ve evre 4 KBH'li hastalar için 6,0 mg/dL'den (1,94 mmol/L) düşük bir hedef daha gerçekçi kabul edildi (IRIS Treatment Recommendations for CKD, 2020). Dolaşımda ki fosfat konsantrasyonlarının kontrol edilmesi, öncelikle diyetle fosfor alımının azaltılması, ardından gerekirse gıdaya oral fosfat bağlayıcıların eklenmesiyle gerçekleştirilir (Kidder & Chew, 2009). Şu anda mevcut olan köpek ve kedi veteriner terapötik böbrek diyetleri Tablo 2 ve 3'te gösterilmektedir. Yapılan çalışmalar yalnızca fosfor miktarının değil, aynı zamanda diyetteki fosforun formunun yanı sıra diyetteki kalsiyum:fosfor oranının da böbrek sağlığını etkileyebileceğini göstermektedir (Dobenecker, vd., 2018). Organik kaynaklardan (örn. et, kemik unu, tahıllar) elde edilen fosfor, belirli inorganik kaynaklardan (örn. sodyum veya potasyum fosfat tuzları) elde edilen fosfordan daha az biyoyararlılığa sahiptir. Bu yüksek oranda kullanılabilir fosfat tuzlarını, özellikle de çok az kalsiyum içeren bir diyetle beslemek, daha önce sağlıklı olan kedilerde böbrek hasarına neden olduğu görülmüştür. Bu hasarın bir kısmı, diyetle kalsiyum:fosfor alımının 1,0 veya daha fazla tutulmasıyla hafifletilebilmektedir (Dobenecker, vd., 2018).

Tablo 1: KBH ve PKN'li köpek ve kediler için yaygın olarak reçete edilen ilaçlar ve takviyeler (Parker, 2021).

İlaç veya Takviye	Köpek Dozu	Kedi Dozu	Yorumlar
İştah uyarıcılar			
Kapromorelin	3 mg/kg PO 24 saatte bir	2 mg/kg PO 24 saatte bir	Köpek ve kedilerde uygulama sırasında hipersalivasyon gözlemlenebilir.
Mirtazapin	Köpek başına 3,75–30 mg 12–24 saatte bir 1 mg/kg PO 12-24 saatte bir	Kedi başına 1,88 mg PO 48 saatte bir w2 mg (1,5 inç şerit TD 24-48 saatte bir	Mirtazapinin yarı ömrü KBH ve/veya karaciğer hastalığı olan kedilerde uzar. Uyarılma sergileyen kedilerde dozun azaltılması gerekebilir. Günde bir kez 2,0 mg/kg PO dozlanan sağlıklı köpeklerde prokinetik etki gözlemlendi.
Antiemetikler			
Maropitant	1 mg/kg SC veya IV 24 saatte bir 2 mg/kg PO 24 saatte bir	1 mg/kg IV veya PO 24 saatte bir	SC enjeksiyonuyla ilişkili ağrıyı soğuk uygulanarak azaltılabilir.
Ondansetron	0,2–0,5 mg/kg IV veya SC 6-12 saatte bir 0,5–1,0 mg/kg PO 6–8 saatte bir	0,2–0,5 mg/kg IV veya SC 6–12 saatte bir 0,5–1,0 mg/kg PO 6–8 saatte bir	Köpeklerde oral biyoyararlanım düşüktür (<%10). Kedilerde oral biyoyararlanım orta düzeydedir (%32). Yarı ömür köpeklerde ve kedilerde kısadır, SC yarı ömrü ise kedilerde en uzundur (3,2 ± 0,5 saat). ¹⁵ Oral ondansetron büyük köpeklerde nadiren uygun maliyetlidir. Yemeklerden 30 dakika önce verin.

Antihipertansif ve anti-proteinürik ilaçlar			
Telmisartan (antihipertansif ve anti-proteinürik)	0,5–1,0 mg/kg PO 24 saatte bir, en fazla 3,0 mg/kg/gün	0,5–1,0 mg/kg PO 24 saatte bir, 3,0 mg/kg/gün'e kadar	Kediler için başlangıçta daha yüksek bir dozla (1,5 mg/kg PO 12 saatte bir 14 günde bir) başlanacak, daha sonra minimum 0,5 mg/kg PO 24 saatte bir doza azaltılacak şekilde etiketlenmiştir. Azotemi, hiperkalemi ve hipotansiyon açısından izleyin.
Amlodipin (antihipertansif)	0,1–0,5 mg/kg PO 12–24 saatte bir, en fazla 1,0 mg/kg PO 12 saatte bir	Kedi başına 0,625–1,25 mg PO 12–24 saatte bir	
Enalapril (antihipertansif ve anti-proteinürik)	0,5–1,0 mg/kg PO 12–24 saatte bir	0,25–0,5 mg/kg PO 12–24 saatte bir	Azotemi, hiperkalemi ve hipotansiyon açısından izleyin.
Benazepril (antihipertansif ve anti-proteinürik)	0,5 mg/kg PO 12–24 saatte bir, en fazla 2,0 mg/kg PO/gün	0,5–1,0 mg/kg mg/kg PO 12–24 saatte bir, 2,0 mg/kg/gün'e kadar	
Asit azaltıcı ilaçlar			
Famotidin	1 mg/kg PO 12 saatte bir	1 mg/kg PO 12 saatte bir	Famotidin, proton pompası inhibitörlerine göre zayıf bir potansiyele sahiptir.
Omeprazol	1 mg/kg IV yükleme dozu, ardından 8 mg/kg/gün IV CRI (3 güne kadar)	1 mg/kg PO 12 saatte bir	Yalnızca Gİ kanamanın açık kanıtı varsa endikedir.
	1 mg/kg PO 12 saatte bir		Asit baskılayıcıların uzun süreli uygulanması insanlarda kalsiyum ve paratiroid hormonu bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir.

Fosfat bağlayıcılar

Alüminyum hid-roksit	30–100 mg/kg/gün PO	30–100 mg/kg/d PO	Yiyeceklerle birlikte verilmesi gerekir.
Lantan karbonat	10-40 mg/kg/gün PO	30 mg/kg/d PO, up to 95 mg/kg/d PO	Günlük dozu birden fazla öğüne bölün. Et-kili olacak şekilde titre edin.
Sevelamer		30–50 mg/kg PO q8 h	Kalsiyum tuzları kullanılarak iyonize hiperkalsemiyi izleyin.
Kalsiyum karbonat Kalsiyum asetat	30–50 mg/kg PO 8 saatte bir	40–80 mg/kg PO q12 h	
Epakitin (%8 kitosan, %10 kalsiyum karbonat)	60–90 mg/kg/gün PO 90–150 mg/kg/gün PO	60–90 mg/kg/d PO 90–150 mg/kg/d PO	
	5 kg BW PO q12 saat başına 1 g	1 g per 5 kg BW PO q12 h	

Eritropoietik ilaç

Darbepoetin	Hedef elde edilene kadar 0,25–1,0 mg/kg SC	Hedef PCV elde edilene kadar haftada 0,25–1,0 mg/kg SC	PCV ve kan basıncını izleyin. Hedef PCR karşılandığında doz aralığını her 2-3 haftada bir artırın VEYA PCV'yi korumak için dozu azaltın. Yeterli demir depolarını sağlamak için kedi başına 50 mg VEYA 10 mg/kg (köpek) IM olarak bir kez demir dekstran verin.
-------------	--	--	---

Antitrombotik ilaç

Klopidogrel	1–5 mg/kg PO 24 saatte bir	Kedi başına 18,75 mg PO 24 saatte bir	Proteinüri ile ilişkili hiper pıhtılaşmayı azaltmak için önerilir.
-------------	----------------------------	---------------------------------------	--

Vitaminler ve mineraller			
Potasyum glukonat, potasyum sitrat	4,5 kg q12 saat başına 2 mEq	Kedi başına 1-4 mEq 12 saatte bir	Bireysel hayvanın tepkisine göre titre edin.
Kalsitriol	2-2,5 ng/kg PO 24 saatte bir, 5 ng/kg/gün'e kadar	1,5-3,5 ng/kg PO 24 saatte bir	İyonize hiperkalsemiyi izleyin. Hiperfosfatemisi olan hayvanlarda dikkatli kullanın.
Kalsifediol			Şu anda köpeklerde veya kedilerde kullanım için etiketlenmemiştir. Haftada 3 kez w2 mg/kg PO sağlanması, KBH'li köpeklerde 25(OH) ve 1,25(OH)2D konsantrasyonlarını arttırdı.
C ve E vitaminleri			Antioksidan takviyesi renal oksidatif stresi azaltabilir. Kalsiyum oksalat ürolitiazis üretimine yatkın hayvanlarda C vitamini kullanırken dikkatli olun. Sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında KBH'li köpeklerde plazma C vitamini ve bazı B vitamini konsantrasyonları daha yüksekti ve plazma E vitamini açısından hiçbir fark yoktu.
Ek takviyeler			
Balık yağı (EPA ve DHA)	140 mg/kg BW0,75 66 mg/kg/gün	Kedi başına 200-300 mg EPA/DHA gün	Sıvı (örn. pompalı) ve çevirmeli kapsül seçenekleri, daha büyük kapsülleri yutamayan kediler için kullanışlıdır. İkili veya üçlü mukavemetli kapsüller, büyük köpekler için kapsül sayısını ve ardından sağlanan kalorileri azaltmak için kullanışlıdır.

Azodyl (simbiyotik)	Günde 1-3 kapsül	Günde 1-2 kapsül	Kapsüller bütün olarak verilmelidir.
			Azotemik hayvanlarda kullanım için sınırlı kanıt bulunmaktadır.

Kısaltmalar: GI, gastrointestinal; IV, intravenöz olarak; PO, ağızdan; SC, deri altından.

Protein

KBH'li hayvanlarda, özellikle de kedilerde, proteinin kısıtlanıp kısıtlanmayacağı ve/veya ne zaman kısıtlanması gerektiği tartışmalıdır (Polzin & Churchill, 2016). KBH'li kişilerde, temel AA'lar da dahil olmak üzere yeterli proteinin sağlanması, protein-enerji kaybı ve yağsız vücut kütlesi (YVK) kaybı gelişme riskini azaltabilir (Hanna, vd., 2020). Köpek ve kedilerde diyetteki protein alımının YVK'yı etkilediği gösterilmiştir (Lafamme & Hannah, 2013). KBH'li köpeklerde, protein konsantrasyonu 51 g/Mcal'den (>5,1 g/100 kcal) fazla olan bir diyetle beslemek, köpeklerin vücut kondisyonunu korumasını daha iyi sağladığı görülmüştür (Sanderson, 2013). Bu durumda daha yüksek proteinli diyetlerle beslemek tercih edilebilir, çünkü KBH'li ve VKP'si 9 üzerinden 4 veya daha fazla olan köpeklerin, zayıf VKP'li köpeklere göre daha uzun hayatta kalma süresine sahip olduğu gösterilmiştir (Parker, vd., 2011).

Protein gereksinimleri geleneksel olarak nitrojen dengesinin korunmasına dayalı olarak belirlenmektedir (Wichert, vd., 2009) Bu faktör, YVK'nin korunmasının protein yeterliliğinin bir belirteci olarak kullanılmasından farklıdır. 20 sağlıklı kedide nitrojen dengesini korumak için kilogram VA başına 1,5 g proteine (2,1 g/kg VA) 0,75 ihtiyaç olduğu ve bununla birlikte, YVK'yı korumak için kilogram VA başına 5,2 g protein (7,8 g/kg VA) 0,75 gerekli olduğu görülmüştür (Lafamme & Hannah, 2013). Dikkate alınması gereken bir diğer husus, ham protein oranı benzer olsa bile diyet AA profillerinin diyetler arasında farklılık gösterebilmesidir. Temel AA'larla zenginleştirilmiş diyetler YVK'yı daha iyi koruyabildiği görülmektedir (Hall, vd., 2019).

Daha düşük fosfor konsantrasyonları (örneğin, <1,00–1,35 g/Mcal; <100–135 mg/100 kcal) ve daha yüksek protein konsantrasyonları sağlayan diyetler mevcuttur ve bazı durumlarda tercih edilebilir (örneğin böbrek displazisi olan genç köpekler için YVK'nin korunmasına daha iyi izin vermek için). Hem köpekler hem de kedilerde, böbrek hastalığı için özel olarak pazarlanmayan, bu beslenme hedeflerini karşılayan ek diyetler mevcut olabilir (Tablo 4). Proteinürinin mevcut olduğun belirlendiğinde daha yüksek proteinli bir diyetle beslemek gerekebilir. Proteinüri, böbrek hasta-

lığı olan köpeklerde ve kedilerde birincil hastalık süreci olarak, çoğunlukla glomerüler hastalık veya tübülointerstisyel böbrek hastalığının bir sekeli olarak teşhis edilebilir. Tipik olarak PKN terimi glomerüler hastalık vakaları için kullanılır ve çoğu klinisyen idrar proteini:kreatinin oranının 2,0 veya daha yüksek olmasını anlamlı olarak değerlendirir. Proteinüri köpek ve kedilerde tedavinin ne zaman başlatılacağına ilişkin öneriler, azoteminin varlığına bağlı olarak değişebilir, ancak proteinüri varlığı mutlaka değerlendirilmelidir çünkü proteinüri böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde hayatta kalma oranının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Rudinsky, vd., 2018). PKN ile ilgili veterinerlik literatürünün çoğu köpeklerle ilgili olsa da kedilere de önemli proteinüri teşhisi konabilir (Rayhel, vd., 2020) Proteinürinin tedavisi, protein alımının azaltılması da dahil olmak üzere hem tıbbi hem de diyetel müdahalelere dayanır (Brown, vd., 2013). PKN durumunda beslenme değişikliğinin amacı, diyet proteinini proteinüriyi azaltacak kadar azaltmaktır, ancak YVK kaybına sebep olacak kadar azaltılmamalıdır. Protein kısıtlaması ile glomerüler filtrasyon hızının ve glomerüllerdeki yapısal hasarın azalması hedeflenmektedir (Valli, vd., 1991)

Ticari olarak temin edilebilen diyet mamalar arasında protein konsantrasyonunda muazzam değişkenlik görülmektedir. Bu sebeple protein azaltma derecesi hayvanın bireysel sağlık durumuna göre değerlendirilmelidir. PKN tanısı konulduğunda hayvanın diyeti protein açısından çok yüksekse, o hayvanı veteriner böbrek diyetine geçirmek gereksiz olabilir. Yüksek protein içerikli ödül mamalarının (örneğin, tavuk göğsü, ham deri, diş çiğneme yemi), diyetten çıkarılması hayvanın protein alımını önemli oranda azaltacaktır (Parker, 2012). Diyetle yapılan protein kısıtlamasının ortalamal ay içinde proteinüride azalmaya neden olduğu bu sebeple proteinüri, azotemi ve klinik belirtilerin ciddiyetine bağlı olarak başlangıçta toplam diyet proteininin %25 ila %50 oranında azaltılmasının faydalı olacağı bildirilmektedir (Parker, 2012). Yetişkin hayvanların diyet protein konsantrasyonu Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği'nin (AYKYB) minimum tavsiyesine yakın (düşük ila orta düzeydeyse) diyet proteinini daha fazla kısıtlamadan önce proteinüriyi azaltmak için tıbbi yönetime zaman tanımak tercih edilebilir. YVK kaybına sebep olmadan diyetle protein kısıtlaması yapılmasına yönelik olası bir yaklaşım, AA'ları stratejik olarak desteklemektir. PKN'li hayvanlarda, keto asitlerin veya esansiyel AA'ların eşzamanlı takviyesiyle düşük proteinli diyetlerle beslenmek nitrojen yükünü en aza indirirken protein durumunu iyileştirerek avantaj sağlayacaktır (Koppe, vd., 2019). Bu şekilde bir diyet uygulaması hipoalbuminemiği iyileştirebilir ve proteinüriyi azaltabilir (Walser, Hill & Tomalis, 1996).

Tablo 2

Köpekler için mevcut veteriner terapötik böbrek diyetleri için seçilmiş önemli besin maddelerinin (100 kcal başına) karşılaştırılması (Parker, 2021).

Köpek Böbrek Diyetleri	Kalori (kcal)	Fosfor (mg)	Protein (g)	Potasyum (mg)	S o d - yum (mg)	D vita- mini (IU)	Kalsiyum (mg)	EPA ve D H A (mg)
Royal Canin Köpek Böbrek	385/bar- dak	50	3.4	150	90	19.5	70	120
Destek + Hidrolize Protein (kuru)								
Royal Canin Köpek Böbrek Desteği A (kuru)	352/bar- dak	50	3.5	150	90	25	100	120
Hill's Reçeteli Diyet k/d Köpek	158 veya 358/kutu	61	3.6	226	35	16.3	170	156
Tavuk ve Sebze Yahni (5,5 veya 12,5 onsluk kutu)								
Hill's Reçeteli Diyet k/d Köpek (13 onsluk kutu)	422/kutu	62	3.6	201	45	18.9	180	129
Hill's Reçeteli Diyet k/d Köpek Maması Kuzu (13 onsluk kutu)	421/kutu	64	3.6	204	45	49.2	184	132
Hill's Reçeteli Diyet k/d + Mobilite Köpek (kuru)	496/bar- dak	65	3.5	155	43	33.5	140	157
Hill's Reçeteli Diyet k/d Köpek Sığır Eti ve Sebze Yahni (5,5 veya 12,5 onsluk kutu)	145 veya 330/kutu	65	3.8	235	38	19.0	188	136
Royal Canin Canine Böbrek Desteği S (kuru)	365/bar- dak	70	3.1	150	90	24.8	140	120
Royal Canin Canine Böbrek Desteği E (13,5 onsluk kutu)	598/kutu	70	3.5	160	80	20.1	110	100
Hill's Reçeteli Diyet k/d + Mobilite Köpek Tavuk ve Sebze Yahnisi (12,5 onsluk kutu)	352/kutu	72	3.6	217	40	37.5	171	417

Hill's Reçeteli Diyet k/d Köpek (kuru)	402/bar-dak	73	3.5	186	40	30.4	188	117
Hill's Reçeteli Diyet k/d Köpek Maması Kuzu (kuru)	459 / bardak	74	3.6	154	38	30.5	165	120
Royal Canin Canine Böbrek Desteği F (kuru)	356/bar-dak	80	3.4	150	90	25.3	150	110
Purina Pro Plan Veteriner Diyetleri NF Böbrek Fonksiyonu Köpek Formülü (kuru)	478 / bardak	80	3.4	170	60	31.8	150	120
Royal Canin Köpek Böbrek Desteği T (13,5 onsluk kutu)	332/bar-dak	80	3.5	150	100	25.3	150	150
Royal Canin Canine Böbrek Desteği T (13,5 onsluk kutu)	595/kutu	80	3.8	160	90	22.0	160	110
Purina Pro Plan Veteriner Diyetleri NF Böbrek Fonksiyonu Köpek Formülü (13,3 onsluk kutu)	483/kutu	80	4.1	230	40	36.1	160	120
Royal Canin Canine Böbrek Desteği Sıvı (237 mL şişe)	1,3/mL	90	3.7	160	100	16.0	140	110
Blue Natural Veteriner Diyeti KS Böbrek Desteği (kuru)	404 / bardak	90	4.0	220	50	39.5	110	190
Royal Canin Köpek Böbrek Desteği + Gelişmiş Mobilite (13 onsluk kutu)	374/kutu	100	4.0	170	100	19.6	160	100
BLUE Natural Veteriner Diyeti KS Böbrek Desteği (12,5 onsluk kutu)	354/kutu	100	4.7	480	50	17.4	230	120
Royal Canin Canine Böbrek Desteği D (13,5 onsluk kutu)	344/kutu	110	4.0	170	100	19.1	160	100
Royal Canin Böbrek Desteği Early Consult (5,2 onsluk kutu)	156/kutu	120	6.0	170	90	19.4	160	110

Royal Canin Böbrek Desteği Early Consult (kuru)	316/bar-dak	130	5.7	150	90	25.1	200	130
2020 AAFCO Köpek yetişkin bakımı minimum		100	4.5	150	20	12.5	125	-
2020 AAFCO Köpek yetişkin bakımı maksimum		400	-	-	-	75.0	625	-

Diyetler artan fosfor konsantrasyonlarına göre listelenir. Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği'nin (AYKYB) yetişkin köpek bakımına yönelik minimum ve maksimum (varsa) besin maddesi gereksinimleri referans amacıyla verilmiştir. *Besin profillerinin yaklaşık olarak her 6 ila 12 ayda bir değişebileceğini unutulmamalıdır.

Tablo 3

Kediler için mevcut veteriner terapötik böbrek diyetleri için seçilmiş önemli besin maddelerinin (100 kcal başına) karşılaştırılması (Parker, 2021).

Kedi Böbrek Diyetleri	Kalori (kcal)	Fosfor (mg)	Protein (g)	Potasyum (mg)	Sodyum (mg)	D vitamini (IU)	Kalsiyum (mg)	EPA ve D H A (mg)
Royal Canin Feline Böbrek Desteği D (3 onsluk kutu)	98 / kutu	80	6.8	190	80	17.8	130	140
Royal Canin Kedi Renal Desteği	0,9 / mL	80	7.5	180	90	31.2	130	150
Sıvı (237 mL şişe)								
Purina Pro Plan Veteriner Diyetleri NF	494 / bar-dak	90	9.0	350	70	86.0	150	120
Erken Bakım (kuru)								
Purina Pro Plan Veteriner Diyetleri NF Gelişmiş Bakım (kuru)	536 / bar-dak	90	6.9	350	70	79.0	150	120
Purina Pro Plan Veteriner Diyetleri NF Gelişmiş Bakım (5,5 onsluk kutu)	165 / kutu	90	6.7	370	80	24.8	160	110
Royal Canin Kedi Böbrek Desteği E (5,1 onsluk kutu)	151 / kutu	90	7.0	180	90	23.2	150	130
(5,1 onsluk kutu)								
Royal Canin Kedi Böbrek Desteği S (kuru)	397 / bar-dak	100	5.9	210	100	16.7	170	100

Royal Canin Kedi Böbrek	4 0 2 / b a r - dak	100	6.3	220	90	19.4	160	100
Destek + Hidrolize Protein (kuru)								
Royal Canin Kedi Böbrek Desteği T (3 onluk kutu)	8 2 / kutu	100	6.6	190	100	26.0	160	140
Hill's Reçeteli Diyet k/d Kedi ile	1 7 0 / kutu	104	6.6	247	56	26.3	174	140
Ton balığı (5,5 onluk kutu)								
Hill's Reçeteli Diyet k/d + Mobilite Tavuk ve Sebze Yahnisi (2,9 onluk kutu)	6 8 / kutu	108	6.6	234	54	43.4	198	180
BLUE Natural Veteriner Diyeti KM	1 5 6 / kutu	110	6.1	560	50	55.0	160	150
Böbrek + Hareketlilik Desteği (5,5 onluk kutu)								
Purina Pro Plan Veteriner Diyetleri NF Erken Bakım (5,5 onluk kutu)	1 6 2 / kutu	110	9.7	380	100	22.3	150	120
Royal Canin Kedi Böbrek Desteği A (kuru)	347 / b a r - dak	110	5.8	230	90	20.3	210	100
Royal Canin Kedi Böbrek Desteği F (kuru)	3 7 6 / b a r - dak	110	6.5	230	100	22.5	160	100
Hill's Reçeteli Diyet k/d Kedi	7 0 / kutu	111	6.8	239	53	44.2	176	133
Tavuk & Sebze Yahnisi (2,9 onluk kutu)								
Hill's Reçeteli Diyet k/d + Hareketlilik Kedi (kuru)	4 8 3 / b a r - dak	115	6.6	188	63	17.5	160	191
Hill's Reçeteli Diyet k/d Sebze ve	7 7 / kutu	115	7.1	247	57	36.8	193	145
Ton Balıklı Yahnisi (2,9 onluk kutu)								
Hill's Reçeteli Diyet k/d Kedi (kuru)	541 / b a r - dak	116	6.8	169	58	28.8	163	115
Hill's Reçeteli Diyet k/d Kedi ile	444 / b a r - dak	118	6.7	168	59	43.3	167	131
Okyanus Balığı (kuru)								
Hill's Reçeteli Diyet k/d Kedi ile	1 7 7 / kutu	120	7.6	279	61	28.3	215	155
Tavuk (5,5 onluk kutu)								

Royal Canin Feline Böbrek Desteği	8 2 / kutu	120	8.4	180	90	17.8	160	170
Erken Danışma (3 onsluk kutu)								
Hill's Reçeteli Diyet k/d Erken Destek Kedi Tavuğu (kuru)	5 3 6 / b a r - dak	127	7.7	170	57	23.7	170	112
BLUE Natural Veteriner Diyeti KM	4 2 5 / b a r - dak	130	6.9	220	70	43.4	140	220
Böbrek + Hareketlilik Desteği (kuru)								
Royal Canin Kedi Böbrek Desteği Erken danışma (kuru)	2 9 9 / b a r - dak	130	7.3	210	100	20.9	180	200
Hill's Reçeteli Diyet k/d Erken Destek Kedi Tavuk, Sebze ve Pirinç Yahni (2,9 onsluk kutu)	7 9 / kutu	133	7.6	210	61	31.5	198	174
2020 AAFCO Kedi yetişkin bakımı minimum		125	6.5	150	50	7.0	150	-
2020 AAFCO Kedi yetişkin bakımı maksimum			-	-	-	752	-	-

Diyetler artan fosfor konsantrasyonlarına göre listelenir. Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği'nin (AYKYB) yetişkin köpek bakımına yönelik minimum ve maksimum (varsa) besin maddesi gereksinimleri referans amacıyla verilmiştir. * Besin profillerinin yaklaşık olarak her 6 ila 12 ayda bir değişebileceğini unutulmamalıdır

PKN'li köpeklerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında çeşitli AA'ların konsantrasyonları azaldığı, renal proteinürisi olan köpeklerde 4 ila 8 hafta boyunca oral esansiyel AA takviyesi, idrar protein:kreatinin oranı üzerinde hiçbir etki olmaksızın serum albümin konsantrasyonlarında ve VA'da artışla sonuçlandığı görülmüştür (Parker, Fascetti & Klamer, 2019). İdrar proteini:kreatinin oranındaki azalmanın klinik olarak albümin ve VA'daki artış kadar önemli olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Potasyum

Serum potasyum konsantrasyonları alta yatan böbrek hastalığı, diyet alımı, asit-baz anormallikleri, gastrointestinal komplikasyonlar veya ilaçlara bağlı olarak anormal olabilir. KBH'li kedilerin %20 ila %30'unda hipokalemi gelişeceği bildirilmektedir (Elliott J & Barber, 1998). Hipokalemi kas güçsüzlüğü, poliüri, polidipsi ve kabızlığa neden olabilmektedir (Phillips & Polzin, 1998). Şu anda var olan veteriner böbrek diyetleri çeşitli oranlarda potasyum ihtiva etmektedir (bkz. Tablo 1 ve 2). Hipokalemi tespit edildiğinde, daha yüksek potasyum içeren bir diyet veya potasyum

glukonat veya potasyum sitrat ile oral potasyum takviyesi sunmak yararlı olabilmektedir (Sieberg & Quimby, 2020). KBH'li köpeklerde hipokalemi gelişebilmekle beraber bazı durumlarda hiperkalemi de gelişebilir (Bartges, 2012). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlar (örn., anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri) hiperkalemiye katkıda bulunabilir ve dozların ayarlanması gerekebilir.⁶¹ Ek olarak diyetle alınan potasyum böbreklerin boşaltım kapasitesini aşabilir. Bu durumlarda daha düşük potasyum içeren bir diyetin seçilmesi hiperkalemiyi hafifletebilir. Ticari bir diyetle beslenmenin etkisiz olması durumunda, evde hazırlanan potasyumun azaltıldığı bir diyet düşünülebilir (Segev, vd., 2010). Ayrıca psödohiperkaleminin (örn. trombositoz nedeniyle) tedavi önerilerini yanlış şekilde etkilemediğinden emin olmak da önemlidir (Woolcock, vd., 2017).

Sodyum

KBH'li köpek ve kedilerde diyetle sodyum kısıtlamasının rolü tartışmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve deneysel köpek modelleri, yüksek sodyum alımının hipertansiyona, nefrotoksisiteye ve proteinürinin ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Ritz, Koleganova & Piecha, 2009). Böbrek yetmezliği olan 6 kedinin dahil edildiği bir çalışmada, yüksek sodyumlu bir diyetle (2,9 g/Mcal; 290 mg/100 kcal) beslenme, kreatinin, üre nitrojeni ve fosforun serum konsantrasyonlarını artırmıştır. Kan basıncı üzerinde herhangi bir etki kaydedilmemiştir (Kirk, Jewell & Lowry, 2006). Bu bulgular göz önüne alındığında, genel olarak KBH'li köpek ve kedilerde yüksek sodyum alımından kaçınılması önerilmiştir. Bunun tersine, diğer daha büyük uzun vadeli çalışmalarda, yüksek sodyumlu diyetlerle (2,9–3,1 g/Mcal; 290–310 mg/100 kcal) beslenen kedilerde böbrek fonksiyonu üzerinde herhangi bir olumsuz etki kaydedilmemiştir (Reynolds, vd., 2013).

Buna karşılık, sıçanlarda, köpeklerde ve kedilerde, aşırı sodyum kısıtlamasının, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve ardından gelen kaliürezis de dahil olmak üzere olumsuz etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar vardır (Okamoto, vd., 2007). İnsanlarda görülen bazı olgular, diyetteki sodyum/potasyum oranının, hipertansiyonun veya göreceli KBH riskinin belirlenmesinde, her iki besin maddesinin tek başına kullanılmasından daha büyük bir rol oynadığını ileri sürmektedir (Mirmiran, vd., 2018). Kedilerde hipokalemi ile sistemik hipertansiyon arasında ters bir ilişki belgelenmiştir ve her ikisine de katkıda bulunan göreceli veya mutlak hiperaldosteronizmin yaygınlığı dikkate alınmaktadır (Syme, vd., 2002). Diyetle sodyum alımına ilişkin önerilerle ilgili en büyük sorunlardan biri, yüksek, orta veya düşük sodyum alımı olarak kabul edilen standartların bulunmamasıdır.

Köpekler ve kediler de sodyumu azaltılmış olarak tanıtılan diyetler, kediler ve köpekler için sırasıyla AYKYB minimumlarının 2 ila 5 katına kadarını sağlayabildiği görülmektedir. KBH'li hayvanların azaltılmış sodyum diyetiyle beslemesi tartışmalı bir konudur çünkü tüm veteriner terapötik böbrek diyetleri AYKYB minimum seviyelerini aşmaktadır (bkz. Tablo 2 ve 3).

Metabolik asidoz

Metabolik asidoz KBH'da sık görülen bir komplikasyondur (Langston, 2017). İnsanlarda metabolik asidoz, glomerüler filtrasyon hızını azalmasına, kas kaybına ve kas protein sentezinin azalmasına neden olur (Kallantar-Zadeh, vd., 2004). Kedilerde belirgin metabolik asidoz, hastalığın ileri evresine kadar fark edilemeyebilir ve özellikle metabolik asidozun böbrek fonksiyonundaki kötüleşmeden önce meydana geldiğini öne süren çok az veri vardır (Elliott, vd., 2003). Bununla birlikte, KBH'li pek çok hayvanda kan pH'sının kemik sağlığı pahasına normal kalması muhtemeldir, çünkü diyetteki asit yüklerinin artması kemiğin kalsiyumu emmesine neden olur (Bushinsky, 2001). Metabolik asidoz ile birlikte KBH-MKB gözlenen köpek ve kedilerde, diğer hormonal bozukluklar (örn. hiperparatiroidizm, FGF-23 artışı) nedeniyle kemik kalitesi etkilenir (Shipov, v., 2018). Veteriner terapötik böbrek diyetleri tipik olarak alkalileştirici maddelerle (örn. potasyum sitrat) takviye edilir. Metabolik asidoz gelişen hayvanlar için ilave potasyum sitrat veya sodyum bikarbonat tedavisi düşünülebilir (Langston, 2017).

D Vitamini

KBH'li köpek ve kedilerde genellikle D vitamini metabolizmasında da bozukluklar gözlenir. Hem KBH hem de azotemik olmayan PKN'li köpekler, sağlıklı köpeklere göre daha düşük serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) ve 1,25-dihidroksivitamin D (1,25[OH]2D; kalsitriol) konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir (Miller, vd., 2020). KBH'li kediler, sağlıklı kedilere göre daha düşük kalsitriol konsantrasyonlarına sahiptir ve son dönem KBH'li kedilerde, kompanse hastalığı olan kedilere göre önemli ölçüde daha düşük kalsitriol konsantrasyonları gözlenir (Barber & Elliott, 1998). KBH'li köpek ve kedilerde paratiroid hormon konsantrasyonlarını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak için kalsitriol tedavisi önerilmektedir (Hostutler, vd., 2006). Ancak maliyet, takip ve toksisite potansiyeli (örn. hiperkalsemi) bazen evcil hayvan sahipleri için sınırlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çeşitli D vitamini formlarıyla takviyenin D vitamini takviyesini, paratiroid hormonunu, FGF-23 konsantrasyonlarını, yaşam kalitesini, böbrek fonksiyonunun korunmasını ve hayatta kalmayı nasıl etkilediğini belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç

duyulmaktadır. Köpeklerde diyetle alınan D3 vitamini (yani kolekalsiferol) alımı ile ardından gelen serum 25(OH)D konsantrasyonları arasında açık bir ilişki yok gibi görünmektedir; dolayısıyla sadece kolekalsiferol alımını arttırmanın, 25(OH)D konsantrasyonuna dayalı olarak D vitamini durumunu tek başına iyileştirmesi muhtemel değildir (Young & Backus, 2017). Köpeklerde atopi tedavisinde kolekalsiferol takviyesinin yararlılığını araştıran bir çalışmada, çok yüksek dozlarda (aralık, 300-2700 IU/kg) kolekalsiferol takviyesinin serum 25(OH)D konsantrasyonlarını %250 arttırdığı görülmüştür (ortalama 80 mg /mL) (Klinger, vd., 2018). Bu dozların AYKYB 'nin D vitamini alımına yönelik maksimum tavsiyelerini aştığını unutmamak önemlidir. KBH'li köpeklere uzatılmış salınımlı bir 25(OH)D (kalsifediol) formülasyonunun sağlanması, serum 25(OH)D konsantrasyonlarını hızla arttırdığı görülmüştür (Parker, Beizaei & Chew, 2020). Uygun doz önerilerini aydınlatmak ve KBH-MKB'nin karmaşık patofizyolojisi üzerindeki etkileri belirlemek için ek çalışmalar devam etmektedir. Artan 25(OH)D konsantrasyonlarının KBH'li köpeklerde hayatta kalma veya yaşam kalitesinin iyileşmesine yol açıp açmayacağı henüz belirlenmemiştir.

Kalsiyum

KBH'li köpek ve kedilerde kalsiyum homeostazisinde bozukluklar gelişebilir (Barber & Elliott, 1998). Kalsiyum fosfor ürünü 60 ila 70 mg²/dL'yi aştığında yumuşak doku mineralizasyonu riski vardır. 106 Artan kalsiyum fosfor oranları, KBH'li köpeklerde hayatta kalma oranının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Lippi, vd., 2014). İyonize hiperkalsemi KBH'li kedilerde sıklıkla görülebilmektedir.¹⁰⁵ Bazı kedilerde eşzamanlı KBH ve idiyopatik hiperkalsemi olabilir; ancak KBH'li kedilerde iyonize hiperkalseminin gelişmesini sağlayan ek patofizyolojik mekanizmalar olabilmektedir. Fosforu azaltılmış bir diyetle beslenme, iyonize hiperkalseminin gelişmesine katkıda bulunabilir ve hiperkalsemi daha sonra daha yüksek fosforlu bir diyetle beslenerek ve diyetteki kalsiyum/fosfor oranının manipüle edilmesiyle yönetilebilir (Geddes, vd., 2021). Kedilerde iyonize hiperkalsemiyi ele almak için başka birçok beslenme stratejisi de önerilmiştir. Örneğin, lif miktarı arttırılı, diyetle kalsiyum alımının azaltılı ve A ve D vitaminlerinin alımının sınırlandırılmalı (de Brito Galvaõo, vd., 2017). Ancak KBH'de hiperkalseminin patofizyolojisini ve tedavisini anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Omega-3 yağ asitleri ve takviye kullanımı

Birçok evcil hayvan sahibi, KBH'li evcil hayvanlarına ek besin takviyeleri ve nutrasötikler sağlama arzusuna sahiptir.Yapılan bir çalışmada evcil hayvan sahiplerinin %38'i KBH'li kedilerine vitamin, mineral veya

diğer takviyeleri uygulamıştır (Markovich, vd., 2015). Böbrek hastalığı olan hastalar için pazarlanan çok sayıda takviye vardır. Toksisiteleri veya etkinlik eksikliğini önlemek için türün, dozun ve markanın dikkatli seçimi önemlidir (Dzanic, 1998). Bu süreç, belirli bir markanın (saygın, bağımsız bir şirket tarafından test edilmiş), potansiyel faydaların (araştırma odaklı veya varsayımsal), risklerin (bilinen veya varsayımsal) ve diğer ilaçlar ve takviyelerle etkileşimin dikkate alınmasını gerektirir. Bazı takviyeler, istenmeyen kaloriler ve nominal veya alternatif olarak toksik olabilen ilave besin maddeleri sağlar. Ek olarak, zaten gerekli ilaçları almakta isteksiz olan bir hayvanı gereksiz (hatta potansiyel olarak zararlı) takviyeleri almaya zorlamak aşırı stres yaratabilir. Antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle rutin olarak eikosopentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) ile birlikte omega-3 yağ asidi takviyesini önerilmektedir. Deneysel modellerde yapılan çalışmalarda EPA/DHA takviyesinin proteinüriyi azalttığı; ancak bu bulgunun doğal olarak oluşan hastalıklarda net olarak ortaya konulmadığı bildirilmiştir. Böbrek hastalığı olan hayvanlar için optimal EPA/DHA dozu belirlenmemiş olsada, köpekler için genel doz önerileri 50 ila 75 mg/kg veya 140 mg'a kadar EPA ve DHA/kg (BW)^{0,75}'i içerir (Lenox, 2016). Birçok veteriner terapötik böbrek diyetinde EPA/DHA eklenmiştir ve sağlanan miktarlar, evcil hayvanın kalori alımına (yani günlük alınan 100 kcal başına mg EPA/DHA) göre belirlenmelidir. Daha sonra toplam doza ilave doz eklenip eklenmeyeceğine karar verilebilir.

Diğer diyet seçenekleri

Hayvan yemek yemiyorsa veya sahibi beslemek istemiyorsa, veterinerlik açısından mevcut herhangi bir terapötik böbrek diyeti seçeneği kabul edilebilir besin profilleri sağlayan başka diyetler de olabilir bunlar diğer hastalıklar için pazarlanan veterinerlik tedavi diyetleri veya reçetesiz ticari diyetler olabilir. Fosforun KBH için endişe verici birincil besin maddesi olduğunu düşünmektedir ve ardından KBH'li köpek ve kedilere 1,5 g'dan daha az fosfor/Mcal (150 mg/100 kcal) sağlanması amaçlanmaktadır (bkz. Tablo 4). Yaşlı diyetlerinin tümü KBH'li hayvanlar için uygun seçenekler değildir ve spesifik besin profillerine dikkatli bir şekilde eklenmelidir.

Komorbid hastalar ve ev yapımı diyetler

Her hastanın ihtiyaçları benzersiz olduğundan, eşlik eden rahatsızlıkları olan köpekler ve kediler için uygun bir diyet seçmek zor olabilir. Hastanın genel sağlığı ve yaşam kalitesi açısından en uygun sonuçları elde etmek için beslenme yönetimi hedefleri belirlenmeli ve önceliklendirilmelidir. Örneğin, nispeten hafif KBH ve kronik, tekrarlayan pankreatiti olan bir köpeğin durumunda, fosfor açısından orta düzeyde (örneğin, <2,0 g/Mcal; 200 mg/100 kcal) düşük yağlı bir diyetle beslenmeye öncelik ve-

rilmesi tercih edilebilir. Eşzamanlı KBH ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir kedide, düşük ila orta derecede fosfor sınırlı antijen diyetiyle beslenmesi önerilebilir. Uygun ticari diyet seçenekleri mevcut olsa bile, evcil hayvan sahipleri evcil hayvanlarını evde hazırlanmış diyetlerle beslemeyi tercih edebilmektedir. alışmalar, KBH'li evcil hayvanlar için tasarlananlar da dahil olmak üzere, evcil hayvan sahiplerinin internette veya kitaplarda bulacağı tariflerin çoğunun tam ve dengeli beslenme sağlamadığını göstermiştir (Wilson, vd., 2019).

Kaynaklar

- Baldwin K, Buffington T, Freeman LM, et al. (2010), AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 46:285–96.
- Barber PJ, Elliott J. (1998), Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 39:108–16.
- Bartges JW. (2012), Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am*, 42:669–92.
- Boyd LM, Langston C, Thompson K, et al. (2008), Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 22:1111–7.
- Brown S, Wlliott J, Francey T, et al. (2013), Consensus recommendations for standard therapy for glomerular disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 27:S27–43.
- Bushinsky DA. (2001), Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur J Nutr*, 40: 238–44.
- Campbell SJ, Marks SL, Yoshimoto SK, et al. (2006), Complications and outcomes of one-step low-profile gastrostomy devices for long-term enteral feeding in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 42:197–206.
- Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. (2018), Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the international society of renal nutrition and metabolism. *J Ren Nutr*, 28:380–92.
- Crivellenti LZ, Borin-Crivellenti S, Fertal KL, et al. (2017), Occult gastrointestinal bleeding is a common finding in dogs with chronic kidney disease. *Vet Clin Pathol*, 46:132–7.
- De Brito Galva~o JF, Parker V, Schenck PA, et al. (2017), Update on feline ionized hypercalcemia. *Vet Clin North Am*, 47:273–92.
- Dobenecker B, Hertel-Bo~hnke P, Webel A, et al. (2018), Renal phosphorus excretion in adult healthy cats after the intake of high phosphorus diets with either calcium monophosphate or sodium monophosphate. *J Anim Phys Anim Nutr*, 102: 1759–65.
- Dzanic DA. (1998), Regulatory aspects of diets, supplements, and nutraceuticals. *Clin Tech Small Anim Pract*, 13:193–6.
- Elliott J, Barber PJ. (1998), Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 39:78–85.
- Elliott J, Syme HM, Reubens E, et al. (2003), Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract*, 44:65–70.
- Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al. (1992), Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Rew*, 53:2264–71.
- Foster JD. (2016), Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Vet Clin North Am*, 46:1131–49.

- Freeman LM, Lachaud MP, Matthews S, et al. (2016), Evaluation of weight loss over time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 30:1661–6.
- function: a 2-year study in healthy aged cats. *J Vet Intern Med*, 27:507–15.
- Geddes RF, Elliott J, Syme HM. (2013), The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 27:1354–61.
- Geddes RF, van den Broek DHN, Chang Y, et al. (2021), The effect of attenuating dietary phosphate restriction on blood ionized calcium concentrations in cats with chronic kidney disease and ionized hypercalcemia. *J Vet Intern Med*. <https://doi.org/10.1111/jvim.16050>.
- Hall JA, Fritsch DA, Jewell DE, et al. (2019), Cats with IRIS stage 1 and 2 chronic kidney disease maintain body weight and lean muscle mass when fed food having increased caloric density, and enhanced concentrations of carnitine and essential amino acids. *Vet Rec*, 184:190–200.
- Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, et al. (2020), A practical approach to nutrition, proteinenergy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif*, 49:202–11.
- Hostutler RA, DiBartola SP, Chew DJ, et al. (2006), Comparison of the effects of Daily and intermittent-dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with chronic renal failure. *J Vet Intern Med*, 20:1307–13.
- Ireland LM, Hohenhaus AE, Broussard JD, et al. (2003), A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *J Am Anim Hosp Assoc*, 39:241–6.
- IRIS Treatment Recommendations for CKD. (2020), Available at: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.shtml>. Accessed July 6.
- Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, et al. (2004), Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial*, 17:455–65.
- Kidder AC, Chew D. (2009), Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there? *J Feline Med Surg*, 11:913–24.
- Kirk CA, Jewell DE, Lowry SR. (2006), Effects of sodium chloride on selected parameters in cats. *Vet Ther*, 7:333–46.
- Klinger CJ, Hobi S, Johansen C, et al. (2018), Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. *Vet Rec*, 182:406–13.
- Koppe L, de Oliveira MC, Fouque D. (2019), Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients*, 11:2071.

- Lafamme DP, Hannah SS. (2013), Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. *J Feline Med Surg*, 15(8):691–7.
- Langston C. (2017), Managing fluid and electrolyte disorders in kidney disease. *Vet ClinNorth Am*, 47(2):471–90.
- Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. (2012), Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc*, 240:532–8.
- Lenox CE. (2016), Role of dietary fatty acids in dogs & cats. *Todays Vet Pract*, 6:83–8.
- Lippi I, Guidi G, Marchetti V, et al. (2014), Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney disease: 31 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 245:1135–40.
- Markovich JE, Freeman LM, Labato MA, et al. (2015), Survey of dietary and medication practices of owners of cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg*, 17:979–83.
- Marks SL, Kook PH, Papich MG, et al. (2018), ACVIM consensus statement: support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 32:1823–40.
- McLeland SM, Lunn KF, Duncan CG, et al. (2014). Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 28:827–37.
- Miller MS, Klamer BG, Chew DJ, et al. (2020), Association between vitamin D metabolites, vitamin D binding protein, and proteinuria in dogs. *J Vet Intern Med*, 34(6):2468–77.
- Mirmiran P, Nazeri P, Bahadoran Z, et al. (2018). Dietary Sodium to potassium ratio and the incidence of chronic kidney disease in adults: a longitudinal follow-up study. *Prev Nutr Food Sci*, 23:87–93.
- Okamoto C, Hayakawa Y, Aoyama T, et al. (2017), Excessively low salt diet damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptor, renin-angiotensin aldosterone, and sympatho-adrenal systems in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*, 12(12):e0189099.
- Parker VJ, Fascetti AJ, Klamer BG. (2019), Amino acid status in dogs with protein-losing nephropathy. *J Vet Intern Med*, 33:680–5.
- Parker VJ, Freeman LM. (2011), Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 25:1306–11.
- Parker VJ, Freeman LM. (2012), Nutritional management of protein-losing nephropathy in dogs. *Compendium*, E1–5.

- Parker VJRA, Beizaei A, Chew DJ. (2020), Effects of calcifediol supplementation on markers of chronic kidney disease - mineral bone disorder (CKD-MBD) in dogs with CKD. *J Vet Intern Med*, 34(6):2497–506.
- Pedrinelli V, Lima DM, Duarte CN, et al. (2020), Nutritional and laboratory parameters affect the survival of dogs with chronic kidney disease. *PLoS One*, 15: e0234712.
- Phillips SL, Polzin DJ. (1998), Clinical disorders of potassium homeostasis. Hyperkalemia and hypokalemia. *Vet Clin North Am*, 28:545–64.
- Polzin DJ, Churchill JA. (2016), Controversies in veterinary nephrology: renal diets are indicated for cats with international renal interest society chronic kidney disease stages 2 to 4: the pro view. *Vet Clin North Am*, 46:1049–65.
- Poole M, Quimby JM, Hu T, et al. (2019), A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats with unintended weight loss. *J Vet Pharmacol Ther*, 42:179–88.
- Quimby JM, Brock WT, Moses K, et al. (2015), Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Feline Med Surg*, 17:692–7.
- Ramsey JJ. (2012), Determining energy requirements. In: Fascetti AJ, Delaney SJ, editors. *Applied veterinary clinical nutrition*. 1st edition. *West Sussex: Wiley-Blackwell*, p. 23–45.
- Rayhel LH, Quimby JM, Cianciolo RE, et al. (2020), Clinicopathologic and pathologic characteristics of feline proteinuric kidney disease. *J Feline Med Surg*. <https://doi.org/10.1177/1098612X20921056>.
- Rayhel LH, Quimby JM, Green EM, et al. (2020), Intra- and inter-rater reliability in the cross-sectional area of feline lumbar epaxial musculature evaluated via abdominal CT scan. *J Feline Med Surg*, 22(8):721–8.
- Reynolds BS, Chetboul V, Nguyen P, et al. (2013), Effects of dietary salt intake on renal
- Rhodes L, Zollers B, Wofford JA, et al. (2018), Capromorelin: a ghrelin receptor agonist and novel therapy for stimulation of appetite in dogs. *Vet Med Sci*, 4:3–16.
- Ritz E, Koleganova N, Piecha G. (2009), Role of sodium intake in the progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, 19:61–2.
- Ross S. (2016), Utilization of feeding tubes in the management of feline chronic kidney disease. *Vet Clin North Am*, 46:1099–114.
- Rudinsky AJ, Harjes LM, Byron J, et al. (2018), Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 32:1977–82.

- Sanderson SL, Tetrick M, Brown SA, et al. (2013), Effect of dietary approach on clinical outcome measures in dogs with naturally occurring chronic kidney disease (abstract). *J Anim Physiol Anim Nutr*, 97:1198–9.
- Segev G, Fascetti AJ, Weeth LP, et al. (2010), Correction of hyperkalemia in dogs with chronic kidney disease consuming commercial renal therapeutic diets by a potassium-reduced home-prepared diet. *J Vet Intern Med*, 24:546–50.
- Shipov A, Shahar R, Sugar N, et al. (2018), The influence of chronic kidney disease on the structural and mechanical properties of canine bone. *J Vet Intern Med*, 32:280–7.
- Sieberg LG, Quimby JM. (2020), Retrospective study of the efficacy of oral potassium supplementation in cats with kidney disease. *J Feline Med Surg*, 22: 539–43.
- Stockman J, Fascetti AJ, Kass PH, et al. (2013), Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 242:1500–5.
- Syme HM, Barber PJ, Markwell PJ, et al. (2002), Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc*, 220:1799–804.
- Valerie J, Parker. (2021), Nutritional Management for Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim* 51; 685–710.
- Valli VE, Baumal R, Thorer P, et al. (1991), Dietary modification reduces splitting of glomerular basement membranes and delays death due to renal failure in canine X-linked hereditary nephritis. *Lab Invest*, 65:67–73.
- Walser M, Hill S, Tomalis EA. (1996), Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis*, 28:354–64.
- Wang XH, Mitch WE. (2014), Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 10:504–16.
- Wichert B, Schade L, Gebert S, et al. (2009), Energy and protein needs of cats for maintenance, gestation and lactation. *J Feline Med Surg*, 11:808–15.
- Wilson SA, Villaverde C, Fascetti AJ, et al. (2019), Evaluation of the nutritional adequacy of recipes for home-prepared maintenance diets for cats. *J Am Vet Med Assoc*, 254:1172–9.
- Wofford JA, Zollers B, Rhodes L, et al. (2018), Evaluation of the safety of daily administration of capromorelin in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 41:324–33.
- Woolcock AD, Keenan A, Cheung C, et al. (2017), Thrombocytosis in 715 Dogs. *J Vet Intern Med*, 31:1691–9.
- Young LR, Backus RC. (2017), Serum 25-hydroxyvitamin D3 and 24R,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in adult dogs are more substantially increased by oral supplementation of 25-hydroxyvitamin D3 than by vitamin D3. *J Nutr Sci*, 6:e30.



**YOĞUN BAKIM HEMŞİRELERİNİN
YAŞAM SONU BAKIMA YÖNELİK
TUTUM VE DAVRANIŞLARI İLE ÖLÜME
KARŞI TUTUMLARININ İNCELENMESİ**

Hüsna ÖZVEREN¹

Halit YÜCEL²

1 Uzman Hemşire, Hitit Üniversitesi. Ölçak Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Anestezi Yoğun Bakım, ORCID: 0000-0002-7795-449X

2 Doç.Dr. Kırkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik
Bölümü, ORCID: 0000-0002-2724-5580

GİRİŞ

Günümüzde tıp ve bilim alanındaki teknolojik gelişmeler hastaların yaşam sürelerinin uzamasına, ölümün geciktirilmesine ve hastaneye başvuruların artmasına yol açmıştır. Bu gelişmeler ışığında yaşam sonu bakım kavramı ile daha sık karşılaşılmaktadır (Cimete, 2002; Sucaklı, 2013; Yeloğlu vd., 2014). Aynı zamanda hastaların ev ortamında geçirdikleri yaşam sonu dönemi, son yıllarda hastane ortamında geçirmektedirler. Hastanelere başvurularda ki artış sağlık çalışanlarının yaşam sonu süreçte olan hasta profili ile daha sık karşılaşmasını ve yaşam sonu bakım faaliyetlerinin önemini ortaya koymuştur (Koç ve Sağlam, 2008; Köse vd., 2011).

Yaşam sonu bakım, tedavinin mümkün olmadığı, yaşam kalitesini en üst seviyede tutmayı amaçlayan, hastanın fiziksel, psikososyal ve spiritüel ihtiyaçlarının karşılanması hedef alan, ağrısız, acısız, huzurlu bir ölüme hastayı hazırlayan sürecin bütünüdür (Kabalak, Öztürk ve Çağıl, 2013; Sucaklı, 2013). Yaşam sonu bakım sürecinde hasta takibi, tedavi ve bakım hizmetlerini bir arada yürütmek ekip çalışmasını gerektirir (Akçiçek vd., 2013; Özveren vd., 2018). Terminal dönem sürecini yaşayan yoğun bakım hastalarında yaşam sonu bakım hizmetlerini karşılamak için profesyonelleri olan yoğun bakım hemşirelerine düşmektedir (Bahar, 2007; Özdemir ve Çelik, 2011). Hastanın fiziksel, psikososyal ve spiritüel gereksinimlerin sağlanmasında hasta ve aileye verilecek hizmetlerinin bütününde en büyük rol sahibi yoğun bakım hemşireleridir (Bahar, 2007). Hemşireler, çalıştıkları kliniklerde ölümcül hastalıkla mücadele eden hastalarla ve ölüm olgusuyla sürekli karşılaşmaktadır. Hemşirelik mesleğinin başa çıkılması en zor yönlerinden birisi de ölmek üzere olan hastaların tedavi ve bakım hizmetlerini yerine getirmektir (Brosche, 2007; Cimete, 2002). Ölüm olgusuyla daha fazla karşılaşılan yoğun bakım ünitelerinde, hemşireler bu süreçleri daha sık yaşamaktadırlar (Cimete, 2002; İnci ve Öz, 2012). Yaşam sonu süreçte ve ölmek üzere olan hastaların bakımında aktif rol alan hemşirelerin hastanın bakım ve tedavi protokolünü uygulayabilmesi, hasta ve ailesi ile olan iletişim ve etkileşimi sürdürebilmesi sürecin yönetimi noktasında önemli rolleri vardır. Hastaların fiziksel, psikososyal ve spiritüel ihtiyaçlarının belirlenmesi çözüm yollarının bulunması, hasta ve ailesinin yaşadıkları korku ve karşılaştıkları stres ile baş etmesinde, hastanın iyilik halinin sağlanması, ağrı ve acının azaltılmasında, gerekli hallerde rahat ölümün oluşmasında hemşirelere bir takım sorumluluklar düşmektedir (Elçiğil, 2012; Olgun ve Yavuz Van Giersbergen, 2013; Özçelik vd., 2014). Hemşirelerin sorumluluklarını benimseyip, kaliteli bir bakım hizmeti sunabilmesi için yaşam sonu dönem ve ölüme ilişkin, önce kendi algılarının farkında olması, kendi duygularını tanıması, yeterli bilgi beceri ve yetkinliğe sahip olduğunun farkındalığı içerisinde olması gerekmektedir. Yaşam sonu dönemde ve ölmekte olan hastalara

bakım verirken hemşire gerekli bilgi ve beceriye sahip, terapötik iletişim tekniklerine hakim, empati kurabilen, stres ile baş edebilen bir donanıma sahip olmalıdır (İnce, 2015; Ünsal, 2008).

Konuyla ilgili literatür incelendiğinde ölümcül hastalığı sahip ve ölmek üzere olan hastanın bakım ihtiyaçlarının karşılanması esnasında hemşirelerin pek çok sorun yaşadığı belirtilmektedir (Çevik, 2010; Karen vd., 2005). Yoğun bakım hemşireleri, yaşam sonu sürecinde olan hastalara bakım vermenin yanı sıra hasta ve hasta yakınlarının kaygılarının azaltılması, duygusal açıdan desteklenmesi ve ölüm sürecine hazırlanmasındaki sorumluluklarını da yerine getirmektedir (Costello, 2006). Hemşirelerin, ölmekte olan hastaya bakım verebilecek bilgi ve beceriye sahip olmaları, ölüme ilişkin olumlu tutumlarının olması, stresle başa çıkabilmelerini kolaylaştırır ve kendi davranışlarının farkında olmalarını sağlar. Hemşirelerin yaşam sonu bakım ve ölüme ilişkin eğitim almaları, hasta ve hasta yakınlarının fiziksel ve duygusal gereksinimlerinin karşılanmasında etkili olmaktadır (Çevik, 2010; Sucaklı, 2013).

Literatürde hemşirelerde ortaya çıkan yaşam sonu bakıma ilişkin tutumların, hasta ve hasta yakınlarına verilen bakımda etkili olduğu belirtilmektedir (Eues, 2007; Yılmaz ve Vermişli, 2015). Yaşam sonu bakımda bulunan hemşirelerin tutum ve davranışlarının analiz edilmesi pozitif yönlü hasta bakım çıktıları açısından gereklidir. Yaşam sonu bakım ve ölüm olgusu karşısında hemşirelerin tutum ve davranışlarının, hasta ve ailesinin bakım ihtiyaçlarının karşılanmasında bir takım sorunlar oluşmasında etkili olduğu, hasta ve yakınlarında ortaya çıkan zorlukların hemşirelerde de görüldüğü belirtilmiştir (Yılmaz ve Vermişli, 2013). Yaşam sonu bakım ve ölüm olgusu karşısında hemşirelerin davranışlarının bilimsel çerçevede incelenmesi, bu sayede hemşirelerin anlaşılması, sunacakları hizmetlerin planlanmasında rehberlik sağlayacaktır. Ölüme ilişkin tutuma yönelik üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin beyin ölümü gerçekleşen hastalara bakım verirken yaşadıkları güçlüklerin, hemşirelerin ölüme yönelik tutumlarına yönelik eğitim ihtiyaçlarının (Alıcılar vd., 2021), hemşirelerin palyatif bakımla ilgili bilgi düzeyleri ve ölüme karşı tutumlarının belirlenmesi (Mermer, 2020), yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ölüme karşı düşünce ve tutumlarının karşılaştırılması (Köse vd., 2011) gibi çalışmalar yapılmış ancak yoğun bakım hemşirelerinin yaşam sonu bakıma yönelik tutum ve davranışlarının ölüme karşı tutumlarının birlikte değerlendirildiği bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çerçevede çalışmadan elde edilen sonuçların yoğun bakım hemşirelerinin yaşam sonu bakımdaki tutum ve davranışları ile ölüme ilişkin tutumlarının geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu da hemşirelerin yaşam sonu kaliteli bakım sunabilmeleri için son derece önemlidir. Bu amaçla araştırma yoğun bakım hemşirelerinin yaşam sonu bakıma ilişkin

tutum ve davranışları ile ölüme ilişkin tutumlarını incelemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Çalışma, tanımlayıcı, kesitsel ve ilişkisel bir tipte planlanarak yapılan bir araştırmadır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Çorum ilindeki hastanelerde yoğun bakım kliniklerinde çalışan 230 hemşire oluşturmuştur. 30 hemşire çalışmaya katılmayı istemediği ve izinli olduğu için araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden 200 hemşire örneklemi oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları

Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan “Tanıtıcı Özellikler Formu”, “Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği ve “Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği” kullanılarak toplanmıştır.

Tanıtıcı Özellikler Formu

Bu form araştırmacı tarafından literatür (Köse vd., 2011; Menekli ve Fadiloğlu, 2014; Şahin, 2016; Yılmaz ve Vermişli, 2015) doğrultusunda hazırlanmış olup hemşirelere ait tanıtıcı özellikleri içeren sorular yer almaktadır.

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği

2008 yılında Zomorodi tarafından oluşturulan ölçek Zomorodi ve Lynn tarafından 2011 yılında revize edilmiştir. (Zomorodi ve Lynn, 2011). Ölçeğin Türkçe’ye çevrilmesi ve geçerlik, güvenirlik analizleri 2016 yılında Yalçinkaya tarafından yapılmıştır. Ölçeğin alt boyutları, “Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutumları” ve “Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Davranışları”dır. Ölçeğin tutum alt boyutu “tamamen katılmıyorum”, “katılmıyorum”, “kısmen katılmıyorum”, “katılıyorum”, “tamamen katılıyorum” olmak üzere beşli likert tipinde değerlendirilmektedir. Davranış alt boyutu ise “asla”, “nadiren”, “ara sıra”, “genellikle” ve “her zaman” olmak üzere beşli likert tipinde değerlendirilmektedir. Özel Yalçinkaya (2016) tarafından yapılan çalışmada, tutum alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,67, davranış

alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,78 olarak hesaplanmıştır. Ölçek puanının yüksek olması hemşirelerin yaşam sonu bakıma yönelik tutum ve davranışların daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ise tutum alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,68, davranış alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,60 olarak hesaplanmıştır.

Ölüme İlişkin Tutum Profili (Death Attitude Profile-Revised/ DAP-R)

1994 yılında Wong vd. tarafından oluşturulmuştur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Işık (2008) tarafından yapılmıştır. Çevik (2010) tarafından “hemşirelerin ölmekte olan bireye bakım vermeye ilişkin tutumları” isimli yüksek lisans tezinde Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği’nin “dil eşdeğerliliğinin sağlanması için Türkçe’ye çevirisi” yapılmıştır. Ölçek 5 alt boyuttan oluşmuştur; Ölüm Korkusu (7 madde), Ölümden kaçınma (5 madde), Tarafsız Kabullenme (5 madde), Ölümü Kabullenmeme (5 madde), Kabul Edici Yaklaşım (10 madde). Çevik (2010) tarafından yapılan çalışmada ise ölüm korkusu alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı, 0,72, ölümden kaçınma alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı, 0,67, tarafsız kabullenme alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı, 0,42, ölümü kabullenmeme alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı, 0,80, kabul edici yaklaşım alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı, 0,81 olarak hesaplanmıştır. Ölçek puanının yüksek olması hemşirelerin ölmekte olan hastaya yönelik tutumlarının daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ise Ölüm korkusu alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,77, ölümden kaçınma alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,74, kabul edici yaklaşım alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,86, ölümü kabullenmeme alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,82, tarafsız kabullenme alt boyutunun Cronbach Alfa katsayısı 0,63 olarak hesaplanmıştır.

Verilerin Uygulanması

Araştırma Çorum ilinde hizmet vermekte olan hastanelerde yoğun bakım kliniklerinde çalışan hemşireler üzerinde, Mart 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma uygulanmadan önce araştırmacı tarafından hemşirelere, araştırmanın amacı, yöntemi, yararları açıklanarak araştırmaya katılımın gönüllülük esasına dayandığı, hemşirelerin istedikleri zaman araştırmadan çekilebilecekleri, verdikleri bilgilerin her şartlarda gizli kalacağı ve araştırma dışında kullanılmayacağına ilişkin gerekli bilgiler verilmiştir. Anket formu araştırmaya katılmayı kabul eden yoğun bakım hemşireleri ile bire bir yüz yüze görüşme yoluyla toplanmıştır. Anketlerin uygulanma süresi ortalama 10-15 dakika sürmüştür.

Verilerinin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li gruplar Mann Whitney U testi ile 2'den fazla gruplar ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği alt ölçekleri ve Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği alt ölçeklerini etkileyen faktörlerin incelenmesinde Lineer Regresyon analizinden faydalanılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir. Literatürde korelasyon katsayısının gücü ile ilgili tanımlamalar, 0.00-0.25 çok zayıf, 0.26-0.49 zayıf, 0.50-0.69 orta, 0.70-0.89 kuvvetli, 0.90-1.00 arasında olması durumunda ise çok kuvvetli olarak belirtilmiştir (Erdoğan, 2015). Araştırmada değişkenler arasındaki ilişki bu tanıma dayalı olarak yorumlanmıştır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın gerçekleştirilmesi için Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (No:2020-03), araştırmanın yapılabilmesi için kurumlardan gerekli izin alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması $28,78 \pm 6,43$, hemşirelikteki toplam hizmet yılı $6,72 \pm 5,65$ olup bölümdeki çalışma süresinin $3,47 \pm 3,31$ yıl olduğu saptanmıştır. Hemşirelerin %63,5'i kadın olup %30,0'mın yoğun bakım hemşireliği sertifikasına sahip olduğu bulunmuştur. Hemşirelerin %34,0'mın dahiliye YBÜ ve %11,5'inin çocuk YBÜ'de çalıştığı saptanmıştır. Hemşirelerin %96,0'ı klinikte isteyerek çalıştığını ifade etmiştir. Hemşirelerin %64,5'inin haftalık çalışma saati 49 saat ve üzeri olduğu ve 8 saatlik mesai süresinde %33,0'ı hasta bakımı için 2 saat ve üzeri süre ayırdığı saptanmıştır. Hemşirelerin %52,0'ı yaşam sonu bakımla ilgili bilgilerinin yeterli olmadığını belirtmiştir.

Tablo 1. Hemşirelerin ölüm konusundaki özellikleri (n=200)

Ölüm Konusundaki Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ölüm sürecinde olan hasta ile karşılaşma sıklığı		
Ayda bir kez	28	14,0
Haftada bir kez	46	23,0
Sürekli	126	63,0
Ölmekte olan hastaya bakım verirken sahip olması gereken bilgiler		
İletişim becerileri	35	17,5
Kültürel farklılıklar	8	4,0
Kanun ve etik konular	18	9,0
Ağrı yönetimi	4	2,0
Yaklaşan ölüm belirtileri ve ölmekte olan hastanın bakımı	135	67,5
Hasta öleceğini bilmeli düşüncesi		
Bilmeli	70	35,0
Bilmemeli	130	65,0
Hastaya öleceğinin kimin tarafından söylenmesi gerektiği (n=70)*		
Doktor	40	20
Hemşire	3	1,5
Doktor ve hemşire birlikte	22	11,0
Akrabası ve yakını	5	2,5
Hasta ile ölüm konusunda rahatlıkla konuşma durumu		
Konuşan	68	34,0
Konuşmayan	132	66,0
Ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçme durumu		
İletişime geçen	110	55,0
İletişime geçmeyen	90	45,0

* n katlanmıştır ve yüzdeler katlanabilir n üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 1’de hemşirelerin ölüm konusundaki özelliklerinin dağılımı verilmiştir. Hemşirelerin, %63,0’ının ölüm sürecinde olan hasta ile sürekli ve %14,0’ının ayda bir kez karşılaştığı belirlenmiştir. Hemşirelerin ölmekte olan hastaya bakım verirken, %67,5’i yaklaşan ölüm belirtilerini ve ölmekte olan hasta bakımını bilmesi gerektiğini ve %17,5’i iletişim becerilerine sahip olması gerektiğini belirtmiştir. Hemşirelerin %65,0’ı hastaların öleceğini bilmemesi gerektiğini ifade etmiştir. Hemşirelerin %20,0’ı hastaya öleceğinin doktor tarafından, %11,0’ı doktor ve hemşirenin birlikte söylenmesi gerektiğini belirtmiştir. Hemşirelerin %66,0’ı hasta ile ölüm konusunda rahat konuşamadığını ve %55,0’ı ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçebildiğini ifade etmiştir.

Tablo 2. *Hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=200)*

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ ve alt boyutları	$\bar{x} \pm SS$	Min	Max
Tutum	34,07±5,02	19,00	46,00
Davranış	16,56±4,18	7,00	30,00
Toplam	50,62±7,31	26,00	71,00

Tablo 2’de hemşirelerin ölçeğin tutum alt boyut puan ortalamasının 34,07±5,02 ve davranış alt boyut puan ortalamasının 16,56±4,18 olduğu saptanmıştır. Hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği (Hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ) toplam puan ortalamasının ise 50,62±7,31 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. Hemşirelerin bazı ölüm konusundaki özelliklerine göre Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=200)

Ölüm konusundaki özellikleri	Sayı (n)	Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ ve alt boyutları		
		Tutum	Davranış	Toplam
		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$
Ölüm sürecinde olan hasta ile karşılaşma sıklığı				
Ayda bir kez	28	33,82±6,51	16,43±4,83	50,25±10,47
Haftada bir kez	46	32,87±4,16	16,04±3,60	48,91±5,85
Sürekli	126	34,56±4,89	16,77±4,24	51,33±6,89
İstatistiksel Değerlendirme		p<0,045	p=0,738	p=0,086
Ölmekte olan hastaya bakım verirken sahip olması gereken bilgiler				
İletişim becerileri	35	33,89±4,82	17,77±4,36	51,66±6,65
Kültürel farklılıklar	8	35,63±4,84	17,00±2,67	52,63±4,78
Kanun ve etik konular	18	32,00±5,14	16,56±5,82	48,56±9,84
Ağrı yönetimi	4	27,50±4,43	15,25±3,77	42,75±5,91
Yaklaşan ölüm belirtileri ve ölmekte olan hastanın bakımı	135	34,50±4,92	16,25±3,95	50,75±7,14
İstatistiksel Değerlendirme		p<0,017	p=0,241	p=0,206
Hastanın öleceğini bilme durumu				
Bilmeli	70	35,34±5,11	18,17±3,62	53,51±6,85
Bilmemeli	130	33,38±4,85	15,68±4,22	49,07±7,10
İstatistiksel Değerlendirme		p<0,003	p<0,001	p<0,001
Hastaya öleceğinin kimin tarafından söylenmesi gerektiği				
Hekim	40	35,18±5,82	18,40±4,05	53,58±8,28
Hemşire	3	34,67±3,06	18,33±1,53	53,00±2,65
Hekim ve Hemşire birlikte	22	35,86±4,21	18,59±2,84	54,45±3,88
Akrabası ya da yakını	5	34,80±4,38	14,40±1,95	49,20±5,50
İstatistiksel Değerlendirme		p<0,036	p<0,001	p<0,001

Hasta ile ölüm konusunda rahatlıkla konuşma durumu				
Konuşan	68	35,07±5,00	18,04±4,20	53,12±7,23
Konuşmayan	132	33,55±4,96	15,79±3,98	49,34±7,04
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,070	p<0,001	p<0,001
Ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçme durumu				
İletişime geçen	110	34,31±4,75	17,54±4,33	51,85±7,31
İletişime geçmeyen	90	33,78±5,34	15,36±3,68	49,13±7,07
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,482	p<0,001	p<0,001

Tablo 3’de hemşirelerin ölüm sürecindeki hasta ile karşılaşma sıklığı ve ölmekte olan hastaya bakım verirken sahip olması gereken bilgi durumuna göre Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Hemşirelerin hastanın öleceğini bilme ve hastaya öleceğinin kim tarafından söylenme durumuna göre Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ genel toplam, tutum ve davranış alt boyutundan aldığı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Hemşirelerin hasta ile rahatlıkla konuşma ve ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçme durumuna göre Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ genel toplam ve davranış alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4. Hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puanların dağılımı ($n=200$)

Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ve alt boyutları	$\bar{x} \pm SS$	Min	Max
Ölüm korkusu	26,12±8,06	12,00	47,00
Ölümden kaçınma	18,14±6,46	5,00	35,00
Tarafsız kabullenme	27,10±5,27	5,00	35,00
Kabul edici yaklaşım	48,77±11,22	10,00	70,00
Ölümü kabullenmeme	19,37±7,15	5,00	35,00
Toplam	139,50±22,61	67,00	201,00

Tablo 4’de hemşirelerin ölçeğin ölüm korkusu alt boyut puan ortalamasının 26,12±8,06, ölümden kaçınma alt boyut puan ortalamasının 18,14±6,46, tarafsız kabullenme alt boyut puan ortalamasının 27,10±5,27, kabul edici yaklaşım alt boyut puan ortalamasının 48,77±11,22, ölümlü kabullenmeme alt boyut puan ortalamasının 19,37±7,15 olduğu saptanmıştır. Ölümle İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam puan ortalamasının 139,50±22,61 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5. Hemşirelerin bazı tanıtıcı özelliklerine göre Ölümle İlişkin Tutum Profili Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=200)

Ölümle İlişkin Tutum Profili Ölçeği ve alt boyutları							
Tanıtıcı Özellikleri	Sayı (n)	Ölüm korkusu	Ölümden kaçınma	Tarafsız kabullenme	Kabul edici yaklaşım	Ölümlü kabullenmeme	Toplam
		$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$
Yoğun bakım hemşireliği sertifika durumu							
Sertifikaşı olan	60	25,45±8,65	17,32±7,45	27,52±5,15	51,35±9,85	19,40±6,65	141,03±22,68
Sertifikaşı olmayan	140	26,41±7,81	18,49±5,98	26,92±5,33	47,66±11,61	19,36±7,38	138,84±22,63
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,365	p=0,179	p=0,344	p<0,027	p=0,922	p=0,944
Çalıştığı bölüm							
Anestezi ve Reanimasyon ybü.	51	26,51±8,44	17,22±6,74	28,39±5,30	49,45±11,00	18,92±7,82	140,49±19,73
Dahiliye ybü.	68	26,43±8,58	20,74±5,77	27,32±5,40	48,43±11,33	18,56±6,75	141,47±24,61
Cerrahi ybü.	29	25,72±8,20	16,59±7,71	26,45±3,45	50,76±9,66	22,41±7,37	141,93±24,66
Koroner ybü.	29	26,03±7,78	15,97±5,83	25,83±6,70	46,24±14,70	18,21±7,44	132,28±24,67
Çocuk ybü.	23	24,96±6,08	17,17±4,55	26,00±4,33	48,96±7,96	20,39±5,27	137,48±15,85
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,968	p<0,002	p<0,046	p=0,827	p=0,107	p=0,534
Klinikte isteyerek çalışma durumu							
İsteyerek	192	25,92±8,01	18,05±6,43	27,33±4,97	48,97±11,07	19,33±7,18	139,59±22,26
İstemeyerek	8	31,00±8,26	20,25±7,27	21,50±8,88	44,00±14,34	20,38±6,63	137,13±31,75
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,145	p=0,536	p<0,019	p=0,284	p=0,498	p=0,568

Tablo 5’de hemşirelerin bazı tanıtıcı özelliklerine göre Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı yer almaktadır. Yoğun bakım hemşireliği sertifikası olan hemşirelerin ölçeğin kabul edici yaklaşım alt boyutundan aldıkları puan ortalamalarının yoğun bakım hemşireliği sertifikası olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hemşirelerin yoğun bakım hemşireliği sertifikası durumuna göre Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği kabul edici yaklaşım alt boyutundan aldığı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Dahiliye yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ölümden kaçınma alt boyutundan aldıkları puan ortalamalarının diğer yoğun bakım ünitesinde çalışanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin tarafsız kabullenme alt boyutundan aldıkları puan ortalamalarında ise anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde çalışanların aldıkları puan ortalamaları diğer yoğun bakım ünitesinde çalışanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin çalıştıkları bölüme göre Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ölümden kaçınma ve tarafsız kabullenme alt boyutlarından aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

Klinikte isteyerek çalışan hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları isteyerek çalışmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılan hemşirelerin klinikte isteyerek çalışma durumuna göre Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6. Hemşirelerin bazı ölüm konusundaki özelliklerine göre Ölümle İlişkin Tutum Profili Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=200)

Ölüm konusundaki özellikleri	Sayı (n)	Ölümle İlişkin Tutum Profili Ölçeği ve alt boyutları					Toplam
		Ölüm korkusu	Ölümden kaçınma	Tarafsız kabullenme	Kabul edici yaklaşım	Ölümlü kabullenmeme	
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Ölüm sürecinde olan hasta ile karşılaşma sıklığı							
Ayda bir kez	28	24,25±6,72	18,00±4,63	23,79±6,00	43,29±9,60	17,07±5,09	126,39±21,51
Haftada bir kez	46	27,26±6,76	18,02±6,06	27,96±4,30	50,00±9,10	19,30±6,69	142,54±17,68
Sürekli	126	26,12±8,72	18,21±6,97	27,52±5,19	49,54±11,95	19,90±7,63	141,29±23,59
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,269	p=0,991	p<0,004	p<0,003	p=0,130	p<0,004
Ölmekte olan hastaya bakım verirken sahip olması gereken bilgiler							
İletişim becerileri	35	27,43±7,80	17,57±6,74	26,77±5,08	49,57±10,07	21,29±6,72	142,63±27,16
Kültürel farklılıklar	8	23,00±8,99	18,63±6,28	29,38±6,00	50,13±8,66	16,88±8,54	138,00±21,18
Kanun ve etik konular	18	26,00±8,76	17,44±8,30	25,94±5,53	50,33±9,22	19,61±6,63	139,33±18,12
Ağrı yönetimi	4	36,50±4,51	18,00±4,32	18,50±7,94	38,75±19,52	17,75±4,35	129,50±26,75
Yaklaşan ölüm belirtileri ve ölmekte olan hastanın bakımı	135	25,67±7,89	18,35±6,25	27,46±4,97	48,57±11,59	19,04±7,29	139,09±22,03
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,067	p=0,861	p<0,029	p=0,760	p=0,413	p=0,791

Tablo 6 . (Devamı) Hemşirelerin bazı ölüm konusundaki özelliklerine göre Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=200)

Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ve alt boyutları							
Ölüm konusundaki özellikleri	Sayı (n)	Ölüm korkusu	Ölümden kaçınma	Tarafsız kabullenme	Kabul edici yaklaşım	Ölümü kabullenmeme	Toplam
		$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$	$\bar{xx} \pm SS$
Hasta öleceğini bilmeli düşüncesi							
Bilmeli	70	27,49±7,96	19,21±6,95	27,29±5,68	48,53±10,70	21,27±6,94	143,79±21,12
Bilmemeli	130	25,38±8,05	17,55±6,13	27,00±5,06	48,90±11,53	18,35±7,08	137,18±23,12
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,105	p=0,071	p=0,518	p=0,486	p<0,006	p<0,045
Hastaya öleceğinin kimin tarafından söylenmesi gerektiği							
Hekim	40	27,88±8,44	20,60±5,77	27,30±6,37	46,95±9,97	20,05±7,41	142,78±22,87
Hemşire	3	32,67±9,02	23,33±7,57	23,00±8,00	46,67±10,69	25,33±6,81	151,00±41,33
Hekim ve hemşire birlikte	22	27,45±6,85	16,05±7,61	27,59±4,38	52,14±8,95	23,09±6,09	146,32±15,93
Akrabası ya da yakını	5	21,40±6,54	19,60±9,37	28,40±3,58	46,40±20,51	20,60±5,64	136,40±16,04
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,182	p<0,024	p=0,673	p=0,425	p<0,027	p=0,276
Hasta ile ölüm konusunda rahatlıkla konuşma durumu							
Konuşan	68	25,62±8,25	18,35±6,61	28,31±4,48	48,25±10,84	19,03±7,44	139,56±24,82
Konuşmayan	132	26,38±7,98	18,02±6,40	26,48±5,55	49,04±11,44	19,55±7,02	139,46±21,48
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,512	p=0,708	p<0,005	p=0,351	p=0,617	p=0,832
Ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçme durumu							
İletişime geçen	110	26,41±8,96	18,52±6,99	28,18±5,03	49,37±12,30	19,86±8,01	142,35±24,57
İletişime geçmeyen	90	25,77±6,85	17,67±5,75	25,78±5,29	48,03±9,74	18,77±5,92	136,01±19,54
İstatistiksel Değerlendirme		p=0,630	p=0,407	p<0,001	p=0,118	p=0,182	p=0,060

Tablo 6’da hemşirelerin bazı ölüm konusundaki özelliklerine göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği ile alt boyutlarından aldıkları puan ortalamalarının dağılımı yer almaktadır. Araştırmaya katılan hemşirelerin ölüm sürecinde olan hasta ile karşılaşma sıklığı durumuna göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği genel toplam, tarafsız kabullenme ve kabul edici yaklaşım alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Hemşirelerin ölmekte olan hastaya bakım verirken sahip olması gereken bilgi durumuna göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme alt boyutundan aldığı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hemşirelerin hastanın öleceğini bilme durumuna göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği genel toplam ve ölümü kabullenmeme alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Hemşirelerin hastaya öleceğinin kim tarafından söylenme durumuna göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği ölümünden kaçınma ve ölümü kabullenmeme alt boyutundan aldığı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Hemşirelerin hasta ile rahatlıkla konuşma durumuna göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Hemşirelerin ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçme durumuna göre Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 7. Hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği ile Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği korelasyon analiz sonuçları (n=200)

Ölçekler		Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ve alt boyutları					
Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ ve alt boyutları		Ölüm korkusu	Ölümden kaçınma	Tarafsız kabullenme	Kabul edici yaklaşım	Ölümlü kabullenmeme	Toplam
Tutum	r	0,089	0,055	0,096	0,050	0,027	0,178
	p	0,212	0,436	0,176	0,482	0,705	<0,012
Davranış	r	0,048	0,076	0,087	-0,078	0,003	0,002
	p	0,497	0,283	0,222	0,272	0,962	0,979
Toplam	r	0,095	0,092	0,132	0,004	0,023	0,138
	p	0,179	0,195	0,063	0,951	0,747	0,052

r: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 7’de hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği ile Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği korelasyon analiz sonuçları yer almaktadır. Hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam puanı ile Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum puanı arasında anlamlı, pozitif yönde, çok zayıf düzeyde ilişki ($r=0,178$, $p<0,05$) saptanmıştır.

TARTIŞMA

Yoğun bakım üniteleri hem fiziksel hem de duygusal anlamda hasta bakımının zor olduğu klinik ortamlarıdır. Hemşireler yaşam sonu süreçte olan bireylere bakım vermenin yanı sıra ölüm olgusu gibi duygusal durumlarla da karşı karşıya kalmaktadırlar. Hastanın klinik seyri, hasta yakınlarının durumu hemşirelerin bakım hizmetlerini ve yaşam sonu bakıma ve ölüme ilişkin tutumlarını etkilemektedir (Eues, 2007). Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım hemşirelerinin yaşam sonu bakıma yönelik tutum ve davranışları ile ölüme ilişkin tutumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu bölümde araştırma bulguları literatür ile tartışılmıştır.

Çalışmada hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği’nden 80 puan üzerinden $50,62\pm 7,31$ puan aldıkları bulunmuştur. Hemşirelerin bu çalışmada en düşük 26, en yüksek 71 puan al-

dıkları belirlenmiştir (Tablo 2). Hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum alt ölçeğinden 50 puan üzerinden, $34,07 \pm 5,02$ puan aldıkları, davranış alt ölçeğinden 30 puan üzerinden, $16,56 \pm 4,18$ puan aldıkları belirlenmiştir (Tablo 2). Bu bulgular hemşirelerin tutum ve davranış puan ortalamalarının iyi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Erzincanlı ve Kaşar'ın yaptığı çalışmada (2021) hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ'den elde edilen toplam puan ortalaması $57,91 \pm 10,53$ olarak saptanmıştır. Hemşirelerin palyatif bakıma yönelik tutum ve davranışlarının incelendiği başka bir çalışmada, Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ puan ortalamasının $53,79 \pm 7,23$, tutum alt boyutu puan ortalamasının $34,81 \pm 4,47$ ve davranış alt boyutu puan ortalamasının $18,98 \pm 4,62$ olduğu bulunmuştur (Cengiz vd., 2020). Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada ölüm sürecinde olan hasta ile sürekli karşılaşan hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum puanı ayda bir kez ve haftada bir kez karşılaşan hemşirelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Çalışmada ölüm sürecinde olan hasta ile sürekli karşılaşan hemşirelerin tutum puan ortalamasının daha yüksek olmasının sebepleri; ölüm sürecinde olan hasta ile daha sık karşılaşması, ortaya çıkan duygu ve düşüncelere yabancı olmama durumu, sürece alışkın olması, empati yapabilme ve sorunlarla daha rahat baş edebilmesi gibi faktörlere bağlı olabilir. Koku ve Ateş'in (2016) yaşam sonu dönemde hasta bakımı veren hemşireler üzerinde yaptıkları çalışmada hemşirelerin büyük çoğunluğunun ölümü doğal karşıladığını ve yaşamın bir gerçeği olduğunu düşündüğü bulunmuştur. Ölümle karşılaşma sıklığı artan hemşirelerin duygusal durumları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hemşirelerin ölmekte olan hastaya bakım verirken kültürel farklılıkları bilenlerin aldıkları Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum puanının bilmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Bu bulgu bize hemşirelerin hastalara bakım verirken kültürel özelliklerini dikkate aldığını ve bu konuda bilgi sahibi olması gerektiğini göstermesi açısından önemli bir bulgudur. Hemşirelik evrenselliği içinde barındıran, etnik ve sosyo kültürel ayırım gözetmeksizin aktif, sürekliliğe hakim ve etik kuralları benimseyen bir yapıya sahip olması, çalışan sağlık personellerinin profesyonel tutum sergilemesi bu durumun oluşmasının başlıca etkenlerinden olabilir. Tortumluoğlu (2004) transkültürel hemşirelik çalışmasında, tüm bireylerin kültürel değerlerine saygı duyulması ve bu doğrultuda hemşirelik bakımı planlanması gerektiğini belirtmiştir. Uluslararası Hemşireler Birliği (ICN) Etik Kodunda hemşirelik bakımının evrensel olduğu ve insan haklarına, ırk, dil, inanç ideoloji, statü farkı gözetmeksizin değer ve saygı duyulması gerektiği belirtilmiştir (Gündüzoğlu vd., 2019; Okuroğlu vd., 2014)

Hastanın öleceğini bilmesi gerektiğini ifade eden hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum, davranış ve toplam puanı bilmemesini ifade edenlere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Hastanın ve yakınlarının öleceğini bilmesi ile ilgili durumun farkında olması; hemşirelerin hasta ve aileyle olan iletişim, karar alma, bakım, tutum ve davranış hizmetlerinde daha etkin rol almasında etkili olduğu göstermektedir. Ayrıca hastanın öleceğinin hasta ve yakınları tarafından da bilinmesinin hemşire üzerinde oluşturduğu stres düzeyinde azalmaya sebep olacağından fiziksel ve psikolojik bakım hizmetlerinde daha rahat ve etkin hizmet sunmasını sağlayacaktır. Mersin ve Göger'in (2017) çalışmasında ölümcül bir hastalık tanısı alma durumunda hastaların çoğunluğunun tanyı bilmek istediklerini ve durumun kendilerine söylenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Bu görüş çalışmamızdaki hemşirelerin tutum ve davranış sonucunu da desteklemektedir. Son yıllarda hasta haklarına yönelik hassasiyetin artması, hastanın kendi yaşamı üzerinde karar vermesi ve durumunu bilmesinin hastalığı ile başa çıkmasını kolaylaştırdığının tespit edilmesi, hastalara durumlarıyla ilgili bilgi verilmesi görüşünü yaygınlaştırmıştır (Green vd., 2015; Hogarth vd., 2010; Mersin ve Göger, 2017).

Hastaya öleceğinin hekim ve hemşire ile birlikte söylenmesi gerektiğini ifade eden hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum, davranış ve toplam puanı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Çalışmamıza göre hemşireler hastaya öleceğinin söylenmesi konusunda hekim ve hemşirenin hasta ile birlikte konuşması gerektiğini düşünmektedir. Literatür incelendiğinde, hemşirelerin ölüm konusunda ne söylemesi gerektiğinde kararsız olduğu, ölüm konusunu hekimin konuşmasının daha uygun olacağını ve ölümün konuşulmasının zor bir konu olduğunu düşünen hemşirelerin hasta yakınları ile iletişime girmek istemedikleri belirtilmektedir (Can vd., 2020; Kantarcıoğlu vd., 2018; Koku ve Ateş, 2016). Hastaya öleceğini söyleme sorumluluğu esas olarak hekime aittir. Hemşire, hekimin ölüm konusunda hastaya ne söylediğini bilmelidir ve ekip işbirliği yapılmalıdır. Hemşire hastanın bu duruma gösterdiği tepkileri gözlediği için gözlemlerini hekimle tartışıp kişiyi nasıl ele alacaklarına birlikte karar vermelidirler. Aksi halde hemşire hastanın sorularını yanıtlamakta zorlanır ve hasta da gereksindiği bakımı alamamış olur (Karahisar, 2006). Hasta ile hekim ve hemşirenin sürekli bir arada olması, tedavi ve bakım hizmetlerini planlaması, hastanın her anına hemşirelerin bizzat şahit olması ve aralarında duygusal bir bağ oluşması, hemşirelerin hastanın duygu ve durumu hakkındaki gözlemleri, hastaya olan yaklaşımdaki etkinliği doktorların meslek gereği bu durumu sürekli yaşaması ve hemşire ile sürecin daima içerisinde bulunmasından dolayı hemşireler hekim ve hemşirenin birlikte söylemesi gerektiğini düşünmüş olabilirler.

Hemşirelerin ölmekte olan hasta ile ölüm konusunda rahatlıkla konuşanların ve ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçenlerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ davranış ve toplam puanı rahatlıkla konuşamayan ve iletişime geçemeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Hemşirelerin hasta yakınlarıyla rahat iletişime geçebilmeleri, bilgi ve görüş alışverişinde bulunabilmeleri yaşam sonu davranış puanlarını olumlu yönde etkilemiş olabilir. Hemşirelerin yaşam sonu bakımında aileyi bir engel olarak görmemesi daha kaliteli bir bakım vermesini sağlayacaktır. Cura ve Ateş'in (2020) yapmış oldukları çalışmada hemşirelerin, ölmek üzere olan hastanın bakımında, hasta yakınlarının isteklerini yerine getirme noktasında zorluk çektikleri, hemşirelerin ölüme karşı bakışlarında ve kişilik özelliklerinde değişikliklere yol açabildiğini saptamıştır. Hemşireler yaşam sonu bakım sürecinde aile bireylerinin acısını yaşamasına izin vermeli, duygularının normal olduğunu kabul etmeleri sağlamalı, hasta yakınları ile gerçekçi şekilde konuşmalı, hasta yakınlarına güven vererek alacakları zor kararlarda onlara destek olmalıdır. Ayrıca hemşirelerin hasta yakınlarının kederini anlamaları, rollerdeki değişime onları hazırlamaları yas sürecini yaşamalarına destek olmaları gereklidir (Biol, 2003; Işıl ve Karaca, 2009; Özen, 2008).

Bu çalışmada hemşirelerin Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği'nden 224 puan üzerinden $139,50 \pm 22,61$ puan aldıkları belirlenmiştir. Hemşirelerin bu çalışmada ölçekten en düşük 67, en yüksek 201 puan aldıkları belirlenmiştir. Bu bulgu bize hemşirelerin Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam ölçek puan ortalamasının üzerinde olduğunu göstermektedir. (Tablo 4). Benzer şekilde Çevik'in (2010) yaptığı çalışmada Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği'nden elde edilen toplam puan ortalaması $142,2 \pm 20,99$ olarak saptanmıştır. Özyalçın'ın (2019) kanser hastaları, yakınları ve hemşirelerin ölüme ve iyi ölüme ilişkin görüşlerinin incelendiği başka bir çalışmada Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam puan ortalaması $133,26 \pm 26,72$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hemşirelerin Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği alt ölçeklerinden aldıkları puan ortalamaları, ölüm korkusu alt ölçeğinden 49 puan üzerinden, $26,12 \pm 8,06$ puan aldıkları, ölümden kaçınma alt ölçeğinden 35 puan üzerinden $18,14 \pm 6,46$ puan aldıkları, tarafsız kabullenme alt ölçeğinden 35 puan üzerinden $27,10 \pm 5,27$ puan aldıkları, kabul edici yaklaşım alt ölçeğinden 70 puan üzerinden $48,77 \pm 11,22$ puan aldıkları ve ölümlü kabullenmeme alt ölçeğinden alabilecekleri 35 puan üzerinden $19,37 \pm 7,15$ puan aldıkları belirlenmiştir (Tablo 4). Ölçeğin diğer alt boyut puanlarının ise ortalamasının üzerinde olduğu söylenebilir.

Hemşirelerin yoğun bakım hemşireliği sertifikasına sahip olanların Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği kabul edici yaklaşım puanı sertifikası

olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 5). Hemşirelerin yoğun bakım hemşireliği sertifika programı ile ilgili eğitim almış olmalarının ölümü kabullenme puanlarını etkilediği görülmektedir. Yoğun bakım hemşireliği sertifika programı, yoğun bakım ünitelerinin özellikleri, yoğun bakım hemşiresinin özellikleri, görev, yetki ve sorumlulukları, yoğun bakımda etik ve yasal durumlar, hasta ve ailesine psikososyal yaklaşım, kalite ve güvenlik kavramları, enfeksiyon kontrolü ve önlenmesi, kapsamlı hasta izlem ve takibi, sistem hastalıkları (kardiyovasküler, solunum, sindirim, üriner, gastrointestinal vb.) bakım ve takibi, temel ve ileri yaşam desteği gibi konuları içermektedir (Sağlık Bakanlığı Eğitim Standartları, 2015). Bu sertifika da hemşirelerin ölüm ve ölmekte olan bireye yaklaşımlarını olumlu yönde etkileyecektir. Ayrıca hastaların semptomlarını yönetme ve psikososyal destek sağlama konularında hemşireleri güçlendirecektir. Kahraman ve Bostanoğlu'nun (2012) yoğun bakım hemşireleri ile yapmış olduğu araştırmada yoğun bakım sertifikası olmayan hemşirelerin daha fazla iletişim güclüğü yaşadığı (%69.3) saptanmıştır. Eşer, Khorshid ve Demir'in (2007) yoğun bakım hemşirelerinin eleştirel düşünme eğilimi ve etkileyen faktörleri ele aldıkları çalışmada yoğun bakım hemşireliği sertifikası olan hemşirelerin, diğer hemşirelere göre açık fikirlilik, kendine güven ve doğruyu arama alt ölçeklerinden anlamlı olarak daha yüksek puan aldığı saptanmıştır. Çalışmada yoğun bakım hemşirelerinin sertifika sahibi olmaları nedeniyle hastanın fiziksel ve psikolojik ihtiyaçlarını saptama, ölüm ve ölüme yönelik kriterlere hakim olma, bilgi beceri ve uygun yaklaşım kriterlerine sahip olma gibi özellikleri ölümü kabullenme puanlarını etkilemiş olabilir.

Dahiliye yoğun bakım biriminde çalışan hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ölümünden kaçınma puanı, anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme puanı daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 5). Buna göre anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin ölümü yaşamın doğal, kaçınılmaz bir sonucu olduğuna inanmakta olumlu tutum sergilediğini göstermektedir. Bu bulgular bize dahiliye yoğun bakım ünitesinde yatan hasta profili ile anestezi ve reanimasyon ünitesinde yatan hasta profili arasında farklılık olması, anestezi ve reanimasyon ünitesi hemşirelerinin daha sık ölümle karşılaşması faktöründen kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. İlgili literatür incelendiğinde Bilge vd. (2013) hemşirelik öğrencileri ile yaptığı çalışmada ÖKTÖ alt boyutlarından tarafsız kabullenme alt ölçeği puan ortalaması diğer alt ölçeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Köse vd. (2011) yaptığı bir çalışmada yoğun bakım servisinde çalışan hemşirelerin yatan hasta servisinde çalışan hemşirelere göre çok sık ölümle karşılaştığı sonucu bulunmuş ve ölüm ile çok sık karşılaşan hemşirelerin, ölüme karşı

korkuların daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada klinikte isteyerek çalışan hemşirelerin Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme puanı istemeyerek çalışanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Sönmez Benli ve Yıldırım'ın (2017) yaptığı bir çalışmada ise, hemşirelerin çalıştıkları birim ile tarafsızlık kabullenme ve yaklaşım kabullenme ve ölüm korkusu ve ölümden kaçınma puan ortalamaları arasında önemli bir fark bulunmuştur Önsöz'ün (2013) yaptığı çalışmada hemşirelerin çalıştığı kliniği isteyerek seçenlerin ÖKTÖ tüm alt boyutları arasında bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar yer almaktadır. Çalışmamızın sonucunda ortaya çıkan farklılığın oluşmasında hemşirelerin bireysel özelliklerinin farklılığı, ölüme karşı duygu durumlarının etkili olduğu ve ölüm olgusu ile sık karşılaşılan birimler olan yoğun bakımlarda çalışmak isteyen hemşirelerin bu durumun bilincinde olarak kendi isteği ile çalışma talebinde bulunmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada ölüm sürecinde olan hasta ile haftada bir kez karşılaşan hemşirelerin Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme ve kabul edici yaklaşım ve toplam puanı ayda bir kez ve sürekli karşılaşanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6). Dunn vd. (2005) hemşireler ile yaptığı çalışmada, ölmek üzere olan hastalarla sık karşılaşan hemşirelerin ölmekte olan hastanın bakımına ilişkin daha olumlu tutum sergilediklerini ifade etmişlerdir. Aynı şekilde Ali ve Ayoub (2010) hemşirelerle yaptığı çalışmada, 30 ve daha üzeri ölümlerle karşılaşan hemşirelerin, 60 ve üzeri ile 1 ve üzeri ölümlerle karşılaşan hemşirelere göre ölmekte olan hastaya bakım verirken daha fazla olumlu tutum sergilediklerini belirtmişlerdir. Araştırma sonucumuz literatür ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca hemşirelerin ölmekte olan hasta ve ölüm olgusu ile daha sık karşılaşması ölümün kaçınılması imkansız oluşuna ve sürece daha hızlı adapte olması sonucunu düşündürmüştür.

Hemşirelerin ölmekte olan hastaya bakım verirken kültürel farklılıkları bilenlerin aldıkları Ölümüne İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme puanının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 6). Al-Awamer ve Downar'ın (2014) yapmış olduğu çalışmada kültürel ve dini değerlerin, inanç ve geleneklerin yaşam sonu deneyimi üzerinde büyük etkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Sönmez Benli ve Yıldırım'ın (2017) yapmış olduğu çalışma sonucunda yaşı genç olan hemşirelerin ölüme karşı daha olumlu tutum göstermeleri ve ölümü daha çok kabullenmelerinde bireysel özelliklerin, dini inançların, toplumsal ve kültürel yapının etkili olabileceği düşünülebilir sonucuna ulaşılmıştır. Farklı kültürden gelen bireylere bakım veren hemşirelik mesleği ve onun öncüleri olan hemşirelerin toplumsal ve

kültürel farklılıkların bilincinde olması ölmek üzere olan hastadaki tutumların oluşmasında etkili olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada hastanın öleceğini bilmesi gerektiğini ifade eden hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ölümü kabullenmeme ve toplam puanı bilmemesini ifade edenlere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6). De Araújo vd. (2004) kanser hastalarına bakım veren hemşirelerle yaptıkları çalışmada, ölmekte olan hasta ile iletişime geçmenin zor, endişe verici ve hayal kırıklığı gibi algılansa da hastaya yardımda bulunmanın bir yolu olduğunu ifade etmişlerdir. Hemşirelerin, hasta ölürken bile hastayla dürüstçe iletişim kurmak için çabaladıklarını belirtmişlerdir. Karahisar'ın (2006) yapmış olduğu çalışmada hastaların ölümcül hastalıklarını öğrenme isteklerine bakıldığında; %71.6'sının öğrenmek istedikleri, %28.4'ünün de öğrenmek istemedikleri sonucu bulunmuştur. Hastaların %38.5'inin gerçekçi olmak-hayalci olmamak için, %34.6'sının geriye kalan zamanı değerlendirmedi-yapmadıklarını yapmak için ölümcül hastalıklarını bilmek istedikleri tespit edilmiştir. Hastaların %38.7'sinin geri kalan süreçte daha mutlu olmak, %25.8'inin ölümden korktukları için ölümcül hastalığını öğrenmek istemedikleri bulunmuştur. Hastada öleceğini bilmesinin korkuya sebep olabilmektedir. Bu korkuların oluşmasında fiziksel ve ruhsal acılar çekme durumu, onurlarının ve mahremiyete saygının dikkate alınmama düşüncesi gibi pek çok nedenden ortaya çıkabileceğini belirtmiş ve ölmek üzere olan hastanın öncelikle konuşma ve paylaşmaya ihtiyaçlarının olduğunu ifade etmiştir (Karahisar, 2006; Kavas vd., 2012; Yılmaz ve Vermişli, 2015).

Hemşirelerin hastaya öleceğini hemşire söylemeli diyenlerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği ölümden kaçınma ve ölümü kabullenmeme puanı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6). Özcan (1996) hastaya öleceğini söyleme görevi hekimin sorumluluğunda olduğunu, hemşirenin ise hekimin hastaya ne söylediğini bilmesi gerektiğini belirtmiştir. Özcan, (1996) hemşirelerin hastanın öleceğine ilişkin verdiği tepkileri ve duygu durumlarını gözlemleyip hekimle birlikte sürecin devamını planlaması gerektiğini ifade etmiştir. Aksi durumda hemşire, hastanın verdiği tepkilerle baş etmede ve sorduğu soruları yanıtlamakta zorluk çekeceğini ve hemşirelik hizmetlerini yürütmede sorun yaşayacağını belirtmiştir. Yamaç ve Ceyhan'nun (1999) ölmekte olan hastaya ne söyleneceğinin kararını vermemenin zor olduğunu önce hastanın yakınları ile görüşülmesi gerektiğini ve ne yapılacağına sonra karar verilmesinin doğru olduğunu ifade etmiştir. Bireye öleceğinin söylenmesi ekip işbirliği içinde yapılmalıdır.

Hasta ile ölüm konusunda rahatlıkla konuştuğunu ifade eden hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği tarafsız kabullenme puanı konuşamayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Hemşirelerin ölmekte olan hastanın yakınları ile iletişime geçenlerin tarafsız kabullenme

puanı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6). Bu bulguları hemşirelerin ölüm süreci ile iç içe olması, geçmişine baktığında defalarca ölüm olgusunu yaşamış hastalar ile bir arada bulunmuş olması ayrıca ölüme yükledikleri anlam, hasta ve hasta yakınlarında gelişen duygu ve tepki mekanizmasının farkında olmaması gibi faktörler etkilemiş olabilir. Hasta yakınlarının büyük kısmı ölümü anlamakta ve kabullenmekte güçlük çekerken, hastalara bakan hemşireler de ölümden sonra hasta yakınlarına destek olmada yetersiz hissettiklerini ifade etmektedirler (Menekli ve Fadiloğlu, 2014). Ölüm konusunda ne konuşacağını bilemediği, ölüm konusunu doktorların konuşmasının daha uygun olacağını ve ölümün konuşulmasının zor bir konu olduğunu düşünen hemşirelerin hasta yakınları ile iletişime girmek istemedikleri görülmektedir (Koku ve Ateş, 2016).

Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum boyutu ile Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam puanı arasında anlamlı, pozitif yönde, çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 7). Hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum boyut puanı arttıkça Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam puanının da arttığı görülmektedir. Yoğun bakım üniteleri, hastanenin diğer birimleriyle karşılaştırıldığında ölüm olayının en sık görüldüğü yerlerdir. Bu nedenle, hemşirelerin kaliteli yaşam sonu bakım sunabilmeleri için yaşam sonu bakım sürecine uyumlarının artırılmasının ve ölüme ilişkin olumlu tutum geliştirmelerinin desteklenmesi son derece önemlidir. Ayrıca yaşam sonu bakım sürecinde hemşireleri ölümle ilgili olumsuz tutum içinde bulunmaları oldukça yüksektir. Bu doğrultuda hemşirelerde ölüm kavramına ilişkin farkındalık artırılarak ölüme karşı olumlu bir tutum geliştirilebilir. Hemşirelerin ölüme karşı tutumlarının olumlu yönde geliştirilebilmesi için bu sürecin iyileştirilmesine yönelik eğitimler verilebilir. Eğitim sonrası hemşirelerin ölüme karşı tutumları periyodik aralıklarla değerlendirilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada hemşirelerin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Ölçeği puan ortalamalarının iyi olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği puanının ortalamasının üzerinde olduğu bulunmuştur. Yaşam Sonu Bakıma Yönelik TDÖ tutum boyutu ile Ölüme İlişkin Tutum Profili Ölçeği toplam puanı arasında anlamlı, pozitif yönde, çok zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur.

Araştırmanın sonuçları doğrultusunda; hemşirelere yaşam sonu ile ölmekte olan hasta ve ailesine yönelik bakım hizmetlerine ilişkin hizmet içi eğitim programlarının planlanması, hemşirelerin yaşam sonu bakım ve ölüme ilişkin tutumlarını etkileyen etmenlerin daha detaylı saptanabilmesi ve çözüm olanaklarının tespiti için daha büyük örneklem grupları üzerinde

ve farklı kliniklerde çalışan hemşirelerin de katıldığı çalışma örneklerinin yapılması önerilir.

KAYNAKÇA

- Akçiçek, F., Akbulut, G., Fadiloğlu, Ç. (2013). *Palyatif bakım evde ve hastanede. Çalıştay raporu*. Ege Geriatri Derneği Yayınları, İzmir: Meta Basım.
- Al-Awamer, A., Downar, J. (2014). Developing a palliative care service model for Muslim Middle Eastern countries. *J Supportive Care in Cancer*, 22(12),32, 53-62.
- Alıcılar, H. E., Aylaz, R., Güneş, G., Çöl, M. (2021). Hemşirelerin Ölümüne Karşı Tutumları ve İlişkili Faktörler: İki Farklı Hastane Örneği/Hemşirelerin Ölümüne Karşısı Tutumları ve İlişkili Faktörler: Farklı İki Hastane Örneği. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.
- Ali, W. G. M., Ayoub, N. S. (2010). Nurses' attitudes toward caring for dying patient in Mansoura University Hospitals. *Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 16-23.
- Bahar, A. (2007). Ölüm Sürecinde Olan Hasta: Terminal Bakım ve Hospis, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, (2)6, 147-158.
- Bilge, A., Embel, N., Kaya, F. G. (2013). Sağlık Profesyoneli Olacak Öğrencilerin Ölümüne Karşı Tutumları, Ölüm Kaygıları Arasındaki İlişki Ve Bunları Etkileyen Değişkenler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 4(3), 119-124.
- Biol, L. (2003). *Terminal Evredeki Hasta Bakımı*, Editör: Nuran Akdemir, Leman Biol. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. (1. Baskı), İstanbul: Vehbi Koç Vakfı SANERC Yayın No: 2, 210.
- Brosche, T. A. (2007). A grief team within a healthcare system. *Dimens Crit Care Nursing*, 26(1), 21-28.
- Can, R., Tambağ, H., Öztürk, M., Kaykunoğlu, M., Erenoğlu, R., Gümüšoğlu, F. (2020). Yoğun Bakım Hemşirelerinin Ötanazi, Ölüm ve Ölümcül Hastaya Karşı Tutumları. *Lokman Hekim Dergisi*, 10 (2), 190-200.
- Cengiz, Z., Yıldırım, H., Kömürkara, S. (2020). Hemşirelerde Kendini Gerçekleştirme, Palyatif Bakıma Yönelik Tutum ve Davranışları Nasıl Etkiler? *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 8(3), 578-589.
- Cimete, G. (2002). *Yaşam Sonu Bakım Ölümcül Hastalarda Bütüncül Yaklaşım*, (1. Baskı), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Costello, J. (2006) Dying well: nurses' experiences of 'good and bad' deaths in hospital. *Journal of Advanced Nursing*, 54(5), 594-601.
- Cura, Ş. Ü., ve Ateş, E. (2020). Palyatif Bakım Kliniğinde Çalışan Hemşirelerin Ölmekte Olan Hastaya Bakım Vermede Yaşadıkları Zorluklar. *JAREN*, 6(3), 483-490.
- Çevik, B. (2010). *Hemşirelerin Ölümüne Ve Ölmekte Olan Bireye Bakım Vermeye İlişkin Tutumları ve Deneyimleri*, (yüksek lisans tezi), Başkent Üniversitesi. Ankara.

- De Araújo, M. M. T., Da Silva, M. J. P., Francisco, M. C. P. B. (2004). Nursing the dying: Essential elements in the care of terminally ill patients. *International Nursing Review*, 51(3), 149-158.
- Dunn, K. S., Otten, C., Stephens, E. (2005). Nursing Experience and The Care Of Dying Patients. *Oncology Nursing Forum*, 32(1), 97-104.
- Elçigil, A. (2012). Palyatif Bakım Hemşireliği. *Gülhane Tıp Dergisi*, 54, 329-334.
- Erdoğan, S., Nahcivan, N., Esin, M. N. (2015). Hemşirelikte Araştırma Süreç, Uygulama ve Kritik. (2.Baskı), Nobel Kitap Evi.
- Eşer, İ., Khorshid, L., Demir, Y. (2007). Yoğun Bakım Hemşirelerinde Eleştirel Düşünme Eğilimi ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(3), 13-22.
- Eues, S. K. (2007). End-of-life Care; Improving Quality of Life at the End of life. *Professional Case Management*, 12(6), 339-344
- Green, M. J., Schubart, J. R., Whitehead, M. M., Farace, E., Lehman, E., Levi, B. H. (2015). Advance care planning does not adversely affect hope or anxiety among patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 49, 1088-1096.
- Gündüzoğlu, N. Ç., Korhan, E. A., Yıldırım, Y. K., Aykar, F. Ş., Üstün, Ç. (2019). Hemşirelik Öğrencilerinde Merhamet Düzeyi. *Journal of Human Rhythm*, 5(2),104-116.
- Hogarth, M., Hajopoulos, K., Young, M., Cowles, N., Churin, J., Hornthal, B., Esserman, L. (2010). The communication and care plan: a novel approach to patient-centered clinical information systems. *Journal of Biomedical Informatics*, 43(5), 6-8.
- Işık, E. (2008). *Ölüme Karşı Tutum Ölçeği' nin Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirliği*, (yüksek lisans tezi), Ege Üniversitesi. İzmir.
- Işıl, Ö., Karaca, S. (2009). Ölüm Yaklaşırken Yaşananlar ve Söylenebilecekler: Bir Gözden Geçirme. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi*, 2(1), 82-87.
- İnce, F. (2015). *Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışan Hemşirelerde Ölüm Kavramı ve Ölüm Kaygısının Araştırılması*, 7, (yüksek lisans tezi), Haliç Üniversitesi. İstanbul.
- İnci, F., Öz, F. (2012). Palyatif bakım ve ölüm kaygısı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4, 178-87.
- Kabalak, A. A., Öztürk, H., Çağıl, H. (2013).Yaşam Sonu Bakım Organizasyonu. *Palyatif Bakım. Yoğun Bakım Dergisi*, 11(2), 56-70.
- Kahraman, B. B., Bostanoğlu, H. (2012). İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hemşirelerin Hasta İletişiminde Yaşadıkları Güçlüklerin Saptanması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15, 4.

- Kantarcıoğlu, A. Ç. (2018). Zor Ama Zorunlu Bir Konu: Hekimlerin Kötü Haber Vermesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 44(3), 217-219.
- Karahisar, F. (2006). *Ölümcül Hasta, Hemşire Ve Hekimlerin Ölüm ve Ötenaziye İlişkin Görüşlerinin İncelenmesi*, (yüksek lisans tezi), Atatürk Üniversitesi. Erzurum.
- Karen, S., Cecile, O., Elizabeth, S. (2005). Nursing Experience and Care of Dying Patients. *Oncology Nursing Forum*, 32(1), 97-103.
- Kavas, M. V., Öztuna, D., Çelebi, N. N., Selvi, H., Sayar, D., Akaslan, A. (2012). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Ölüm ve Ölümcül Hastadan Kaçınıcı Tutum Düzeyleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 65(1).
- Koç, Z., Sağlam, Z. (2008). Hemşirelik öğrencilerinin yaşam sonu bakım ve ölüm durumuna ilişkin duygu ve görüşlerinin belirlenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 12(1), 13-21.
- Koku, F., Ateş, M. (2016). Terminal Dönem Hasta Bakımının Niteliğini Geliştirmede Hemşirelerin Ölümüne İlişkin Deneyim ve Tutumları. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 3, 99-104.
- Köse, G., Durmaz, O., Özet, F. G. (2011). *Yoğun bakım ünitelerinde ve yatan hasta katlarında çalışan hemşirelerin ölümüne karşı düşünce ve tutumlarının karşılaştırılması*. http://www.acibademhemşirelik.com/bilimsel_calisma/11_Yogunbakimolum.pdf Erişim tarihi: 19.11.2021.
- Menekli, T., Fadıloğlu, Ç. (2014). Hemşirelerin ölüm algısının ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(4), 222-229.
- Mermer, R. (2020). *Hemşirelerin Palyatif Bakımla İlgili Bilgi Düzeyleri ve Ölümüne Karşı Tutumları*, (yüksek lisans tezi), Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi. Nevşehir.
- Mersin, S., Göger, S. (2017). Expectations and preferences in case of diagnosing a fatal disease: A qualitative study. *Gülhane Med J*, 59, 73-78.
- Okuroğlu, G. K., Bahçecik, N., Alpar, Ş. E. (2014). Felsefe ve Hemşirelik Etiği. *Kilikya Felsefe Dergisi*, 1, 53-60.
- Olgun, Ş., Yavuz Van Giersbergen, M. (2018). Kanıtı Dayalı Uygulamalar: Yaşam Sonu Dönemde Yetişkin Bireyin Hemşirelik Bakımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 34 (3), 179-191.
- Önsöz, S. B. (2013). *Yoğun Bakım Hemşirelerinin Ölümüne Karşı Tutumları İle Ruhsal Durumları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*, (yüksek lisans tezi), Ege Üniversitesi. İzmir.
- Özcan, A. (1996). *Hemşire Hasta İlişkisi ve İletişim*, İzmir: Saray Tıp Kitapevleri.

- Özçelik, H., Fadiloğlu, Ç., Karabulut, B., Uyar, M., Elbi, H., Eyigör, S., Sertöz, Ö. Ö., Eyigör, C., Bıçaklı, D. H., Çalışkan, Z., Özaydemir, G., Güzel, Y., Yıldırım, Y. K. (2014). Kanser hastasının palyatif bakımında vaka yönetimine dayalı multidisipliner bakım protokolü. *Ağrı*, 26(2), 47-56.
- Özdemir, Z., Çelik, S. Ş. (2011). Terminal dönemde olan hastanın bakımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 3(2), 81-88.
- Özen, D. (2008). *Huzurevinde Yaşayan Yaşlılarda Ölüm Kaygısının Günlük Yaşam İşlevlerine Etkisi*. (yüksek lisans tezi), Haliç Üniversitesi. İstanbul.
- Özveren, H., Kırca, K., Gülnar, E., Güneş, N. (2018). Palyatif Bakım Dersinin Öğrencilerin Palyatif Bakıma İlişkin Bilgisine Etkisi. *G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN*, 4(2), 100-107.
- Özyalçın, D. (2019). *Kanser Hastaları, Yakınları ve Hemşirelerin Ölüme ve İyi Ölüme İlişkin Görüşleri*. (yüksek lisans tezi), Başkent Üniversitesi. Ankara.
- Sağlık Bakanlığı Eğitim Standartları. (2015). <https://khgmsaglikbakimdb.saglik.gov.tr/Eklenti/4097/0/yogun-bakim-hemsireligi-sep-standartlari-revizyon-pdf.pdf> (Erişim Tarihi: 02.12.2021)
- Sönmez Benli, S., Yıldırım, A. (2017). Hemşirelerde Yaşam Doyumu ve Ölüme Karşı Tutum Arasındaki İlişki. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 167-179.
- Sucaklı, M. H. (2013). Ölmekte Olan Hasta Ve Yaşam Sonu Bakım. *Turkish Journal of Family Medicine And Primary Care*, 7(3), 52-57.
- Şahin, M. (2016). *Hemşirelerde Ölüm Kaygısı, Ölmekte Olan Hastaya Bakım Vermeye İlişkin Tutumlar ve Etkileyen Faktörler*, (yüksek lisans tezi), Adnan Menderes Üniversitesi. Aydın.
- Tortumluoğlu, G. (2004). Transkültürel Hemşirelik Ve Kültürel Bakım Modeli Örnekleri. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 8(2), 47-56.
- Ünsal, S. (2008). *Yoğun Bakım Hemşirelerinin Ölüm Hakkındaki Düşünceleri Ve Yaşadıkları Anksiyetenin Karşılaştırılması*, 10-11, (yüksek lisans tezi), Haliç Üniversitesi. İstanbul.
- Wong, P. T., Reker, G. T., Gesser, G. (1994). Death Attitude Profile-Revised: A Multidimensional Measure of Attitudes Toward Death. *Death anxiety handbook: Research, instrumentation, and application*, 121, 121-148.
- Yalçınkaya, S. Ö. (2016). "Yoğun Bakım Hemşirelerinin Yaşam Sonu Bakıma Yönelik Tutum Ve Davranışları Ölçeği"nin Türk Kültürüne Uyarlanması: Geçerlik Ve Güvenirlilik Çalışması, 44, (yüksek lisans tezi), Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi. Bolu.
- Yamaç, D., Ceyhun, B. (1999). Kanser hastasına doğru bilgi verme. *Hekimler Birliği Vakfı Tıbbi Etik Dergisi*, 7(1), 34-44.
- Yeloğlu, Ç. H., Güveli, H., Hocaoğlu, Ç. (2014). *Son Dönem Hastalarında Psikiyatrik Yaklaşım*. Literatür Sempozyum, 1(2), 43-50.

- Yılmaz, E., Vermişli, S. (2015). Yoğun Bakımda alışan Hemşirelerin Ölüme ve Ölmekte Olan Bireye Bakım Vermeye İlişkin Tutumları. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 41-46.
- Zomorodi, M., Lynn, M. (2011). Instrument Development Measuring Critical Care Nurses' Attitudies and Behaviours with End-of-Life-Care. *Nurs Res*, 59(4), 234-240.



TROMBOSİT KONSANTRASYONLARININ ÇENE CERRAHİSİNDE KULLANIMI

Alperen KALYONCU¹

Hasan AKPINAR²

1 Uzm. Dt. Alperen KALYONCU / Ordu Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi ORCID: 0000-0002-6740-7812

2 Dr. Öğr. Üyesi Hasan AKPINAR / Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi ORCID: 0000-0001-5304-3897

1. Trombositler

Trombositler, insan kanında hemostatik, immünojik ve inflamatuvar süreçlerde görev alan hücre elementleridir. İnflamasyon, rejenerasyon ve bağışıklık fonksiyonu ile ilgili çok sayıda granül içermektedirler. (Andia & Abate, 2013) Trombositler ayrıca hastalık patolojisi ile ilişkili kronik inflamasyonun temel biyolojik sürecine katılmaktadırlar.

Trombositler megakaryositler tarafından üretilirler. Bu üretim süreci temel olarak kemik iliğinde meydana gelir. İnsanlarda trombosit sayısını tam kanın litresi başına $150-400 \times 10^9$ trombosit düzeyinde tutmak için, kemik iliği megakaryositlerinden günde yaklaşık 100 milyar yeni trombosit üretilmelidir. (Thon & Italiano, 2012)

Doku hasarının meydana gelmesini takiben bölgeye gelen trombositler fibrin pıhtısı oluştururlar. İnflamatuvar hücreler için geçici bir iskelet görevi görerek erken dönem onarım sürecini yönlendiren sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salınımı yaparlar. Ayrıca proliferatif faza büyüme ve anjiyogenik faktör salınımı ile katkıda bulunurlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörünün salınımıyla başlatılan anjiyogeneze ek olarak stromal hücrelerden üretilen faktör salgılanmasıyla kemik iliğinden üretilen endotel progenitorlerin toplanmasını uyarırlar.

2. Trombosit Konsantrasyonlarının Tarihi

Otolog trombosit ürünleri, hastanın kendisinden alınan kanın özel yöntemler kullanıldıktan sonra istenilen duruma getirilerek tekrar hastada kullanıldığı plazma sıvıdır.

Başlangıçta şiddetli kanamalarda hemostaz sağlanması için kullanım alanı bulan trombosit konsantrasyonları zamanla fibrin matrisin adeziv özellikleri ve yüksek miktarda büyüme faktörü içermesi nedeniyle doku rejenerasyonlarında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak 70'li yıllarda Matras tarafından fibrin yapıştırıcısı tariflenmiştir. (H Matras, 1970) Plazmadaki farklı fibrinojen konsantrasyonları, üretim maliyeti gibi nedenlerle kullanım alanları sınırlanmıştır. (Dohan Ehrenfest, Rasmusson, & Albrektsson, 2009; Vinaya Kumar & Shubhashini, 2013) their applications have been confusing because each method leads to a different product with different biology and potential uses. Here, we present classification of the different platelet concentrates into four categories, depending on their leucocyte and fibrin content: pure platelet-rich plasma (P-PRP

1954 yılında Kingsley, ‘trombositten türetilmiş yara iyileşme faktörleri’ ile ilk trombositten zengin plazma tanımlamasını yapmıştır. (O’Sullivan & Ní Ríordáin, 2022)

Uzun yıllar kullanılan trombositten zengin plazmanın, hazırlama protokolünde standardizasyonun olmaması, pıhtılaşma ve fibrin pıhtısı oluşumunu önleyerek doğal iyileşme sürecine müdahale eden antikoagülan ilavesi ve kullanılan sığır trombinine karşı gelişen antikor yanıtın koagülopatiler ve kanama bozukluklarına neden olabileceği gibi dezavantajları bulunmaktadır. (Pavlovic, Ciric, Jovanovic, Trandafilovic, & Stojanovic, 2021)

İkinci nesil trombosit konsantrasyonu olarak tanımlanan trombositten zengin fibrin, ilk kez Choukroun ve ark. tarafından 2001 yılında Fransa’da kullanılmıştır. (Choukroun, Adda, Schoeffler, & Vercelle, 2001) Otolog trombosit ve lökosit bakımından zengin içeriği, antikoagülan ilave edilmemesi nedeniyle doğal koagülasyonu bozmaması gibi avantajları vardır.

Sacco 2005 yılında trombositten zengin fibrinin geliştirilmiş bir formu olarak güçlendirilmiş fibrin matrisi ve artırılmış büyüme faktörleri ve sitokinler içeren konsantre büyüme faktörünü ortaya çıkarmıştır. (Upadhyaya, Arora, & Goyal, 2017)

3. Trombosit Konsantrasyonları

Fibrinin yapışkanlık özelliğinin iyi bilinmesi nedeniyle fibrin yapıştırıcısı/adezivli adı verilen biyomateryal ortaya çıkmıştır. (Helene Matras, 1982)

Fibrin yapıştırıcılardaki ana proteinler fibrinojen ve trombindir. Bu iki proteinin karıştırılması ile üç boyutlu bir ağ elde edilir. Genellikle büyüme faktörü ve sitokin içermezler. (Mihaylova et al., 2017) Farklı cerrahi prosedürlerde hemostaz, yara iyileşmesi ve doku adezyonuna yardımcı olarak kullanılmaktadırlar. (Choudhury, Dutta, Gupta, & Pal, 2022)

Fibrin yapıştırıcılar, kan bağıışı veya maliyetli otolog kan işleme süreci gerektirmekte ya da homolog kan ürünlerinin viral bulaşma riskini taşımaktadır. (Prakash & Thakur, 2011)

Fibrin adezivler, trombosit konsantrasyon ürünleri olmamakla birlikte öncül bir kan kaynaklı biyomateryal olmaları nedeniyle önemlidirler.

3.1. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma, otolog kanın başlangıç konsantrasyonunun üzerinde trombosit yoğunluğu içeren likit fraksiyonudur. Trombositten zengin plazma, sağlıklı bir kişide ortalama olarak bulunan (200.000/ml) trombosit miktarının yaklaşık beş katı trombosit içermektedir. (Martínez-Martínez, Ruiz-Santiago, & García-Espinosa, 2018)

Etki mekanizması, doku iyileşmesinde hasar bölgesine ilk ulaşan trombositlerin yüksek konsantrasyonda olmasının sağlanması ve büyüme faktörü salınımındaki kritik rolleriyle açıklanmaktadır. Trombosit granülleri içerisindeki sitokin ve büyüme faktörleri trombositten zengin plazmanın pozitif etkisini sağlamaktadır. Bu sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü başta olmak üzere sayılabilir.

Genellikle trombositten zengin plazmadaki kan pıhtısının %95'i trombosit, %4'ü eritrositler ve %1'i beyaz kan hücrelerinden oluşur. (Caymaz & Uyanık, 2022)

Santrifüj sistemi iki aşamalıdır. (Tablo 1) İlk işlem sonunda trombositten fakir plazma ve kırmızı kan hücreleri, trombositler ve beyaz kan hücrelerini içeren buffy-coat tabakası oluşmaktadır. İkinci santrifüj işlemi buffy-coat tabakasını trombositten zengin plazma ve rezidüel kırmızı kan hücrelerine ayırmak için uygulanır.

Trombositten zengin plazma, trombositlerin stabilizasyonu ve pıhtı oluşumunu engellemek için antikoagülan ilave edilen kandan yapılmaktadır. (Mijiritsky et al., 2021) Trombin, kalsiyum klorür ve kolajen aktivasyon için tercih edilebilir fakat ksenofaktörlerin insan pıhtılaşma faktörlerine karşı antikor oluşturmasını engellemek için trombositten zengin plazma aktivatörü olarak otolog insan trombini kullanımı avantajlıdır. (Mihaylova et al., 2017)

Otolog trombositten zengin plazma üretimi çapraz bulaşma ve immünojenik reaksiyonlarla ilgili riskler taşımamaktadır.

Çeşitli hazırlık yöntemleri kullanılarak ayrıca lökositten ve trombositten zengin plazma, lökositten fakir trombositten zengin plazma ve trombositten zengin büyüme faktörü elde edilir.

3.1.1. Lökositten ve Trombositten Zengin Plazma

Herhangi bir ayırıcı kullanılmadan elde edilen trombositten zengin plazma lökositten zengindir. İçeriğindeki yoğun lökosit varlığı antimikrobiyal rolleri ve büyüme faktörü salınımını artırdığından avantaj oluşturmaktadır. Buna karşılık hasar bölgesine yoğun lökosit göçü iyileşmeye sınırlayarak proinflatuar mediyatörlerin salınımına neden olabilir. (Wasterlain, Braun, & Dragoo, 2012)

Lökositten zengin içeriği akut ve kronik yaralarda bakterisidal aktivitelerinin yüksek olmasını sağlamaktadır. Lökosit ve trombositten zengin plazma hücresel kemotaksis, proliferasyon ve farklılaşma, anjiyogenez ve hücre dışı matris üretiminin artışı yanında enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarının uyarımından sorumludur. (Yuan, Zhang, & Zeng, 2008)

3.1.2. Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma

Hücre ayırıcı sistemler kullanılarak otolog kandaki lökositlerin elemine edilmesi amaçlanır. Proinflamatuvar katabolik sitokinleri ortadan kaldırması ve anabolik sitokinleri aktive etmesi amacıyla kullanılmaktadır. (Su et al., 2023)

3.1.3. Trombositten Fakir Plazma

Trombositten zengin plazma yan ürünü olarak trombosit içermeyen bir plazma yapısındadır. Büyüme faktörleri ve sitokinlerden yoksun olması diğer trombosit ürünlerinin terapötik etkilerini göstermemesine neden olur. İçeriği fibrinojen, fibronektin ve trombinden oluşur. Temel etkisi hemostaz ve pıhtılaşmaya katılmak, hücre bağlanma vektörü olarak görev yapmak ve ayrıca fibroblastların ve epitelyal hücrelerin mitozunu teşvik etmektir. (Pietrzak, An, Kang, Demos, & Ehrens, 2007)

3.1.4. Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma

Santrifüj sonucu büyüme faktörleri açısından zengin bir formülasyon elde edilmesi amacıyla trombin yerine kalsiyum klorür kullanılarak oluşturulmuştur. (Anitua, Sánchez, Orive, & Andía, 2007) Diğer trombosit zengin plazmaların aksine proinflamatuvar lökositler içermez ve antimikrobiyal etkisi yüksektir. (Navarro et al., 2015)

Büyüme faktörlerinin uzun süreli ve yüksek miktarlarda salınımı amaçlanmaktadır. (Duman, Kaya, & Üçpunar, 2022)

Doku rejenerasyonu, hücre göçü ve farklılaşması, neovaskülarizasyon gibi biyolojik süreçlerin aktivasyonunu sağlarlar. (Barrientos, Stojadinovic, Golinko, Brem, & Tomic-Canic, 2008)

Tablo 1. Trombositten zengin plazma eldesi için literatürdeki bazı prosedürler.
(rpm: dakika başına devir, g: yerçekimi kuvveti)

Çalışmalar	Santrifüj hızı/süresi
(Perez et al., 2014)	100 g 10 dakika 400 g 10 dakika
(Kececi, Ozsu, & Bilgir, 2014)	250 g 10 dakika 750 g 10 dakika
(Amable et al., 2013)	300 g 10 dakika 700 g 10 dakika
(Jo, Roh, Kim, Shin, & Yoon, 2013)	900 g 5 dakika 1500 g 15 dakika

(Bausset et al., 2012)	250 g 15 dakika 250 g 15 dakika
(Mazzocca et al., 2012)	1500 rpm 5 dakika 6300 rpm 20 dakika
(Anitua et al., 2008)	460 g 8 dakika

3.2. Trombositten Zengin Fibrin

Trombositten zengin fibrin trombosit, immün sitokinler ve kök hücrelerinin oluşturduğu bir fibrin pıhtısından meydana gelmektedir. İçeriğindeki baskın hücre olan trombositler hemostaz görevi yanında yara iyileşmesini ve neovaskülarizasyonu destekler. (Barbon et al., 2019; Vaswani & Bajaj, 2022)

Trombositten zengin plazmaya göre avantajları arasında hazırlama/uygulama kolaylığı, minimal masraf ve sığır trombini veya antikoagülan gerekmediği için biyokimyasal modifikasyonun olmaması yer alır. (Vinaya Kumar & Shubhashini, 2013)

Antikoagülsüz cam kaplı plastik tüplere alınan kan örneği, ortalama 2700 rpm ve 12 dakika santrifüje edilerek elde edilmektedir. (Choukroun et al., 2001) İşlem sonucunda üç katman meydana gelir. En altta kırmızı kan hücreleri, ortada fibrin pıhtısını barındıran trombositten zengin plazma ve en üstte trombositten fakir plazma bulunur. Elde edilen trombositten fakir plazma katmanının çıkarılmasıyla trombositten zengin fibrine ulaşılır.

Trombositten zengin fibrin otolog kandan elde edildiği için üretilen miktarının düşük olması cerrahideki sistematik kullanımını sınırlamaktadır. (Prakash & Thakur, 2011)

Trombositten zengin fibrinin geliştirilmesinden sonra klinisyenler tarafından birçok modifikasyon uygulanarak ve farklı santrifüj modelleri geliştirilerek çeşitli varyasyonlar elde edilmiştir. (Tablo 2)

3.2.1. Lökosit-Trombositten Zengin Fibrin

Yüksek lökosit içeriği nedeniyle trombositten zengin fibrin günümüzde lökosit-trombositten zengin fibrin olarak adlandırılmaktadır.

3.2.2. Titanyum-Trombositten Zengin Fibrin

Cam tüpler yerine titanyum tüplerin kullanımının trombosit aktivasyonunda daha etkin olacağı düşünülmüş ve geliştirilmiştir. (Tunali, Özdemir, Küçükodacı, Akman, & Firatlı, 2013) Cam tüplerdeki silisyumun uzun ve kısa vadedeki olumsuz etkilerinin elemine edilmesi biyoyumluluğunun daha iyi olmasına yol açmaktadır. (Vaswani & Bajaj, 2022) Standart

trombositten zengin fibrin santrifüj süre ve hızı kullanılır (12 dakika, 2700 rpm).

3.2.3. Enjekte Edilebilir (Injectable)-Trombositten Zengin Fibrin

Trombositten zengin fibrinin jel formu yanında enjekte edilebilir hale getirilebilmesi amaçlanmıştır. Hidrofobik yüzeye sahip antikoagülan kullanılmayan plastik tüpler ile santrifüj uygulanarak elde edilmektedir. Elde edilen tabaka aspire edilerek kullanılabilir.

Hücre migrasyonunda artış, fibronektin ana yapısı sayesinde hücreSEL büyümeyi desteklemesi ve trombositten zengin plazmadan daha yüksek biyolojik özellikler taşıması ek avantajlarındandır. (Gollapudi, Bajaj, & Oza, 2022)platelet concentrates have been applied in a variety of medical and dental procedures. A notable aspect is that platelet-rich fibrin (PRF

Önerilen 700 rpm ve 3 dakika santrifüj uygulamasıdır. (Almeida Barros Mourão, Valiense, Melo, Freitas Mourão, & Maia, 2015)

3.2.4. Albumin-Trombositten Zengin Fibrin

Santrifüj sonrası serum ve trombositten fakir plazmanın ısıtılması, büyüme faktörleri ve trombositten zengin fibrin sıvısının (lökosit ve kırmızı kan hücrelerinin birleşim alanında) ilave edilmesi ile elde edilir. (Manjunatha et al., 2022) Trombositten zengin fibrinin kısa rezorpsiyon süresini elemine etmek amaçlanmıştır. (Kawase et al., 2015)such as bovine thrombin, and it is mainly used as a source of growth factor for tissue regeneration. Furthermore, although a minor application, PRF in a compressed membrane-like form has also been used as a substitute for commercially available barrier membranes in guided-tissue regeneration (GTR 1300 rpm ve 8 dakika santrifüj önerilmektedir.

3.2.5. Horizontal-Trombositten Zengin Fibrin

Trombositten zengin plazmanın standart santrifüjüne kıyasla, yatay santrifüjünün daha iyi hücre katmanı ayrımı sağladığı ve tüplerin uzak yüzeylerinde daha az hücre birikimine neden olduğu görüşü için kullanılmaktadır. Bu sonuçla daha yüksek sayıda hücre eldesi amaçlanmıştır. (Feng et al., 2020)

3.2.6. İleri (Advanced)-Trombositten Zengin Fibrin

Yüksek santrifüj kuvvetleri nedeniyle hücrelerin tüp tabanına çökmesi sonucu meydana gelen hücre kaybını önlemek ve matristeki lökosit sayısını artırmak için azaltılmış merkezkaç kuvveti uygulanması ile elde edilir. (Pavlovic et al., 2021) Bu nedenle lökosit-trombositten zengin fibrine göre hücreden daha zengindir. 1500 rpm/12 dakika (Ghanaati et al., 2014) ya da

1300 rpm/14 dakika (Choukroun & Ghanaati, 2018) santrifüj önerilmektedir.

Santrifüj hızının azaltılması ile yara iyileşmesine yardımcı olan lökosit sayısının artacağı görüşü yeni bir ileri-trombositten zengin fibrin formülasyonu ile sonuçlanmıştır. (İleri-trombositten zengin fibrin +) (Yewale et al., 2021) Bu amaçla santrifüj, 1300 rpm hız ve 8 dakika sürede kullanılır.

Tablo 2. Trombositten zengin fibrin türlerinin önerilen santrifüj metotları.

	Santrifüj hızı	Santrifüj süresi	Tüp tipi
Lökosit-trombositten zengin fibrin	2700 rpm	12 dakika	Cam tüp
Titanyum-trombositten zengin fibrin	2700 rpm	12 dakika	Titanyum tüp
İleri-trombositten zengin fibrin	1300 rpm	14 dakika	Cam tüp
İleri-trombositten zengin fibrin +	1300 rpm	8 dakika	Cam tüp
Enjekte edilebilir-trombositten zengin fibrin	700 rpm	3 dakika	Plastik tüp

4. Konsantrasyon Büyüme Faktörü

Son jenerasyon trombosit konsantrasyonudur. Trombositten zengin fibrin eldesine benzer metot kullanılsa da farklı santrifüj hızlarına sahiptir. Antikoagülansız plastik tüpler kullanılarak 2400-3000 rpm aralığında değişken hız ve sürelerde kontrollü santrifüj uygulanır. (Mehta, Rai, & Shetty, 2020)

Bu değişken santrifüj hızları trombosit zengin fibrine kıyasla daha zengin fibrin matrisine sahip olmasını sağlar. (Rodella et al., 2011)

Konsantrasyon büyüme faktörlerinin hemostaz, biyoyumluluk, hızlı epitelial rejenerasyon ve yüksek antimikrobiyal etki gibi avantajları bulunmaktadır. (Amato et al., 2019)

Trombositten zengin fibrinle kıyaslandığında daha yoğun ve zengin büyüme faktörü barındırdığı gösterilmiştir. (Lee et al., 2020) Ayrıca büyüme faktörlerinin birbirlerine daha yakın bağı olması nedeniyle üç boyutlu fibrin ağı daha kuvvetlidir. Bu durum büyüme faktörlerinin daha yavaş ve uzun süreli salınımını sağlamaktadır. (Mijiritsky et al., 2021)

5. Çene Cerrahisinde Trombosit Konsantrasyonlarının Kullanım Alanları

Trombosit konsantrasyonlarının oral cerrahide kullanım alanları oldukça geniştir. Biyoaktif moleküllerin özellikle de büyüme faktörlerinin önemli bulunmaktadır. Bu moleküller patolojik durumlarda enflamasyon, anjiyogenez, hücre göçü ve metabolizma dahil olmak üzere temel süreçler-

de önemli rollere sahiptir. (Andia & Maffulli, 2013)an inadequate healing response and progressive deterioration of the joint architecture. Autologous blood-derived products, such as platelet-rich plasma (PRP

Diş çekim soketlerinde kullanılan trombosit konsantrasyonlarının işlem sonrasında trismus ve ödemi azalttığı ve yumuşak doku iyileşmesini artırdığı literatürde yer almaktadır. (M. Del Fabbro, Bortolin, & Taschieri, 2011; Massimo Del Fabbro et al., 2017) Trombositten zengin plazma ile soket koruması yapılan çalışmalarda alveolar kemik genişliğinin korunduğu izlenmiştir. (Nisar, Nilesh, Parkar, & Punde, 2020)various authors have proposed different ridge preservation techniques. A collagen plug is a novel material that has shown promising results in preserving the alveolar bone. PRP has also yielded favorable outcomes in wound healing and promoted osteoinduction and osteoconduction Methods. Thirty patients of both sexes with an age range of 30–18 years requiring bilateral extraction of teeth with similar tooth root anatomy in the maxilla or mandible were included in the study. The extraction of teeth was carried out atraumatically. The patients' arches were randomly divided and labeled as the test or control sides. Bone width was measured on both sides. A collagen plug, with PRP, was placed, and the extraction socket was sutured on the test side. The control side was just sutured. A baseline RVG was taken to record the apico-coronal height. The patients were recalled after 10 days for suture removal and evaluation of wound healing. Parameters were re-evaluated at three and six months postoperatively. The data were subjected to t-test and one-way ANOVA. Results. The height of the crestal bone on the grafted side was more when compared to the non-grafted side three and six months after tooth extractions, and the difference was statically significant ($P < 0.001$ Yirmi yaş dişi çekimi sonrası konsantrasyon büyüme faktörlerinin yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı, postoperatif ağrı ve şişliği azalttığı gösterilmiştir. (Elayah et al., 2022)which associated with several postoperative complications. The aim of this clinical trial was to estimate the implication of concentrated growth factor (CGF Ayrıca konsantrasyon büyüme faktörlerinin alveolar osteitizin önlenmesinde faydalı olacağı bildirilmiştir. (Fang et al., 2022)

İmplant uygulamalarında trombosit zengin büyüme faktörlerinin kemik ve yumuşak doku iyileşmesinde etkili olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. (O'Sullivan & Ní Ríordáin, 2022)with initial reports of their regenerative potential published as recently as 1998. Despite their relative infancy, a huge body of evidence exists in support of their capacity to promote osseous and soft tissue regeneration through the physiologic processes of platelet activation and subsequent growth factor release. APCs have transformed many areas of healthcare and are now considered an essential component of the surgical milieu. In this narrative review, we explore the evolution of autologous platelet thera-

pies with a particular emphasis on their contemporary applications in oral surgery, which rather fittingly was the first specialty to report the regenerative potential of APCs.”,”author”:[{“dropping-particle”：“”,”family”：“O’Sullivan”,”given”：“Laura”,”non-dropping-particle”：“”,”parse-names”：false,”suffix”：“”}],{“dropping-particle”：“”,”family”：“Ní Ríordáin”,”given”：“Rícheal”,”non-dropping-particle”：“”,”parse-names”：false,”suffix”：“”}],”container-title”：“Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology”,”id”：“ITEM-1”,”issue”：“2”,”issued”：{“date-parts”：[[“2022”,“2”,“1”]]},”page”：“156-164”,”publisher”：“Mosby”,”title”：“Autologous platelet concentrates in oral surgery: protocols, properties, and clinical applications”,”type”：“article”,”volume”：“133”,”uris”：[“http://www.mendeley.com/documents/?uuid=7ccc-be67-b350-3e96-b437-4de080573fb3”]}],”mendeley”：{“formattedCitation”：“(O’Sullivan & Ní Ríordáin, 2022 Trombosit konsantrelerinin implant stabilitesini önemli ölçüde artırabileceği ve kısa vadede marjinal kemik kaybını azaltabileceği rapor edilmiştir. (Qu, Luo, Hong, & Wan, 2021) Enjekte edilebilir trombositin zengin fibrinin erken dönem implant stabilitesine olumlu etkisi gösterilmiştir. (Güvenç, Durmuşlar, & Ballı, 2022) BEGO Implant System Trombositin zengin fibrin kullanımının, kontrol gruplarına göre implant stabilitesinde artışı ve marjinal kemik rezorpsiyonunda azalmayı sağladığı bildirilmiştir. (Öncü & Erbeyoğlu, 2019)

Trombositin zengin fibrinin alveolar kret korunması ve osseointegrasyonun erken evresinde faydalı olduğu görülmüştür. (Strauss, Stähli, & Gruber, 2018)

Kret split uygulanan yaşlı hastalarda trombositin zengin plazmanın kullanımının iyileşme ve kemik rejenerasyonuna olumlu etkisi yanında tamamen rezorbe olmasının ikinci cerrahi gerektirmemesi nedeniyle avantajı olduğu rapor edilmiştir. (Cortese, Pantaleo, Borri, Caggiano, & Amato, 2016)

Periimplantitis tedavisinde diğer biyomateryallerle kombine kullanımında trombositin zengin plazmanın klinik sonuçlara olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir. (Shetty & Menaka, 2023) Konsantr büyüme faktörlerinin periimplantitis tedavisinde kullanımı sonucu klinik ve radyografik olarak iyileşmeler izlendiği rapor edilmiştir. (Isler, Soysal, Ceyhanlı, Bakırarar, & Unsal, 2018)

Trombositin zengin fibrinden elde edilen membranların, cerrahi sahayı koruduğu, yavaş ve uzun süreli büyüme faktörü salınımı yaptığı, biyolojik adeziv rolü oynayarak greft partiküllerini bir arada tuttuğu ve kemik greftleriyle kombine kullanımında osteoprogenitör hücrelerin grefte migrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. (Kasnak & Fıratlı, 2017)

Sinüs lift operasyonlarında kemik greft materyalleri ile kombine kullanılan trombosit zengin plazma, yalnızca kemik greftinin kullanımına kıyasla rezidüel kemik yüksekliğini artırmada daha başarılı bulunmuştur. (Riaz, Ravindran, Ramkumar, & Nandakumar, 2010) Transalveoler sinüs augmentasyonunda trombosit zengin büyüme faktörlerinin kısa implantlar ile kullanımında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Anitua, Flores, & Alkhraisat, 2016)

Schneiderian membran perforasyonlarında trombosit zengin fibrin kullanımının tamamen otojen olması ve kolay manipülasyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Öncü & Kaymaz, 2017)

Oral kistlerin enükleasyonu sonrası rejenerasyonda yalnızca kemik greftine kıyasla trombosit zengin plazma ile greft kombinasyonunun kullanımı daha başarılı sonuçlar vermiştir. (Nagaveni et al., 2010) Kist operasyonu sonucu oral mukoza iyileşmesinin trombosit zengin jel kullanımında daha hızlı olduğu gösterilmiştir. (Cieslik-Bielecka, Bielecki, Gazdzik, Cieslik, & Szczepanski, 2008) platelet-rich plasma (PRP) Radiküler kist operasyonu sonrası trombosit zengin fibrin ve iliak kemik greftinin uygulanmasının fonksiyonel iyileşme yanı sıra rejenerasyon yönünden faydalı olduğu ve diğer rejenerasyon ürünlerinden daha ekonomik ve kolay ulaşılabilir olduğu vurgulanmıştır. (Vidhale, Jain, Jain, Godhane, & Pawar, 2015)

Total damak yarığı operasyonu sonrası yumuşak doku kapanmasında trombosit zengin plazma kullanımının yalnızca cerrahi uygulamaya kıyasla postoperatif oroantral fistül insidansını azalttığı ve bunun sonucu olarak ek cerrahi işlem gerekliliğinin de azalacağı bildirilmiştir. (El-Anwar, Nofal, Khalifa, & Quriba, 2016) Dudak damak yarığı operasyonunda trombosit zengin fibrin kullanımının postoperatif iyileşmeyi olumlu etkilediği bildirilmiştir. (Soliman, Mahmoud, Elsayed, Hashish, & Mohammed, 2019) Trombosit zengin büyüme faktörlerinin kemik greftleriyle kullanımı, tekrarlayan yarık damak fistüllerinin kapatılmasının incelendiği bir çalışmada %90,9 başarı yakalanmıştır. (González-Sánchez & Jiménez-Barragán, 2011)

Bukkal ilerletme flebi ile trombosit zengin fibrinin oroantral açıklık kapatılmasındaki etkilerine bakıldığında, fibrin uygulanan vakalarda yara kapanmasının arttığı, ağrının ve şişliğin azaldığı bulunmuştur. (Bilginaylar, 2019)

İlaça bağlı çenelerde görülen osteonekroz (MRONJ) vakalarında, yumuşak doku iyileşmesindeki olumlu etkisi nedeniyle trombosit zengin fibrin sıklıkla kullanılmaktadır. Cerrahi debridman yapılan ve trombosit zengin fibrin kullanılan vakalarda kemik ekspozisyonunun oluşmadığı, enfeksiyon bulgusunun olmadığı ve ağrının azaldığı bulunmuştur. (Fernando de Almeida Barros Mourão et al., 2020) Benzer şekilde debridman ve

trombositten zengin büyüme faktörü kullanıldığında açıkta kemik bulunmadan tam mukozal kapanmanın gözlemlendiği bildirmiştir. (Mozzati, Gallezio, Arata, Pol, & Scoletta, 2012)

Konsantre büyüme faktörlerinin periodontal defektlerin kapatılmasında kemik greftleriyle kombine kullanımının avantaj oluşturduğu gösterilmiştir. (Chen et al., 2023) Trombositten zengin fibrinin açık flep debridmanı ile kıyaslandığında kemik içi defektlerdeki klinik sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir. (Miron et al., 2021) Trombositten zengin fibrinin açık flep debridmanı ile kombine kullanımının, yalnızca debridman yapılmasına göre defekt dolumunda daha etkili olduğu bildirilmiştir. (Ajwani et al., 2015)

Serbest dişeti grefti operasyonu sonrası trombositten zengin plazmanın kullanımı ile postoperatif morbiditede azalma ve donör sahada iyileşmenin arttığı izlenmiştir. (Kulkarni, Thomas, Varghese, & Bhat, 2014) platelet-rich fibrin (PRF)

Konsantre büyüme faktörlerinin Schwann hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu artırdığı ve periferik sinir hasarlanmalarında etkili olduğu gösterilmiştir. (Qin, Wang, Sun, et al., 2016; Qin, Wang, Zheng, et al., 2016) Trombositten zengin plazmanın periferik sinir dokusu hasarlarında nörotrofik etki oluşturabileceği gösterilmiştir. (Elgazzar, Mutabagani, Abdelaal, & Sadakah, 2008)

Temporomandibular eklem hastalarının tedavi edildiği çalışmalarda trombositten zengin plazmanın hyalüronik asit ve salin enjeksiyonlarına kıyasla ağrıyı azaltma ve çene hareketlerinin geri kazanımında daha başarılı olduğu gösterilmiştir. (Bousnaki, Bakopoulou, & Koidis, 2018) Aynı şekilde trombositten zengin plazmanın enjeksiyonla ya da artrosentezle kombine kullanımının tek başına kullanımından ve hyalüronik asitle kombine artrosentezden daha etkili olduğu belirtilmiştir. (Zotti, Albanese, Rodella, & Nocini, 2019)

Eroziv oral lezyonlarda tekrarlanan trombositten zengin plazma enjeksiyonlarının doku iyileşmesini hızlandırarak, çiğneme sırasında oluşan ağrı ve rahatsızlığı azalttığı gösterilmiştir. (El-Komy et al., 2015) Gelecekte tedaviye direnç gösteren oral liken planus vakalarında trombositten zengin protein kullanımı klinik belirti ve semptomların hafifletilmesinde etkin bir sonuç vermiştir. (Maddheshiya et al., 2023)

Kaynakça

- Ajwani, H., Shetty, S., Gopalakrishnan, D., Kathariya, R., Kulloli, A., Dolas, R. S., & Pradeep, A. R. (2015). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *Journal of International Oral Health : JIOH*, 7(4), 32–37. Retrieved from /pmc/articles/PMC4409793/
- Almeida Barros Mourão, C. F. De, Valiense, H., Melo, E. R., Freitas Mourão, N. B. M., & Maia, M. D. C. (2015). Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (I-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: Nota técnica. *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 42(6), 421–423. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015006013>
- Amable, P. R., Carias, R. B. V., Teixeira, M. V. T., Da Cruz Pacheco, Í., Corrêa Do Amaral, R. J. F., Granjeiro, J. M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Research and Therapy*, 4(3), 67. <https://doi.org/10.1186/scrt218>
- Amato, B., Farina, M. A., Campisi, S., Ciliberti, M., Di Donna, V., Florio, A., ... Compagna, R. (2019). CGF treatment of leg ulcers: A randomized controlled trial. *Open Medicine (Poland)*, 14(1), 959–967. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0113>
- Andia, I., & Abate, M. (2013, September). Platelet-rich plasma: Underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Medicine*, Vol. 8, pp. 645–658. *Regen Med*. <https://doi.org/10.2217/rme.13.59>
- Andia, I., & Maffulli, N. (2013, December). Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, Vol. 9, pp. 721–730. *Nat Rev Rheumatol*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.141>
- Anitua, E., Aguirre, J. J., Algorta, J., Ayerdi, E., Cabezas, A. I., Orive, G., & Andia, I. (2008). Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 84(2), 415–421. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30886>
- Anitua, E., Flores, J., & Alkhraisat, M. H. (2016). Transcrestal Sinus Lift Using Platelet Concentrates in Association to Short Implant Placement: A Retrospective Study of Augmented Bone Height Remodeling. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(5), 993–1002. <https://doi.org/10.1111/cid.12383>
- Anitua, E., Sánchez, M., Orive, G., & Andía, I. (2007). The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*, 28(31), 4551–4560. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.06.037>
- Barbon, S., Stocco, E., Macchi, V., Contran, M., Grandi, F., Borean, A., ... De Caro, R. (2019, April 1). Platelet-rich fibrin scaffolds for cartilage and tendon regenerative medicine: From bench to bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms20071701>

- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008, September). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, Vol. 16, pp. 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Bausset, O., Giraud, L., Veran, J., Magalon, J., Coudreuse, J. M., Magalon, G., ... Sabatier, F. (2012). Formulation and storage of platelet-rich plasma homemade product. *BioResearch Open Access*, 1(3), 115–123. <https://doi.org/10.1089/biores.2012.0225>
- Bilginaylar, K. (2019). Comparison of the clinical outcomes of buccal advancement flap versus platelet-rich fibrin application for the immediate closure of acute oroantral communications. *Journal of Craniofacial Surgery*, 30(1), E45–E49. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004958>
- Bousnaki, M., Bakopoulou, A., & Koidis, P. (2018, February 1). Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 47, pp. 188–198. *Int J Oral Maxillofac Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.014>
- Caymaz, M. G., & Uyanık, L. O. (2022). TROMBOSİTTEN ZENGİN ÜRÜNLER VE DİŞ HEKİMLİĞİNDEKİ UYGULANMA ALANLARI. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 7(1), 143–164. <https://doi.org/10.25279/sak.541936>
- Chen, L., Cheng, J., Cai, Y., Zhang, J., Yin, X., & Luan, Q. (2023). Efficacy of concentrated growth factor (CGF) in the surgical treatment of oral diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 23(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03357-5>
- Choudhury, S., Dutta, A., Gupta, N., & Pal, D. K. (2022). Interposing layer of fibrin glue: A new horizon in vesico-vaginal fistula repair. *Urologia Journal*, 89(3), 484–487. <https://doi.org/10.1177/03915603211004748>
- Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C., & Vercelle, A. (2001). Une opportunit?? en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie*, 42, 55–62.
- Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018). Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 44(1), 87–95. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0767-9>
- Cieslik-Bielecka, A., Bielecki, T., Gazdzik, T. S., Cieslik, T., & Szczepanski, T. (2008). Improved treatment of mandibular odontogenic cysts with platelet-rich gel. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 105(4), 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.039>
- Cortese, A., Pantaleo, G., Borri, A., Caggiano, M., & Amato, M. (2016). Platelet-rich fibrin (PRF) in implant dentistry in combination with new bone regenerative technique in elderly patients. *International Journal of Surgery Case Reports*, 28, 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.09.022>

- Del Fabbro, M., Bortolin, M., & Taschieri, S. (2011, September 1). Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 40, pp. 891–900. Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.04.009>
- Del Fabbro, Massimo, Bucchi, C., Lolato, A., Corbella, S., Testori, T., & Taschieri, S. (2017, August 1). Healing of Postextraction Sockets Preserved With Autologous Platelet Concentrates. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 75, pp. 1601–1615. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.02.009>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009, March). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, Vol. 27, pp. 158–167. Trends Biotechnol. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
- Duman, S., Kaya, O., & Üçpunar, H. (2022). Trombositten zengin plazma (PRP) ve türevleri (PRF–PRGF). *TOTBİD Dergisi*, 21(5), 515–520. <https://doi.org/10.5578/totbid.dergisi.2022.71>
- El-Anwar, M. W., Nofal, A. A. F., Khalifa, M., & Quriba, A. S. (2016). Use of autologous platelet-rich plasma in complete cleft palate repair. *Laryngoscope*, 126(7), 1524–1528. <https://doi.org/10.1002/lary.25868>
- El-Komy, M. H. M., Hassan, A. S., Raheem, H. M. A., Doss, S. S., El-Kaliouby, M., Saleh, N. A., & Saleh, M. A. (2015). Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: A pilot study. *Wound Repair and Regeneration*, 23(6), 953–955. <https://doi.org/10.1111/wrr.12363>
- Elayah, S. A., Liang, X., Sakran, K. A., Xie, L., Younis, H., Alajami, A. E., ... Na, S. (2022). Effect of concentrated growth factor (CGF) on postoperative sequel of completely impacted lower third molar extraction: a randomized controlled clinical study. *BMC Oral Health*, 22(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02408-7>
- Elgazzar, R. F., Mutabagani, M. A., Abdelaal, S. E., & Sadakah, A. A. (2008). Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(8), 748–755. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.05.010>
- Fang, D., Li, D., Li, C., Yang, W., Xiao, F., & Long, Z. (2022). Efficacy and Safety of Concentrated Growth Factor Fibrin on the Extraction of Mandibular Third Molars: A Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(4), 700–708. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.10.005>
- Feng, M., Wang, Y., Zhang, P., Zhao, Q., Yu, S., Shen, K., ... Zhang, Y. (2020). Antibacterial effects of platelet-rich fibrin produced by horizontal centrifugation. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-00099-w>

- Fernando de Almeida Barros Mourão, C., Calasans-Maia, M. D., Del Fabbro, M., Le Drapper Vieira, F., Coutinho de Mello Machado, R., Capella, R., ... Gomes Alves, G. (2020). The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 121(1), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.02.011>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., ... Choukroun, J. (2014). Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell- Based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aa-id-joi-D-14-00138>
- Gollapudi, M., Bajaj, P., & Oza, R. R. (2022). Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus*, 14(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.28647>
- González-Sánchez, J. G., & Jiménez-Barragán, K. (2011). Cierre de fistulas nasopalatinas recurrentes con plasma rico en factores de crecimiento en pacientes con paladar hendido. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 62(6), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2011.06.006>
- Güvenç, S., Durmuşlar, M., & Ballı, U. (2022). The Effects of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Implant Stability. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 37(6), 1145–1150. <https://doi.org/10.11607/jomi.9629>
- Isler, S. C., Soysal, F., Ceyhanlı, T., Bakırarar, B., & Unsal, B. (2018). Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12-month randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(5), 703–712. <https://doi.org/10.1111/cid.12661>
- Jo, C. H., Roh, Y. H., Kim, J. E., Shin, S., & Yoon, K. S. (2013). Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *Journal of Oral Implantology*, 39(5), 525–532. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-10-00155>
- Kasnak, G., & Fıratlı, H. E. (2017). İmplant Çevresi Yumuşak Doku Miktarının Arttırılmasında Trombositten Zengin Fibrin Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Periodontoloji - Özel Konular*, 3(3), 158–163. Retrieved from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-implant-cevresi-yumusak-doku-miktarinin-arttirilmasinda-trombositten-zengin-fibrin-kullanimi-80669.html>
- Kawase, T., Kamiya, M., Kobayashi, M., Tanaka, T., Okuda, K., Wolff, L. F., & Yoshie, H. (2015). The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 103(4), 825–831. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33262>

- Kececi, Y., Ozsu, S., & Bilgir, O. (2014). A cost-effective method for obtaining standard platelet-rich plasma. *Wounds*, *26*(8), 232–238. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860639/>
- Kulkarni, M. R., Thomas, B. S., Varghese, J. M., & Bhat, G. S. (2014). Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *18*(3), 399–402. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.134591>
- Lee, H. M., Shen, E. C., Shen, J. T., Fu, E., Chiu, H. C., & Hsia, Y. J. (2020). Tensile strength, growth factor content and proliferation activities for two platelet concentrates of platelet-rich fibrin and concentrated growth factor. *Journal of Dental Sciences*, *15*(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.03.011>
- Maddheshiya, N., Srivastava, A., Rastogi, V., Shekhar, A., Sah, N., & Kumar, A. (2023). Platelet-rich plasma protein as a therapeutic regimen for oral lichen planus: An evidence-based systematic review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, *14*(1), 22. https://doi.org/10.4103/njms.njms_504_21
- Manjunatha, V. A., Damera, T. K., Kumar T K, A., Chandini, V. S., Popat, T., & Vala, D. (2022). Novel Albumin Gel-platelet-rich fibrin mixture (Alb-PRF); where do we stand? *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, *8*(4), 239–241. <https://doi.org/10.18231/j.ijcbr.2021.051>
- Martínez-Martínez, A., Ruiz-Santiago, F., & García-Espinosa, J. (2018). Platelet-rich plasma: myth or reality? *Radiologia*, *60*(6), 465–475. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.08.006>
- Matras, H. (1970). [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterreichische Zeitschrift Fur Stomatologie*, *67*(9), 338–359. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4917644/>
- Matras, Helene. (1982). The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *40*(10), 617–622. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(82\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0278-2391(82)90108-2)
- Mazzocca, A. D., McCarthy, M. B. R., Chowaniec, D. M., Cote, M. P., Romeo, A. A., Bradley, J. P., ... Beitzel, K. (2012). Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *Journal of Bone and Joint Surgery*, *94*(4), 308–316. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00430>
- Mehta, M., Rai, P., & Shetty, D. (2020). Concentrated growth factor: A review. *International Journal of Dentistry and Oral Science*, Vol. 7, pp. 799–803. SciDoc Publishers. <https://doi.org/10.19070/2377-8075-20000157>
- Mihaylova, Z., Mitev, V., Stanimirov, P., Isaeva, A., Gateva, N., & Ishkitiev, N. (2017, January 2). Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontologica Scandinavica*, Vol. 75, pp. 1–11. *Acta Odontol Scand*. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1236985>

- Mijiritsky, E., Assaf, H. D., Peleg, O., Shacham, M., Cerroni, L., & Mangani, L. (2021). Use of PRP, PRF and CGF in periodontal regeneration and facial rejuvenation-a narrative review. *Biology*, *10*(4). <https://doi.org/10.3390/biology10040317>
- Miron, R. J., Moraschini, V., Fujioka-Kobayashi, M., Zhang, Y., Kawase, T., Cosgarea, R., ... Sculean, A. (2021, May 1). Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, Vol. 25, pp. 2461–2478. *Clin Oral Investig.* <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03825-8>
- Mozzati, M., Gallesio, G., Arata, V., Pol, R., & Scoletta, M. (2012). Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncology*, *48*(5), 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.12.004>
- Nagaveni, N., Reddy, B. P., Umashankar, K., Pranav, B., Reddy, S., & Radhika, N. (2010). Efficacy of platelet-rich-plasma (PRP) in bone regeneration after cyst enucleation in pediatric patients - A clinical study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *35*(1), 81–87. <https://doi.org/10.17796/jcpd.35.1.q69168v5268234k9>
- Navarro, M. R., Asín, M., Martínez, A. M., Molina, C., Navarro, V., Pino, A., ... Anitua, E. (2015). Plasma rich in growth factors (PRGF) for the treatment of androgenetic alopecia. *European Journal of Plastic Surgery*, *38*(6), 437–442. <https://doi.org/10.1007/s00238-015-1116-z>
- Nisar, N., Nilesh, K., Parkar, M. I., & Punde, P. (2020). Extraction socket preservation using a collagen plug combined with platelet-rich plasma (PRP): A comparative clinico-radiographic study. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, *14*(2), 139–145. <https://doi.org/10.34172/joddd.2020.028>
- O'Sullivan, L., & Ní Riordáin, R. (2022, February 1). Autologous platelet concentrates in oral surgery: protocols, properties, and clinical applications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Vol. 133, pp. 156–164. Mosby. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.05.013>
- Öncü, E., & Erbeyoğlu, A. (2019). Enhancement of Immediate Implant Stability and Recovery Using Platelet-Rich Fibrin. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *39*(2), e58–e63. <https://doi.org/10.11607/prd.2505>
- Öncü, E., & Kaymaz, E. (2017). Assessment of the effectiveness of platelet rich fibrin in the treatment of Schneiderian membrane perforation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *19*(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1111/cid.12528>
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., Trandafilovic, M., & Stojanovic, P. (2021). Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine (Poland)*, *16*(1), 446–454. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0259>

- Perez, A. G. M., Lana, J. F. S. D., Rodrigues, A. A., Luzo, A. C. M., Belangero, W. D., & Santana, M. H. A. (2014). Relevant Aspects of Centrifugation Step in the Preparation of Platelet-Rich Plasma. *ISRN Hematology*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/176060>
- Pietrzak, W. S., An, Y. H., Kang, Q. K., Demos, H. A., & Ehrens, K. H. (2007). Platelet-rich and platelet-poor plasma: Development of an animal model to evaluate hemostatic efficacy. *Journal of Craniofacial Surgery*, 18(3), 559–567. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e318052fe1f>
- Prakash, S., & Thakur, A. (2011, March 1). Platelet Concentrates: Past, Present and Future. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, Vol. 10, pp. 45–49. Springer. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0182-4>
- Qin, J., Wang, L., Sun, Y., Sun, X., Wen, C., Shahmoradi, M., & Zhou, Y. (2016). Concentrated growth factor increases Schwann cell proliferation and neurotrophic factor secretion and promotes functional nerve recovery in vivo. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(2), 493–500. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2438>
- Qin, J., Wang, L., Zheng, L., Zhou, X., Zhang, Y., Yang, T., & Zhou, Y. (2016). Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration partly through the integrin β 1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(5), 1363–1370. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2520>
- Qu, C., Luo, F., Hong, G., & Wan, Q. (2021). Effects of platelet concentrates on implant stability and marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 21(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01929-x>
- Riaz, R., Ravindran, C., Ramkumar, & Nandakumar. (2010). Efficacy of Platelet Rich Plasma in Sinus Lift Augmentation. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 9(3), 225–230. <https://doi.org/10.1007/s12663-010-0033-8>
- Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., ... Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, 74(8), 772–777. <https://doi.org/10.1002/jemt.20968>
- Shetty, N. R., & Menaka, K. B. (2023, March 1). Effect of platelet concentrates on the treatment outcome of peri implantitis: A systematic review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, Vol. 27, pp. 140–145. Wolters Kluwer -- Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_622_21
- Soliman, S. M., Mahmoud, A. Y., Elsayed, A. A., Hashish, M. A., & Mohammed, M. F. S. (2019). Evaluation of Autologous Platelet Rich Fibrin in Cleft Palate Repair. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 77(5), 5752–5758. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2019.63231>

- Strauss, F. J., Stähli, A., & Gruber, R. (2018). The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 29(Suppl Suppl 18), 6–19. <https://doi.org/10.1111/clr.13275>
- Su, F., Tong, M. W., Lansdown, D. A., Luke, A., Ma, C. B., Feeley, B. T., ... Zhang, A. L. (2023). Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Injections Improve Cartilage T1ρ and T2 and Patient-Reported Outcomes in Mild-to-Moderate Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, 5(3), e817–e825. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2023.04.009>
- Thon, J. N., & Italiano, J. E. (2012). Platelets: Production, morphology and ultrastructure. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 210(210), 3–22. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_1
- Tunali, M., Özdemir, H., Küçükodacı, Z., Akman, S., & Firatli, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): A new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), 438–443. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.003>
- Upadhayaya, V., Arora, A., & Goyal, A. (2017). Bioactive Platelet Aggregates: Prp, Prgf, Prf, Cgf And Sticky Bone. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 16(05), 05–11. <https://doi.org/10.9790/0853-1605060511>
- Vaswani, B., & Bajaj, P. (2022). Titanium-Platelet Rich Fibrin. *JOURNAL OF RESEARCH IN MEDICAL AND DENTAL SCIENCE*, 10(10), 220–223. Retrieved from <https://www.jrmds.in/articles/titaniumplatelet-rich-fibrin-94288.html>
- Vidhale, G., Jain, D., Jain, S., Godhane, A., & Pawar, G. (2015). Management of radicular cyst using platelet-rich fibrin & iliac bone graft - A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(6), ZD34–ZD36. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13368.6136>
- Vinaya Kumar, R., & Shubhashini, N. (2013). Platelet rich fibrin: A new paradigm in periodontal regeneration. *Cell and Tissue Banking*, 14(3), 453–463. <https://doi.org/10.1007/s10561-012-9349-6>
- Wasterlain, A. S., Braun, H. J., & Dragoo, J. L. (2012). Contents and Formulations of Platelet-Rich Plasma. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 22(1), 33–42. <https://doi.org/10.1053/j.oto.2011.11.001>
- Yewale, M., Bhat, S., Kamath, A., Tamrakar, A., Patil, V., & Algal, A. S. (2021). Advanced platelet-rich fibrin plus and osseous bone graft for socket preservation and ridge augmentation – A randomized control clinical trial. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11(2), 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.01.016>
- Yuan, T., Zhang, C., & Zeng, B. (2008). Treatment of chronic femoral osteomyelitis with platelet-rich plasma (PRP): A case report. *Transfusion and Apheresis Science*, 38(2), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2008.01.006>

Zotti, F., Albanese, M., Rodella, L. F., & Nocini, P. F. (2019, January 2). Platelet-rich plasma in treatment of temporomandibular joint dysfunctions: Narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms20020277>



DOĞAL AFETLER VE ÇOCUKLAR

Yunus TUNÇ

Giriş

Her yıl çok sayıda insan doğal afetlerden etkilenmektedir. Çocuklar bu tür olaylardan sonra hayatlarını kaybetme, zihinsel veya fiziksel olarak acı çekme riskiyle karşı karşıyadır. Doğal afetlerin ve bunlardan etkilenen insanların sayısında katlanarak bir artış olmuştur (Midtbust et al., 2018). Gelişmekte olan ülkeler, kaynak eksikliği, yoksulluk, yetersiz altyapı, vasıflı işgücü eksikliği ve afetlere ilişkin farkındalığın ve bilginin düşük olması gibi çeşitli zorluklar nedeniyle afetlere daha yatkındır. Bu afetler, kırsal veya kentsel olsun, herhangi bir sosyoekonomik gruba ait tüm toplulukları etkilemektedir, ancak etkiler daha çok savunmasız olanlar üzerinde, özellikle de kadınlar, çocuklar, sağlık sorunu yaşayan kişiler ve yaşlılar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu hassas gruplar arasında fiziksel, sosyal ve psikolojik hassasiyetler nedeniyle afetlerden en olumsuz etkilenenler çocuklardır. Yetişkinlerin yaşadığı doğrudan felaket tehditlerine ek olarak çocuklar, gelişimin farklı fiziksel, zihinsel, duygusal, bilişsel ve sosyal aşamalarıyla ilişkili belirli zorluklarla da karşılaşabilirler. Çoklu tehlikelerin olduğu bir ortamda en kötü mağdurlar çocuklardır. Afet sırasında kendi başlarının çaresine bakamadıkları veya kaçamadıkları için başlangıçta fiziksel acılar nedeniyle, daha sonra felaketten sonra ailelerinin ayrılması veya evlerinin kaybı nedeniyle psikolojik acı çekmektedir (Niazi et al., 2022).

Doğal afetler birçok farklı tehlike türünden kaynaklanır ve geniş çapta yıkıma, sıklıkla ölüm ve yaralanmaya neden olur. Olayın boyutu ve ciddiyeti çoğu zaman sistemlerin ve hizmetlerin yanıt verme kapasitesini zayıflatır ve bu da önemli miktarda altyapı ve tesis kaybına neden olur. Sonrasında devam eden stres etkenleri ve sosyal bozulma, orijinal olayın travmasına katkıda bulunur ve yıllar sonra zihinsel sağlığı ve refahı azaltabilir (Gibbs et al., 2019). Çocukların psikolojik sıkıntıları, genç yaşları ve afet durumlarıyla daha az deneyime sahip olmaları nedeniyle tetiklenen psikolojik kırılabilirlik ile ilişkilidir. Çocukların psikolojik hassasiyetini etkileyen faktörler arasında yaşam tehdidi, okul/ev hasarı, çevrede yaralanma ve ölüm görmek, açlık ve susuzlukla yaşamak zorunda kalmak gibi diğer yaşam stresi etkenleri yer almaktadır. Erken yaşta yaşanan olumsuz travma, kişi üzerinde ömür boyu ciddi olumsuz etkiler bırakabileceğinden, psikolojik acılar daha uzun sürme eğilimindedir. Sonuç olarak çocuklar travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), anksiyete, duygusal sıkıntı, depresyon ve uyku bozukluklarıyla karşı karşıya kalabilirler (Niazi et al., 2022). Etkilenen çocukların sayısı, hayatta kalma oranını artırmaya ve sonraki etkileri azaltmaya yönelik adımlar geliştirmenin önemli olduğunu göstermektedir. Doğal afetler nedeniyle ciddi etkilere maruz kalma riski taşıyan çok sayıda çocuk göz önüne alındığında, bu grup arasında hayatta kalma ve dayanıklılığı teşvik edecek adımlar atılmalıdır (Midtbust et al., 2018).

1. Doğal Afet Kavramı ve Sınıflandırılması

“Afet” terimi, bir çocuğun ebeveynlerinin ölümüne neden olan bir araba kazasından, başka bir ülkedeki mülteci kampına kaçmayı gerektiren bir savaşa kadar çeşitli olayları kapsayabilir (Olness, 2022). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) afeti, çoğunlukla aniden ve beklenmedik bir şekilde meydana gelen, can kaybına, halkın sağlığına zarar vermeye, topluluk mülkünün tahrip olmasına ve hasara yol açan bir olay olarak tanımlamaktadır. Afet, yaşamın normal düzenini bozarak acıya ve ezici bir çaresizlik ve umutsuzluk duygusuna neden olur (Lynch ve diğerleri, 2010). Afet tanımları farklılık gösterse de çoğu tanım, birçok insanın hayatını tehdit eden büyük ölçekli bozulmaya neden olan koşulların temel fikrini içerir (Masten & Motti Stefanidi, 2020). Afetin birçok tanımı olmasına rağmen üç ortak faktör bulunmaktadır. Birincisi, bir nüfusu veya çevreyi etkileyen bir olay veya olgudur. İkincisi, hassas bir durum veya özellik, olayın daha ciddi bir etki yaratmasına olanak tanır. Üçüncüsü, yerel kaynaklar olgu veya olayın yarattığı sorunlarla baş etmede yetersizdir. Bu faktörlerin belirlenmesinin toplulukların hazırlıkları açısından pratik sonuçları vardır ve önleme için bir temel sağlar (Lynch et al., 2010).

Doğal afetler arasında depremler, tsunamiler, volkanik patlamalar, kasırgalar, yangınlar, hortumlar ve aşırı hava koşulları yer alır. Bunlar, deprem veya tsunami gibi hızlı başlayan afetler ve kıtlığa yol açan kuraklık gibi ilerleyici başlangıçlı afetler olarak sınıflandırılabilir (Lynch et al., 2010). Ayrıca kimyasal sızıntılar veya radyasyon felaketleri de ailelerin yer değiştirmesine neden olabilir. Salgın hastalıklar veya pandemiler de afet olarak adlandırılır. Doğal bir afet, uluslararası kuruluşlardan veya diğer ülkelerden yardım alınmasını gerektirecek kadar büyük bir yıkıma neden olması durumunda ortaya çıkar. Her hafta dünyanın herhangi bir yerinde kurbanlarına dışarıdan yardım gerektiren en az bir afet yaşanıyor. 2020 yılında dünya genelinde afetler nedeniyle yerinden edilen çocukların sayısının 40 milyon olduğu tahmin ediliyor (Olness, 2022). Çocuk gelişiminde afetlerle ilgili bazı araştırmalar, yalnızca doğal afetlere (kasırga, deprem) veya teknolojik felaketler gibi bu kategorilerin karışımlarına odaklanmaktadır. Bazı incelemeler, bu felaketlerin yanı sıra ani başlangıç ve büyük ölçekli hasar özelliklerini paylaşan ancak savaşı hariç tutan terör saldırılarını da içermektedir. Diğer incelemeler arasında pandemik hastalıklar, savaş, terör ve doğal afetler dahil olmak üzere büyük popülasyonları etkileyen, hayatı tehdit eden potansiyel zararlara sahip çeşitli olumsuzluklar yer alıyor (Masten & Motti Stefanidi, 2020).

2. Doğal Afetlerin Çocuklar Üzerindeki Etkileri

Doğal bir afet yaşamak, zihinsel sağlık sorunlarına yol açabilecek akut bir travmadır (Powell & Thompson, 2016). Doğal afetlere maruz kalma, çocuklar ve ergenler üzerinde kısa ve uzun vadede ciddi olumsuz etkilere yol açabilmektedir (Raccanello et al., 2023). Çocukların afetlere tepkileri, maruz

kalma düzeylerine, yaşlarına, entelektüel kapasitelerine, cinsiyetlerine, aile ve bireysel destek sistemlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Çocuklar, evlerinden ve toplumdan ayrılma, aile üyelerini kaybetme ve normal rutinlerin bozulması gibi sorunlarla karşılaşabilecekleri için afeti takip eden yılda bir dizi duygusal ve uyum sorunları açısından daha büyük risk altındadırlar (Powell & Thompson, 2016). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocukların ve ergenlerin afetlerin zararlı etkilerine karşı savunmasızlığı, uyarlanabilir başa çıkma stratejileri ve kaygı gibi duyguları kontrol etme becerileri konusunda daha az donanımlı olmalarından kaynaklanmaktadır (Raccanello et al., 2023).

Doğal afetlerden sonra çocukların tipik semptomları arasında korku, depresyon, kendini suçlama, suçluluk, okula ve diğer aktivitelere ilgi kaybı, gerici davranışlar, uyku ve iştah bozuklukları, gece terörü, saldırganlık, konsantrasyon bozukluğu ve ayrılık kaygısı yer almaktadır (Speier, 2000). Bununla birlikte, semptomlar çocuğun gelişim düzeyine, kişisel deneyimlerine, duygusal veya fiziksel sağlığına ve ebeveynlerin olaya verdiği tepkilere bağlı olarak minimumdan şiddetliye kadar değişir. 5 yaş ve altındaki çocuklar için tipik semptomlar arasında ayrılık kaygısı, aşırı sarılma, ağlama, sızlanma, çığlık atma ve parmak emme ve karanlık korkusu gibi gerileyici davranışlar yer alır. 6 ile 11 yaş arası çocuklarda tipik semptomlar; aşırı içe kapanma, artan kavga ve saldırganlık, hiperaktivite ve dikkatsizlik, mantıksız korkular, sinirlilik, uyku bozukluğu, okulu reddetme, karın ağrısı şikayetleri ve duygusal uyuşma şeklindedir. 12 ile 17 yaş arası ergenler için tipik semptomlar arasında geçmişe dönüşler, kabuslar, duygusal uyuşma, travmayı hatırlatan şeylerden kaçınma, madde bağımlılığı ve depresyon yer alır. Ayrıca evde veya okulda baş ağrıları, karın ağrıları, risk alma davranışları, konsantrasyon eksikliği, sorumlu davranışlarda azalma, ilgisizlik ve isyan da yaşayabilirler (Baggerly & Exum, 2007).

Afetlerde uyumsuzluk, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), depresyon, anksiyete ve korku ve psiko-sosyal sıkıntı gibi psikopatoloji oranlarının artmasıyla birlikte ruh sağlığı açısından travmatik sonuçları içerir (Raccanello et al., 2023). Çocuklar artan kaygı, öfke, depresyon ve çeşitli zayıf akran, öğretmen ve aile etkileşimlerinden dolayı dikkatsizlik veya hiperaktivite gibi davranış bozuklukları yaşayabilirler. Afet sonrası en sık ölçülen ruh sağlığı bozukluklarından biri olan travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB), felaketi takip eden haftalarda ve ilk yıl boyunca %18 gibi yüksek bir oranda rapor edildiği rapor edilmiştir (Powell & Thompson, 2016).

Gençlik afet çalışmaları üzerine yapılan bir incelemede, majör depresyonun, travma sonrası stresten sonra en sık rapor edilen ikinci sonuç olduğunu ve çocukların %1,0 ila %60'ının TSSB ve depresyon için psikiyatrik görüşmeye dayalı olarak DSM-IV kriterlerini karşıladığını tespit etmiştir (Wang et al., 2013). Depresyon, travma sonrası stres belirtilerinden önce ortaya çıkabileceği gibi (Lai et al., 2013) ya da kayıp ve yas, çözümlenmemiş travma ve travma sonrası stres ve/veya ikincil olumsuzluklara ikincil olarak da ortaya çıkabilir

(La Greca & Silverman, 2011). Benzer şekilde felaketslere maruz kalma, spesifik fobiler, panik bozukluğu ve ayrılık anksiyetesi bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarının gelişmesine yol açabilmektedir (Pfefferbaum et al., 2019).

Çocuklar, doğal bir afetin etkilerine hazırlık ve tepki verme kapasiteleri açısından özellikle savunmasız bir nüfus olarak tanımlanmaktadır (Codreanu et al., 2014; Wang et al., 2013). Bir çocuğun emniyet ve emniyet algısı büyük ölçüde ebeveynlerinin/bakıcılarının uyumsal işlevlerinden etkilenir. Doğal afetler, çocuğun içinde bulunduğu tüm aile sisteminin işleyişini etkileme kapasitesine sahip olması bakımından benzersizdir. Bir felaketin ardından bakım verenlerin duygusal refahı, onların ulaşılabilirliğini ve duygusal duyarlılığını etkileyebilir, çocuğun olayı değerlendirmesini ve yorumlamasını etkileyebilir ve çocuğun travmaya nasıl tepki vereceğini, uyum sağlayacağını ve travmayla nasıl başa çıkacağını etkileyebilir (Dorsey et al., 2017). Aile rutininin bozulması ve ebeveynlerin/bakıcıların zihinsel/fiziksel sağlıklarındaki istikrarsızlık, genellikle felaketlerin ardından belirgindir ve çocukların ruh sağlığı üzerinde zararlı ve kalıcı etkiler yaratabilir (Codreanu et al., 2014). Araştırmalar ayrıca çocukların çevrelerindeki dünya hakkında daha sınırlı bir anlayışa sahip olduklarını, daha az baş etme becerisine sahip olduklarını ve toplumun diğer üyeleriyle karşılaştırıldığında genellikle afet sonrası topluluk iyileştirme faaliyetlerine katılma fırsatlarının daha az olduğunu bulmuştur (Freeman et al., 2015). Toplumun iyileştirme faaliyetlerine katılımın, felaketin duygusal olarak işlenmesine yardımcı olarak ve kontrol duygularını teşvik ederek başa çıkmayı kolaylaştırdığı göz önüne alındığında bu önemlidir. Aile üyelerinden ayrılma, yetersiz yiyecek ve su kaynakları, yetersiz hijyen, evlerin yıkılması/yerinden edilme, mali zorluklar, sosyal desteğin azalması, aile işlevsizliği, artan toplumsal ve kişilerarası çatışma seviyeleri ve eğitimin kesintiye uğraması gibi ikincil afet stres etkenlerinin tümü doğal afet mağduru çocukların yaşadığı psikolojik yüke daha da katkıda bulunur (Roux & Cobham, 2022).

3. Çocukların Doğal Afetle Baş Etme Stratejileri ve Sosyal Destek Uygulamaları

Afet sonrası müdahale araştırmaları genel olarak TSSB semptomlarının azaltılmasına odaklanmış olsa da son zamanlarda koruyucu mekanizmaları ve başa çıkma stratejileri geliştirmeye yönelik daha geniş tabanlı müdahalelere odaklanılmıştır (Powell & Thompson, 2016). Başa çıkma, bireylerin stresli olarak değerlendirilen durumların iç ve dış taleplerini yönetmek için kullandıkları düşünce ve davranışlar şeklinde tanımlanmaktadır. Ayrıca başa çıkma, kişi-çevre ilişkisine bağlı olan ve çevrede mevcut olan taleplere ve kaynaklara, kişilik faktörlerine ve bireyin mevcut kaynaklarının değerlendirilmesine duyarlı olan karmaşık, çok boyutlu bir süreçtir (Cadamuro et al., 2016). Afetlerin ardından çocuklar kendilerini daha iyi hissetmek için çok çeşitli başa çıkma stratejileri kullanabilirler. Literatürde başa çıkma stratejilerinin farklı sınıflandırmaları önerilmiştir. Bunlar arasında, Lazarus ve

Folkman'ın (1984) çalışmasında problem ve duygu odaklı stratejiler arasında ayırım yapılmıştır. Birincisi olumsuz duygulara neden olan sorunlu olaya çözüm bulmaya, ikincisi ise bunun yarattığı sıkıntıyı hafifletmeye yöneliktir. Schaefer ve Moos (1992) aktif ve kaçınmacı başa çıkmayı farklılaştırmaya çalışmıştır. Burada bir yandan bilişsel yeniden yapılandırma, detaylandırma ve destek arama süreçleriyle soruna yaklaşma eylemlerine, bir yandan da sorundan kaçma, çaresiz hissetme ve çözüm bulmaya çalışma yollarına odaklanılmıştır. Zimmer Gembeck ve Skinner (2011), yaş değişikliklerini hesaba katarak başa çıkma stratejilerinin geniş bir sınıflandırmasını üretmeye çalışırken, stratejileri farklı uyumsal işlevlere karşılık gelen, yeterlilik, ilişkililik ve özerkliğe odaklanan üç kategoriye ayırdıkları gelişimsel bir sınıflandırma önermişlerdir (Raccanello et al., 2023).

Bir afet sonrasında çocuklara yönelik özel başa çıkma stratejilerinin savunulması, çocuğun kişisel özellikleri, önceden var olan işleyişi ve gelişim düzeyi gibi bir dizi faktör arasındaki etkileşim nedeniyle zorlayıcı olabilir (Pfefferbaum et al., 2014). Stres yönetimi üzerine yapılan araştırmalar, bir sorunla doğrudan yüzleşmenin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu ve durumdan kaçınmanın veya yalnızca duygusal tepki vermenin daha sorunlu olabileceğini, ancak sonuçların stres yaratan faktörlerin doğasına bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir. Problem odaklı başa çıkma, stres etkenlerinin çocuk tarafından kontrol edilebildiği durumlarda en faydalı olabilir. Kaçınmacı veya duygu odaklı başa çıkma, stres etkenlerinin ortadan kaldırılamadığı durumlarda daha verimli olabilir (Compas et al., 2011). Çocuğun bakıcılarının etkisinin de dikkate alınması önemlidir. Ebeveynler ve diğer ilgili yetişkinler, bir felaketten sonra o kadar bunalıma girebilirler ki, çocuklarının yaşadığı sıkıntıyı görmezden gelebilirler. Yetişkinler genellikle çocuklarını korumak veya onlara sahte güvence sağlamak için kendi sıkıntılarını gizlerler, kasıtlı veya kasıtsız olarak çocukların üzülmemesi gerektiğini ima edebilirler. Gerçekte, eğer çocuklar endişeli hissediyorlarsa, o zaman endişelidirler. Onlara endişelenmemeleri gerektiğini söylemek genellikle etkisizdir ve çocukların duygularına sahip çıkma ve onlarla başa çıkma stratejilerini öğrenme potansiyelini baltalar (Schonfeld & Demaria, 2015).

Ebeveynler, çocukların bir felaketi anlamalarına ve onunla başa çıkmalarına yardımcı olmada önemli bir rol oynamaktadır. İyi bilinen araştırmalar, bir felaketten sonra ebeveynlerin ruh sağlığının, çocuklarındaki psikolojik belirtilerle doğrudan ilişkili olabileceğini bulmuştur (Chemtob et al., 2010; Proctor et al., 2007; Scheeringa & Zeanah, 2008). Ebeveynler ve öğretmenler, çocukların kendi başa çıkma tarzlarına uygun olumlu bilişsel, duygusal, fizyolojik, davranışsal ve ruhsal başa çıkma stratejilerini belirlemelerine veya öğrenmelerine yardımcı olmalıdır (Baggerly & Exum, 2007). Çocukların duygularını ve kaygılarını ifade etmeleri konusunda

teşvik edilmeleri önemli olsa da yetişkinlerin çocuklarda çeşitli başa çıkma becerilerini geliştirmeye yardımcı olmaları ve böylece onların sıkıntı ve sıkıntı verici duyguları gidermek için kullanabilecekleri stratejilere sahip olmaları da aynı derecede önemlidir. Ebeveynler kendi sıkıntılarının bir kısmını, bu sıkıntıyla etkili bir şekilde başa çıkmak için kullandıkları kişisel stratejileri (çocuklar için de geçerli olabilir) paylaşmaya vurgu yaparak iletilebilirlerse, çocukların baş etme stratejilerini öğrenmeleri için fırsatlar sağlarlar (Schonfeld & Demaria, 2015).

Afetler çocukların akademik, sosyal ve duygusal gelişimlerine zarar verir. Afetlerin ardından birçok yetişkin, çocukları daha fazla travmadan korumak ister. Bu nedenle çocukların iyiliğinden sorumlu olan yetişkinler çoğunlukla deneyimlerini tekrar gözden geçirmekten veya hikayelerini yeniden anlatmaktan kaçınırlar (Mutch & Gawith, 2014). Çocuklar, kendilerini sorumlu hissetmek için nesnel bir neden olmasa bile, felaketten dolayı suçluluk veya utanç hissedebilirler. Felaketin etkisine yol açan veya katkıda bulunan ne yaptıklarını veya yapamadıklarını sorgulayabilirler; sonucu iyileştirmek için ne yapabileceklerini merak edebilirler. Çocuklara sorumluluklarının olmadığı konusunda güvence vermek genellikle faydalıdır. Çocuklar, kasıtsız yorumlarının veya eylemlerinin bir şekilde katkıda bulunduğu inancılarında ısrar ettiklerinde (örneğin, şiddetli bir fırtına sırasında bir araba kazasında ebeveyni ölmeden hemen önce bir çocuğun ebeveyniyle tartışması) yapılan bu davranışın buna sebep olmadığı konusunda davranışlarının açıklığa kavuşturulması yararlı olabilir. Bir felaketin ardından bu tür suçluluk ve utanç yaygın olsa da ele alınmadığı takdirde, bu acı veren, kendini suçlayan duygular, ciddi sıkıntıya ve uzun vadeli uyum sorunlarına neden olabilir. Kendini suçlama ve hayatta kalanların suçluluğu çocukların zihinlerinde kalabilir ve uzun vadeli zorluklara yol açabilir (Schonfeld & Demaria, 2015).

Afet sonrası çocuklara yönelik müdahalelerin ana hedefi sosyal destek (Reifels et al., 2013). Afetlerden sonra çocuklara yönelik sosyal destek sıklıkla kesintiye uğramaktadır (Gordon Hollingsworth et al., 2015). Aynı zamanda sosyal destek, çocukları ciddi sıkıntı belirtileri yaşamaktan koruyan önemli bir koruyucu faktör olabilir (Jieling & Xinchun, 2017). Ayrıca müdahale çabalarını daha iyi bilgilendirmek için afet sonrasında çocuklara sağlanan sosyal desteğin kaynağının dikkate alınması da önemlidir. Örneğin, ebeveynlerin sağladığı sosyal destek, akranların sağladığı sosyal destekten daha önemli olabilir (Moore & Varela, 2010; Lai et al., 2018).

Çocukların afet sonrası iyileşmesinde sosyal desteğin etkisi ve kaynağı incelenerek, eğitimcilere ihtiyaç sahibi çocukları teşvik etmek ve onlara sosyal destek sağlamak için gerekli araçları sağlayan özel eğitim ve öğretim çabaları tasarlanabilir ve uygulanabilir (Lai et al., 2018). Bu çabalar içerisinde en belirgin olanı oyun terapisi yöntemidir. Oyun terapisi, çocukların travma anlatısını işlemesine, semptomların çözülmesine yardımcı olur, dayanıklılık oluşturmaya ve normal gelişim sürecini sürdürmesine yardımcı olur (Shelby, 2000).

Travma yaşayan çocukları tedavi etmek için oyun terapisinin kullanılmasının, Anna Freud'un Londra'nın II. Dünya Savaşı'nda bombalanmasından sonra çocuklarla yaptığı çalışmalarla başlayan uzun bir geçmişi vardır. Oyun terapisi, çocukların travma anlatılarını oyun yoluyla ifade edebilmelerini sağlar. Çocuklar oyun oynarken aile terapistleri içerik ve duyguları yansıtan, karar vermeyi kolaylaştıran, cesaretlendiren, anlamı genişleten, doğru anlamayı kolaylaştıran terapötik yanıtlar vermelidir (Landreth, 2002). Oyun terapisi sırasında aile danışmanı, bükülebilir oyuncak bebek aileleri, hayvanat bahçesindeki hayvanlar, kurtarma araçları, tıbbi kitler vb. gibi seçilmiş oyuncakları, tavsiye edildiği şekilde sağlamalıdır (Baggerly & Exum, 2007).

4. Doğal Afet Sonrası Ebeveynlik

Ebeveynlerin travma sonrası semptomları ile çocuğun yaşadığı semptomlar arasında ilişki vardır. Bu nedenle araştırmalar sürekli olarak ebeveyn ve çocuk TSSB'si arasında güçlü bir pozitif ilişki bulmuştur (Chemtob et al., 2010; Wickrama & Kaspar, 2008). Ebeveynlerin stres tepkileri çocuklarında sıkıntı yaşama riskini artırabilirken, destekleyici bir aile ortamı da çocukların daha iyi uyum sağlamasına katkıda bulunabilir. Ebeveyn desteğinin ve olumlu aile işleyişinin, çocukların travmaya karşı tepkileri üzerindeki tamponlayıcı etkisinin olduğu çalışmalarda elde edilmiştir (Gil Rivas et al., 2004; Kronenberg et al., 2010; Hafstad et al., 2012).

Bireysel travma anılarında duyguları ifade etmenin yararı veya faydası kısmen ebeveynlerin çocuklarının duygu ifadelerine nasıl tepki verdiğinden etkilenir. Aslında ebeveynlerin ve çocukların deneyimleri ve duyguları hakkında nasıl iletişim kurdukları, çocukların kendi kendini düzenlemeyi ve duygularla baş etmeyi öğrenme şekillerini etkiler (Miller Slough & Dunsmore, 2016). Ebeveynler, model alarak, onaylayarak, empati kurarak veya sorular sorarak çocuklarının deneyimlerini anlamalarına ve anlamlandırmalarına yardımcı olabilirler. Örneğin, korku dolu deneyimler hakkındaki konuşmalar sırasında anneler duygusal çözümlere odaklanma eğilimindedir (Fivush et al., 2003). Böylece çocuklarının duyguları etiketlenmesine yardımcı olurlar. Buna ek olarak ebeveynler, çocuğun kendi başına üstesinden gelmesi zor olabilecek olayları tartışmak için güvenli ve besleyici bir ortam sağlayabilir (Laible, 2004). Literatür aynı zamanda ebeveynlerin geçmiş olayları tartışırken çocukların uyumunu şekillendirdiği yolları da vurgulamaktadır. Duygu ifadesinin doğrulanması gibi destekleyici stratejiler, çocukların etkili problem çözme ve duygularla başa çıkma becerilerini geliştirmelerine yardımcı olabilir (Miller Slough & Dunsmore, 2016). Örneğin, bir çocuk üzgünse, destekleyici duygu sosyalleştirmesini kullanan bir ebeveyn sorunu çözebilir, çocuğun çözüm bulmasına yardımcı olabilir ve genellikle duygu ifadesini ödüllendirebilir. Bunun aksine, destekleyici olmayan duygu sosyalleştirme tekniklerini kullanan ebeveynler duygu ifadesini görmezden gelebilir, tartışabilir, konuyu değiştirebilir veya konuşmayı kendi sıkıntıları etrafında odaklayabilir (Moed et al., 2015; Abel et al., 2021)

Ebeveynler, çocuklarının bir felaket sonrasında yaşadıkları deneyimlerle başa çıkmalarına çeşitli şekillerde yardımcı olabilirler. Olanlarla nasıl baş edebileceklerine dair öneriler sunarak ve korkularını ve endişelerini dinleyerek çocuklarına uyum sağlamalarını kolaylaştırabilirler (Gil Rivas et al., 2007). Son zamanlarda, ebeveynlerin yüksek etkili felaketlerden kurtulduktan sonra çocuklarına nasıl bakması gerektiğini öneren bir dizi kanıt dayalı öneri ortaya konmuştur. Bu öneriler, önerilen bir dizi ebeveynlik stratejisini içerir; örneğin, çocukların kendilerini güvende hissetmelerine yardımcı olmak, üzücü deneyimler hakkında konuşmalarına yardımcı olmak, rol model olarak çocukları sakinleştirmek, daha fazla maruz kalmaktan kaçınmak ve aile yaşamını mümkün olduğunca normal bir şekilde sürdürmeye çalışmak. Ebeveynlerin çocuklarına verdikleri başa çıkma tavsiyelerinin miktarı ve türü, çocuklarındaki semptomların şiddetine bağlı olabilir (Phillips et al., 2004). Bu da ebeveynlerin, travmaya maruz kaldıktan sonra çocuklarına özel ihtiyaçlarına duyarlı olarak yardımcı olabileceklerini göstermektedir (Hafstad et al., 2012).

Çocukların duygularını ve kaygılarını ifade etmeleri konusunda teşvik edilmeleri önemli olsa da yetişkinlerin çocuklarda çeşitli başa çıkma becerilerini geliştirmeye yardımcı olmaları ve böylece onların sıkıntı ve sıkıntı verici duyguları gidermek için kullanabilecekleri stratejilere sahip olmaları da aynı derecede önemlidir. Ebeveynler kendi sıkıntılarının bir kısmını, bu sıkıntıyla etkili bir şekilde başa çıkmak için kullandıkları kişisel stratejileri (çocuklar için de geçerli olabilir) paylaşmaya vurgu yaparak iletebilirlerse, çocukların baş etme stratejilerini öğrenmeleri için fırsatlar sağlarlar. Örneğin, bir ebeveyn, evinin yıkılmasından ve kişisel eşyalarının kaybindan dolayı üzgün olduğunu ve bunun uykusunu böldüğünü veya biraz üzüntüye neden olduğunu paylaşabilir ve ardından başka bir güvendiği yetişkinle nasıl konuşabileceğini, biraz egzersiz yapabileceğini, meditasyon yapabileceğini, etkilenen diğer kişilere yardım ederek ve benzeri şeyler onun kendisini daha iyi hissetmesine yardımcı olabilir (Schonfeld & Demaria, 2015).

5. Doğal Afet Sonrası Okul Ortamı

Okullar kritik bir kamu altyapısıdır. Okullar, aksama, başarısızlık veya yıkım olduğunda nüfusun geniş kesimleri üzerinde önemli etkilere sahip olabilir (Rifai, 2012). Genel olarak, okullar toplumun refahına birçok yönden katkıda bulunur ve afetlerden sonra okulların yeniden açılması çocuklar ve aileler için normalliği ve rutinleri yeniden tesis eder. Çocukları günlük rutinelere döndürmek, çocukların felaketlerden sonra iyileşmelerine yardımcı olmak için okul ortamı birincil öneridir. Okullar afetlerden sonra iyileşmenin merkez üssüdür ve bölge sakinlerine barınma, yiyecek, tıbbi kaynaklar ve psikolojik kaynaklara erişim sağlar (Mutch, 2015; et al., 2019). Okullar, aile kaynaklarının aşırı yüklendiği ve toplumsal ihtiyaçların (örneğin tıbbi bakım) karşılanması gereken bir afet sonrasında kritik bir alan olarak kullanılır. Ayrıca vatandaşlar evlerinden çıkarıldığında okul, afetle ilgili derme

çatma kamplar ve geçici konteyner evleri arasında çocukları ortama almak için güvenli ve iyi bilinen bir yer görevi görür (Galvan et al., 2021).

Bir afetin ardından, okulların öğrencileri arasında öğrenme üzerinde olumsuz etkiler görmesi muhtemeldir ve afetin hemen ardından yeterli destekler sağlanmadığı ve iyileşme tamamlanana kadar sürdürülmediği sürece personel ders vermekte veya derslerini yönetmekte zorlanabilir. Okullar, afetten etkilenen geniş çocuk ve aile nüfusuna ulaşmak için etkili bir araç ve temel ve destekleyici hizmetlerin, öğrencilerin zaten aşına olduğu ve ailelerin güvendiği profesyoneller tarafından sunulması için uygun maliyetli ve erişilebilir bir yer olarak hizmet edebilir. Okullar aynı zamanda psiko-eğitim, psikolojik ilk yardım ve grup destek hizmetlerine de uygun alanlardır. Okullar özellikle çocukların zaman içindeki uyumunu izlemek için çok uygundur ve ek ruh sağlığı hizmetleri sağlamak veya toplum hizmetlerine yönlendirmek için kullanılabilir (Schonfeld & Demaria, 2015).

Yeni evlere taşınmak, yeni okullara girmek, yeni arkadaşlar edinmek zorunda kalma ve bazen yeni kültür, yiyecek ve iklimle karşılaştıklarından dolayı yerinden edilme çocuklar için çok zordur (Fothergill & Peek, 2015). Yerinden edilme, özellikle birden fazla yer değiştirme, çoğu zaman çocukların ve gençlerin okulu kaçırmalarına neden olur ve bu da uzun süreli olumsuz sonuçlara yol açabilir. Okullar ve öğretmenler iyileşme döneminde çocuklar ve gençler için çok büyük bir rol oynayabilir. Okullar önemli afet sonrası müfredatı uygulayabilir ve çocukların ihtiyaç duyduğu günlük rutini sağlayabilir. Öğretmenler yalnızca bu müfredatı kullanmakla kalmıyor, aynı zamanda öğrencilerin iyileşmelerine de yardımcı oluyor. Öğretmenler, yerinden edilmiş çocukları sınıflarına entegre eden ve bu durum benzersiz zorluklara yol açan “ev sahibi topluluklarda” olabilir veya afetten etkilenen toplulukta, belki de evlerinin kayıpla uğraşan, etkilenen çocuklardan oluşan bir sınıfta tamamında eğitim veriyor olabilirler. Afet bölgesinden tahliye edilen ve yeni okula başlayan çocuklar için yeni okuldaki bağlantılar kritik öneme sahiptir (Barrett et al., 2008; Fothergill, 2017).

Okulların kriz müdahalesine yönelik iyi oluşturulmuş yönergeler ve iyi eğitilmiş kriz müdahale ekiplerine sahip olması gerekir (Grant & Schonfeld, 2015; Schonfeld, 2002). Tüm okul personeli psikolojik ilk yardım ve temel yas desteği konusunda temel becerilere sahip olmalıdır. Okullar ayrıca öğrencilere, kendileri ve toplulukları olaydan ve sonrasında kurtulurken başkalarına yardım etme fırsatları da sağlayabilir. Başkalarına yardım etme fırsatına sahip olmak çoğu zaman bu tür yardım sağlayan öğrencilerin uyum sağlamalarına ve başa çıkmalarına yardımcı olur. Okullar aynı zamanda öğrencilerin anma için uygun mekanizmaları belirlemelerine de yardımcı olabilir. Okul bu katkılarla, kederin ve kaybın ortak bir şekilde ifade edilmesi için bir araç sağlar ve böylece sosyal izolasyonu azaltır ve uyumu teşvik eder (Schonfeld & Quackenbush, 2010; Schonfeld & Demaria, 2015).

Sonuç

Doğal afetlerin dünya çapında önemli ölçüde artmasıyla birlikte, afetlerin psikososyal etkilerinin belirlenmesine olan ilgi de artmıştır. Artışla birlikte araştırmacılar, felaketin bireyler ve topluluklar üzerindeki temel nedenleri ve ilişkili etkilerinin neler olabileceğine dair aydınlatıcı cevaplar elde etmeye çalışıyor. Mevcut afet araştırma kanıtları, özellikle çocuklar ve ailelerle afet araştırması yapılmasına ilgi duyulduğunu göstermektedir (Ferreira et al., 2018).

Tıpkı yetişkinler gibi çocuklar da bir felaketin ardından çoğunlukla kendilerini güçsüz hissederler; eğer başkalarına yardım edebilirlerse bu durum iyileştirilebilir. Bu nedenle çocukların ister afet mağdurları olsun ister aile içinde ya da daha geniş anlamda toplumdaki ihtiyaç sahibi kişiler olsun, başkalarına yardım etmek için yapabilecekleri pratik eylemleri belirlemelerine yardımcı olmak faydalıdır (Schonfeld & Demaria, 2015).

Bu bölümde doğal afetlerin çocuklar üzerindeki etkileri, çocukların doğal afet sonrası yaşadıkları durumlara yönelik geliştirdikleri başa çıkma stratejileri, ebeveynlerin ve okul ortamının afet sonrası durumları literatür kapsamında detaylı bir şekilde açıklanmaya çalışıldı. Mevcut literatürün bu konuda çok zengin olduğu ve bu bölüm literatürde bulunan mevcut kaynakları bir arada sunması açısından önemli görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abel, M.R., Hambrick, E.P. & Vernberg, E.M. (2021). Talking with children about natural disasters: maternal acknowledgment, child emotion talk, and child post-traumatic stress symptoms. *Child Youth Care Forum*, 50, 947–968.
- Baggerly, J., & Exum, H.A. (2007). Counseling children after natural disasters: guidance for family therapists. *The American Journal of Family Therapy*, 36(1), 79-93.
- Barrett, E. J., Martinez-Cosio, M., & Barron Ausbrooks, C. Y. (2008). The school as a source of support for Katrina-evacuated youth. *Children, Youth and Environments*, 18(1), 202–236.
- Cadamuro, A., Versari, A., Vezzali, L., & Trifiletti, E. (2016) Preventing the detrimental effect of posttraumatic stress in young children: The role of theory of mind in the aftermath of a natural disaster. *European Journal of Developmental Psychology*, 13(1), 52-66.
- Chemtob, C., Nomura, Y., & Abramovitz, R. (2008). Impact of conjoined exposure to the World Trade Center attacks and to other traumatic events on the behavioral problems of preschool children. *Arch of Pediatric and Adolescent Medicine*, 162(2), 126–133.
- Codreanu, T., Celenza, A., & Jacobs, I. (2014). Does disaster education of teenagers translate into better survival knowledge, knowledge of skills, and adaptive behavioral change? A systematic literature review. *Prehospital and Disaster Medicine*, 29(6), 629–642.
- Compas, B.E., Connor-Smith, J.K., Saltzman, H., Thomsen, A.H., & Wadsworth, M.E. (2001). Coping with stress during childhood and adolescence: problems, progress, and potential in theory and research. *Psychol Bull*, 127(1), 87–127.
- Dorsey, S., McLaughlin, K. A., Kerns, S. E. U., Harrison, J. P., Lambert, H. K., Briggs, E. C., Revillion Cox, J., & Amaya-Jackson, L. (2017). Evidence base update for psychosocial treatments for children and adolescents exposed to traumatic events. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 46(3), 303–330.
- Ferreira, R.J., Buttell, F. & Cannon, C. (2018). Ethical issues in conducting research with children and families affected by disasters. *Curr Psychiatry Rep* 20, 42.
- Fivush, R., Berlin, L. J., Sales, J. M., Mennuti-Washburn, J., & Cassidy, J. (2003). Functions of parent–child reminiscing about emotionally negative events. *Memory*, 11(2), 179–192.
- Fothergill, A. (2017). *Children, youth, and disaster*: Oxford Research Encyclopedia of Natural Hazard Science.
- Fothergill, A., & Peek, L. (2015). *Children of Katrina*. Austin: University of Texas Press.
- Freeman, C., Nairn, K., & Gollop, M. (2015). Disaster impact and recovery: What children and young people can tell us. *Kōtuitui: New Zealand Journal of Social Sciences Online*, 10(2), 103–115.

- Galvan, M.S., Lueke, A.E., Mansfield, L.T.E., & Smith, C.A. (2021). A systematic research review: How to best treat post-traumatic stress disorder in children post-natural disaster. *Journal of Human Behavior in the Social Environment*, 31(6), 701-715.
- Gibbs, L., Nursey, J., Cook, J., Ireton, G., Alkemade, N., Roberts, M., Gallagher, H.C., Bryant, R., Block, K., Molyneaux, R., et al. (2019). Delayed disaster impacts on academic performance of primary school children. *Child Dev.*, 90, 1402–1412.
- Gil-Rivas, V., Holman, E. A., & Silver, R. C. (2004). Adolescent vulnerability following the September 11th terrorist attacks: A study of parents and their children. *Applied Developmental Science*, 8, 130–142.
- Gil-Rivas, V., Silver, R. C., Holman, E. A., McIntosh, D. N., & Poulin, M. (2007). Parental response and adolescent adjustment to the September 11, 2001 terrorist attacks. *Journal of Traumatic Stress*, 20, 1063–1068.
- Gordon-Hollingsworth, A. T., Thompson, J. E., Geary, M. A., Schexnaildre, M. A., Lai, B. S., & Kelley, M. L. (2015). Social Support Questionnaire for Children: Development and initial validation. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 49(2), 1–23.
- Grant, L., & Schonfeld, D. (2015). *Emergency and disaster preparedness in schools*. In: Gereige RS, Zenni EA, eds. *School Health: Policy and Practice*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
- Hafstad, G.S., Haavind, H. & Jensen, T.K. (2012). Parenting after a natural disaster: a qualitative study of norwegian families surviving the 2004 Tsunami in South-east Asia. *J Child Fam Stud* 21, 293–302.
- Jieling, C., & Xinchun, W. (2017). Post-traumatic stress symptoms and post-traumatic growth among children and adolescents following an earthquake: A latent profile analysis. *Child and Adolescent Mental Health*, 22(1), 23–29.
- Kronenberg, M. E., Hansel, T. C., Brennan, A. M., Osofsky, H. J., Osofsky, J. D., & Lawrason, B. (2010). Children of Katrina: Lessons learned about post-disaster symptoms and recovery patterns. *Child Development*, 81, 1241–1259.
- La Greca, A. M., & Silverman, W. K. (2011). Interventions for youth following disasters and acts of terrorism. In P. C. Kendall (Ed.), *Child and adolescent therapy. Cognitive-behavioral procedures* (4th ed., pp. 324–344). New York, NY: Guilford Press.
- Lai, B. S., La Greca, A. M., Auslander, B. A., & Short, M. B. (2013). Children's symptoms of posttraumatic stress and depression after a natural disaster: Comorbidity and risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 146, 71–78.
- Lai, B.S, Osborne, M.C., Piscitello, J., Self-Brown, S., & Kelley, M.L. (2018). The relationship between social support and posttraumatic stress symptoms among youth exposed to a natural disaster. *European Journal of Psychotraumatology*, 9(2).

- Lai, B.S., Esnard, A.-M., Wyczalkowski, C., Savage, R., & Shah, H. (2019). Trajectories of school recovery after a natural disaster: risk and protective factors. *Risk, Hazards & Crisis in Public Policy*, 10, 32-51.
- Laible, D. (2004). Mother-child discourse in two contexts: Factors that predict differences in the quality and emotional content of the discourse and the consequences of those differences for socioemotional development. *Developmental Psychology*, 40, 979–992.
- Landreth, G. L. (2002). *Play therapy: The art of the relationship*, 2nd ed , Bristol, PA : Accelerated Development.
- Le Roux, I.H., & Cobham, V.E. (2022). Psychological Interventions for children experiencing ptsd after exposure to a natural disaster: a scoping review. *Clin Child Fam Psychol Rev.*, 25, 249–282.
- Lynch, J., Wathen, W., Tham, E., Mahar, P. & Berman, S. (2010). Disasters and their effects on children. *Adv Pediatr*, 57, 7-31.
- Masten, A.S., & Motti-Stefanidi, F. (2020). Multisystem resilience for children and youth in disaster: reflections in the context of COVID-19. *ADV RES SCI I*, 95-106.
- Midtbust, L.G.H., Dyregrov, A. & Djup, H.V. (2018). Communicating with children and adolescents about the risk of natural disasters. *European Journal of Psychotraumatology*, 9(2).
- Miller-Slough, R. L., & Dunsmore, J. C. (2016). Parent and friend emotion socialization in adolescence: Associations with psychological adjustment. *Adolescent Research Review*, 1(4), 287–305.
- Moore, K. W., & Varela, R. E. (2010). Correlates of long-term posttraumatic stress symptoms in children following Hurricane Katrina. *Child Psychiatry and Human Development*, 41(2), 239–250.
- Mutch, C. (2015). The role of schools in disaster settings: learning from the 2010-2011 New Zealand Earthquakes. *International Journal of Educational Development* 41, 283–291.
- Mutch, C., & Gawith, E. (2014). The New Zealand earthquakes and the role of schools in engaging children in emotional processing of disaster experiences. *Pastoral Care in Education*, 32(1), 54-67.
- Niazi, I.U.H.K., Rana, I. A., Arshad, H.S.H., Lodhi, R. H., Najam, F.A. & Jamshed, A. (2022). Psychological resilience of children in a multihazard environment: An index-based approach *Int. J. Disaster Risk Reduct.* 83, 103397.
- Olness, K. (2022). Children’s mental health at times of disasters: a narrative review. *Pediatr Med.*, 5(17).
- Pfefferbaum, B., Nitiéma, P., & Newman, E. (2019). A Meta-analysis of Intervention Effects on Depression and/or anxiety in youth exposed to political violence or natural disasters. *Child Youth Care Forum* 48, 449–477.

- Pfefferbaum, B., Noffsinger, M.A., Wind, L.H., & Allen, J.R. (2014). Children's coping in the context of disasters and terrorism. *J Loss Trauma*, 9(1), 78–97.
- Phillips, D., Prince, S., & Schiebelhut, L. (2004). Elementary school children's responses 3 months after the September 11 terrorist attacks: A study in Washington, DC. *American Journal of Orthopsychiatry*, 74, 509–528.
- Powell, T., & Thompson, S. J. (2016). Enhancing coping and supporting protective factors after a disaster: findings from a quasi-experimental study. *Research on Social Work Practice*, 26(5), 539-549.
- Proctor, L., Fauchier, A., Oliver, P., Ramos, M. C., Rios, M. A., & Margolin, G. (2007). Family context and young children's responses to earthquake. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 941–949.
- Raccanello, D., Rocca, E., Barnaba, V. et al. (2023). Coping strategies and psychological maladjustment/adjustment: a meta-analytic approach with children and adolescents exposed to natural disasters. *Child Youth Care Forum*, 52, 25–63.
- Reifels, L., Pietrantonio, L., Prati, G., Kim, Y., Kilpatrick, D. G., Dyb, G., ... O'donnell, M. (2013). Lessons learned about psychosocial responses to disaster and mass trauma: An international perspective. *European Journal of Psychotraumatology*, 4(1), 22897.
- Rifai, H. S. (2012). *Hurricane impacts on critical infrastructure. in after ike: severe storm prediction, impact, and recovery on the Texas Gulf Coast*, ed. P.B. Bedient. College Station, TX: Texas A&M University Press, 122–137.
- Scheeringa, M. S., & Zeanah, C. H. (2008). Reconsideration of harm's way: Onsets and comorbidity patterns of disorders in preschool children and their caregivers following hurricane Katrina. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 37(3), 508–518.
- Schonfeld, D.J. & Demaria, T. (2015). Providing psychosocial support to children and families in the aftermath of disasters and crises. *Pediatrics*, 136(4), 1120–1130.
- Schonfeld, D.J. (2002). *How to Prepare for and Respond to a Crisis*. 2nd ed. Alexandria, VA: Association for Supervision and Curriculum Development.
- Shelby, J. S. (2000). *Brief therapy with traumatized children: A developmental perspective*. In Short-term play therapy for children , Edited by: Kaduson , H. G. and Schaefer. New York: The Guilford Press.
- Speier, A. H. (2000). Disaster relief and crisis counseling . In *Psychosocial Issues for Children and Adolescents in Disasters* , Rockville, MD : Center for Mental Health Services.
- Wang, C., Chan, C. L. W., & Ho, R. T. H. (2013). Prevalence and trajectory of psychopathology among child and adolescent survivors of disasters: A systematic review of epidemiological studies across 1987–2011. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(11), 1697–1720.



HEMŞİRELERİN BAKIM KAVRAMINA İLİŞKİN METAFOR ALGILARI VE BAKIM DAVRANIŞLARI

İmren ALTIN¹
Hüsna ÖZVEREN²

1 Bu alıŐma, Doç.Dr. Hüsna Özveren danışmanlığında tamamlanmıŐ olan “Hemşirelerin Bakım Kavramına İlişkin Metafor Algıları Ve Bakım Davranışları” adlı Yükseklisans tezinden üretilmiŐtir.

2 Uzman Hemşire, Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, ORCID: 0009-0004-2064-6076

3 Doç.Dr. Kırkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-2724-5580

GİRİŞ

Hemşirelik insanın varoluşundan günümüze kadar topluma hizmet vermek için insanın gereksinimlerinden doğan birey, aile ve toplumun sağlığını korumak, geliştirmek ve bakım üzere ortaya çıkan bir meslektir (Öztunç, 2014). Teknolojideki değişiklikler, toplum yapısının değişmesi, bireylerde bakım almadaki beklentinin artması, işverenin hemşirelerden taleplerinin artması, hastaneler arasındaki rekabetin artması gibi sebepler hemşirelerin rollerini değiştirmiş ve hemşirelerin çağdaş rol tanımlarında önemli gelişmelere neden olmuştur (Algier, Abbasoğlu, Hakverdioğlu, Ökdem ve Göçer, 2005; Erol, 2016; Göğüş, 2016; Koçak, Albayrak ve Duman, 2014). Hemşireliğin çağdaş rolleri arasında, karar verici, savunucu, yönetici, rehabilite edici, rahatlatıcı, iletişim sağlayıcı, eğitici, araştırmacı, tedavi edici, danışman ve bakım verici rolü vardır (Aştı ve Karadağ, 2014). Hemşirelerin bu çağdaş rollerinden en önemlisi ve değişmeyen tek rolü bakım verici rolüdür.

Sağlık alanında bilgi ve teknolojinin hızla gelişmesiyle birlikte, bakımın önemi de artmaya başlamıştır. Özellikle son zamanlarda toplumdaki yaşlı birey sayısının artması ve kronik hastalıkların çoğalması teşhis ve tedavi yöntemlerindeki maliyetin artmasına neden olurken hastane yöneticilerinin maliyet azaltma çabaları bakım gereksinimini ön plana çıkarmıştır (Yılmaz, 2005). Bireyler yaşamlarının her döneminde bakıma ihtiyaç duyarlar ve hemşireler bireyleri bütüncül olarak değerlendirip bu bakım ihtiyaçlarını karşılamakla sorumludurlar (Acaroğlu, 2003; Çınar, 2007). Hemşireleri diğer sağlık personelinin farklı ve özel kılan bakım verme özelliğidir. Wilkin ve Slevin “hemşirelik” terimi ile “bakım” teriminin eş anlamlı olduğunu ve bakımı hemşirelerin bakım verirken mesleki bilgi, beceri, duygu ve deneyimleri ile gerçekleştirdikleri bir işlevi olarak tanımlamıştır (Wilkin ve Slevin, 2004). Leininger (1991) bakımı, “hemşireliğin özü, hemşirelik mesleğinin merkezi ve birleştirici odak noktası” olarak ele almıştır.

Bakım, geçmişten günümüze insanın olduğu tüm kültürlerin içinde her zaman geçerli olmuştur (Bassett, 2001; Khademian ve Vizeshtar, 2008). Bakım, hemşirelik mesleğinin temeli, özü olup; profesyonellik, uzmanlık, hassasiyet gerektiren ve hemşirelerin etik olarak dikkatli olmasını gerektiren bir kavramdır (Cerit ve Çoşkun, 2018; Dinç, 2010; Engster, 2006; Kılıç, 2014). Bakım en az iki kişi ile başlayan ve gelişen bir ilişkidir. Bireyin kendisini iyi hissetmesine yardımcı olan olumlu yöndeki tüm işlevler olarak tanımlanmaktadır. Bakımın işlevleri arasında; psikomotor beceriler, süreçler ve insanlara yardım etmede karar verme, bunun için de empati duyma, şefkat gösterme ve destekleme yer almaktadır (Potter ve Perry, 2005). Bakım, hastaların sağlığını ve refahını artırarak, sağlığın teşvikini ve gelişmesine katkı sağlar (Baldursdottir ve Jonsdottir, 2002).

Bakım davranışı ise, çok boyutlu bir kavram olup, hemşireler hastanın yanında olma, dokunma, dinleme, hastayı tanıma ile bakım davranışlarını uygularlar (Potter ve Perry, 2013). Bakım davranışı, hastanın sorularını dürüst ve net açıklamalarla cevaplamak, hasta ve ailesini bilgilendirmek, hastanın rahatını sağlamak ve ailesine bu konuda eğitim vermek ve hastanın bağımsız olarak gerçekleştirebildiği fonksiyonlarını değerlendirebilmektir (Potter ve Perry, 2005). Hemşirelerin bakım verme eylemi, hasta veya sağlıklı bireyleri tüm özelliklerini bilerek ve bireylerin hemşireden beklentilerinin ne olduğunu değerlendirip mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerini kullanarak uyguladıkları bağımsız fonksiyondur (Göğüş, 2016; Terzioğlu ve Taşkın, 2008). Hemşirelerin bakım davranışındaki amacı, hastaların acı ve sıkıntılarını azaltmak ve hastayı rahatlatmaya yönelik olmalıdır. Bu sayede bireylere sunulan bakım, bireylerin yaşamında olumlu yönde değişim sağlamalıdır (Altıok, Şengün ve Üstün, 2011; Mlinar, 2010). Bakım hastaların iyileşmesinde önemli katkılar sağlar, hasta memnuniyetini artırır ve hastanenin sağlık-bakım kalitesini artırır. Bu yüzden hemşirelik mesleği için bakım önemli bir yer tutar (Potter ve Perry, 2007). Hemşirelerin hastalara uygun bakımı verebilmeleri için sağlam hasta-hemşire ilişkisi kurmaları önemlidir. Hemşirelerin, hastaların nasıl bir bakım almak istediğini bilmeleri hastanın bakım gereksinimlerini doğru bir şekilde karşılamak için gereklidir. Hemşireler bireylerin ihtiyaç duyduğu bakımı verdiklerinde, hasta bireyler doğru ve istedik bakım almış olur bu durum hastaların taburcu olduktan sonra aynı tedaviye rahatlıkla uyum göstermelerine yardımcı olur. Hemşirelerin bireylere sundukları bakım davranışlarını algılamaları, kendi bakım davranışlarına daha özen göstermelerini sağlayabilir (Ahmad ve Alasad, 2004; Kılıç, 2014).

Hastalara verilen bakımın kaliteli olması sağlık hizmetlerinin kalitesini belirler ve bakımdan özellikle hemşireler sorumludur. Bu yüzden hemşirelerin yeterli mesleki bilgi, beceriye sahip olması, insani ve ahlaki sorumluluğunun olması verilen bakımın daha iyi sunulması açısından önemlidir (Cerit ve Çoşkun, 2018; Dinç, 2010). Hemşirelerin sundukları bakımı algılamaları için; bakım kavramının tanımını, sunulan bakımın hasta üzerindeki etkilerini ve bakımı nasıl geliştirebileceklerini bilmeleri gerekir (Gül, 2015). Hemşirelerin hastalara sundukları bakımı değerlendirmeleri, bakımı nitelikli ve doğru bir şekilde sunmalarına katkı sağlayacağından bakımın kalitesini artıracığından oldukça önemlidir. Hemşirelerin verdikleri bakımın kalitesinin ölçülüp, geliştirebilmesi ve iyileştirebilmesi için bakımın değerlendirilmesinde hemşirelerin fikirlerinin alınması gereklidir. Hemşirelerin bakım konusundaki fikirleri bakımın kalitesini artırarak hemşirelerin kendilerine nitelikli bir bakım algısı yaratır (Kurşun ve Kanan, 2012). Bunun içinde hemşirelerin bakımı nasıl algıladıklarını değerlendirmesi önemli olup bununda metaforlarla vurgulanması gerekmektedir.

Metaforlar zihnimizde canlandırdığımız imgelerdir. Metaforlar insanların; herhangi bir olgu hakkında farklı benzetmelerle açıkladığı araçlardır. Metaforlar, insanların zihninde kendi düşüncelerini nasıl kurdukları ve dünyayı nasıl algıladıklarını kavranılmasına yardımcı olur. Metaforlar soyut kavramların dolaylı yollar ile öğrenilmesini sağlamaktadır (Cerit, 2008; Lakoff ve Johnson, 1980; Saban, 2009). Ayrıca, metaforlar herhangi bir kavramın bireyler tarafından nasıl algılandığının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Rızvanoğlu, 2007). Kişiler, kendisinin ve karşısındakinin duygu ve düşüncelerini anlatırken genellikle metaforlara başvurmaktadır (Geçit ve Gencer, 2011). Metaforlar, bireyin herhangi bir kavrama ilişkin zihinsel imgeleri açıklamak için kullanılan benzetmelerdir (Saban, 2009). Metaforlar sayesinde karşılaştırma yapılabilir, ortak özellikler belirlenebilir ve bir durum farklı şekilde anlatılabilir (Çetinkaya, 2014). Metaforlar örgüt, yönetim ve eğitim gibi alanlarda yapılan çeşitli araştırmalarda (Arnett, 1999; Aydın ve Pehlivan 2010; Cerit, 2008; Kantekin, 2018; Töremen ve Döş, 2009; Zembat, Tunçeli ve Akşin, 2015) sıkça kullanılmasına rağmen hemşirelikte metaforla ilgili çalışmaların sınırlı (Kardaş ve Dinçer 2022; Bozkurt, 2012; Kale ve Çiçek, 2015; Özveren, Özden ve Gülnar, 2018; Şenyuva ve Kaya, 2013) olduğu görülmektedir. Literatürde (Dinç, 2010; Erol, 2016; Gül, 2015; Göğüş, 2016; Kılıç, 2014; Yürün, 2015) hemşirelikte bakım kavramına ilişkin çalışmalar bulunmasına rağmen, bakım davranışlarını belirleyen ve metafor yoluyla hemşirelerin bakım kavramına ilişkin algıları ölçen çalışmaya rastlanmamıştır.

Hemşirelerin bakım kavramına ilişkin metafor algıları hemşirelik mesleğinin gelişimi için önemlidir. Hemşirelerin bakıma ilişkin metafor algıları, verdikleri bakımı etkilemektedir. Hemşirelerin bakım kavramını nasıl algıladıkları, mesleğin kalitesinin artırılması açısından sorgulanması gerekmektedir. Hemşirelik bakımı ile ilgili metaforlar hemşireliğin sağlık bakımındaki rolleri konusunda farklı düşünceleri yansıtması açısından önemlidir. Metaforlar hemşirelerin bakımı nasıl resmettikleri ve sağlık bakım içerisindeki rollerini sürdürmedeki vizyonları, holistik ve hasta odaklı olarak uygulama yapabilmelerini etkilemektedir (Özveren vd., 2018). Metafor çalışmalarında hemşireler, bakım konusundaki kendi tecrübelerini yakalamaktadır. Metaforlarla hemşirelerin bakım algılarının belirlenmesi ile hemşireler hastalara bakım verirken daha duyarlı bakım sağlayabilirler böylece bakımın kalitesini artırarak hizmet kalitesinin yükselmesine katkı sağlayacaktır. Böylelikle hemşirelerin bakım davranışları incelenerek, metaforlar yoluyla hemşirelik bakım kavramının hemşireler tarafından nasıl algılandığının anlaşılması, bakım kavramının daha iyi analiz edilmesine, sorunların fark edilmesine ve hemşirelik bakımının geliştirilmesine katkı sağlanması planlanmış olacaktır. Bu çerçevede bu çalışmayla, hemşirelerin bakım davranışlarının belirlenmesi ve bakıma ilişkin bakışlarının nasıl olduğunun ve nedenlerinin anlaşılması, sorunların belirlenerek, çözüm üretilmesi açısından literatüre katkı sağlanacağı düşünülmektedir. Bu çalışma hemşirelerin bakım davranışlarının belirlenmesi ve bakım kavramına ilişkin metafor algılarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Çalışma kesitsel ve tanımlayıcı tipte planlanmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini Mayıs 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında Çorum ili sınırları içinde yer alan bütün hastanelerde çalışan tüm 663 hemşire oluşturmuştur.

Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş olup, araştırmaya katılmayı kabul eden (n=345) hemşire araştırmanın örneklemi oluşturmuştur. Hemşirelerin formu eksik doldurmaları (18), doğum izni, yıllık izin kullanımı, ücretsiz izinde olmaları (56) ve araştırmaya katılmayı kabul etmeme (244) gibi nedenlerden dolayı araştırma 345 hemşire üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Veriler Tanıtıcı Özellikler Formu, BDÖ-24 ölçeği ve bakım kavramına ilişkin hemşirelerin metafor algılarını içeren sorular kullanılarak toplanmıştır.

Tanıtıcı özellikler formu

Bu form araştırmacı tarafından literatür (Kılıç, 2014; Göğüş, 2016; Eskimez, 2012; Aydın, 2013; Özpekin, 2016; Erol, 2016; Yürün, 2015) doğrultusunda hazırlanmış olup hemşirelerin yaş, cinsiyet gibi hemşirelerin verdikleri bakımın kalitesini etkileyen sorulardan oluşmaktadır.

Bakım Davranış Ölçeği-24 (BDÖ-24)

Wolf ve arkadaşları tarafından 1994 yılında hasta ve hemşirelerin bakım davranışlarını ölçmek üzere çift yönlü ve 42 maddelik “Bakım Davranışları Ölçeği-42 (Caring Behaviors Inventory-42)” olarak geliştirilmiştir. Daha sonra 2006 yılında Wu ve arkadaşları tarafından “Bakım Davranışları Ölçeği-42 (Caring Behaviors Inventory-42)”nin kısa formu olan 24 maddelik “Bakım Davranışları Ölçeği-24 (Caring Behaviors Inventory-24)”e dönüştürülmüştür (Wolf ve ark., 1994; Wu ve ark., 2006). Bakım Davranışları Ölçeği-24 (Caring Behaviors Inventory-24)” ün Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği Kurşun ve Kanan tarafından 2010 yılında yapılmış olup Cronbach Alfa değeri hastalarda 0.97, hemşirelerde ise 0.96 bulunmuştur (Kurşun, 2010). Bu çalışmadaki Cronbach Alfa değeri 0,93’dür.

Ölçek, “güvence”, “bilgi-beceri”, “saygılı olma” ve “bağlılık” olmak üzere 4 alt gruptan ve 24 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte “güvence” alt boyutuna yönelik 8 madde (16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24. madde), “bilgi-beceri” alt boyutuna yönelik 5 madde (9, 10, 11, 12, 15. madde), “saygılı olma” alt boyutuna

yönelik 6 madde (1, 3, 5, 6, 13, 19. madde) ve “bağlılık” alt boyutuna yönelik 5 madde (2, 4, 7, 8, 14. madde) olmak üzere toplam 24 madde bulunmaktadır. BDÖ-24’ün yanıtları için 6 puanlık likert tipi bir skala (1: Asla, 2: Hemen hemen asla, 3: Bazen, 4: Genellikle, 5: Çoğu zaman, 6: Her zaman) kullanılmaktadır. Ölçek puanlarının hesaplanmasında, toplam ölçek puanının elde edilmesi, 24 maddenin puanları toplandıktan sonra 24’e bölünerek, 1-6 arasında ölçek puanı elde edilmektedir. Alt boyutların puanlarının elde edilmesinde ise, her bir alt boyut için, alt boyutlarda yer alan maddelerin puanları toplanarak elde edilen puanın madde sayısına bölünerek, 1-6 puan arasında alt boyut puanları elde edilmektedir. Ölçeğin puanlaması verilen yanıtlara karşılık gelen puanlar toplanıp, aritmetik ortalama hesaplanarak yapılmaktadır. Bu şekilde ölçekten tek bir puan elde etmenin yanı sıra alt boyut puanları da elde edilmektedir. Ölçek toplam puanı ve alt boyutlardan elde edilen puanların artması hemşirelerin bakım kalitesini algılama düzeyinin yükseldiğini göstermektedir (Kuşun, 2010).

Hemşirelerin bakım kavramına yönelik metafor algıları

Hemşirelerin bakım kavramına ilişkin sahip oldukları zihinsel imgeleleri ortaya çıkarmak amacıyla “Bakım gibidir. Çünkü” cümlesini tamamlamaları istenmiştir.

Veri Toplama Yöntemi

Verilerin uygulanması

Araştırmayı uygulamadan önce araştırmacı tarafından hemşirelere, araştırmanın amacı, yöntemi açıklanarak çalışmaya katılmanın gönüllük esasına dayandığı, katılımlarını herhangi bir noktada sonlandırabilecekleri, verdikleri bilgilerin araştırma dışında kullanılmayacağı ve başkalarıyla paylaşılmayacağı konusunda bilgi verilmiştir. Anket formu gece ve gündüz mesai saatlerinde, hemşirelerle yüz yüze görüşme yoluyla toplanmıştır.

Verilerinin Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için IBM-SPSS (Statistical Package for Social Science) (Version 22) programı kullanılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı istatistiklerin değerlendirilmesinde Ortalama, Standart Sapma, Medyan, ve Frekans ölçümleri yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği değerlendirilmiş, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise, Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Anova testi kategorik verilerin karşılaştırılmasında da Ki-kare testi ve Fisher keskin ki-kare testi kullanılmıştır.

Çalışmada hemşirelerin geliştirdikleri metaforların analiz edilmesi ve yorumlanması beş aşamada gerçekleştirilmiştir. Bu aşamalar; (1) Adlandırma aşaması, (2) Tasnif etme (Eleme ve arıtma) aşaması, (3) Kategori geliştirme aşaması, (4) Geçerlik ve güvenilirliği sağlama aşaması ve (5) Verileri bilgisayar ortamına aktarma aşaması.

Adlandırma aşaması: Bu aşamada öncelikle araştırmaya katılan hemşireler tarafından üretilen metaforların alfabetik sıraya göre geçici bir listesi yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda adayların yazılarında, metaforların belirgin bir şekilde dile getirilip getirilmediğine bakılmıştır. Hemşirelerin dile getirdikleri metaforlar kodlanmıştır (örneğin, anne, hayat, vb.). Aynı zamanda herhangi bir metafor imgesi içermeyen kağıtlar ile boş bırakılan kağıtlar ayıklanmıştır.

Tasnif etme (eleme ve arıtma) aşaması: Bu aşamada “metafor analizi” teknikleri kullanılarak her metafor, parçalara ayrıştırılmıştır ve diğer metaforlarla olan benzerlikleri veya ortak özellikleri bakımından analiz edilmiştir. Bu amaç için hemşirelerin yazdıkları metaforlar tekrar tek tek okunup gözden geçirilmiş, her metafor (1) metaforun konusu, (2) metaforun kaynağı ve (3) metaforun konusu ile metaforun kaynağı arasındaki ilişki bakımından analiz edilmiştir.

Kategori geliştirme aşaması: Bu aşamada, hemşireler tarafından üretilen metaforlar, “bakım kavramı”na ilişkin sahip oldukları ortak özellikler bakımından irdelenmiştir ve temalar oluşturulmuştur. Bu işlem esnasında hemşirelerin metafor hakkında oluşturulan “metafor listesi” dikkate alınarak her metaforun “bakım” olgusunu nasıl kavramsallaştırdığına bakılmıştır. Bu amaç için, hemşireler tarafından üretilen her metafor “bakım”a ilişkin sahip olduğu bakış açısına göre belli bir tema ile ilişkilendirilmiş (örneğin, “güven”, “güven verici olarak bakım”, vb) ve toplam 8 farklı kavramsal kategori oluşturulmuştur.

Geçerlik ve güvenilirliği sağlama aşaması: Araştırmanın güvenilirliğini sağlamak için, araştırmada oluşturulan 8 kavramsal kategoriler altında verilen metaforların, söz konusu bir kavramsal kategorileri temsil edip etmediğini teyit etmek amacıyla uzman görüşüne başvurulmuştur. Bu amaç doğrultusunda, uzman kişiye iki liste verilmiştir. Bunlar; (a) adet örnek metaforun alfabetik sıraya göre dizili olduğu bir liste, (b) farklı kavramsal kategorilerin adlarını ve özelliklerini içeren bir liste. Uzmandan bu iki listeyi de kullanarak birinci listedeki örnek metafor listesini, ikinci listedeki kavramsal kategoriyle (hiçbir metafor dışarıda bırakmayacak şekilde) eşleştirmesi istenmiştir. Daha sonra, uzmanın yaptığı eşleştirmeler araştırmacının kendi kategorileriyle karşılaştırılmıştır. Araştırmanın güvenilirliği Milles ve Huberman’ın (1994), (güvenirlilik= görüş birliği/görüş birliği+görüş ayrılığı x100) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Nitel çalışmalarda, uzman ve araştırmacı değerlendirmeleri arasındaki uyumun %90 ve üzeri olduğu durumlarda arzu edilen düzeyde bir güvenilirlik sağlanmış olmaktadır. Bu araştırmaya özgü olarak gerçekleştirilen güvenilirlik

çalışmasında %98 oranında bir uzlaşma (güvenirlilik) sağlanmıştır. Uzman, sadece 3 metaforu araştırmacındakinden farklı bir kategoriyle ilişkilendirmiştir. Bu durumda, Güvenirlilik = $198 / (198 + 3) \times 100 = 98$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç çalışmanın güvenirliliği açısından yeterli olduğunu ifade etmektedir.

Verileri bilgisayar ortamına aktarma aşaması: Belirtilme sıklığının hesaplanması ve bulguların yorumlanması aşamasında, her bir kavramsal kategoriye ve bu kategorilere ait metaforları üreten katılımcı sayılarıyla yüzdeleri hesaplanmış, tablolar oluşturulmuş, üretilen metaforları içeren cümlelerden alıntılar yapılmış, elde edilen sonuçlar doğrultusunda değerlendirme ve yorumlamaya gidilmiştir.

Araştırmanın etik boyutu

Araştırmanın tüm masraflarını araştırmacı kendisi karşılamıştır. Çalışmada verileri toplamak için, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alınmıştır (2017-11). Etik onayı alındıktan sonra, çalışmanın yapılacağı Kurum izinleri alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan hemşireler, araştırmaya ilişkin bilgilendirildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin tanıtıcı özellikleri incelendiğinde; hemşirelerin yaş ortalamaları $31,73 \pm 8,31$ olup %73,9'unun kadın ve %43,2'sinin lisans mezunu olduğu saptanmıştır. Araştırmaya katılan hemşirelerin hizmet yılı %30,4'ünün 6-10 yıl arasında çalıştığı belirlenmiştir. Hemşirelerin %67,5'inin üniversite hastanesinde, %22,6'sının özel hastanede ve %9,9'unun devlet hastanesinde çalıştığı belirlenmiş olup, hemşirelerin %35,9'unun yoğun bakım ünitesinde çalıştığı saptanmıştır.

Tablo 1. Hemşirelerin çalıştığı klinik ile ilgili özellikleri (n=345)

Çalıştığı klinik ile ilgili özellikleri		Sayı	%
Çalıştığı klinikteki konumu	Klinik hemşiresi	191	55,4
	Yoğun bakım hemşiresi	96	27,8
	Klinik sorumlu hemşiresi	35	10,1
	Poliklinik hemşiresi	16	4,6
	Ameliyathane hemşiresi	7	2,0
Çalıştığı klinikte hemşire sayısı yeterli bulma durumu	Evet	73	21,2
	Hayır	192	55,6
	Kısmen	80	23,2

Çalıştığı klinikte hasta yatağı sayısı	0-5 yatak	50	14,5
	6-10 yatak	49	14,2
	11-15 yatak	32	9,3
	16 ve üstü yatak	214	62,0
Hasta bakımına ayrılan ortalama süre	15 dk - 30 dk	90	26,1
	31 dk - 45 dk	46	13,3
	46 dk - 59 dk	36	10,4
	1-2 saat	72	20,9
	2 saat üzeri	101	29,3
Hemşirelik mesleğini isteyerek seçme durumu	Evet	258	74,8
	Hayır	87	25,2

Tablo 1’de hemşirelerin %55,4’ünün klinik hemşiresi olarak görev yaptığı ve %55,6’sının çalıştığı klinikteki hemşire sayısını yeterli bulmadığı saptanmıştır. Hemşirelerin %62,3’ünün çalıştığı klinikte 16 ve üstü hasta yatağı olduğu ve hasta bakımı için %29,3’ünün 2 saat üzeri zaman ayırdığı belirlenmiştir. Hemşirelerin %74,8’inin hemşirelik mesleğini isteyerek seçtiği saptanmıştır.

Tablo 2. Hemşirelerin bakım kavramına ilişkin görüşleri (n=345)

Bakım kavramına ilişkin görüşleri		Sayı	%
Klinikte uyguladığı hemşirelik bakımından memnun olma durumu	Evet	181	52,5
	Hayır	34	9,9
	Kısmen	130	37,6
Klinikte yatan hastaların bakım gereksinimlerini karşılama durumu	Evet	182	52,8
	Hayır	42	12,2
	Kısmen	121	35,0
Çalıştığı kurumda bakıma ilişkin eğitim alma durumu	Evet	218	63,2
	Hayır	127	36,8
Bakım kavramı ile ilgili aldığı eğitimi yeterli bulma durumu	Evet	206	59,7
	Hayır	139	40,3
Hemşirelikte hasta bakımına gerekli önem verilme durumu	Evet	216	62,6
	Hayır	129	37,4
Bakım vermeyi hemşirenin rolleri arasında görme durumu	Evet	295	85,5
	Hayır	50	14,5

Tablo 2’de hemşirelerin %52,5’i klinikte uygulanan hemşirelik bakımından memnun olduğunu ve %52,8’i yatan hastaların bakım gereksinimlerini karşıladığını belirtmişlerdir.

Araştırmada hemşirelerin %63,2’si bakıma ilişkin eğitim aldığını belirtmişlerdir. Hemşirelerin bakıma ilişkin aldığı eğitimi %59,7’si yeterli bulduğunu ve %62,6’sı ise hasta bakımına gerekli önem verdiğini ifade etmiştir. Araştırmada hemşirelerin %85,5’i bakım vermeyi hemşirenin rolleri arasında gördüğünü belirtmiştir.

Tablo 3. *Hemşirelerin bakım davranışları ve alt ölçeklerinden aldıkları puanların dağılımı (n=345)*

Alt Ölçekler	Ort± SS	Min	Max
Güvence	5,43±0,57	3,50	6,00
Bilgi Beceri	5,66±0,42	3,60	6,00
Saygılı Olma	5,32±0,61	2,17	6,00
Bağlılık	5,21±0,66	2,80	6,00
Toplam Puan	5,40±0,50	3,75	6,00

Tablo 3’de hemşirelerin BDÖ-24 toplam ölçek ve alt ölçek puanları incelendiğinde; ölçek genel toplam puanının 5,40±0,50, güvence alt ölçek puanının 5,43±0,57, bilgi ve beceri alt ölçek puanının 5,66±0,42, saygılı olma alt ölçek puanının 5,32±0,61 ve bağlılık alt ölçek puanının 5,21±0,66 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Hemşirelerin çalıştığı klinik ile ilgili özelliklere göre bakım davranış ölçөгünden aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=345)

Klinik Özellikleri	n	Güvence		Bilgi-beceri		Saygılı olma		Bağlılık		BDÖ -24 Toplam	
		Ort± SS	Min-Max	Ort± SS	Min-Max	Ort± SS	Min-Max	Ort± SS	Min-Max	Ort± SS	Min-Max
Çalıştığı klinikteki konumu											
Klinik hemşiresi	191	5,40±0,53	4,00-6,00	5,61±0,43	3,60-6,00	5,28±0,56	3,50-6,00	5,14±0,62	3,60-6,00	5,36±0,47	3,88-6,00
Yoğun bakım hemşiresi	96	5,54±0,53	3,88-6,00	5,72±0,38	3,80-6,00	5,43±0,65	2,17-6,00	5,33±0,70	2,80-6,00	5,51±0,50	3,75-6,00
Klinik sorumlu hemşiresi	35	5,44±0,63	3,88-6,00	5,76±0,38	4,60-6,00	5,37±0,69	3,83-6,00	5,27±0,66	3,60-6,00	5,45±0,54	4,33-6,00
Poliklinik hemşiresi	16	5,24±0,75	3,50-6,00	5,71±0,48	4,20-6,00	5,25±0,58	4,17-6,00	5,16±0,63	4,20-6,00	5,32±0,57	3,96-6,00
Ameliyathane hemşiresi	7	4,87±1,01	3,50-6,00	5,63±0,35	5,00-6,00	4,92±0,95	3,00-6,00	5,03±0,95	3,20-6,00	5,08±0,75	3,75-6,00
İstatistiksel değerlendirme		$\chi^2=8,939$ p=0,063		$\chi^2=9,822$ p=0,044		$\chi^2=11,230$ p=0,024		$\chi^2=8,471$ p=0,076		$\chi^2=10,832$ p=0,029	
Çalıştığı klinikte hemşire sayısı yeterli bulma durumu											
Evet	73	5,54±0,50	4,13-6,00	5,73±0,38	4,20-6,00	5,47±0,54	4,00-6,00	5,31±0,63	3,60-6,00	5,52±0,46	4,33-6,00
Hayır	192	5,39±0,55	3,50-6,00	5,62±0,43	3,60-6,00	5,24±0,61	2,17-6,00	5,14±0,65	2,80-6,00	5,35±0,49	3,88-6,00
Kısmen	80	5,42±0,66	3,50-6,00	5,71±0,42	3,80-6,00	5,37±0,66	3,00-6,00	5,27±0,68	3,20-6,00	5,43±0,56	3,75-6,00
İstatistiksel değerlendirme		$\chi^2=5,328$ p=0,070		$\chi^2=9,368$ p=0,009		$\chi^2=10,460$ p=0,005		$\chi^2=4,547$ p=0,103		$\chi^2=8,210$ p=0,016	
Çalıştığı klinikte hasta yatağı sayısı											
0-5	50	5,35±0,67	3,50-6,00	5,72±0,44	4,20-6,00	5,30±0,62	3,67-6,00	5,24±0,69	3,60-6,00	5,39±0,56	3,96-6,00
6-10	49	5,54±0,53	3,88-6,00	5,73±0,39	3,80-6,00	5,38±0,79	2,17-6,00	5,30±0,78	2,80-6,00	5,49±0,56	3,75-6,00
11-15	32	5,55±0,64	4,13-6,00	5,57±0,43	4,60-6,00	5,54±0,56	4,17-6,00	5,38±0,71	3,60-6,00	5,53±0,55	4,25-6,00
16 ve üstü	214	5,40±0,54	3,50-6,00	5,64±0,42	3,60-6,00	5,28±0,57	3,00-6,00	5,15±0,60	3,20-6,00	5,37±0,47	3,75-6,00
İstatistiksel değerlendirme		$\chi^2=7,920$ p=0,048		$\chi^2=5,908$ p=0,116		$\chi^2=10,711$ p=0,013		$\chi^2=8,537$ p=0,036		$\chi^2=8,722$ p=0,033	
Hemşirelik mesleğini isteyerek seçme durumu											
Evet	258	5,46±0,56	3,50-6,00	5,70±0,38	3,80-6,00	5,37±0,60	2,17-6,00	5,27±0,65	2,80-6,00	5,44±0,49	3,75-6,00
Hayır	87	5,33±0,58	3,50-6,00	5,56±0,50	3,60-6,00	5,16±0,64	3,50-6,00	5,03±0,66	3,60-6,00	5,27±0,52	3,88-6,00
İstatistiksel değerlendirme		$z=9466,00$ p=0,027		$z=9431,50$ p=0,020		$z=8914,00$ p=0,004		$z=8811,50$ p=0,003		$z=8950,00$ p=0,005	

Tablo 4’de hemşirelerin çalıştığı klinik ile ilgili özelliklerine göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamalarının dağılımı yer almaktadır. Hemşirelerin klinikteki çalışma konumuna göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamalarına baktığımızda “bilgi-beceri”, “saygılı olma” alt ölçek puanları ve toplam puan ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Yapılan ileri istatistiksel değerlendirmede farklılığı yaratan grubun yoğun bakım hemşirelerinden kaynaklandığı saptanmıştır.

Araştırmaya katılan hemşirelerin çalıştığı klinikteki hemşire sayısını yeterli bulma durumlarına göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde “bilgi-beceri”, “saygılı olma” alt ölçek puanları ve toplam puan ortalamaları arasında anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Hemşirelerin çalıştığı kliniklerdeki hasta yatağı sayılarına göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamalarına baktığımızda “bilgi beceri” alt ölçeği haricinde tüm alt ölçeğinde ve toplam puanda anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Hemşirelerin mesleklerini isteyerek seçme durumlarına göre BDÖ-24’ten puan ortalamalarına baktığımızda tüm alt ölçeklerde ve toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 5. Hemşirelerin bakım kavramına ilişkin görüşlerine göre Bakım Davranış Ölçeğinden aldıkları puan ortalamalarının dağılımı (n=345)

Bakıma ilişkin görüşleri	n	Güvence	Bilgi-beceri	Saygılı olma	Bağlılık	BDÖ-24 Toplam
		Ort± SS Min- Max	Ort ± SS Min- Max	Ort ± SS Min- Max	Ort ± SS Min- Max	Ort ± SS Min- Max
Klimikte uyguladığı hemşirelik bakımından memnun olma durumu						
Evet	181	5,50±± 0,56	5,72±± 0,38	5,44±± 0,59	5,33±± 0,63	5,49±± 0,49
Hayır	34	3,50- 6,00	4,60- 6,00	5,12±± 0,71	4,99±± 0,71	5,26±± 0,51
Kısmen	130	3,88- 6,00	3,60- 6,00	5,21±± 0,59	5,09±± 0,64	5,32±± 0,50
İstatistiksel değerlendirme		$\chi^2=10,217$ p=0,006	$z=9431,500$ p=0,020	$\chi^2=16,796$ p=0,000	$\chi^2=15,341$ p=0,000	$\chi^2=14,946$ p=0,001
Klimikte yatan hastaların bakım gereksinimlerini karşılama durumu						
Evet	182	5,46±± 0,60	5,70±± 0,42	5,21±± 0,64	5,30±± 0,63	5,46±± 0,51
Hayır	42	3,50- 6,00	3,60- 6,00	5,40±± 0,52	5,00±± 0,72	5,23±± 0,57
Kısmen	121	4,00- 6,00	4,80- 6,00	5,32±± 0,57	5,13±± 0,66	5,38±± 0,46
İstatistiksel değerlendirme		$\chi^2=2985,00$ p=0,024	$\chi^2=3131,00$ p=0,053	$\chi^2=3025,00$ p=0,033	$\chi^2=2884,00$ p=0,012	$\chi^2=2904,00$ p=0,015
Çalıştığı kurumda bakıma ilişkin eğitim alma durumu						
Evet	218	5,47±± 0,50	5,73±± 0,35	5,40±± 0,58	5,31±± 0,60	5,47±± 0,45
		4,00- 6,00	4,00- 6,00	2,17- 6,00	2,80- 6,00	4,00- 6,00

Hayır	127	5,34±± 0,66	3,50- 6,00	5,55±± 0,50	3,60- 6,00	5,19±± 0,65	3,00- 6,00	5,04±± 0,71	3,20- 6,00	5,28±± 0,56	3,75- 6,00
İstatistiksel değerlendirme		z=12553,00 p=0,144		z=10999,50 p=0,001		z=11244,50 p=0,003		z=10764,50 p=0,001		z=11193,50 p=0,003	
Bakım kavramı ile ilgili aldığı eğitimi yeterli bulma durumu											
Evet	218	5,50±± 0,53	3,50- 6,00	5,73±± 0,36	4,20- 6,00	5,42±± 0,58	2,17- 6,00	5,32±± 0,61	2,80- 6,00	5,49±± 0,46	3,96- 6,00
Hayır	127	5,32±± 0,60	3,50- 6,00	5,57±± 0,48	3,60- 6,00	5,18±± 0,63	3,00- 6,00	5,04±± 0,68	3,20- 6,00	5,28±± 0,53	3,75- 6,00
İstatistiksel değerlendirme		z=11680,50 p=0,003		z=11381,50 p=0,001		z=10910,50 p=0,000		z=10733,00 p=0,000		z=10852,00 p=0,000	
Hemşirelikte hasta bakımına gerekli önem verilme durumu											
Evet	216	5,52±± 0,51	3,88- 6,00	5,72±± 0,37	3,80- 6,00	5,43±± 0,59	2,17- 6,00	5,35±± 0,61	2,80- 6,00	5,50±± 0,46	3,75- 6,00
Hayır	129	5,41±± 0,51	3,50- 6,00	5,64±± 0,38	4,60- 6,00	5,26±± 0,63	3,00- 6,00	5,16±± 0,66	3,20- 6,00	5,37±± 0,51	3,75- 6,00
İstatistiksel değerlendirme		z=10428,50 p=0,000		z=11064,50 p=0,001		z=9798,50 p=0,000		z=9269,00 p=0,000		z=9601,50 p=0,000	
Bakım hemşiresinin birincil görevi görme durumu											
Evet	206	5,50±± 0,52	3,88- 6,00	5,70±± 0,39	3,60- 6,00	5,40±± 0,53	3,67- 6,00	5,29±± 0,60	3,60- 6,00	5,47±± 0,45	3,88- 6,00
Hayır	139	5,31±± 0,62	3,50- 6,00	5,61±± 0,45	3,80- 6,00	5,21±± 0,71	2,17- 6,00	5,08±± 0,72	3,50- 6,00	5,30±± 0,56	3,75- 6,00
İstatistiksel değerlendirme		z=11965,00 p=0,009		z=12370,50 p=0,025		z=12381,00 p=0,032		z=11975,50 p=0,009		z=11805,00 p=0,006	

Tablo 5’de hemşirelerin bakım kavramına ilişkin görüşlerine göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamalarının dağılımı yer almaktadır. Araştırmaya katılan hemşirelerin kliniklerinde uyguladıkları hemşirelik bakımından memnun olmalarına göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde tüm alt ölçeklerde ve toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hemşirelerin çalıştığı kliniklerdeki yatan hastaların bakım gereksinimlerinin karşılanma durumuna göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamalarına baktığımızda, “bilgi beceri” alt ölçeği puanı haricinde tüm alt ölçeğinde ve toplam puanda anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Hemşirelerin çalıştıkları kurumda bakıma ilişkin eğitim alma durumlarına göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamalarına bakıldığında “güvence” alt ölçek puanı haricinde tüm alt ölçek puanları ve toplam puanda anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Araştırmaya katılan hemşirelerin bakım kavramıyla ilgili aldığı eğitimi yeterli bulmalarına göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde tüm alt ölçeklerde ve toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Hemşirelerin hasta bakımına gerekli önem verilmesi durumuna göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde BDÖ-24 tüm alt ölçek puanlarında ve toplam puanında anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Araştırmaya katılan hemşirelerin bakımı hemşirenin birincil görevi olarak görme durumlarına göre BDÖ-24’ten aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde tüm alt ölçeklerde ve toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6. Bakım kavramı ile ilgili üretilen metaforların kategorik dağılımı

Kategori	Metafor kod (MC) ve metaforlar	Metafor üreten hemşire sayısı	Metafor sayısı
Güven verici olarak bakım	Anne kardeş baba (MC 5), Baba (MC 11), Güven (MC 51), Hem anne hem baba (MC 56), Kendine sağlanan özgüven (MC 81), Özgüven (MC 96), Rahatlık konfor (MC 101)	10	7
Bilgi ve beceri içeren bakım	Alışveriş yapmak (MC 3), Bilgisayar (MC 21), Kadın (MC 75), Kitap (MC 84), Öğretmen (MC 95)	6	5
Ahlaki bir sorumluluk vicdani olarak ve saygılı olarak bakım	Empati (MC 36), Evliya Çelebi (MC 41), Hastaya manevi destek sağlama (MC 52), Hemşirenin özveri vermesi (MC 59), İbadet (MC 63), İman (MC 69), insan (MC 70), İnsana verilen önem (MC 71), İnsanlık Görevi (MC 73), Kar tanesi (MC 78), Kendini özel hissetme (MC 82), Koşulsuz hizmet veren kişi (MC 85), Kul Hakkı (MC 87), Merhamet (MC 90), Merhametli insan (MC 91), Sevgi (MC 108), Sevgi yumağı (MC 109), Şifa (MC 111) Vicdan (MC 122), Yetimlere sahip çıkmak (MC 129)	29	20
Yardım olarak bakım	Armağan (MC 8), Aşı (MC 9), Bağışıklık (MC 13), Baston (MC 15), Bebeğe yardım (MC 16), Bebek (MC 17), Bebek bakımı (MC 18), Beslenme (MC 20), Çocuk (MC 31), Çocuk yetiştirmek (MC 32), Evin Hanımı (MC 39), Fener (MC 42), Hastaya nefes aldirmek (MC 53), İlaç (MC 65), İlk adım (MC 67), insani gereklilik (MC 72), Kardeş (MC 79), Psikolog (MC 100), Reform (MC 102), Ruhu temizlemek (MC 104), Saç ekimi (MC 105), Saç sakal tıraşı (MC 106), Tedavi (MC 113), Tedavini ilk basamağı (MC 114), Tedavini yarısı (MC 115), Temel taşlar (MC 116), Temiz bir çarşaf (MC 117), Yemek yemek (MC 128),	44	28

Tablo 6. Devamı bakım kavramı ile ilgili üretilen metaforların kategorik dağılımı

Kategori	Metafor kod (MC) ve metaforlar	Metafor üreten hemşire sayısı	Metafor sayısı
İhtiyaç olarak bakım	Ağacı sulamak (MC 1), Ağaç (MC 2), Anne (MC 4), Aorta (MC 6), Araba (MC 7), Bağımlılık (MC 12), Bahçe (MC 14), Bel kemiği (MC 19), Bitki (MC 24), Bitki yetiştirme (MC 25), Can suyu (MC 26), Çiçeğin suyu (MC 28), Çiçek (MC 29), Çiçek sulama (MC 30), Damarlarımız (MC 33), Doğal İhtiyaç (MC 34), Ekmek ve su (MC 35), En vazgeçilmez ihtiyaç (MC 37), Evin penceresi (MC 40), Fidan (MC 43), Fiziksel bir ihtiyaç (MC 44), Gereklilik (MC 45), Gereksinim (MC 46), Grip olduğunda yatak istirahati (MC 47), Gül (MC 48), Güneş ışığı (MC 50), Hava (MC 54), Hayat (MC 55), Hijyen (MC 60), İhtiyaç (MC 64), İlaç uygulaması (MC 66), İlkbahar (MC 68), Kalbin ana damarları (MC 76), Kalp (MC 77), Kıyafet (MC 83), Koyun (MC 86), Makyaj (MC 89), Kurallara Uymak (MC 88), Nefes (MC 92), Nefes almak (MC 93), Oksijen (MC 94), Özveri (MC 97), Pil (MC 98), Su (MC 110), Tarla (MC 112), Temizlik (MC 118), Toprağa ekilmeyi bekleyen tohum (MC 120), Toprak (MC 121), Yağmur (MC 123), Yaşam özgürlüğü (MC 124), Yaşatmak (MC 125), Yeme içme (MC 126), Yemek (MC 127), Yetiştirmek (MC 130), Yol (MC 131)	96	55
Hemşirenin temel görevi olarak bakım	Birincil görevim (MC 23), Hemşirenin en temel görevi (MC 58), Profesyonel olarak uygulanması gereken bir görev (MC 99), Teyze (MC 119), Zorunlu bakıcı (MC 132)	5	5
Bütüncül olarak bakım	Bir bütün (MC 22), Holistik yaklaşım (MC 62), Ruh (MC 103), Sağlık (MC 107)	4	4
Hemşirelik dışı görev olarak bakım	Ev işi (MC 38), Hemşirelik için gerekli değildir (MC 57), Hizmetçilik (MC 61), İş yükü (MC 74), Kedi (MC 80)	7	5

Tablo 6’da hemşirelerin bakım kavramına ilişkin ürettikleri metaforların kategorileri görülmektedir. Araştırmada hemşirelerin bakım kavramına ilişkin metaforları incelendiğinde 203 hemşirenin “Bakım.....gibidir, çünkü....” sorusuna 132 metafor ürettikleri görülmektedir. Hemşirelerin en çok metafor ürettikleri kategoriler; çocuk (n=9, %4,41), su (n=9, %4,41), çiçek (n=8, %3,92), temizlik (n=8, %3,92), sevgi (n=7, %3,43), ilaç (n=6, %2,94), bebek (n=5, %2,45), toprak (n=4, %1,96)’tır.

Hemşirelerin “bakım” kavramına ilişkin oluşturdukları metaforlar 8 kategoride ele alınmıştır.

Kategori 1

Tablo 6 incelendiğinde “Güven verici olarak bakım” kategorisinde 10 hemşirenin oluşturduğu 7 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım kendine sağlanan özgüven gibidir. Çünkü bakım olmazsa mutlu olunmaz.” (MC 81)

“Bakım güven gibidir. Çünkü güven olmazsa huzur olmaz.” (MC 51)

Kategori 2

Tablo 6 incelendiğinde “Bilgi ve beceri içeren bakım” kategorisinde 6 hemşirenin oluşturduğu 5 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım alışveriş yapmak gibidir. Çünkü kaliteli malzemeleri seçerek mükemmel bir bilgi beceriyle harikalar yaratır.” (MC 3)

Kategori 3

Tablo 6 incelendiğinde “Ahlaki bir sorumluluk vicdani olarak ve saygılı olarak bakım” kategorisinde 29 hemşirenin oluşturduğu 20 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım merhamet gibidir. Çünkü kalbi olmayan bu işi yapamaz.” (MC 90)

“Bakım merhametli insan gibidir. Çünkü kendisini onun yerine koyabilmedir.” (MC 91)

Kategori 4

Tablo 6 incelendiğinde “Yardım olarak bakım” kategorisinde 44 hemşirenin oluşturduğu 28 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım bebeğe yardım gibidir. Çünkü yoğun bakım hastalarının ihtiyaçları giderilmektir.” (MC 16)

“Bakım fener gibidir. Çünkü fener eşliğinde yolumuz aydınlanır.” (MC 42)

Kategori 5

Tablo 6 incelendiğinde “İhtiyaç olarak bakım” kategorisinde 96 hemşirenin oluşturduğu 55 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım doğal ihtiyaç gibidir. Çünkü hasta bakımsız olmaz.” (MC 34)

“Bakım en vazgeçilmez ihtiyaç gibidir. Çünkü ihtiyacın karşılanması gerekir.” (MC 37)

Kategori 6

Tablo 6 incelendiğinde “Hemşirenin temel görevi olarak bakım” kategorisinde 5 hemşirenin oluşturduğu 5 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım birincil görevim gibidir. Çünkü o anda hastanın benden başka kimsesi yoktur.” (MC 23)

“Bakım hemşirenin en temel görevi gibidir. Çünkü bakım verdiği hastanın yerinde ileride biz olabiliriz. Kendimize nasıl hizmet görülmesini istiyorsak başkalarına da o derecede hizmet etmeliyiz. (MC 58)

Kategori 7

Tablo 6 incelendiğinde “Bütüncül olarak bakım” kategorisinde 4 hemşirenin oluşturduğu 4 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım holistik yaklaşım gibidir. Çünkü hastaya bütüncül bakmayı amaçlar.” (MC 62)

“Bakım ruh gibidir. Çünkü sağlık bir bütündür.” (MC103)

Kategori 8

Tablo 6 incelendiğinde “Hemşirelik dışı görev olarak bakım” kategorisinde 7 hemşirenin oluşturduğu 5 metafor yer almaktadır. Aşağıda hemşirelerin bu kategoriye ait metafor örneklerine yer verilmiştir.

“Bakım hemşirelik için gerekli değildir. Çünkü meslektir hemşirelik sadece bakım verme değildir.” (MC 57)

“Bakım hizmetçilik gibidir. Çünkü hasta istekleri karşılandıkça daha fazlasını ister.” (MC 61)

TARTIŞMA

Hastalara verilen bakımın kaliteli olması sağlık hizmetlerinin kalitesini belirler ve bakımdan özellikle hemşireler sorumludur. Hemşireler, hastaların nasıl bir bakım almak istediğini bilmeleri hastanın bakım gereksinimlerini doğru bir şekilde karşılamak için gereklidir (Gül, 2015). Hemşirelerin bireylere sundukları bakım davranışlarını algılamaları kendi bakım davranışlarına daha özen göstermelerini sağlayabilir. Hemşirelerin hastalara sundukları bakımı değerlendirmeleri, bakımı nitelikli ve doğru bir şekilde sunmalarına katkı sağlayacağından bakımın kalitesini artıracağından oldukça önemlidir (Kurşun, 2010).

Araştırmamızda hemşirelerin BDÖ-24 puanları incelendiğinde ölçek genel toplam puanının $5,40\pm 0,50$ bulunarak bakım algılarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin en yüksek “bilgi beceri” alt ölçeğinden $5,66\pm 0,42$ ve en düşük “bağlılık” alt ölçeğinden $5,21\pm 0,66$ puan aldıkları saptanmıştır (Tablo 3). Green (2004) yaptığı çalışmada hemşirelerin bakım algısı puanını $5,44\pm 0,33$, Kurşun (2010) ise $5,12\pm 0,65$ olarak saptamış olup çalışmamızla paralellik göstermektedir. Göğüş (2016) yaptığı çalışmada hemşirelerin “bilgi beceri” alt ölçeğinden en yüksek $5,02\pm 0,52$ ve “bağlılık” alt ölçeğinden en düşük $4,12\pm 0,61$ puan aldığını bulmuştur. Benzer şekilde Sarafis ve arkadaşları (2016)’da “bilgi beceri” alt ölçeğinden en yüksek $5,07\pm 0,73$ ve “bağlılık” alt ölçeğinden en düşük $4,42\pm 0,89$ puan aldıklarını bulmuştur. Kızılırmak (2022)’de hemşirelerin “bilgi-beceri” alt boyut toplam puan ortalaması $5,54\pm 0,54$ “bağlılık” alt boyut toplam puan ortalaması $5,18\pm 0,72$ olarak hesaplamıştır. Yapılan çalışmalar çalışmamıza benzerlik göstermektedir ve ölçeğin “bilgi beceri” alt ölçek puanı yapılan tüm benzer çalışmalarda en yüksek, “bağlılık” puanı en düşük saptanmıştır. Gülpınar ve arkadaşları (2019) yaptığı çalışmada infertilite tedavisi gören kadınların hemşireleri “bilgi beceri” alt ölçeğinden en yüksek $4,88\pm 1,25$ ve “saygılı olma” alt ölçeğinden en düşük $4,17\pm 1,36$ puan aldığını bulmuştur. Hastalar tarafından da hemşireler değerlendirildiğinde hemşireler öncelikli olarak tedavi uygulamalarını yapmakta, hastayı dinleme, empati kurma gibi bakım davranışlarını daha az kişinin yaptığı görülmektedir. Hemşirelerin bilgi ve deneyimlerini gösterdikleri tedavi yapma gibi öncelikli uyguladıkları bakımlarda yüksek puan alması ve hastaya zaman ayırma gibi bakım verirken hastayı bakıma katma gibi bakımlarda düşük puan alması iş yüklerinin fazlalığı nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada çalıştığı klinikteki konumuna göre BDÖ-24 “bilgi-beceri”, “saygılı olma” alt ölçek puanı ve ölçek genel puanında anlamlı fark saptanmıştır. “Bilgi-beceri” alt ölçek puanına göre klinik sorumlu hemşiresi olarak çalışanların bakım algısı en yüksek çıkarken, klinik hemşiresi olarak çalışanların bakım algısı en düşük çıkmıştır. “Saygılı olma” alt ölçek puanı

ve ölçek genel puanına göre yoğun bakım hemşiresi olarak çalışan hemşirelerin bakım algısı en yüksek çıkarken ameliyathane hemşiresi olarak çalışan hemşirelerin bakım algısı en düşük çıkmıştır (Tablo 4). Ameliyathanede hasta sirkülasyonunun fazla olması, cerrahi girişim sonrasında hastanın kliniklere gönderilmesi ve hastayla hemşirenin geçirdikleri sürenin kısa olması, yoğun bakımda ise hemşirelere düşen hasta sayısının az olması ve hemşirelerin bakıma ayırdıkları sürenin daha uzun olması gibi nedenler bu sonucu etkilemiş olabilir. Erol (2016) yaptığı çalışmada bakım algısını yoğun bakım hemşiresi olarak çalışan hemşirelerin klinik hemşiresi olarak çalışan hemşirelerden daha yüksek bularak çalışmamıza paralellik göstermiştir.

Araştırmada çalıştığı klinikteki hemşire sayısını yeterli bulma durumuna göre BDÖ-24 “bilgi beceri”, “saygılı olma” alt ölçek puanı ve ölçek genel puanında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4). Çalıştıkları kliniklerde hemşire sayısını yeterli bulan hemşirelerin bakım algılarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin çalıştıkları servislerde hemşire sayısının yeterli olması hemşirelere düşen hasta sayısının azalmasına ve bakıma ayrılan sürenin daha uzun olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmada çalıştığı klinikteki hasta yatağı sayısına göre BDÖ-24 “bilgi-beceri” alt ölçek puanı haricinde ölçeğin tüm alt ölçek puanlarında ve ölçek genel puanında anlamlı fark saptanmıştır. Çalıştığı klinikte 11-15 hasta yatağı bulunan hemşirelerin bakım algısı daha yüksek bulunmuştur. Çalıştığı klinikte hasta yatağı sayısı 16 ve üstü olan hemşirelerin bakım algısı en düşük bulunmuştur (Tablo 4). Yatak sayısının fazla olmasının hemşirelerin bakıma ayırdıkları sürenin azalmasına ve bakım algısının düşmesine neden olduğu görülmektedir. Kılıç (2014) yaptığı çalışmada araştırmamızdan farklı olarak yatak sayısının hemşirelerin bakım algısını etkilemediğini saptamıştır. Kurşun (2010) yaptığı çalışmada hemşirelerin çalıştığı klinikte 11-20 hasta yatağı bulunan hemşirelerin bakım algısını daha yüksek bularak araştırmamızla benzerlik göstermektedir.

Çalışmada hemşirelerin mesleklerini isteyerek seçme durumlarının hemşirelerin bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır (Tablo 4). Hemşirelerin mesleklerini isteyerek seçenlerin mesleklerini isteyerek seçmeyenlerden bakım algıları daha yüksek bulunmuştur bu sonuçtan da anlaşılacağı üzere hemşirelik çok fazla sabır, özveri gerektirdiği için istemeden yapılacak bir meslek değildir. Yapılan bazı araştırmalarda (Erickson ve Grove, 2008, Hillhouse ve Adler, 1997) hemşirelik mesleğini isteyerek seçenlerde ve yapanlarda duygusal tükenmişliğin daha az görüldüğünü saptamıştır. Çelik, Ünal ve Saruhan (2012) yaptıkları çalışmada ise, hemşireliği isteyerek seçenlerin meslekte daha profesyonel olduklarını saptanmıştır. Hemşireliğin isteyerek seçilip severek yapılması, mesleğin gereklerini yerine getirmede, mesleğine bağlılığında ve hemşirelik bakımını sunmada et-

kili olacağı bildirilmiştir (Boughn ve Lentini, 1999; Gardner, 1992). Göğüş (2016) yaptığı çalışmada mesleği isteyerek seçenlerde bakım davranış ölçeği saygılı olma, bağlılık alt ölçek puanının ve ölçek genel puanının etkilendiği görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda (Aydın, 2013; Kurşun, 2010) ise, hemşirelik mesleğini isteyerek seçmenin bakımı algılamasını etkilemediğini bulmuşlardır.

Çalışmada hemşirelerin kliniklerinde uyguladıkları bakımdan memnun olma durumlarının bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır (Tablo 5). Kılıç (2014) yaptığı çalışmada serviste uyguladığı bakımı yeterli bulma durumuna göre BDÖ-24 “bağlılık” alt ölçek puanında anlamlı fark olduğunu saptamıştır. Göğüş (2016) yaptığı çalışmada serviste uyguladığı bakımdan memnun olma durumunun BDÖ-24 “bilgi-beceri” alt ölçek puanı haricindeki tüm alt ölçek puanları ve ölçek genel puanı etkilediğini bulmuştur. Çam ve Yıldırım (2010) yaptığı çalışmada hastalara iyi bir bakım verebilmek için hemşirelerin iş doyumlarının yüksek olması ve dolayısıyla yaptığı işten memnun olması gerektiğini ifade etmiştir.

Araştırmada klinikte yatan hastaların bakım gereksinimlerinin karşılanma durumuna göre BDÖ-24 “bilgi-beceri” alt ölçek puanı haricindeki tüm alt ölçek puanları ve ölçek genel puanı etkilenmiştir (Tablo 5). Göğüş’ün (2016) yaptığı çalışmada araştırma sonucumuzdan farklı olarak serviste uygulanan hemşirelik bakımını yeterli bulma durumunun bakım davranışlarını etkilemediği belirlemiştir. Yürün (2015) yaptığı çalışmada hasta bakımına yeterli zaman ayırma durumunun BDÖ-24 tüm alt ölçek puanları ve ölçek genel puanını etkilediğini saptamıştır. Hemşirelerin bakım gereksinimlerinin karşılayamayanların bakım yetersizliği nedenlerine baktığımızda en büyük sebebin hemşire sayısının yetersiz olmasından, zamanın yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada çalıştığı kurumda bakıma ilişkin eğitim alma durumunun hemşirelerin bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır (Tablo 5). Bakım ilişkin eğitim alan hemşirelerin bakım davranış algılarının bakıma ilişkin eğitim almayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hemşirelerin bakım konusunda bilgi almaları ve hastalarına bakım vermelerinin bakım konusunda daha bilgili olmalarını sağladığını söyleyebiliriz. Çalışmada çalıştığı kurumda bakıma ilişkin aldığı eğitimi yeterli bulma durumunun hemşirelerin bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır (Tablo 5). Çalıştığı kurumda bakıma ilişkin aldığı eğitimi yeterli bulan hemşirelerin bakım davranış algılarının yüksek olması çalışma için olumlu bir bulgudur.

Araştırmada hasta bakımına gerekli önem verme durumunun hemşirelerin bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır (Tablo 5). Hasta bakımına gerekli önem veren hemşirelerin bakım davranış algılarının hasta bakımına gerekli önem vermeyenlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta

bakımını hemşirenin rolleri arasında gören hemşirelerin bakım davranış algılarının hasta bakımını hemşirenin rolleri arasında görmeyenlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bakım hemşirenin profesyonel olarak gerçekleştirdiği en temel görevidir. Bakım verme eylemi, hemşirenin mesleki bilgi, beceri, yetenek ve deneyimler ile gerçekleştirdiği bağımsız bir işlemdir. Hemşirelerin hasta bakımına gerekli önem vermeleri ve bakımı hemşirenin rolleri arasında görmeleri verdikleri bakımın kalitesinin ve niteliğinin artmasına bu sayede hastanede yatış süresinin kısılmasına, olası enfeksiyonların ve komplikasyonların önlenmesine neden olacaktır (Koçak vd., 2014).

Çalışmada bakım hemşirenin birincil görevi görme durumunun hemşirelerin bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır (Tablo 5). Bakımı hemşirenin birincil görevi olarak gören hemşirelerin bakım davranış algılarının bakımı hemşirenin birincil görevi olarak görmeyenlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer şekilde (Birimoglu ve Ayaz, 2015; Eskimez, 2012) hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları çalışmalarında bakım hemşirenin birincil görevi görme durumunun bakım davranışlarını etkilediği saptanmıştır. Bakım hemşireliğinin özü ve odak noktasıdır. Hemşireliğin en önemli rollerinden biridir. Bakım hemşirelikten ayrı düşünülemez. Hemşirelerin bakımı hemşirenin birincil görevi olarak kabul etmeleri, hemşirelik mesleğinde bakımın ne kadar önemli olduğunu ve bakım davranışlarını daha profesyonel sunmalarına katkı sağlamaktadır. Hemşirelerin bakımı hemşirelerin birincil görevi olarak görmeleri, bakımın önemini kavradıklarını ve bunu bakım davranışlarına yansıtıklarını göstermesi açısından önemlidir.

Hemşirelerin “bakım” kavramına yönelik sahip oldukları zihinsel imgeleri ortaya çıkarmak ve bu zihinsel imgeleri belirli kavramsal kategoriler altında toplamak amacıyla yaptığımız çalışmada 132 önemli sonuç elde edilmiştir. Hemşirelerin “bakım” kavramına yönelik algılarının metaforlar yardımıyla ortaya çıkarılması hedeflenen ve oluşan metaforlardan kavramsal kategorilere ulaşan bu çalışma neticesinde elde edilen bulgular bazı önemli noktalara dikkati çekmektedir.

Hemşirelerin “bakım” kavramını yönelik 132 ayrı metafor kullanması bu kavramla ilgili zihinsel algılarının ve bakış açılarının farklı olduğunu göstermektedir ve “bakım” kavramına ilişkin olarak oluşturulan metaforların kapsamlılığı bu kavramın tek bir metafor ile kapsayıcı bir şekilde ifadesinin zor olduğunu ortaya koymuştur. Yob (2003)’de metafor, konu aldığı kavramdan farklıdır ve bu kavram hakkında güçlü bir bakış açısı sunmakla birlikte çoğu zaman ondan daha az olduğu için bu açığı kapatmak için birçok metaforun kullanılması gerekir. Bu yüzden, bakım kavramı tek bir metaforla açıklanması mümkün değildir. Bakım kavramı ile ilgili olarak hemşirelerin oluşturdukları metaforlar incelendiğinde en

çok başvurulan algısal ifadelerin çocuk (n=9, %4,41), su (n=9, %4,41), çiçek (n=8, %3,92), temizlik (n=8, %3,92), sevgi (n=7, %3,43), ilaç (n=6, %2,94), bebek (n=5, %2,45), toprak (n=4, %1,96) metaforları olduğu görülmüştür (Tablo 10). Metaforlar incelendiğinde hemşirelerin “bakım” kavramıyla ilgili temel bir kanıya sahip oldukları ve hemşirelikte hasta bakımına önemin farkında oldukları söylenebilir.

Tablo 6’da kategori 1’de “bakım güven gibidir” metaforunda yer alan ifade de güven olmadan kişilerin duygusal dünyalarına girmenin mümkün olamayacağını ve gerçek anlamda bir yardım yapılamayacağı düşünülmektedir. Hemşire hasta ilişkisinde bireyi ve sorunlarını anlayabilmek için kişilerin güvenini kazanmak gerekir. Hemşirelerin bakımı güven olarak görmeleri oldukça önemlidir (Özveren vd., 2018). Hasta ile hemşire arasında karşılıklı iletişimin olması, korku olmadan karşılıklı güvenin olması ile daha iyi hasta bakımı sağlanmaktadır. Hemşirelik bakımında hastaların güvenini kazanmak, hastanın bakıma katılmasını sağlamada önemlidir. Bu nedenle çalışmada hemşirelerin bakımı güven olarak algılamaları olumlu bir bulgudur.

Tablo 6’da kategori 2’de hemşireler bakımı, bilgi ve beceri olarak değerlendirmiştir. Bakım, hemşirenin bilgi, beceri ve davranışından meydana gelen çok yönlü bir kavramdır (Potter ve Perry, 2007). Bakım vermede hemşirenin deneyimi, bilgi ve becerisi oldukça önemlidir. Hemşirelerin güvenli bir bakım verebilmeleri için gerekli bilgi ve beceriye sahip olmaları gerekir. Dinç (2010) yaptığı çalışmasında hemşireler bakım uygularken ahlaki duyarlılıkla beraber yeterli bilimsel bilgi ve beceriyede sahip olması gerektiğini ifade etmiştir. Hemşirelerin bakım verirken bilgi ve beceri eksikliği nedeniyle bireylere yapılan hatalar çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu yüzden bakım vermede tıbbi hataları önlemede ve hasta güvenliğini sağlamada hemşirelerin bilgi ve becerileri oldukça önemlidir.

Çalışmamızda hemşireler bakımı “ahlaki bir sorumluluk vicdani olarak ve saygılı olarak bakım” en fazla değerlendirilen kategoriler arasındadır (Tablo 6 Kategori 3). Cortis ve Kendrick (2003) yaptıkları çalışmada hemşirelik bakımını insanlar için bir özellik, kişilerarası iletişim, tedavi eden bir süreç ve ahlaki yükümlülük olarak belirlemiştir. Hemşirelerin hastalarına bakım vermesi hem ahlaki hem de yasal yükümlülüğüdür. Bakım bu yüzden “insanlar için evrensel bir zorunluluk ve ahlaki bir yükümlülük” olarak tanımlanmıştır (Dinç, 2010). Smerke (1990) bakımı ahlaki yönü olan bir kavram, Gadov (1985) bakımı insan onurunu korumaya yönelik ahlaki bir ideal olarak değerlendirmişlerdir. Hemşireler hastalarına bakım verirken ahlaki sorumluluklarının farkında olmaları hastalarının onlara daha güven duymalarına, bakıma daha uyum sağlamalarına ve etikle ilgili kararlar verirken hemşirelerin daha duyarlı olmasına neden olacaktır.

Araştırmada hemşireler bakımı “yardım edici gibidir”, diyerek hasta insanların sorunlarına çözüm getirmek, onları ihtiyacı olduğu sorununu gidermeye odaklanarak bakımın ne kadar önemli yardımcı bir araç olduğunu nitelendirmişlerdir (Tablo 6, Kategori 4). Yardım etmede temel amaç, karşılıklı güvene dayalı bir iletişim ve etkileşim içinde hizmet verilen bireyi tanımak, bakım gereksinimlerini tanımlamak ve sonuçta sorunları ile daha etkin baş edebilir, gereksinimlerini karşılayabilir hale gelmesini sağlamaktır. Özkan (2014) hemşireliği felsefik olarak değerlendirdiğinde, “hemşirelik nedir sorusuna?” yardım etme ve bakım vermedir, Babadağ (1997) “yardım etmenin profesyonel anlam ve değeri” olarak ifade etmişlerdir (Özkan, 2014). Henderson’a (1966) göre “Hemşirenin en önemli görevi, sağlam ya da hasta bireylerin sağlıklarını korumaları veya ölmekte olan hastaların huzur içinde ölmelerine yardım etmektir. Hemşire bu yardımı, birey kendi ihtiyaçlarını yardımsız yapabilecek duruma gelinceye kadar sürdürür”. Hemşirelerin, hastaya bakım verirken kurduğu yardım edici ilişki, hastanın hemşireye güvenmesini sağlar. Bu durum hastanın duygularını paylaşmasını kolaylaştırır.

Hemşirelerin bakımı “en vazgeçilmez ihtiyaç”, doğal ihtiyaç”, “hava” gibi metaforlar ile tanımlamaları, hemşirelik bakımının insan yaşamı için ne kadar gerekli ve önemli olduğuna dikkat çekmektedir. Engster (2005)’de bakımı, insanların en temel ihtiyaçlarını karşılamak, yeteneklerini fark edip geliştirmelerine, hayatta kalabilmek ve hayati fonksiyonlarını yerine getirebilmelerine, yaşayabilmelerine yardım etmek için yaptığımız her şey olarak tanımlamıştır. Leininger (1991) bakımı, hemşireliğin özü odak noktası olarak görmüştür ve bakıma ihtiyaç duyan insanların bakım ihtiyaçlarının karşılanması için yardım edilmesi olarak tanımlamıştır. Çalışmamızda da hemşireler en fazla metaforu ihtiyaç olarak bakım kategorisinde üretmişlerdir (Tablo 6). Bakımı en önemli ihtiyaç olarak görmeleri hemşirelik bakımına ne kadar fazla önem verdiklerinin göstermesi açısından çalışmamız için önemli bir bulgudur.

Kategori 6’da hemşireler bakımı “hemşirenin en temel görevi” olarak değerlendirmiştir (Tablo 6). Hemşirelerin temel işlevi bakımdır. Leininger, “bakım olmadan tedavinin olmayacağını fakat tedavi olmadan da bakımın gerçekleşebileceğini” sözleriyle bakımın uygulanan tedavide öncelikli olduğunu ifade etmiştir (Aydın, 2014). Watson’a (1988) göre bakım “hemşireliğin esası merkezi birleştirici odak noktasıdır”. Bizim çalışmamızda bakımı hemşirenin en temel görevi kategorisinde metafor üreten hemşireler (Tablo 6) aynı zamanda bakım vermenin hemşirenin rolleri arasındadır sorularına da olumlu yanıt vermişlerdir (Tablo 2). Çalışmada hemşirelerin bakımın temel görevleri arasında olduğunu düşünmeleri sevindirici bir bulgudur Hemşirelerin bakımının bilincinde olmaları ve sorumluluklarını bilmeleri sağlık hizmetlerinde bakımın kalitesini artırdığını göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmada hemşireler bakımı “bir bütün”, “holistik yaklaşım” gibi metaforlar ile tanımlamaları, hemşirelik bakım verirken bireyi fiziksel ruhsal her yönüyle bir bütün olarak değerlendirip her bireyin isteklerine uygun bakımı sunmanın önemini vurgulamaları oldukça önemli bir bulgudur (Tablo 6). Çalışmada hemşirelerin bireyi bütüncül olarak ele aldıklarını ifade etmeleri olumlu bir bulgu olmuştur. Holistik (bütüncül) bakım; her hastayı değerlendirirken fiziksel, ruhsal ve sosyo-kültürel yönlerini değerlendirip, her bireyin birbirinden farklı olduğunu kabul ederek bireylerin ihtiyacı olan uygun bakımı sunmaktır (Bassett 2002). Rogers’a (1914) hemşireliği “bireylere bütüncül yaklaşımı savunan, insanın gelişim ve doğasını inceleyen hümanist bir bilimdir” olarak tanımlamıştır (Aligood, 2013). Hemşireler bütüncül bakımı doğru analiz edebilmeleri için, bütüncül bakımın süreçlerini, bileşenlerini ve etkilerini bilmeleri gerekir. (Kardaş ve Dinçer 2022)

Çalışmada kategori 8’de hemşireler bakımı hemşirelik dışı görev olarak değerlendirmişlerdir (Tablo 6). Hemşirelerin bakımı “hemşirelik dışı görev olarak” tanımlamalarının nedeni, bakımını hemşirenin rolü olarak görmemeleri ve mesleği istemeyerek seçmeleri olabilir.

Araştırma sonucunda, hemşirelerin bakım davranışlarının değerlendirilmesi bakıma yönelik eksikliklerin farkedilmesine ve bakımın kalitesinin artmasını sağlayacağından belirli aralıklarla hemşirelerin bakım davranışlarının değerlendirilmesi, hemşirelere çalıştıkları kurumlarda bakım konusunda hizmet içi eğitimler eğitim programların oluşturulması ve hemşirelerin bakım davranışlarına katkı sağlayacak kongre, sempozyum, kurslar gibi bilimsel faaliyetlerde yer alması için yönlendirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Acaroğlu, R., Savcı, C., Bilir, A., Kaya, H., Şendir, M., Örenli, E. ve Temel, Z. (2009). Bir nöroşiruji kliniğinde gece verilen hemşirelik bakımının değerlendirilmesi. *36. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2 (1), 34-40.
- Ahmad, M. M. ve Alasad, J. A. (2004). Predictors of patients' experiences of nursing care in medicalsurgical wards [Hastaların tıbbi-cerrahi servislerde hemşirelerin deneyimlerini tahmin edicileri]. *International Journal of Nursing Practice*, 10, 235–241.
- Algier, L., Abbasoğlu, A., Hakverdioğlu, G., Ökdem, Ş. ve Göçer, S. (2005). Hastaların ve hemşirelerin, hemşirelik girişimlerinin önemini algılamaları. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9 (1), 33-40.
- Alligood, M. R. (2013). Introduction to Nursing Theory: Its History, Significance, and Analysis [Hemşirelik kuramına giriş: tarihi, önemi ve analizi]. 8th ed. St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences. USA.
- Altıok, H.Ö., Şengün, F. ve Üstün, B. (2011). Bakım: kavram analizi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi*, 4 (3), 137-140.
- Arnett, R.C. (1999). Metaphorical guidance: administration as building and renovation [Mecazi rehberlik: bakım ve onarım olarak yönetim]. *Journal of Educational Administration*, 37 (1), 80-89.
- Aştı, T. A., Karadağ, A. (2014) Hemşirelik Esasları Hemşirelik Bilim ve Sanatı 1-2. İstanbul. Akademi Basın.
- Aydın, H. (2013). *Acil serviste hasta ve hemşirelerin bakım davranışlarının değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). Marmara Üniversitesi. İstanbul.
- Aydın, İ. S., Pehlivan, A. (2010). Türkçe öğretmen adaylarının öğretmen ve öğrenci kavramlarına ilişkin kullandıkları metaforlar. *Turkish Studies*, 5 (3), 818-842.
- Aydın, M. (2014). *Bir üniversite hastanesindeki hastaların hemşirelik bakımını algılayışları*. (yüksek lisans tezi). Atatürk Üniversitesi. Erzurum.
- Babadağ, K.(1997). Yoğun Bakım birimlerinde Etik sorunlar ve Yaklaşımlar. *Yoğun Bakım Hemşireleri Dergisi*,1(1):13-15
- Baldursdottir, G. ve Jonsdottir, H. (2002). The importance of nurse caring behaviors as perceived by patients receiving care at an emergency department [Acil serviste bakım alan hastalar tarafından algılanan hemşire bakım davranışlarının önemi]. *Heart & Lung*, 31 (1), 67-75.
- Bassett, C. (2001). Educating for care: a review of the literature [Bakım için eğitmek; literatürün gözden geçirilmesi]. *Nurse Education in Practice*, 1 (2), 64- 72.
- Bassett, C. (2002). Nurses' perceptions of care and caring [Hemşirelerin bakım ve bakma algıları]. *International Journal of Nursing Practice*, 8 (8), 8–15.

- Bozkurt, E. G. (2012). *Sağlık çalışanlarının hastane, hasta, kalite, hasta güvenliği ve riske bakış açılarının metafor analizi ile değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi. İzmir.
- Boughn, S. ve Lentini, A. (1999). Why do women choose nursing? [Kadınlar neden hemşireliği tercih ediyor?]. *Journal of nursing education*, 38 (4), 156-161.
- Birimoğlu, C. ve Ayaz, S. (2015). Hemşirelik öğrencilerinin bakım davranışlarını algılamaları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2 (3), 40-48.
- Cerit B. ve Coşkun, S. (2018). Hasta ve hemşirelerin hemşirelik bakım kalitesine ilişkin algıları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 9 (2), 103-109.
- Cerit, Y. (2008). Öğrenci, öğretmen ve yöneticilerin müdür kavramı ile ilgili metaforlara ilişkin görüşleri. *Eğitim ve Bilim*, 33, 147
- Cortis, J. D. ve Kendrick, K. (2003). Nursing ethics, caring and culture [Hemşirelik etiği, bakım ve kültür]. *Nursing Ethics*, 10, 77-88.
- Çam, O. ve Yıldırım, S. (2010). Hemşirelerde İş Doyumu ve Etkileyen Faktörler. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilim Dergisi*, 2 (1), 64-70.
- Çelik, S., Ünal, Ü. ve Saruhan, S. (2012). Crrahi kliniklerde çalışan hemşirelerin mesleki profesyonelliklerinin değerlendirilmesi. *Florance Ningtingale Hemşirelik Dergisi*, 20, 193-199.
- Çetinkaya, K. S. (2014). Öğrencilerin kendi mesleklerine ilişkin algılarının metafor analizi ile incelenmesi. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 33, 137-150.
- Çınar, E. (2007). *Trakya Üniversitesi Hastanesi ve Edirne Devlet Hastanesi yoğun bakım birimlerinde çalışan hemşirelerin, hemşirelik bakımı hizmetlerinin değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). Trakya Üniversitesi. Edirne.
- Dinç, L. (2010). Bakım kavramı ve ahlaki boyutu. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 17 (2), 74-82.
- Engster, D. (2005). Rethinking care theory: the practice of caring and the obligation to care [Bakım teorisini yeniden düşünmek: bakım uygulamaları ve bakım yükümlülüğü]. *Hypatia*, 20 (3): 50-74.
- Engster, D. (2006). Care ethics and animal welfare [Bakım etiği ve hayvan refahı]. *Journal of Social Philosophy*, 37, 521-536.
- Erickson R. J. ve Grove W. J. C. (2008). Why Emotions Matter: Age, Agitation and Burnout Among Registered Nurses [Neden duygular önemlidir: kayıtlı hemşireler arasında yaş, ajitasyon ve tükenmişlik]. *Online Journal of Issues in Nursing*, 13, 1-13.
- Erol, F. (2016). *Hemşirelerin bakım davranışları ve mesleki profesyonel tutumları*. (yüksek lisans tezi). Adnan Menderes Üniversitesi. Aydın.

- Eskimez, Z. (2012). *Hemşirelik öğrencilerinin bakım davranışını algılamaları*. (doktora tezi). İstanbul Üniversitesi. İstanbul.
- Gadow, S. A. (1985) Nurse and patient: The caring relationship [Hemşire ve hasta: bakım ilişkisi]. In: A.H. Bishop AH, Scudder JR, editors. *Caring, curing, coping: Nurse, physician, patient relationships*. Birmingham: University of Alabama Press; p. 31-43. 18. Van Hooff S. Acting fro
- Gardner, D. L. (1992). Career Commitment in Nursing [Hemşirelikte kariyer taahhüdü]. *Journal of Professional Nursing*, 8, 155–160.
- Geçit, Y. ve Gençer, G. (2011). *Sınıf öğretmenliği I. sınıf öğrencilerinin coğrafya algılarının metafor yoluyla belirlenmesi* (Rize Üniversitesi örneği). *Marmara Coğrafya Dergisi*, 23, 1-19.
- Göğüş, F. (2016). *Cerrahi hastaların ve cerrahi hemşirelerinin bakım davranışı değerlendirmelerinin karşılaştırılması*. (yüksek lisans tezi). Ankara Üniversitesi. Ankara.
- Green, A. (2004). Caring behaviors as perceived by nurse practitioners [Hemşirelik çalışanları tarafından algılanan bakım davranışları]. *Journal of the Academy of Nurse Practitioners*, 16 (7), 283-290.
- Gül, Ş. (2015). *Bakım kavram analizi: hemşirelerin ve hastaların bakım kavramına ilişkin algılarının incelenmesi*. (doktora tezi). Hacettepe Üniversitesi. Ankara.
- Gülpınar, N., Başkaya, S., Yeşilbudak, Z. ve Boz, İ. (2019) İnfertilite Tedavisi Sırasında Kadınların Algıladıkları Bakım Davranışları ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 16 (1): 21-26
- Henderson, V. (1966). The nature of nursing: a definition and its implications for practice, research and education [Hemşireliğin doğası: bir tanımın uygunluğu, araştırma ve eğitime etkileri]. New York: Macmillan;
- Hillhouse, J. J. ve Adler, C. M. (1997). Investigating Stress Effect Patterns in Hospital Staff Nurses: Results of A Cluster Analysis [Hastane personeli hemşirelerinde stres etkili modellerin araştırılması: Kümeleme analizinin sonuçları]. *Social Science Medicine*, 45, 1781-1788.
- Kale E. ve Çiçek, Ü. (2015). Hemşirelerin Kendi Mesleklerine İlişkin Metafor Algıları. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 2 (3), 142-151.
- Kantekin, S. (2018). *Sosyal bilgiler öğretmen adaylarının sosyal bilgiler, tarih ve coğrafya kavramlarıyla ilgili metaforik algılarının metafor analizi yoluyla incelenmesi*. (yüksek lisans tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi. Trabzon.
- Kardaş, Ç. ve Dinçer, N. Ü. (2022) Bütüncül Hemşirelik Bakımı İçin Metafor Analizi: Bir Puzzle Oluşturmak. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 15(3), 317-327.

- Khademian, Z. ve Vizeşfar, F. (2008). Nursing students' perceptions of the importance of caring behaviors [Hemşirelik öğrencilerinin bakım davranışlarının önemine ilişkin algıları]. *Advanced of Nursing*, 61 (4), 456-462.
- Kılıç, M. (2014). *Cerrahi girişim geçiren hastalar ile aynı hastalara bakım veren hemşirelerin hemşirelik bakımı algılarının karşılaştırılması*. (yüksek lisans tezi). Çukurova Üniversitesi. Adana.
- Kızılırmak, H. (2022). *Yoğun Bakım Hemşirelerinin Fiziksel Tespit Uygulamaları İle Bakım Davranışları Arasındaki İlişki*. (yüksek lisans tezi). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Aydın.
- Koçak, C., Albayrak, S. A. ve Duman, N. B. (2014). Hemşirelerin bakım verici rollerine ilişkin tutum ölçeği geliştirilmesi: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 11 (3i), 16-21.
- Kurşun, Ş. (2010). *Genel cerrahi servisinde hasta ve hemşireler tarafından hemşirelik bakım kalitesinin algılanması*. (doktora tezi). İstanbul Üniversitesi. İstanbul.
- Kurşun, Ş. ve Kanan, N. (2012). Bakım davranışları ölçeği-24'ün türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15 (4), 229-235.
- Lakoff, G. ve Johnson, M. (1980). Conceptual Metaphor in Everyday Language [Gündelik dilde kavramsal metafor]. *The Journal of Philosophy*, 77 (8), 453-486
- Leininger M. M. (1991). Culture Care Diversity and Universality: A Theory of Nursing [Kültürel bakım çeşitliliği ve evrensellik: Hemşirelik kuramı]. K. L. Sitzman, L. W. Eichelberger (Ed.). *Understanding the Work of Nursing Theorist*. 101-109. Canada: Jones & Bartlett Learning.
- Milles, M. B. ve Huberman, A. M. (1994). Qualitative data analysis: An expanded sourcebook [Nitel veri analizi: Genişletilmiş bir kaynak kitap]. Newbury Park: Sage Publications, CA.
- Mlinar, S. (2010). First and third-year student nurses' perceptions of caring behaviors [Birinci ve üçüncü sınıf hemşirelik öğrencilerinin bakım davranışlarına ilişkin algıları]. *Nursing Ethics*, 17 (4), 491-500.
- Özkan, H. A. (2014). *Hemşirelikte bilim, felsefe ve bakımın temelleri*. (1. baskı). İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık.
- Özpekin, Ö. G., Erdim, A. (2016) *Ameliyathane Hemşirelerinin Mesleki Profesyonelliklerinin İntraoperatif Bakım Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi*. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2016;8(4):277-87
- Öztunç, G. (2014). Hemşireliğin Doğası. T. Atabek Aştı, A. Karadağ, (Ed.), *Hemşirelik Esasları Hemşirelik Bilimi ve Sanatı 1* (s.25-35). İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık.

- Özveren, H., Özden, D. ve Gülnar, E. (2018). Hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinin hemşirelik algısı: bir metafor analizi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27 (2), 162-169.
- Potter P.A. ve Perry, A.G. (2005). Caring in nursing practice, fundamentals of nursing [Hemşirelik bakım uygulamalarında, hemşireliğin temel prensipleri]. 6th. Edition, America: Mosby Elsevier
- Potter P.A. ve Perry, A.G. (2007). Basic nursing [Temel hemşirelik]. 6th. Edition, Canada: Mosby Elsevier.
- Potter P.A. ve Perry, A.G. (2013). Fundamentals of Nursing [Hemşireliğin temel prensipleri]. 8th. Edition. Canada: Mosby Elsevier.
- Rızvanoğlu, K. (2007). *Grafik kullanıcı ara yüzlerinde metaforların kültürlerarası kavramışı (fransa ve türkiye’de bir e-öğrenim sitesi üzerinden karşılaştırılmalı bir çalışma)*. (doktora tezi). Marmara Üniversitesi. İstanbul.
- Saban, A. (2009). Öğretmen adaylarının öğrenci kavramına ilişkin sahip oldukları zihinsel imgeler. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 7(2), 281-326.
- Sarafis, P., Rausaki, E., Tsounis, A., Malliarou, M., Lahana, L., Bamidis, P., Niakas, D. ve Papastavrou, E. (2016). The impact of occupational stress on nurses’ caring behaviors and their health related quality of life [Mesleki stresin hemşirelerin bakım davranışlarına ve sağlıkla ilgili yaşam kalitelerine etkisi]. *BMC Nursing*, 1-9.
- Senyuva, E. ve Kaya, H. (2013). Türkiye’de hemşirelik öğrencilerinin internete ilişkin metaforları: kalitatif bir çalışma. *Eurasian Journal of Educational Research*, 50, 87-106.
- Smerke, J. (1990). Ethical components of caring [Bakımın etik bileşenleri]. *Critical Nursing Clinics of North America*, 2 (3), 509-513.
- Terzioğlu, F. ve Taşkın, L. (2008). Kadının toplumsal cinsiyet rolünün liderlik davranışlarına ve hemşirelik mesleğine yansımaları. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 12 (2), 62-67.
- Töremen, F. ve Döş, İ. (2009). İlköğretim öğretmenlerinin müfettişlik kavramına ilişkin metaforik algıları. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri Dergisi*, 9 (4), 1973-2012.
- Watson, J. (1988). Nursing: Human science and Humancare. A theory of nursing. National League for Nursing. New York.
- Wilkin, K., Slevin, E. (2004). The meaning of caring to nurses: an investigation into the nature of caring work in an intensive care unit [Hemşirelik bakımının anlamı: yoğun bakım ünitesinde bakım çalışmalarının doğası üzerine bir araştırma]. *Journal of Clinical Nursing*, 13 (1), 50-59.
- Wolf, Z. R., Giardino, E. R., Osborne, P. A. ve Ambrose, M. S. (1994). Dimensions of Nurse Caring [Hemşire bakımının boyutları]. *Image the Journal of Nursing Scholarship*, 26 (2), 107- 111.

Wu, Y., Larrabee, J. H. ve Putman, H. P. (2006). Caring Behaviors Inventory: a Reduction of the 42-Item Instrument [Bakım davranışları envanteri: 42 maddelik bir aracın azaltılması]. *Nursing Research*, 55 (1), 18-25.

Yılmaz, M. (2005). Hemşirelik bakım hizmetinin kalitesini geliştirme yolu olarak kanıta dayalı uygulama. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9 (1), 41-48.

Yob, I. M. (2003). Thinking constructively with metaphors [Metaforlarla yapıcı düşünce]. *Studies in Philosophy and Education*, 22, 127-138.

Yürün, Y. (2015). *Hastanede çalışan hemşirelerin hasta bakım davranışlarının belirlenmesi*. (yüksek lisans tezi). Yakın Doğu Üniversitesi. Lefkoşa.

Zembat, R., Tunçeli, H. İ. ve Akşin, E. (2015). Okul öncesi öğretmen adaylarının “okul yöneticisi” kavramına ilişkin algılarına yönelik metafor çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1 (2), 446-459.



ERKEN GEBELİK KAYBI

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ¹

¹ FEDEN KÜBRA ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ

OPERATÖR DOKTOR

İSPİR DEVLET HASTANESİ

ORCID:0000-0002-1322-376X

Erken gebelik kaybı, gebeliğin ilk 12 +6 haftası içinde intrauterin boş bir gebelik kesesi veya fetal kalp aktivitesi olmayan bir embriyo veya gelişimi durmuş fetüs içeren bir gebelik kesesi olan bir gebelik olarak tanımlanır.(1).İlk trimesterde düşük, spontan düşük ve erken gebelik kaybı terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır ve literatürde terminoloji konusunda fikir birliğine varılamamıştır.

Erken gebelik kaybı (EGK) veya düşük, en sık görülen gebelik komplikasyonudur. Gebeliklerin %20'ye varan oranı, gebeliğin ilk 12 haftasında intrauterin gebelik kaybı olarak tanımlanan EKG ile sonuçlanır.(2-5)

İNSİDANS

Erken gebelik kaybı yaygın olarak görülmektedir ve klinik olarak tanınan tüm gebeliklerin %10'unda meydana gelir. Tüm gebelik kaybı vakalarının yaklaşık %80'i ilk trimesterde meydana gelmektedir.(2-5)

Gebeliklerin %10'unda düşük klinik olarak fark edilir, ancak %20 'sinde sadece menstruasyon öncesi veya menstruasyona yakın koryonik gonadotropin düzeylerinde geçici bir artış ile tespit edilebilir.(6) Erken gebelik kaybı yaşayan kadınların çoğunun fertilasyonları normaldir.(7, 8)

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Tüm erken gebelik kaybı ile sonuçlanan gebelilerin yaklaşık %50'si fetal kromozomal anormalliklerden kaynaklanmaktadır.(9) Erken gebelik kaybı yaşayan kadınlar arasında gösterilmiş en yaygın risk faktörleri ileri anne yaşı ve önceki gebeliklerinde erken gebelik kaybı öyküsünün olmasıdır.(10, 11)

Erken gebelik kaybı, görünüşte normal çiftlerin %15'inde görülür ve bunların %2 ila %3'ünde tekrarlayabilir. Klasik terim olan tekrarlayan düşük, daha önce canlı doğum olan veya olmayan 3 veya daha fazla ardışık gebelik kaybı olarak tanımlanır ve bu durum kadınların yaklaşık %1 ila %3'ünü etkiler, ancak bazı çalışma grupları ve diğer uzman komiteler tekrarlayan düşükleri 2 veya 2'den daha fazla başarısız gebelik olarak tanımlamaktadır.(6, 7, 9-11) Bu, cinsel açıdan aktif çiftlerin %5'inde görülür ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda risk daha yüksektir. Jaslow ve arkadaşları, aynı partnerle farklı sayıda düşük yapan kadınlar arasında kanıta dayalı tanı testlerinde anormal sonuçların prevalansında hiçbir fark gözlemlemedikleri retrospektif bir çalışma yürüttüler.(8) Bu nedenle bazı klinisyenler ardışık 2 düşükten sonra ileri tetkiklerle araştırması gerektiğini savunmaktadırlar.

20-30 yaş aralığındaki kadınlarda ise tanı alan erken gebelik kaybı sıklığı %9-17 iken, bu oran 35 yaşında %20'den 40 yaşında %40'a ve 45 yaşında %80'e keskin bir şekilde yükselmektedir.(12)

Bilinen diğer risk faktörler:

- Endokrin bozuklukları (diyabet/tiroid fonksiyon bozuklukları/ prolaktin [PRL]/polikistik over sendromu [PCOS]/luteal faz defekti[LPD])
- Beslenme faktörleri
- Uterin patolojiler (konjenital anomaliler/rahim miyomları/Asherman sendromu/anormal endometrial reseptivite/adenomyozis/ diğerleri)
- Bulaşıcı hastalık
- İmmünolojik bozukluklar
- Otoimmün hastalık (tiroid fonksiyon bozuklukları/çölyak hastalığı/antifosfolipid antikorları [aPL'ler] ve antifosfolipid sendromu[APS]/-üreme otoimmün yetmezliğisendromu [RAFS])
- Kalıtsal trombofilik bozukluklar

KLİNİK ÖNERİLER

Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG)(13), Kraliyet Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (RCOG) (14) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (15), tekrarlayan düşükleri olan çiftlerin değerlendirilmesi ve yönetimi için kılavuzlar yayınladı.

Erken gebelik kaybı yaşayan bir kadının tanısı ve tedavisi dramatik biçimde iyileşme gösterdi. Tedavi, hastanenin dışına, ayakta tedavi kliniklerine, cerrahi yaklaşımdan uzaklaşarak tıbbi veya izleme dayalı yönetime doğru evrildi.. Şok ve abondan kanama vakaları nadir görülürken, tanı ve tedavi yaygınlaştı. Teknolojik ilerlemeler ve ektopik gebelik tanısının ekartasyonuna ilişkin kuşkuların hızlı ve güvenli bakımla dışlanmasıyla sonuçlanmıştır.(16)

- Erken gebelik kaybı tanısını doğrulamak için hangi bulgular kullanılabilir?

Vajinal kanama ve uterin kasılmalar gibi erken gebelik kaybının yaygın semptomları normal gebelikte, ektopik gebelikte ve molar gebelikte de yaygındır. Tedaviye karar vermeden önce erken gebelik kaybını diğer erken gebelik komplikasyonlarından ayırmak önem arz etmektedir. Erken gebelik kaybının tanı doğrulanmadan önce tedavisi, normal gebeliğin kesintiye uğramasına, gebelik komplikasyonları gibi ciddi sonuçlara neden olabilir.(17) Bu sebeple kesin tanı için kapsamlı bir değerlendirme yapılması şarttır. Detaylı tıbbi öykü ve fizik muayene ile beraber ultrasonografi ve serum b-hCG testi, kesin bir tanı koymada yardımcı olacaktır.(18)

Ultrason çok doğru bir tetkiktir, ancak ultrasonun ölçülebilir yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları vardır. Ultrasondaki hata payı, mevcut b-hCG değeri düşük olduğunda (1.500 mIU/mL'nin altında) ve buna eşlik eden intrauterin veya ekstra uterin gebeliğin tanımlanmasında tanı kriterlerinin intra uterin yolk sac yada embriyo bulgusunu bulunmadığı durumlarda çok daha artmaktadır.

Erken gebelik kaybı tanısını doğrulamak için ultrason kriterlerinin kullanımı ilk olarak 1990'ların başında, vajinal ultrasonografinin yaygın olarak kullanımından sonra rapor edildi. Bu ilk çalışmalara dayanarak, kardiyak aktivite olmadan 5 mm'lik baş-popo uzunluğu (CRL) veya ortalama gebelik kesesi çapında 16 mm boş gebelik kesesi, erken gebelik kaybını doğrulamak için tanı kriteri olarak kullanılmıştır.(19, 20) Son zamanlarda iki büyük prospektif çalışma kullanıldı. İlk çalışmada, canlılığı belirsiz intrauterin gebelikleri olan 1.060 kadın, gebeliğin 11-14. haftalarına kadar takip edildi. Bu gruptaki kadınların %55,4'üne gözlem döneminde kardiyak aktivitesi olmayan gebelik tanısı konuldu. 5 mm'lik CRL sınırı, erken gebelik kaybı için %8,3'lük yanlış pozitiflik oranıyla ilişkilendirildi.(21) Bu çalışmada %0'lık yanlış pozitif oranına ulaşmak için 5,3 mm'lik bir CRL sınırı gerekliydi. Benzer şekilde araştırmacılar, 16 mm'lik ortalama gebelik kesesi çapı sınırı kullanıldığında erken gebelik kaybı için %4,4'lük bir yanlış pozitif oran tespit ettiler. (21)İlk ultrason muayenesinde ortalama gebelik kesesi çapının 21 mm olması (embriyo olmadan ve yolk kesesi olsun veya olmasın) erken gebelik kaybı için %100 özgüllüğe ulaşmak için gerekliydi. Birinci çalışma grubundan 359 kadın üzerinde yapılan ikinci bir çalışmada yazarlar, gebelik kesesi (ortalama gebelik kesesi çapı) ve embriyonun (CRL) büyüme oranlarının canlılığı doğru bir şekilde değerlendiremediği sonucuna ulaştılar.

Erken gebelik kaybını düşündüren ancak tanısız olmayan kriterler Tablo 1'de listelenmiştir. Yavaş fetal kalp hızı (5-7. gebelik haftalarında dakikada 100 atımdan az) ve subkoryonik kanamanın da erken gebelik kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak kesin tanı koymak için kullanılmamalıdır Bu bulgular 7-10 gün içinde daha ileri değerlendirme yapılmasını gerektirir.

Table 1. Canlılığı Belirsiz İntrauterin Gebeliği Olan Bir Kadımda Gebelik Kaaybının Transvajinal Ultrasonografik Tanısına Yönelik Kılavuzlar*

Gebelik Başarısızlığının Tanısal Bulguları	Şüpheli Ancak Teşhis Edilemeyen Bulgular: Gebelik Başarısızlığı
Tepe-popo uzunluğu 7 mm veya daha fazla ve kalp atışı yok	Baş-popo uzunluğu 7 mm'den az ve kalp atışı yok
Ortalama kese çapı 25 mm veya daha büyük ve embriyo yok	Ortalama kese çapı 16-24 mm ve embriyo yok
Yolk sac kesesi olmayan gebelik kesesini gösteren taramadan 2 hafta veya daha fazla süre sonra kalp atışı gösteren embriyonun yokluğu	Yolk sac olmayan gebelik kesesini gösteren taramadan 7-13 gün sonra kalp atışı olan embriyonun yokluğu
Yolk sac kesesi olmayan gebelik kesesini gösteren taramadan 2 hafta veya daha fazla süre sonra kalp atışı gösteren embriyonun yokluğu	Yolk sac içeren gebelik kesesini gösteren taramadan 7-10 gün sonra kalp atışı olan embriyonun yokluğu
Yolk sac içeren gebelik kesesini gösteren taramadan 11 gün veya daha fazla süre sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması	Son adet döneminden sonra 6 hafta veya daha uzun süre embriyo yokluğu
	Boş amniyon kesesi (yolk sac yanında görülen, embriyosu olmayan amniyon)
	Büyütülmüş yolk sac (7 mm'den büyük)
	Embriyo boyutuna göre küçük gebelik kesesi (ortalama kese çapı ile baş-popo uzunluğu arasında 5 mm'den az fark)

*Criteria are from the Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Consensus Conference on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy, October 2012.

[†]When there are findings suspicious for pregnancy failure, follow-up ultrasonography at 7–10 days to assess the pregnancy for viability is generally appropriate.

Reprinted from Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Barnhart KT, Benacerraf BR, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. N Engl J Med 2013;369:1443–51.

Olası erken gebelik kaybı yaşayan kadınların bakımını üstlenen doğum uzmanı-jinekologlar, Radyologlar Derneği'nin Ultrason kılavuzlarını yorumlarken kadının gebeliği sürdürme isteği; gebelik kaybının %100 kesinliğine ulaşmak için müdahaleyi erteleme konusundaki istekliliği; ve gebelik dokusunun istenmeyen spontan geçişi, planlanmamış bir ziyaret veya prosedür ihtiyacı ve hastanın kaygısı dahil olmak üzere müdahaleyi beklemenin potansiyel sonuçları. Hastayı tam sürecine dahil etmek ve bu kılavuzları hastanın koşullarına göre kişiselleştirmek önemlidir.

Ultrasonun önemli bir yardımcı maddesi serum hCG konsantrasyonlarının kullanılmasıdır. Tek bir hCG ölçümü ne hamileliğin yeri ne de yaşayabilirliği açısından tanısal değildir. Ancak tek bir hCG değeri, hCG ayırıcı bölge kavramı kullanılarak gebelik için yedek belirteç olarak kullanılabilir. Bir hCG serisi, gebeliğin potansiyel olarak yaşanabilir olup olmadığını ve/veya eğilimin normal bir büyüme veya spontan çözüm için beklenip beklenmediğini belirlemeye yardımcı olabilir.(22)

- Erken gebelik kaybı için yönetim seçenekleri nelerdir?

Erken gebelik kaybı için kabul edilen tedavi seçenekleri arasında izlem yönetimi, tıbbi tedavi veya cerrahi tahliye yer almaktadır. Bu seçenekler süreç açısından önemli ölçüde farklılık gösterse de hepsinin makul ölçüde etkili olduğu ve hastalar tarafından kabul edildiği gösterilmiştir. Acil cerrahi tahliyeyi gerektiren tıbbi komplikasyonları veya semptomları olmayan kadınlarda tedavi planları, hastanın tedavi tercihlerini güvenli bir şekilde karşılayabilir. Herhangi bir yaklaşımın farklı uzun vadeli sonuçlara yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur. Hastalara her seçeneğin riskleri ve yararları konusunda danışmanlık verilmelidir.

İzlem Yönetim

Klinik olarak hamileliği kabul edilen kadınların yaklaşık %15'i ilk trimesterde spontan aboort yapar.İkinci trimesterde bekleme yönetimine ilişkin güvenlik çalışmalarının eksikliği ve kanamayla ilgili endişeler nedeniyle bekleme yönetimi genellikle ilk trimesterdeki gebeliklerle sınırlı olmalıdır. Yeterli zamanla (8 haftaya kadar) izlem yönetimi, kadınların yaklaşık %80'inde tamamen dışarı çıkmayı sağlamada başarılıdır.(23)

Şuana kadar yapılan çalışmalarda, izlem yönetiminin semptomatik kadınlarda (inkomplet aboort ile uyumlu ultrason bulgularına sahip olanlar) asemptomatik kadınlara göre daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. (24) Ayrıca, inkomplet erken gebelik kaybı olan kadınları içeren çalışmalar, yalnızca missed aboortlar veya anembriyonik gebelik kaybı olan kadınları içeren çalışmalara göre daha yüksek başarı oranları bildirme eğilimini göstermektedir.

İzlem yönetimi, komplet spontan düşük için açıkça bir seçenektir, ancak embriyonik veya fetal ölüm veya anembriyonik gebelik için bu yaklaşımın kullanılmasıyla elde edilen başarı oranı optimalin altındadır (yüzde 25 ila 76 arasında değişmektedir).(23, 25) Spontan aboort aralığı tahmin edilemez ve bir ay sürebilir. Gebelik kaybından kaynaklanan üzüntünün yanı sıra belirsizlik ve kaygı, genellikle izlem yönetimini hastalar için daha az çekici hale getirir.

İzlem tedavi seçeneğini tercih eden hastalarda bir miktar kanama olabileceği ve uterin kasılmalar hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Aşırı kanama durumunda hastaya ne zaman ve kimi araması gerektiği ve analjezik ilaç reçeteleri konusunda bilgi veren eğitim materyalleri sağlanmalıdır. Hastalara, inkomplet aboort olması halinde ameliyat gerekebileceği konusunda bilgi vermek de önemlidir.

Erken gebelik kaybı olan kadınlar arasında yapılan çalışmalarda, gebelik materyainin tamamen atıldığını doğrulamak için tipik olarak ultrason kriterleri, hasta tarafından bildirilen semptomlar veya her ikisi birden kullanılmıştır. Literatürde fikir birliği olmamasına rağmen gebelik dokusunun tamamen atılması için yaygın olarak kullanılan kriter gebelik kesesinin olmaması ve endometrial kalınlığın 30 mm'den az olmasıdır. İnkomplet aboort, transvajinal ultrasonografide rezidüel endometriyal kalınlığın 30 mm'yi aşması ve 13. gebelik haftasından daha azını gösteren uterus büyüklüğü ile bazı artık gebelik materyali olarak tanımlandı. Cutt off değer , tıbbi düşük veya erken hamilelik başarısızlığı nedeniyle misoprostol ile tedavi edilen kadınlarla ilgili önceki çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanıyordu.

Medikal Tedavi Yöntemi

Erken gebelik başarısızlığında misoprostol ile yapılan tıbbi tedavi, uterusun daha hızlı boşaltılmasını sağlıyor gibi görünmektedir ve giderek daha popüler bir alternatif haline gelmiştir. Ancak bu yaklaşımın etkinliği, güvenliği ve kabul edilebilirliği henüz büyük, randomize bir çalışmayla belirlenmemiştir.(26)

Enfeksiyonu, kanaması, şiddetli anemisi veya kanama bozuklukları olmayan, tamamen abort süresini kısaltmak isteyen ancak cerrahi tahliyeden kaçınmayı tercih eden kadınlarda erken gebelik kaybı için tıbbi tedavi düşünülebilir.(27) İzlem yönetimiyle karşılaştırıldığında, erken gebelik kaybının tıbbi tedavisi, gebelikten atılmaya kadar geçen süreyi kısaltır ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadan tamamen gebelikten kurtulma oranını artırır.

Misoprostol bazlı rejimler, erken gebelik kaybının tıbbi tedavisi için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmaların çoğu, misoprostolün yüksek dozunun daha düşük dozdan daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca sublingual yolunun daha fazla ishal vakasıyla ilişkili olmasına rağmen vajinal veya sublingual uygulamanın oral uygulamadan daha etkili olduğunu ileri sürmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen en büyük randomize kontrollü çalışma, 800 mikrogramlık tek doz vajinal misoprostol sonrasında ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınların %71'inin 3. günde tamamen atıldığını gösterdi. Gerekliğinde ikinci doz 800 mikrogram vajinal misoprostol uygulandıktan sonra başarı oranı %84'e yükseldi.(28) Bu nedenle, erken gebelik kaybının tıbbi tedavisinin endike olduğu hastalarda, 800 mikrogram vajinal misoprostol kullanılarak yapılan başlangıç tedavisi ve gerektiğinde dozun tekrarlanması önerilir.

Misoprostol uygulamasından 24 saat önce bir doz mifepristonun (ağızdan 200 mg) eklenmesi, tedavinin etkinliğini önemli ölçüde artırabilir ve mifepriston mevcut olduğunda düşünülmelidir.

Her ne kadar ilk çalışmalar fayda konusunda belirsiz olsa da mifepristonun kullanıldığı 2018'de yapılan randomize kontrollü bir çalışma, kombine mifepriston misoprostol rejiminin erken gebelik kaybının tedavisinde tek başına misoprostolden üstün olduğunu göstermektedir.(29) Erken gebelik kaybı nedeniyle tıbbi tedavi tercih edilen 300 kadın arasında, mifepriston (oral 200 mg) ve ardından 24 saat sonra misoprostol (vajinal 800 mikrogram) alan kadınlarda, tek başına misoprostol (vajinal 800 mikrogram) alan kadınlara kıyasla, tedavi yanıt oranlarının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.(29) Mifepriston-misoprostol rejimi aynı zamanda uterus aspirasyonu ile cerrahi müdahale riskinin azalmasıyla da ilişkili bulunmuştur. Kanama miktarı ve pelvik hassasiyeti gibi diğer yan etkilere ilişkin raporlar, iki tedavi grubu için sonuçlar benzer olarak raporlanmıştır.

Her iki grupta da ciddi komplikasyon nadir olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar, ilaca bağlı abort için mifepriston-misoprostol kombine rejiminin kanıtlanmış etkinliği ve güvenliği ile tutarlı bulunmuştur.(30)

Şu anda mifepristonun bulunabilirliği ABD Gıda ve İlaç İdaresi Risk Değerlendirmesi ve Azaltma Stratejisi (FDA) kısıtlamaları ile sınırlıdır. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji, üreme sağlığı endikasyonları için mifepristona erişimin iyileştirilmesini desteklemektedir.

Tedavinin takip tipik olarak ultrason muayenesi ile komplet abortun doğrulanmasıyla yapılır. Ancak ultrasonografinin bulunmadığı ortamlarda seri serum b-hCG ölçümünden yararlanılabilir. Komplet abortun gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlerken hastanın yakınları da dikkate alınmalıdır.

Cerrahi Tedavi Yöntemleri

İnkomplet abortların tedavisi için uterusun cerrahi olarak boşaltılması genellikle vakum aspirasyonu veya keskin metal kürtajtan oluşur.(31) Vakum aspirasyonu, uterusun boşaltılması için bir vakum kaynağı kullanılır. Lokal anestezi veya analjeziklerle ayaktan tedavi şeklinde planlanabilir. Vakum aspirasyonu, elle vakum şırıngası (Manuel Vakum Aspirasyonu) ile elektriksiz olarak kullanılabilir. Elektrikli veya ayakla çalışan mekanik pompa ile de yapılabilir.(31)

Keskin metal küretajı (D&C veya dilatasyon ve kürtaj olarak da bilinir) sıklıkla bölgesel veya genel anestezi altında ameliyathanede gerçekleştirilir. Bu yöntemde rahim içeriğinin boşaltılması için metal bir küret kullanılır. İnkomplet abortların servikal kanal genellikle zaten açık olduğundan, keskin küretaj çoğunlukla rahim ağzında genişleme olmadan gerçekleştirilebilmektedir.(31)

Erken gebelik kaybının cerrahi tedavisinden sonra enfeksiyonu önlemek için preoperatif tek doz doksisisiklin kullanılması önerilir. Bazı uzmanlar, postoperatif enfeksiyonu önlemek için erken gebelik kaybının cerrahi tedavisinden 1 saat önce 200 mg'lık tek doz doksisisiklin uygulanmasını önermektedir.(32) Erken gebelik kaybının tıbbi tedavisinde antibiyotik profilaksisinin faydası bilinmemektedir.(32)

Tedavinin takip tipik olarak ultrason muayenesi ile komplet abortun doğrulanmasıyla yapılır. Ancak ultrasonografinin bulunmadığı ortamlarda seri serum b-hCG ölçümünden yararlanılabilir. Komplet abortun gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlerken hastanın yakınları da dikkate alınmalıdır.

- Erken gebelik kaybından sonra hastalara gebelikler arası süre konusunda nasıl danışmanlık verilmelidir?

Erken gebelik kaybından sonra, daha sonraki erken gebelik kaybını veya diğer gebelik komplikasyonlarını önlemek için gebeliğin ertelenmesini destekleyecek kaliteli veri yoktur. Küçük gözlemsel çalışmalar, erken gebelik kaybından sonra gebe kalmanın gecikmesinin hiçbir fayda sağlamadığını göstermektedir. Enfeksiyon riskini azaltmak için genellikle hamilelik dokusunun tamamen geçmesinden sonra 1-2 hafta boyunca vajinal ilişkidenden kaçınılması önerilir, ancak bu kanıta dayalı bir öneri değildir.

- Erken gebelik kaybından sonra hastalara kontrasepsiyon kullanımını konusunda nasıl danışmanlık verilmelidir?

Doğum kontrolü isteyen kadınlar, erken gebelik kaybının tamamlanmasından hemen sonra hormonal kontrasepsiyon kullanımına başlayabilirler.(33, 34) Septik düşükten şüphelenilmediği sürece, erken gebelik kaybının cerrahi tedavisinden hemen sonra rahim içi aracın yerleştirilmesinde herhangi bir kontrendikasyon yoktur.(33, 34) İlk trimesterde aspirasyon küretajından sonra intrauterin cihazın hemen yerleştirilmesiyle rahim içi aracın düşme oranıyla, postoperatif 2.-6. haftadaki yerleştirmesindeki düşme oranları arasında klinik olarak anlamlı derecede fark bulunamamıştır.(33, 34)

- Erken gebelik kaybından sonra alloimmünizasyonun önlenmesi konusunda hastalara nasıl danışmanlık yapılmalıdır?

Alloimmünizasyon riski düşük olmasına rağmen sonuçları önemli olabilmektedir ve erken gebelik kaybı vakalarında, özellikle de ilk trimester dönemin sonlarında olanlarda Rh D immün globulin uygulanması düşünülmelidir. Verilecekse en az 50 mikrogramlık doz uygulanması önerilmektedir.(35, 36)

Alloimmünizasyon riskinin daha yüksek olması nedeniyle, erken gebelik kaybının cerrahi tedavisi uygulanan Rh D-negatif kadınlara Rh D immün globulin profilaksisi uygulanmalıdır.(35, 36)

- Erken gebelik kaybından sonra ne tür bir tetkike ihtiyaç vardır?

Art arda ikinci klinik erken gebelik kaybı sonrasına kadar genellikle herhangi bir tetkik önerilmez. Erken gebelik kaybından sonra rutin olarak anne veya fetal kromozomal analizler veya kalıtsal trombofil testleri önerilmemektedir. (37-39)

Her ne kadar trombofililerin genellikle erken gebelik kaybının nedenleri olduğu düşünülse de, yalnızca antifosfolipid sendromunun tutarlı bir şekilde erken gebelik kaybıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antikoagülan, aspirin veya her ikisinin kullanımının, antifosfolipid

sendromlu kadınlar dışında trombofilili kadınlarda erken gebelik kaybı riskini azalttığı gösterilmemiştir.(37-39)

- Erken gebelik kaybını önlemek için etkili müdahaleler var mı?

Erken gebelik kayıplarını önlemeye yönelik etkili müdahaleler bulunmamaktadır. Pelvik istirahat,koit yasağı, vitaminler, uterin gevşetici maddeler ve b-hCG uygulaması gibi tarihsel olarak önerilen tedavilerin erken gebelik kaybını önlediği kanıtlanmamıştır. Aynı şekilde erken gebelik kaybının önlenmesi için yatak istirahati önerilmemelidir.(38, 40-43)

2008 Cochrane incelemesi, profilaktik progesteron uygulamasının (oral, intramüsküler veya vajinal) erken gebelik kaybının önlenmesinde hiçbir etkisi olmadığını bulunmuştur.. Erken gebelik kaybı tehdidi için progestinlerin kullanımı halan daha tartışmalıdır. Bunların kullanımını destekleyen kesin kanıtlar mevcut değildir. Bununla birlikte, daha önce en az üç kere erken gebelik kaybı yaşayan kadınlar, ilk trimesterde progesteron tedavisinden fayda görebilmektedir.(38, 40-43)

KAYNAKÇALAR

1. Ectopic NifHaCE, (UK): pamdaimiepoepamNCGM, NICE; 2012. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-andmiscarriage-pdf>. Retrieved January 20 LI.
2. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertility and sterility*. 2003;79(3):577-84.
3. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(4):189-94.
4. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 1996;65(3):503-9.
5. Baird S, Gagnon MD, deFiebre G, Briglia E, Crowder R, Prine L. Women's experiences with early pregnancy loss in the emergency room: A qualitative study. *Sexual & reproductive healthcare*. 2018;16:113-7.
6. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *The lancet*. 2006;368(9535):601-11.
7. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(6):445-66.
8. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertility and sterility*. 2010;93(4):1234-43.
9. Lathi RB, Hazard FKG, Heerema-McKenney A, Taylor J, Chueh JT, editors. First trimester miscarriage evaluation. *Seminars in reproductive medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
10. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708-12.
11. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2015;42(1):117-34.
12. Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W, editors. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. *Seminars in perinatology*; 2019: Elsevier.
13. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001.(Replaces technical bulletin number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002;78(2):179-90.

14. Ball E, Waters N, Cooper N, Talati C, Mallick R, Rabas S, et al. Evidence-based guideline on laparoscopy in pregnancy: commissioned by the British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE) endorsed by the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). *Facts, views & vision in ObGyn*. 2019;11(1):5.
15. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):S60.
16. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(3):495-502.
17. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):837-43.
18. Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, Chung K, Shaunik A, Barnhart KT. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(3):573-82.
19. Pennell RG, Needleman L, Pajak T, Baltarowich O, Vilaro M, Goldberg BB, et al. Prospective comparison of vaginal and abdominal sonography in normal early pregnancy. *Journal of ultrasound in medicine*. 1991;10(2):63-7.
20. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier M, Smith W. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *Journal of ultrasound in medicine*. 1990;9(11):631-6.
21. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, Pexsters A, Najj O, Stalder C, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown–rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2011;38(5):497-502.
22. Seeber BE. What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertility and sterility*. 2012;98(5):1074-7.
23. Luise C, Jermy K, May C, Costello G, Collins WP, Bourne TH. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *Bmj*. 2002;324(7342):873-5.
24. Bagratee J, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human reproduction*. 2004;19(2):266-71.
25. Jurkovic D, Ross J, Nicolaides K. Expectant management of missed miscarriage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998;105(6):670-1.
26. Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS, Pymar HC. Early pregnancy failure—current management concepts. *Obstetrical & gynecological survey*. 2001;56(2):105-13.

27. Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(3).
28. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(8):761-9.
29. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2161-70.
30. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11).
31. Tan PM, Ratnam S, Quek S. Vacuum aspiration in the treatment of incomplete abortion. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1969;76(9):834-6.
32. Prieto JA, Eriksen NL, Blanco JD. A randomized trial of prophylactic doxycycline for curettage in incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;85(5):692-6.
33. Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, Cwiak C, Espey E, Jensen JT. Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2208-17.
34. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2016;65(3):1-103.
35. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2012;24(4):229-34.
36. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice bulletin no. 181: prevention of Rh D alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e57-e70.
37. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(1):91-102.
38. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(7).
39. Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2).

40. Aleman A, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2).
41. Haas D, Ramsey Ps. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;10.
42. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(8).
43. Imudia AN. Comprehensive management approach for ectopic pregnancy. *Contemporary OB/GYN*. 2018;63(10):48-50.



EKTOPIK GEBELİK VE MEDİKAL TEDAVİSİ

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ¹

1 FEDEN KÜBRA ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ

OPERATÖR DOKTOR

İSPİR DEVLET HASTANESİ

ORCID:0000-0002-1322-376X

Ektopik gebelik, uterus kavitesi dışında herhangi bir yere implante olan gebeliktir. Ektopik gebeliklerin çoğunluğu fallop tüpünde meydana gelir, ancak diğer olası yerler arasında servikal, interstisyel, hysterotomi skarı, intramural, overde veya abdominal yer alır. Ayrıca nadir durumlarda çoğul gebelik heterotopik olabilir.(1-3).

Tablo1: Ektopik gebelik türleri ve insidanslar			
Ektopik Gebelik Türleri	Tanımı	İnsidansı	Karakteristik Özellikleri
Tubal	Gebelik kesesi (GS) fallop tüplerine implante	%95	-
İntertisyel	GS, fallop tüpünün interstisyel kısmına implante olur ve miyometriyumu uterus fundusuna doğru büyür	%2-4	Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir(1)
Sezeryan Skar	GS, sezaryen skar yerinin bulunduğu alt uterin segmentin anterior uterin duvarına implante	<%1	Tedavinin başarısı ve komplikasyon oranı yüksektir(2)
Heterotopik	Ekstrauterin gebeliğin eşlik eden intrauterin gebelik varlığı	%1-3	İstenilen gebelik olması halinde yönetimi en zor olanı
Servikal	GS endoservikal kanalın mukozasına implante	<%1	Vakaların %70'inde önceki gebelikte dilatasyon ve küretaj öyküsü var (3)
Overian	GS overe implante	<%3	%81'i eşlik eden rahim içi araç (RİA) ile ilişkilidir(1)
Abdominal	GS intraperitoneal batın boşluğuna implante	<%1	Term doğuma ulaşan sağlıklı bebek vakaları bildirilmiştir.

Ektopik gebelik, gelişmekte olan blastosistin uterus kavite endometriyumu dışında bir yere implante olduğu bir gebeliktir. En sık görülen ekstrauterin yerleşim, tüm ektopik gebeliklerin % 96'sını oluşturan fallop tüpüdür.(4) Tubal ektopik gebelik rüptüre olması halinde yüksek maternal morbidite ve mortalitesine sahiptir.(1)Cerrahi olarak tedavi edilen 1800 vakadan oluşan bir seride, bölgelerin dağılımı ampullar (%70), istmik (% 12), fimbriyal (% 11,1), over (%3,2), interstisyel (% 2,4) ve abdominal (%1,3) şeklindeydi. .

EPİDEMİYOLOJİ

İNSİDANS

Bildirilen ektopik gebelik insidansı zamana ve hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Ektopik gebelik insidansını mevcut verilerden (hastaneye yatışlar, sigorta fatura kayıtları) kullanarak tahmin etmek zorlaşmıştır. Çünkü ektopik gebeliğin hastanede yatarak tedavisi azalmış olmakla beraber tek bir ektopik gebelik için birden fazla hastaneye başvuru artmıştır.(5)

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (1995) göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde ektopik gebelik oranı 1970'de 1000 gebelikte 4,5'tan 1992'de 1000 gebelikte 19,7'ye neredeyse dört kat arttı.(6)Ancak ektopik gebelik oranında bildirilen bu artış, yüksek riskli, düşük sosyoe-konomik ve sigortasız toplumlarda meydana gelen vakaları tam olarak yansıtmayabilir.

MORTALİTE

Ektopik gebelik, erken gebelik nedenli ölümlerin başta gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Yine de mevcut teşhis ve tedavi protokolleri, son 35 yılda vaka ölüm oranında 10 kat düşüşü sağlamıştır. Mortalite oranı, 2003-2007 yılları arasında Siyah Amerikalılarda Beyaz Amerikalılara göre 6,8 kat, 35 yaşın üzerindeki hastalarda ise 25 yaşın altındakilere göre 3,5 kat daha yüksektir.

Mortalitenin büyük çoğunluğu tubal rüptürden kaynaklanan ciddi kanamayla doğrudan ilişkilidir. Son yirmi yılda ektopik gebelik rüptür oranı %20 ile %35 arasında değiştiği görülmektedir.(7, 8)

Ovulasyon indüksiyonu, ektopik gebelikten ilk şüphelenildiğinde serum β -hCG düzeyinin 10.000 IU/L'nin üzerinde olması ve kontrasepsiyon kullanmamış olma öyküsü, tubal rüptür olasılığını artıran risk faktörleri arasında yeri almaktadır. Bu risk faktörlerinin bilinmesi zamanında tanıya ve hızlı cerrahi müdahaleye sağlar. Daha da önemlisi, tubal rüptürün ardından hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda minimal invaziv tedavi seçenekleri sınırlıdır.(9)

Tubal rüptürün zamanlaması gebeliğin yerleştiği konumuna bağlıdır. Kural olarak, eğer implantasyon fallop tüpünün istmik veya ampullar kısmında ise tüpler daha hızlı rüptüre olur. Gebeliğin interstisyel alana yerleşmesi durumunda tubal rüptür görülmektedir. Rüptür genellikle spontandır ancak bimanual pelvik muayene veya koit gibi travmalardan da kaynaklanabilir.(9)

RİSK FAKTÖRLERİ

Ektopik gebeliğin etiyojisi çok faktörlü olmasına rağmen, ektopik gebeliği olan kadınların %50 kadarının tanımlanabilir bir riski yoktur. (10)Ektopik gebeliğin birincil sebebi doğal tubal anatominin enfeksiyon, cerrahi, konjenital anomaliler veya tümörler gibi faktörlerden dolayı bozulmasıdır. Anatomik distorsiyona, bozulmuş siliyer aktivite nedeniyle fonksiyonel bozulma eşlik edebilir. En yüksek risk, daha önce geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahi öyküsü ile ilişkilidir.(11, 12)

Sigara; günde bir paketten fazla sigara içen kadınlarda ektopik gebelik riskini üç ila dört kat artırmaktadır.(13) Sigara, siliyer fonksiyon ve düz kas kontraksiyonları üzerindeki etkileri nedeniyle oosit kümülüs kompleksinin toplanmasını ve embriyo taşınmasını bozmaktadır.(14)

İnfertil veya infertil çiftler için yardımcı üreme teknolojisinin kullanımında, transfer başına % 0,8 ve klinik gebelik başına % 2,2 ektopik gebelik görülme sıklığı vardır. IVF uygulanan kadınlarda ektopik gebelik için temel risk faktörleri tubal faktör infertilitesi ve hidrosalpinkstir. Ayrıca, “atıpkı” implantasyon (interstisyel, abdominal, servikal, overian veya heterotopik) yardımcı üreme prosedürlerinden sonra sıkça görülmektedir. Heterotopik gebelik, ektrauterin gebelik ile birlikte görülen intrauterin gebeliktir.(15, 16)

35-44 yaş aralığındaki kadınlarda ektopik gebelik riski 15-25 yaş aralığındaki kadınlara göre 3-4 kat daha artmaktadır. Bunlar, tubal fonksiyonu değiştiren yaşa bağlı hormonal değişikliklere bağlanmıştır.(17)

Kontrasepsiyon yöntemlerinin çoğu genel olarak gebelik oranlarını düşürdüğü için ektopik gebelik oranlarını düşürür. Ancak gebeliğin meydana gelmesi durumunda bazı yöntemler ektopik gebelik insidansını artırmaktadır. Yani, RİA uygulanan kadınların gebe kalması durumunda ektopik gebelik ihtimali, RİA kullanmayan kadınların gebeliklerinde ektopik gebelik olma riski daha sıktır.(18)

Önceki konservatif nedenlerle cerrahi olmayın farmakolojik olarak indüklenen kürtaj sonrasında da ektopik gebelik riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.(11)

Daha önce ektopik gebelik öyküsü olan hastalarda ektopik gebeliğin tekrarlanma riski, diğer gebe hastalarla karşılaştırıldığında 3-8 kat daha yüksektir.(19) Bu risk, hem başlangıçtaki ektopik gebeliğe yol açan altta yatan tubal anomali hem de tedavi yöntem seçimiyle ilişkilidir. Ektopik gebelik nedeniyle salpingostomi öyküsü tekrarlayan ektopik gebelik için bir risk faktörüdür.(20)

KLİNİK BULGULAR

Ektopik gebeliğin klinik belirtileri ve tanısı burada tubal gebelik odaklı olarak gözden geçirilmektedir. Ektopik gebeliğin tıbbi ve cerrahi tedavisi başka bir yerde gözden geçirilmektedir. Ektopik gebelik ile ilgili konular ayrı ayrı ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Ektopik gebeliğin en sık görülen klinik görünümü ilk trimesterdeki vajinal kanama ve/veya karın ağrısıdır.(21)Pozitif gebelik testi ile ektopik hamileliği destekleyen spesifik olmayan klinik bulgular arasında servikal hareket hassasiyeti, ele gelen adneksiyal kitle ve vajinal lekelenmesi yer alır. Çoğu ektrauterin gebelikte düzensiz hCG üretildiğinden , uterus stabil bir endometriyum sağlayamaz ve lekelenme yaygındır(22, 23). Ektopik gebelik asemptomatik de olabilir.

Ektopik gebeliğin klinik belirtileri tipik olarak son normal menstruasyon periyodundan 6 ile 8 hafta sonra ortaya çıkar, ancak özellikle gebelik fallop tüpü dışında ektrauterin bir bölgedeyse daha sonra da ortaya çıkabilir. Bazen normal gebelik rahatsızlıkları da (memelerde hassasiyet, sık idrara çıkma, bulantı) görülebilir. Ektopik gebeliği olan hastalarda erken gebelik belirtileri daha az görülebilir çünkü progesteron, östradiol ve hCG düzeyleri normal gebeliktekenden daha düşük olabilir.(24-26)

Vajinal kanamanın hacmi ve şekli değişkenlik gösterir. Ektopik gebelik için patognomonik olan bir kanama şekli yoktur. Kanama, az kahverengi lekelenmeden abandon kanamaya kadar değişebilir. Kanama genellikle aralıktır ancak bazı hastalarda sürekli olarak ortaya çıkabilir.

Ektopik gebelikle ilişkili vajinal kanama tipik olarak amenorenden önce gelir. Ancak bazı hastalar kanamayı normal adet dönemi olarak yanlış yorumlayabilir ve ektopik gebelikle ilişkili semptomlar gelişmeden önce gebe olduklarını fark etmeyebilirler. Bu özellikle adetleri düzensiz olan veya adet döngülerini takip etmeyen hastalar için geçerlidir. Bu tür kanamanın olası kaynağı tüpün kendisinden kanama yerine desidualize endometriyumun dökülmesidir.

Karın ağrısının zamanlaması, karakteri ve şiddeti değişkenlik gösterir ve ektopik gebelik için patognomonik olabilecek bir ağrı paterni yoktur.

Ağrı genellikle pelviste lokalize olur ve yaygın ya da bir tarafa lokalize olabilir. Ağrı, tüp yeterince genişledikçe gebeliğin 5 ile 7 haftası arasında ortaya çıkma eğilimindedir. Hastalar ağrılarını sürekli veya aralıklı, donuk veya keskin, hafif veya şiddetli olarak tanımlayabilirler. Tubal rüptür, ani başlayan şiddetli ağrıyla ilişkili olabilir. Karın içi hematoma bağlı olarak üst karın bölgesine ulaştığı durumlarda veya nadir olarak karın içi gebelik vakalarında ağrı orta veya üst karın bölgesinde olabilir. Diyaframa ulaş-

cak kadar karın içi kanama varlığında omuzda yansıyan ağrı hissedilebilir. Douglas boşluğunda kan birikmesi defekasyon isteğine neden olabilir.

TANI

Anamnez ve Fizik Muayene

Ektopik gebelik tanısı genellikle gebeliğin ilk trimesterinde konur. Teşhis sırasındaki en yaygın gebelik yaşı 6 ila 10 haftadır. Ektopik gebelik, çok çeşitli anne yaşları ve etnik kökenler arasında yaklaşık aynı sıklığa sahiptir. Risk faktörlerinin açısından anamnez derinleştirilmelidir. Risk faktörleri taşıyan asemptomatik klinik hastalar rutin erken görüntülemeye fayda görebilir. Ancak tespit edilen dış gebeliklerin yarısından fazlası bilinen risk faktörleri olmayan kadınlarda görülmektedir.(22, 23)

Fiziksel bulgular tubal rüptüre bağlıdır. İntraperitoneal kanaması olan kadınlar, çeşitli derecelerde hemodinamik dengesizliğin yanı sıra belirgin karın ağrısı ve hassasiyetle başvururlar.(25, 26) Bununla birlikte rüptüre olmayan kadınlarda da pelvik ağrı, vajinal kanama veya her ikisi birden görülebilir. Birçok araştırmacı spesifik risk faktörlerinin ve fiziksel bulguların tahmin değerini tek başına veya kombinasyon halinde ölçmüştür: kombinasyon yokluğu doğru ve tutarlı bir şekilde ektopik gebeliği dışlamıştır. Acil servislere başvuran gebe kadınlar arasında ektopik gebelik prevalansının yüksek olduğu göz önüne alındığında, ilk trimesterde kanama veya ağrı ile başvuran tüm hastalar için daha fazla araştırma yapılması ideal olacaktır.

Beta-hCG Kullanımı

Gebeliğin doğrulanması önemlidir. Gebelik tanısı, β -hCG idrar veya serum konsantrasyonunun belirlenmesiyle konur. Bu hormon, beklenen adet döneminden 1 hafta önce idrarda ve kanda tespit edilebilir. Serum testi 5 IU/L kadar düşük seviyeleri tespit ederken idrar testi 20-50 IU/L kadar düşük seviyeleri tespit eder. Çoğu durumda, serum testi sonuçlarının alınması zaman alıcı olduğundan ve akşam ve gece her zaman mümkün olmadığından tarama idrar testiyle yapılır. Ancak gebelikten şiddetle şüpheleniliyorsa, idrar testi negatif sonuçlansa bile serum testi kesin sonuç verecektir.

Seri β -hCG ölçümü genellikle ilk trimester kanaması veya ağrısı veya her ikisini birden yaşayan kadınlar için kullanılmaktadır, ancak tek ölçümde olduğu gibi seri ölçüm gebelik kesesinin yerini belirlemede yeterli değildir. Normal bir gebelikte, ilk trimesterdeki β -hCG konsantrasyonu hızla artar ve yaklaşık her 2 günde bir ikiye katlanır. 48 saatin üzerinde en az %66'lık bir artış, yaşayabilirlik için bir cutoff değer olarak anlamdır. (27-29)

Ektopik gebelik, β -hCG düzeylerinin yükselebilir, düşmebilir veya plato çizebilir. Bu nedenle seri ölçüm, ektopik gebeliği tanımlamaktan da fetal canlılığı doğrulamak için en yararlı yöntemdir.(27-29) β -hCG konsantrasyonunda normalin altında bir artış olan hastada, fetal viablitenin mümkün olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte sadece β -hCG'nin ikiye katlanma süresine güvenmek, yersiz tanısız dilatasyon ve küretaj (D&C) veya metotreksat uygulaması yoluyla sağlıklı bir gebeliğin sonlanmasına yol açabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 2 gün boyunca serum β -hCG düzeylerinde yalnızca %53'lük bir artış görülen ve yaşayabilir bir intrauterin gebelik geçiren hastalar belirlendi.(30) Dolayısıyla, serum düzeylerinin 48 saat içinde normal şekilde ikiye katlanmasının gösterilmesi, fetal canlılık teşhisini destekler ancak kesin sonuca varılamaz. Ektopik gebeliğin ortaya çıkması ve %50'ye ulaşamayan artan β -hCG konsantrasyonu, tıpkı plato gibi başarısız veya ektopik hamileliği düşündürür. Düşen seviyeler fetal aiability destekler ancak ektopik gebeliği dışlamaz.

Serum Progesteronun Kullanımı

Progesteron düzeylerinin stabil olması ve ilk trimesterde gebelik yaşından bağımsız olması nedeniyle serum progesteron konsantrasyonunun ölçümü, serum β -hCG ölçümüne potansiyel olarak faydalı bir yardımcı olarak araştırılmıştır.(31)

Tek bir progesteron seviyesini değerlendiren çalışmaların 1998'de yayınlanan bir meta-analizi, düşük seviyelerin (≤ 5 ng/mL) gebelik başarısızlığını doğru şekilde teşhis etme konusundabaşarılı bulunmuştur. Ancak cutoff değer; ektopik gebelik ile intrauterin gebelik arasında ayırım yapmakta yetersiz kalmıştır.(32) Çalışmalar hem yüksek (> 22 ng/mL) hem de düşük (≤ 5 ng/mL) cutoff değerleri, yaşama ihtimali olmayan gebelik ve ektopik gebeliği doğru şekilde tanımlama yetenekleri açısından incelenmiştir. Hızlı progesteron analizi, acil serviste semptomatik ilk trimester kanaması veya ağrısı veya her ikisi birden olan 2 önemli hasta alt grubunu tanımlayabilir: progesteron düzeyleri 22 ng/mL'nin üzerinde olan, intrauterin yaşama ihtimali yüksek (ancak kesin olmayan) stabil hastalar ve düzeyleri 5 ng/mL veya daha düşük olan ve neredeyse kesin olarak yaşanmaz bir hamileliği olan hastalar ayırımına gidilebildiği görüldü. Bu bize D&C gerek kalmadan güvenli bir şekilde metotreksat tedavisinin başlama konforu sağlamış oldu.

Ultrasonografik Görüntüleme

Yüksek çözünürlüklü sonografi, ektopik gebelik şüphesi olan kadınların klinik yönetiminde devrim yaratmıştır. Bununla birlikte, klinik ektopik gebelik şüphesi olmayan rutin sonografi, tanı ve triyaj sıralamasında iyileştirmez. TVS'de gebelik kesesi genellikle 4½ ila 5 hafta arasında

görünür, yolk kesesi 5 ila 6 hafta arasında görünür ve kardiyak aktiviteye sahip bir fetal kutup ilk olarak 5½ ila 6 haftada tespit edilir. Transabdominal sonografi ile bu yapılar bir miktar daha geç görüntülenmektedir. Ektopik gebeliğin sonografik tanısı overden ayrı bir adneksiyal kitlenin görülmesine dayanır.

Son adet tarihinin bilinmediği durumlarda beklenen sonografik bulguları tanımlamak için serum β -hCG testi kullanılır. Her kurumun bir β -hCG ayırt edici değeri, yani muayeneyi yapan kişinin hamileliği güvenilir bir şekilde görselleştirebileceği alt sınırı tanımlaması gerekir. Çoğu kurumda bu değer 1500 ile 2000 IU/L arasında bir konsantrasyondur.

Gebeliğin ilk β -hCG düzeyi bu değer üzerindeyse sonografi ile doğru tanı koyma olasılığı 3 kat daha fazladır. Bununla beraber, RİA, hemoraji veya leiomyomlar gibi teknik zorluklar, β -hCG düzeyleri ayırt edici değer üzerinde olsa bile intrauterin gebeliğin doğru şekilde teşhis edilebilmesini engelleyebilir.(33, 34) β -hCG düzeyleri cutoff değer üzerinde olmasına rağmen intrauterin gebelik görüntülenemiyor olması ektopik, inkomplet abort veya komplet abort anlamına gelen anormal bir gebeliği düşündürür.

Fallop tüpleri ve overler incelenir. Extrauterin yolk kesesinin veya embriyonun görülmesi tubal gebeliği açıkça doğrular, ancak bu tür bulgular vakaların yalnızca %15 ile 30'unda mevcuttur. Bazı olgularda subserozal ödemin neden olduğu ince hipoeoik bir alanla çevrelenmiş hale veya tubal halka görülebilir. Burryand Associates'e (1993) göre bu, % 92'lik bir pozitif prediktif değerine ve %95'lik bir duyarlılığa sahiptir. Brown ve ortakları (1994), ektopik gebeliği teşhis etmek için en iyi transvajinal sonografik kriterleri belirlemek amacıyla 10 çalışmanın meta-analizini gerçekleştirdi. Basit bir yumurtalık kisti dışında herhangi bir adneksiyal kitle bulmanın % 84 duyarlılık, % 99 özgüllük, % 96 pozitif prediktif değeri ve % 95 negatif prediktif değeri ile en doğru sonuç olduğunu bildirdiler. Ancak adneksiyal kitlelerin tümü ektopik gebeliği göstermez ve sonografik bulguların diğer klinik bilgilerle entegrasyonu gereklidir.(35, 36)

Teknolojik gelişmelere rağmen düşündürücü bulguların olmaması dış gebeliği dışlamaya yetmez. Ek olarak TVS, ameliyat sırasında tüp rüptürü prevalansını veya transfüzyon ihtiyacını azaltmamıştır. Ancak sonografi, ektopik gebelik tanısını koymak için tanısal laparoskopi veya küretaj veya her ikisine olan ihtiyacı azaltmıştır.

TEDAVİ VE YÖNETİMİ

Müdahalesiz, ektopik tubal gebelik, tubal abortusa, tubal rüptür veya spontan iyileşmeye yol açabilir. Tubal abort, gebelik materyalinin fimbrial uçtan batın içerisine atılmasıdır. Bu doku daha sonra gerileyebilir veya karın boşluğuna yeniden yerleşebilir. Reimplantasyonda cerrahi müdaha-

leyi gerektiren önemli ve sık görülen komplikasyonlar kanama ve/veya ağrıdır. Tubal rüptür ciddi intraabdominal kanama ile seyredebilir. Spontan regresyon küçük ektopik gebelik materyali hasta üzerinde olumsuz etkiler olmaksızın ölür ve emilmesiyle gerçekleşir.

Medikal Tedavi

Tıbbi tedavi için en iyi aday, semptomatik, motivasyonu yüksek ve sürveyansa uyum sağlayacak bilince sahip bir kadındır. Metotreksatla tıbbi tedaviye yönelik mutlak kontrendikasyonlar arasında hemodinamik instabilite, tedavi sonrası izleme uyumun sağlanamaması ve metotreksatın kendisine yönelik kontrendikasyonlar yer alır. Tıbbi tedavide başarının bazı klasik belirleyicileri şunlardır:

1. Başlangıç serum β -hCG düzeyi: Bu, tek doz metotreksat verilen kadınlarda tedavi başarısının en iyi prognostik göstergesidir. Diğer iki belirleyicinin prognostik değeri doğrudan serum β -hCG konsantrasyonlarıyla olan ilişkisiyle ilişkili olabilir. Lipscomb ve meslektaşlarına (1999) göre, <5000 IU/L başlangıç serum değeri yüzde 92'lik bir başarı oranıyla ilişkilendirilirken, > 15.000 IU/L başlangıç konsantrasyonu yüzde 68'lik bir başarı oranına sahipti. Başka bir çalışmada, Menon ve arkadaşları (2007), 2000 ila 4999 IU/L'lik başlangıç serum β -hCG seviyesi ile karşılaştırıldığında, 5000 ila 9999 IU/L'lik başlangıç serum β -hCG düzeyinin metotreksat tedavisiyle ilişkili olma ihtimalinin yaklaşık dört kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.
2. Ektopik gebelik boyutu: Büyüklüğün tıbbi tedavideki başarı oranları üzerindeki etkisine ilişkin çok az veri olmasına rağmen, birçok erken denemede "büyük boyut" bir dışlama kriteri olarak kullanılmıştı. Bir çalışmada ektopik kitlesi <3,5 cm olan olgularda tek doz metotreksat ile başarı oranı yüzde 93 iken, kitle >3,5 cm olan olgularda başarı oranı yüzde 87 ile 90 arasında bulunmuştur.(37)
3. Fetal kardiyak aktivite: Kardiyak aktivitenin sonografik olarak belirlenmesi, sınırlı kanıtlara dayanmasına rağmen, tıbbi tedaviye göreceli bir kontrendikasyondur. Çoğu çalışma, kalp aktivitesi varsa başarısızlık riskinin arttığını bildirmektedir, ancak yüzde 87'lik bir başarı oranı rapor edilmiştir.(37)

Metotreksat

Bu, dihidrofolik asidin dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanmasını rekabetçi bir şekilde engelleyen bir folik asit antagonistidir. Bu, pürin ve timidilat miktarlarının azalmasına ve dolayısıyla DNA, RNA ve protein

sentezinin durmasına yol açar.Hızlı büyüyen dokuyu inhibe eder ve kanser kemoterapisinde ve gebeliğin erken sonlandırılmasında kullanılır. Oral, parenteral veya intramuskuler (IM) verilebilir veya doğrudan ektopik gebelik kesesine enjekte edilebilir. Günümüzde en yaygın olarak parenteral metotreksat uygulaması kullanılmaktadır.

Metotreksat tedavisi öncesinde tam kan sayımı, serum kreatinin ve β -hCG düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, kan grubu ve Rh durumu kontrol edilmelidir. Ayrıca tekrarlayan dozlardan önce kan grubu dışındaki tüm testler tekrarlanır.

Metotreksat (MTX) uygulama sırasında kadınlara, tedavi tamamlanana kadar aşağıdakilerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir:

- Metotreksatın dihidrofolat redüktaza bağlanmasını rekabetçi bir şekilde azaltabilen folik asit içeren takviyeler;
- Renal kan akışını azaltan ve ilacın atılımını geciktiren steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar;
- Eşzamanlı hepatik enzim yükselmesine zemin hazırlayabilen alkol;
- Metotreksatla ilişkili dermatiti tetikleyebilecek güneş ışığı;
- Ektopik gebelik rüptüre olmasına neden olabileceğinden dolayı cinsel aktivite(38)
- Daha da önemlisi, metotreksat bir teratojendir, gebelik kategorisi X'tur ve ciddi bir embriyopatiye yol açabilir.(39)

İdeal olarak, MTX ile tıbbi tedavi adayının aşağıdaki kriterleri karşılaması gerekir:

- Hemodinamik stabilite,
- Şiddetli veya persistan karın ağrısının olmaması,
- Ektopik gebelik odağı regrese oluncaya kadar takipte kaldığı ve başlangıçtaki karaciğer ve böbrek fonksiyon test sonuçlarının normal olması

MTX'in mutlak kontraendikasyonları:(40-44)

- İntrauterin gebelik varlığı
- İmmün yetmezlik kanıtı
- Orta ila şiddetli anemi, lökopeni veya trombositopeni
- MTX'e allerjisi
- Aktif akciğer hastalığı

- Aktif peptik ülser hastalığı
- Klinik olarak önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Klinik olarak önemli böbrek fonksiyon bozukluğu
- Emzirme
- Rüptüre dış gebelik
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hasta

MTX'in rölatif kontraendikasyonları:

- Transvajinal ultrasonografi ile tespit edilen embriyonik kardiyak aktivite
- Yüksek başlangıç hCG konsantrasyonu (>5.000 mIU/mL)
- Transvajinal ultrasonografi ile görüntülediği üzere >4 cm boyunda ektopik gebelik
- Kan naklini kabul etmeyi reddetmek
- Takiplere katılmama

Yaygın olarak kullanılan iki MTX tedavi rejimi vardır: “çoklu doz” ve “tek doz”. İki rejimin tedavi ve takip şeması sırasıyla Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2: Çoklu doz MTX tedavi protokolü (42, 45)		
Tedavi Günü	Laboratuvar değerlendirmesi	Uygulanacak tedavi prtokolü
Tedavi öncesi	HCG, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, kan grubu ve anti-D antikor taraması	Spontan abortu dışlayın Rh negatif ise RHOGAM yap
1	hCG	MTX 1.0 mg/kg IM
2	hCG	LEU 0.1 mg/kg IM
3	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM, <%15 düşüş varsa 1. gün – 3. gün >%15 ise tedaviyi durdurun ve gözetime başlayın
4	hCG	LEU 0.1 mg/kg IM
5	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM, <%15 düşüş varsa 3. gün – 5. gün >%15 ise tedaviyi durdurun ve gözetime başlayın
6	hCG	LEU 0.1 mg/kg IM
7	hCG	MTX 1,0 mg/kg IM, <%15 düşüş varsa 5. gün – 7. gün >%15 ise tedaviyi durdurun ve gözetime başlayın
8	hCG	LEU 0.1 mg/kg IM
Her 7 günde bir gözetim (hCG <5 mIU/mL'ye kadar). Son MTX dozundan sonra tarama laboratuvar çalışmaları her hafta tekrarlanmalıdır. LEU:lecovorin		

Tablo 3: Tek doz MTX tedavi protokolü (46)		
Tedavi Günü	Laboratuvar değerlendirmesi	Uygulanacak tedavi prtokolü
Tedavi öncesi	HCG, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, kan grubu ve anti-D antikor taraması	Spontan abortu dışlayın Rh negatif ise RHOGAM yap
1	hCG	MTX 50 mg/m ² IM
4	hCG	
7	hCG	4. ve 7. günler arasında b-hCG <%15 azalır ise tekrar MTX 50 mg/m ² IM.

Çoklu doz protokolü, trofoblastik hastalık için MTX tedavisine ilişkin ilk deneyimlerden uyarlanmış bir rejimdir ve ektopik gebeliği tedavi etmek

için ilk kullanılan rejimdir.(40, 45) Çoklu doz protokolü, MTX (1 mg/kg) tedavisini lökovorin (0.1 mg/kg) tedavisiyle dönüşümlü olarak uygulanır. Metotreksata hCG zirve konsantrasyonundan %15 düşene kadar devam edilir. Bu şekilde tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sinin 8 günlük rejimin tamamına ihtiyacı olmayacaktır.

Tek doz rejiminde MTX 50 mg/m² dozunda uygulanır. 'Tek doz' terminolojisi aslında yanlış bir kullanımdır. Çünkü rejim, yanıt yetersiz olduğunda ilave MTX dozları için hükümler içermektedir.(47)

Hem tek hem de çoklu doz MTX tedavi protokollerinde, hCG seviyeleri ilk düşüş kriterlerini karşıladığında, konsantrasyonların istikrarlı bir şekilde düşmesini ve saptanamaz hale gelinceye kadar için hCG seviyeleri haftalık aralıklarla seri olarak takip edilir. Ektopik gebeliğin tam olarak regrese olması genellikle 2 ila 3 hafta sürer, ancak tedavi öncesi hCG düzeyleri daha yüksek aralıklarda olduğunda 6 ila 8 hafta kadar uzun sürebilir.(47) Azalan hCG düzeyleri tekrar yükselirse persiste ektopik gebelik tanısı konur.

Hangi protokolün kullanıldığına bakılmaksızın, doktorlar ve hastalar, ektopik gebelik tedavisinde MTX kullanırken bazı önemli uyarıların farkında olmalıdır. Bazıları MTX tedavisinden sonra gebeliğe izin verilmeden önce 3 ay beklenmesini savunsa da bu konuyu ele alan hiçbir veri yoktur. Gebe kalmanın gecikmesini destekleyen potansiyel endişeler arasında ektopik kaynaklı tubal ödemin gerilemesi ve MTX atılımı yer almaktadır.

MTX uygulanan hastaların dikkat etmesi gereken hususlar;

- HCG tamamen negatifleşinceye kadar cinsel ilişkiden kaçının.
- MTX tedavisinin takibi sırasında pelvik muayene ve ultrasondan kaçının.
- MTX dermatit riskini sınırlamak için güneşe maruz kalmaktan kaçının.
- Folik asit içeren besinlerden ve vitaminlerden uzak durun.
- Gaz oluşturan yiyeceklerden kaçının çünkü ağrı yaratırlar.
- HCG saptanamayana kadar yeni gebelikten kaçının.

Tedavi başarısızlığı veya tubal rüptür şüphesi belirtileri, tıbbi tedaviyi bırakıp cerrahi tedaviye devam edilmesi gerektiğinin göstergesidir. Tedavi başarısızlığını veya rüptür ihtimalini düşündüren belirtiler arasında hemodinamik bozulma; hCG seviyelerindeki eğilimlerden bağımsız olarak artan karın ağrısı; ve çoklu doz rejiminde 4 dozdan sonra veya tek doz rejiminde 2 dozdan sonra hızla artan hCG konsantrasyonları (2 günde >%53).(48)

MTX tedavisinin takibinde seri ultrasonografik incelemelerin yeri yoktur. Çünkü yakın zamanda tubal rüptürü düşünülmedikçe ultrasonografik bulgular tedavi başarısızlığını gösteremez veya öngöremez. Persistan karın ağrı, artan hCG veya tubal rüptürü düşündüren durumunda ultrason faydalı olabilir.(49)

Persistan ektopik gebelik, salpingostomi veya tıbbi tedavi sonrasında gelişebilir. Sonuç olarak, hCG seviyelerini ölçülemez oluncaya kadar takip edilmesi önemlidir. HCG seviyeleri yükseldiğinde veya sabit kaldığında kalıcı trofoblastik doku tek doz MTX ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.(49) Metotreksat, özellikle eksik rezeksiyonun daha muhtemel olduğu durumlarda profilaktik önlem olarak salpingostomiden hemen sonra da verilebilir.(49)

Persistan ektopik gebelik riski, çok erken gebeliklerde, çapı 2 cm'den küçük olanlarda ve başlangıçtaki hCG konsantrasyonlarının nispeten yüksek olduğu durumlarda artar.(50)

Tubal Dışı Yerleşim Gösteren Ektopik Gebelikler Metotreksatın Yeri

Ekstratubal ektopik gebelikler tüm ektopik gebeliklerin %10'undan azını oluşturmakla beraber daha büyük morbidite ile ilişkilidir.(50) Bu tür vakalarda genellikle en uygun birinci basamak tedavi cerrahidir, ancak çoklu doz MTX de etkili bir şekilde uygulanmıştır.

İnterstisyel Gebelik

İnterstisyel veya kornual gebelikler %2,2 oranında anne ölümüyle oldukça morbidir. Ektopik gebeliklerin yaklaşık %4,7'si tüpün interstisyel segmentine implante olur. Bu tür gebelikler genellikle çok yüksek serum hCG düzeyleriyle ilişkilidir. İnterstisyel gebeliğin medikal tedavisinin tahmini başarı oranı, tubal ampulla veya isthmusta yer alan ektopik gebeliklerin tedavisinden daha düşüktür.(51) Fetal kardiyak aktivite izlendiği takdirde fetal büyüme ve gelişmeyi önlemek amacıyla sistemik MTX tedavisine yardımcı olarak embriyoya veya fetusa doğrudan potasyum klorür enjeksiyonu uygulanması önerilmektedir. Nadiren de olsa acil histerektomi gerekebilir.(51)

Servikal Gebelik

Servikal gebelikler oldukça nadirdir. Ultrasonografi en yararlı tanı aracıdır. Sistemik MTX veya uterin arter embolizasyonu servikal gebeliği tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Kardiyak aktivite varlığında servikal gebelikler de doğrudan potasyum klorür veya MTX enjeksiyonu ile başarılı tedavi edilmiştir.(52, 53)

Ovarian and Abdominal Gebelik

Over ve abdominal gebeliklerin tanısı kesin olarak cerrahi eksplorasyon sırasında konulur. Bu nedenle MTX bu durumlar için birinci basamak tedavi değildir ancak tubal gebelik olarak yanlış teşhis konulursa başlatılmış olabilir.

Sezaryan Skar Gebelik

Sezaryen yara izinin olduğu yerde ektopik gebelik nadirdir. Ancak uterin rüptüre ve ciddi hemorajiye neden olduğu bilinmektedir. Kesin tanı, ultrasonografide ön alt uterin segment miyometriyumunda gebelik kesesinin görülmesiyle doğrulanır. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında dilatasyon ve küretaj ve laparotomi veya laparoskopi yoluyla trofoblastik eksizyon yer alır.(54) Sezaryen skar ektopik gebeliklerinin, daha sonra dilatasyon ve küretajla birlikte veya olmadan sistemik ve/veya lokal MTX uygulaması yoluyla başarılı bir şekilde yönetildiğine dair birkaç vaka raporu vardır.(55, 56)

EKTOPIK GEBELİĞİN TIBBİ TEDAVİSİ SONRASI FERTİLİTE

Ektopik gebelikte MTX tedavisinin daha sonraki fertilitte veya over rezervi üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. (57, 58)1.064 kadın üzerinde yakın zamanda yapılan gözlemsel, popülasyona dayalı bir çalışmada salpenjektomi, salpingostomi ve tıbbi tedavi sonrasında 24 aylık kümülatif intrauterin gebelik oranları sırasıyla %67, %76 ve %76 olarak tanımlandı.(59)

KAYNAKÇALAR

1. Houser M, Kandalaft N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emergency radiology*. 2022;1-12.
2. Zhang C, Zhang Y, He J, Zhang L. Outcomes of subsequent pregnancies in patients following treatment of cesarean scar pregnancy with high intensity focused ultrasound followed by ultrasound-guided dilation and curettage. *International journal of hyperthermia*. 2019;36(1):925-30.
3. Stabile G, Mangino FP, Romano F, Zinicola G, Ricci G. Ectopic cervical pregnancy: treatment route. *Medicina*. 2020;56(6):293.
4. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly J-L, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction*. 2002;17(12):3224-30.
5. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):837-43.
6. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(5 Part 1):1052-7.
7. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly J-L, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(4):938-44.
8. Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi T. A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(1):46-9.
9. Brennan DF, Kwatra S, Kelly M, Dunn M. Chronic ectopic pregnancy—two cases of acute rupture despite negative β hCG. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(3):249-54.
10. Kobayashi M, Hellman LM, Fillisti LP. Ultrasound: an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1969;103(8):1131-40.
11. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
12. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Cmaj*. 2005;173(8):905-12.
13. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(3):493-8.

14. Shaw J, Dey S, Critchley H, Horne A. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human reproduction update*. 2010;16(4):432-44.
15. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):183-200.
16. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 1999;71(2):282-6.
17. Coste J, Fernandez H, Joyé N, Benifla J-L, Girard S, Marpeau Lc, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2000;74(6):1259-60.
18. Iavazzo C, Salakos N, Vitoratos N, Bakalianou K, Deligeoroglou E, Dalainas H, et al. Intrauterine devices and extrauterine pregnancy. A literature review. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2008;35(2):103-6.
19. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, Cao S-J, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:1-9.
20. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan JJ, Xia W, Xue RH, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123:82-9.
21. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(8):571-81.
22. Lozeau A-M, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *American family physician*. 2005;72(9):1707-14.
23. Hucke J, Füllers U. Extrauterine Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*. 2005;6(38):535-52.
24. Zou S, Li X, Feng Y, Sun S, Li J, Egecioglu E, et al. Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *Journal of Translational Medicine*. 2013;11(1):1-12.
25. Feng C, Chen ZY, Zhang J, Xu H, Zhang XM, Huang XF. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(2):528-35.
26. Wu G, Yang J, Xu W, Yin T, Zou Y, Wang Y. Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*. 2014;59(3-4):161-6.

27. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Van Der Veen F, Hemrika DJ, et al. Can noninvasive diagnostic tools predict tubal rupture or active bleeding in patients with tubal pregnancy? *Fertility and sterility*. 1999;71(1):167-73.
28. KADAR N, CALDWELL BV, ROMERO R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstetrics & Gynecology*. 1981;58(2):162-6.
29. Dart RG, Kaplan B, Varaklis K. Predictive value of history and physical examination in patients with suspected ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*. 1999;33(3):283-90.
30. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(1):50-5.
31. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(10):1098-103.
32. Mol B, Lijmer JG, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt P. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(11):3220-7.
33. Goldstein SR, SNYDER JR, WATSON C, DANON M. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstetrics & Gynecology*. 1988;72(2):200-4.
34. Gurel S, Sarikaya B, Gurel K, Akata D. Role of sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2007;35(9):509-17.
35. Burry KA, Thurmond AS, Suby-Long TD, Patton PE, Rose PM, Jones MK, et al. Transvaginal ultrasonographic findings in surgically verified ectopic pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(6):1796-802.
36. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *Journal of ultrasound in medicine*. 1994;13(4):259-66.
37. Mukul LV, Teal SB. Current management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2007;34(3):403-19.
38. Medicine PCotASfR. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):638-44.
39. Poggi SH, Ghidini A. Importance of timing of gestational exposure to methotrexate for its teratogenic effects when used in setting of misdiagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2011;96(3):669-71.

40. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(18):1325-9.
41. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 1993;329:1174-81.
42. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1989;51(3):435-8.
43. Calabrest P. Antineoplastic agents. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1990:1241-4.
44. BERLIN NI, Rall D, Mead J, FREIREICH EJ, VAN SCOTT E, Hertz R, et al. Folic Acid Antagonists: Effects on the Cell and the Patient Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. *Annals of internal medicine*. 1963;59(6):931-57.
45. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986;154(6):1299-306.
46. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(5):754-7.
47. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):778-84.
48. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1374-8.
49. Atri M, Bret P, Tulandi T, Senterman M. Ectopic pregnancy: evolution after treatment with transvaginal methotrexate. *Radiology*. 1992;185(3):749-53.
50. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertility and sterility*. 2001;76(6):1191-5.
51. Barnhart K, Spandorfer S, Coutifaris C. Medical treatment of interstitial pregnancy. A report of three unsuccessful cases. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1997;42(8):521-4.
52. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstetrical & gynecological survey*. 1997;52(1):45-59.
53. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Erzik B. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. *Fertility and sterility*. 2004;81(4):1130-2.
54. Herman A, Weinraub Z, Avrech O, Maymon R, Ron-El R, Bukovsky Y. Follow up and outcome of isthmic pregnancy located in a previous caesarean section scar. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1995;102(10):839-41.

55. Fadhlaoui A, Khrouf M, Khémiri K, Nouira K, Chaker A, Zhioua F. Successful conservative treatment of a cesarean scar pregnancy with systemically administered methotrexate and subsequent dilatation and curettage: a case report. *Case reports in obstetrics and gynecology*. 2012;2012.
56. Muraji M, Mabuchi S, Hisamoto K, Muranishi M, Kanagawa T, Nishio Y, et al. Cesarean scar pregnancies successfully treated with methotrexate. *Acta obstetricia et gynecologica scandinavica*. 2009;88(6):720-3.
57. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1579-82.
58. Keefe K, Wald J, Goldstein D, Bernstein M, Berkowitz R. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1998;43(1):28-32.
59. de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertility and sterility*. 2012;98(5):1271-6. e3.



DİABETES MELLITUS HASTASI KÖPEK VE KEDİLERDE BESLENME YÖNETİMİ

Reyda KIYICI¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Reyda KIYICI, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gıda Tarım Hayvancılık MYO, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Süt ve Besi Hayvanı Yetiştiriciliği Programı, Burdur, Türkiye, rk iyici@mehmetakif.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0667-5477

Diabetes Mellitus kedi ve köpeklerde görülen endokrin bir bozukluktur. Pankreastan yetersiz insülin salınımı, insülin reseptörlerinin eksikliği veya insülin reseptörlerinin sinyali iletememesi nedeniyle hücresel taşıma ve glukoz metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri tanımlar. Bu durum kanda glikoz seviyelerinin yükselmesine rağmen dokuların ihtiyaç duyduğu glikozu alamamasına neden olur. İnsanlarda diyabetin beş temel sınıflandırması mevcutken, bu sınıflandırmaların köpeklere ve kedilere uygulanması zordur çünkü köpek ve kedilerde insanlarda kullanılan aile öyküleri ve bazı teşhis testleri halihazırda mevcut değildir (Kirk, vd., 1993; Nelson, vd., 1993).

Bu nedenle, köpek ve kedilerde insüline bağımlı diyabet (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) terimleri kullanılmaktadır. Diyabetli köpeklerin çoğu IDDM olarak sınıflandırılır. Kedilerde görülen bir form zamanla diğerine dönebilir. Bu hayvanlardaki beta hücre fonksiyonunun dalgalanarak onları bir kategoriden diğerine taşıyabileceği varsayılmaktadır (Zicker, vd., 2010).

IDDM'li hayvanlarda diyet yönetimi insülin replasman ihtiyacını ortadan kaldırmaz ancak bazı durumlarda glisemik kontrolü iyileştirmek için kullanılabilir. NIDDM'li hastalarda diyet tedavisi aynı zamanda glisemik kontrolü de iyileştirebilir ve (bazı durumlarda) eksojen insülin tedavi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Diyabetin türü ne olursa olsun, her hastada aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır: Hastanın genel sağlık durumu diğer hastalıkların varlığı, kullanılan diyet türü, diyetin besin bileşimi, diyetin besinsel yeterliliği, hayvanın kalori ihtiyacı ve beslenme programı.

Beslenme Faktörleri

Su

Köpek ve kedilerde çoğunlukla gözden kaçırılan su, tüm hayvanlar için en önemli besin maddelerinden biri olmakla birlikte ve özellikle diyabetli hayvanlar için daha önemlidir. Diyabetik ketoasidoz mevcut olduğu durumlarda, glukoz ve keton cisimciklerindeki artış sebebiyle gelişen sekonder ozmotik diürece bağlı olarak dehidrasyon ve elektrolit kaybı artar. Bu sebeple köpek ve kedilerin önünde erişilebilir taze su daima mevcut olmalıdır (Fascetti & Delaney, 2012).

Enerji

Diyabetli birçok kedi ve köpek, kilo kaybıyla birlikte klasik enerji bağlantılı polifaji ikilemine sahiptir. Genel olarak, diyabetli hayvanların diyet manipülasyonuna klinik tepkisi, birincil hastalık süre-

cinin kontrol edilebilme düzeyine ve ikincil hastalıkların varlığına bağlıdır. Diyabette kontrol edilemeyen kilo kaybı veya kilo alımı altta yatan bir enfeksiyon, tiroid bozukluğu veya Cushing hastalığı gibi başka bir sorunun varlığı ile bağlantılı olarak da gelişebilir (Fascetti & Delaney, 2012).

İnsanlarda olduğu gibi kedilerde de obezite ve NIDDM arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. (Rand, vd., 2004; Lund, vd., 2005; Prahl, vd., 2007; Laflamme 2008, 2010). Yapılan çalışmalar, köpeklerde başlangıçtaki insülin seviyelerinin ve glikoz yüküne verilen insülin tepkisinin, obezite derecelerinin bir fonksiyonu olarak arttığını göstermiştir. (Mattheeuws, vd., 1984). Kedilerde obezitenin gelişimine dokuların insüline duyarlılığında %52'lik bir azalma ve glikoz etkinliğinde azalmanın eşlik ettiği görülmüştür (Appleton, vd., 2001). Obezite varlığı belirlenen maymunlar ve kemirgenlerin dokularında da insülin reseptörlerinin sayısında ve mevcut olan insülin reseptörlerinin bağlanma afinitesinde azalmalar olduğu ortaya konulmuştur. Meydana gelen bu değişiklikler zamanla vücudun insüline yanıt verme yeteneğini azaltır.

Çözünür Karbonhidratlar

Sağlıklı bireylerde insülinin salgılanmasının en önemli sebebi kandaki glikoz artışıdır. Sindirilen ve emilen karbonhidratlar, hayvanın sistemine girme hızlarına bağlı olarak fizyolojik tepkilerle sonuçlanır (Jenkins, vd., 1981). İnsanlarda glisemik tepkiyi en aza indiren bir diyet arzu edilir çünkü bu, kan şekerinin ve buna bağlı komplikasyonların daha iyi kontrol edilmesini sağlar. "Glisemik indeks" terimi, yiyeceklerin kan şekeri düzeyleri üzerindeki etkilerine dayalı bir sıralama sistemini ifade eder. Genel olarak kompleks karbonhidratlar (arpa gibi), basit karbonhidratlara (patates gibi) göre daha düşük bir glisemik indekse sahiptirler çünkü bunlar daha yavaş sindirilir ve emilirler. Sağlıklı köpeklerde yapılan bir çalışmada, beş farklı nişasta kaynağının glisemik tepkisi incelendi: 2 hafta boyunca kuru madde (DM) bazında %30'unu mısır, buğday, arpa, pirinç ve sorgumun oluşturduğu farklı diyetler uygulandı (Sunvold & Bouchard 1998). Beş farklı besin kaynağı arasında en yüksek postprandiyal glisemik indekse pirinç ile beslenen grupta, en düşük glisemik indekse ise sorgum ile beslenen grupta ulaşıldı. Buğday ve mısır ile beslenen grupta orta düzey bir tepki oluştururken arpa ile beslenen grupta, buğday ve mısıra göre daha düşük bir glisemik tepki oluşumu belirlendi.

Köpeklerde yapılan bir diğer çalışmada, altı farklı nişasta kaynağı (manyok unu, bira pirinci, mısır, sorgum, bezelye veya mercimek) içeren ekstrüde diyetler tüketen sağlıklı köpeklerde glikoz ve insülin tepkisi incelendi. Manyok Brezilya'da yetişen dana ve domuz yavrularını beslemek

amacıyla kullanılan, sindirimi çok kolay bir besindir (Carciofi, vd., 2008). Bu çalışmada pirinç tüketiminin mısır ve manyok ununa oranla daha hızlı ve yüksek postprandiyal ve insülin tepkilerine yol açtığı olduğu bildirildi. Benzer bir çalışmada, ekstrüde edilmiş kedi diyetlerindeki aynı altı nişasta kaynağı incelendi (de-Oliveira, vd., 2008). Diğer beş nişasta kaynağıyla karşılaştırıldığında yalnızca mısır, yemekten sonraki 4. ve 10. saatlerde glikoz tepkisinde bir artışa neden oldu. Kediler yalnızca mısır içeren diyetle beslendiğinde değil, aynı zamanda sorgum, bezelye ve bira pirinci içeren diyetlerle beslendiğinde de plazma insülin konsantrasyonları arttı. Son zamanlarda bazı veteriner hekimler, hayvan uzmanları ve evcil hayvan sahipleri arasında karbonhidratları köpekler ve kediler için sağlıklı bir besin kaynağı olarak kötüleme eğilimi var. Zorunlu bir etobur olarak, odak noktasının ve tartışmaların çoğu kediler üzerinde yoğunlaştı. Tartışmanın temeli, nişasta ve ilgili karbonhidratların kedinin doğal beslenmesinin bir parçası olmaması nedeniyle bu tür ürünlerin tüketilmesinin sağlıklı olmasıdır. Birçok ticari evcil hayvan mamasında karbonhidrat kullanımının eş zamanlı olarak artması ve kedilerde obezite ve diyabet oranlarının artması sıklıkla bu teorinin kanıtı olarak gösterilmektedir. Ancak aşağıda özetlenen bilimsel kanıtlar bu iddiaları çürütmektedir. Yetersiz insülin sekresyonu ve bozulmuş insülin duyarlılığı anormallikleri, kedi diyabetinin başlıca nedenleridir. (Backus, 2009). “Etobur bağlantısı” paradigması, bu anormalliklerin sebebinin uzun süreli karbonhidrat ağırlıklı diyetlerle beslenmenin sonucu olduğunu varsayar (Miller & Colaquiri 1994). Deneysel olarak oluşturulan hipergliseminin kedilerin beta pankreatik hücrelerine zararlı olduğu bilinse de aynı durum omnivorlar için de geçerlidir (Zini, vd., 2009; de-Oliveira, vd., 2008). Ayrıca ticari diyetlerde bulunan karbonhidrat miktarının hiperglisemiyi tetiklediği gösterilmemiştir (Backus, 2009).

Son zamanlarda yapılan üç popülasyon çalışması, uzun vadede kuru tip ekstrüzyonlu diyetlerle beslenmenin kedilerde diyabetin nedeni olduğu hipotezini çürütmektedir (Backus, Cave & Keisler 2007; McCann, vd., 2007; Slingerland, vd., 2009). Yapılan çalışmalar ile kedilerde obezite ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki iyi bir şekilde belgelenmiştir (Rand, vd., 2004; Lund, vd., 2005; Prah, vd., 2007; Laflamme 2008, 2010). Ancak epidemiyolojik çalışmalar obezitenin yüksek karbonhidratlı gıdalarla değil, yüksek yağlı gıdalarla ilişkili olduğunu bildirmektedir (Scarlett ve Donoghue 1998; Lund, vd., 2005). Hatta yüksek karbonhidratlı, az yağlı diyetlerin obeziteyi koruyucu etkisi olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (Michel, vd., 2005; Backus, vd., 2007). Diyetteki karbonhidratı proteinle değiştirmek, bazı kedilerde kilo kaybının ve diyabetin yönetilmesinde yararlı olduğu görülmektedir (Backus, 2009); ancak benzer bir

makro besin değişiminin yumurtalık histerektomi sonrası kedilerde kilo alımını önlediği görülmektedir (Vester, vd., 2007; Backus, 2009).

Lif

Diyetteki lif miktarı ve türü diyabetik hastaların tedavisinde kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur. Bu tartışmanın amaçları doğrultusunda, diyet lifi iki geniş kategoriye ayrılacaktır: çözünmeyen ve çözünür lif. Çözünür lifler (örneğin pektinler, zamklar, müsülajlar, fruktooligosakaritler (FOS) ve bazı hemiselülozlar) yüksek su tutma kapasitesine sahiptir, mide boşalmasını geciktirir, bağırsak yüzeyinde besin emilim hızını yavaşlatır ve bağırsak bakterileri tarafından yüksek oranda fermente edilebilir. Çözünmeyen lifler (örneğin selüloz, lignin ve hemiselülozların çoğu) başlangıçta daha az su tutma kapasitesine sahiptir, gastrointestinal geçiş süresini azaltır ve gastrointestinal bakteriler tarafından daha az verimli bir şekilde fermente edilir. Lifin, diyetdeki karbonhidratların yavaş sindirimini ve emilimini teşvik ettiği ve yemeklerden sonra insülin zirvelerini azalttığı öne sürülmektedir. Çözünür liflerin ayrıca sulu çözeltilerde jeller oluşturduğuna, böylece glikoz ve suyu bağlayarak bunların bağırsağın emici yüzeyinden transferini önlediğine inanılmaktadır. Diyabetik köpeklerde diyet lifi kullanımını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, deneysel olarak diyabet oluşturulan köpekler, %15 (DM) çözünür veya çözünmez lif içeren bir diyetle beslendiğinde 24 saatlik kan şekeri dalgalanmalarında önemli azalmalar gösterdiği belirlenmiştir (Nelson, vd., 1991).

Yüksek lifli diyet ile beslenen köpeklerin, kontrol diyetiyle beslenen köpeklere göre daha az kalori tükettiği görülmüştür. Dolayısıyla bu durum, gelişmiş glisemik kontrolün liflere mi yoksa kalori alımında azalmaya mı yoksa her ikisine de mi ikincil olarak bağlı olduğu sorusunu gündeme getirmektedir. Bir diğer çalışmada, IDDM'li köpekler, 20 g buğday kepeği (çözünmeyen lif) veya 20 g guar zankı (çözünür lif) ile desteklenmiş konserve diyetle beslendi (Blaxter, vd., 1990). Sonuç olarak; lif eklenmeyen konserve diyet ile beslenen kontrol köpekleriyle karşılaştırıldığında, her iki lif kaynağının da postprandiyal hiperglisemiyi azalttığı fakat bu oranın buğday kepeğinde guar zankına göre daha az olduğu belirlendi. Hem diyabetik hem de sağlıklı kontrol köpeklerinde benzer etkileri gözlemlendi. Bir diğer çalışmada IDDM'li köpeklere artan miktarlarda çözünmeyen lif (selüloz) verilmesinin 8'er aylık iki dönem boyunca uzun vadeli etkiler inceledi (Nelson, vd., 1998). Bu çalışmada köpekler ya %11 ya da %23 oranında toplam diyet lifi (DM) içeren konserve diyetlerle beslendi. Benzer bileşimlere sahip diyetlerle beslenecek olan köpeklerin vücut ağırlığını korumak için diyetleri kalori miktarları kontrol edildi. Çalışmada değerlendirilen 11 köpeğin dokuzu, yüksek lifli gıdayı yerken günlük insülin

gereksinimi, açlık kan şekeri, idrarla glukoz atılımı, glikolize hemoglobin konsantrasyonları ve serum kolesterolü açısından iyileşme gösterdiği belirlendi. Geriye kalan iki köpeğin düşük lifli diyetle beslendiklerinde daha iyi glisemik kontrole sahip oldukları tespit edildi. Genel olarak, köpekler daha iyi glisemik kontrole sahip olduklarında daha az kalori tüketiyorlardı. Bu bulgu, bu çalışmada kalori alımının glisemik kontrolü kısmen etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Doğal olarak oluşan IDDM'li köpeklerde yapılan bir diğer çalışmada hem çözünmeyen hem de çözünür lifli diyetlerin etkileri incelenmiştir (Kimmel, vd., 2000). Bu çalışmada yedişerli 3 grup köpek, 1 aylık bir süre boyunca üç farklı kuru diyetten biriyle beslendi. Diyetlerden biri düşük lifli bir diyetti (diyetin toplam lif oranı bildirilmedi), ikinci diyet, yalnızca çözünmeyen lif içeren [73 g/1.000 kcal metabolize edilebilir enerji temeli (ME)] yüksek lifli bir diyetti ve üçüncü diyet ise hem çözünür hem de çözünmeyen lif kaynaklarını içeriyordu. 56 g/1.000 kcal ME). Çalışma sonunda yüksek çözünmeyen lif içerikli diyeti tüketen köpekler diğer iki diyeti tüketen köpeklere kıyasla önemli ölçüde daha iyi glisemik kontrole sahipti. Düşük lifli diyetle karşılaştırıldığında, diğer iki lif takviyeli diyeti tüketen köpeklerde fruktozamin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu belirlendi. Diyetlerin kalori kompozisyonlarının benzer olmasına ve kalori alımının gruplar arasında farklılık göstermemesine rağmen, diyetler arasında çözünebilir karbonhidrat kaynakları açısından farklılıklar vardı. Bu farklılığın bulgular üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Yapılan farklı bir diğer çalışmada çözünmeyen ve çözünebilir liflerin karışımını içeren yüksek lifli konserve diyetle beslenmenin etkisi incelendi (Graham, vd., 2002). Yüksek lifli diyetle geçiş yapılan bu 4 aylık çalışma boyunca, fruktozamin konsantrasyonlarında, glikosile edilmiş hemoglobin konsantrasyonlarında, kolesterolde ve 24 saatlik glikoz konsantrasyonlarında önemli azalmalar belirlendi. Çalışmaya katılan köpeklerin vücut ağırlığının dördüncü ayda azalması köpeklerin yetersiz beslenmesine bağlıdır. Çalışmanın sonucunda belirlenen olumlu bulgulardan diyetteki lif tüketimindeki artışın veya kalori kısıtlamasının sorumlu olabileceği bildirildi.

Diyetteki lif türünün ve oranının kedilerde doğal olarak oluşan diyabet üzerindeki etkilerini değerlendiren çok az çalışma vardır (Nelson, vd., 2000). Nelson ve arkadaşları tarafından yapılan bir randomize çapraz çalışmada kediler, 24 hafta boyunca yüksek oranda çözünmeyen lif [selüloz, %19 toplam diyet lifi (DM)] veya düşük oranda çözünmez lif [%4,1 toplam diyet lifi (DM)] içeren bir diyetle beslendiler. Yüksek lifli diyetle beslenen kedilerde ortalama yemek öncesi glikoz konsantrasyonları ve 12 saatlik ortalama glikoz konsantrasyonları önemli ölçüde düşük olarak ölçüldü. Araştırmacılar düşük lifli diyetteki karbonhidrat içeriğinin

daha yüksek olmasının bu çalışmadaki kedilerde ölçülen glisemik kontrolü etkilemiş olabileceği olasılığını göz ardı etmemiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada, diyabetli kedilerde düşük karbonhidrat/düşük lifli diyetin, orta karbonhidratlı/yüksek lifli diyetle karşılaştırıldığında etkileri incelendi (Bennett, vd., 2006). Düşük karbonhidrat/düşük lifli diyet tüketen kedilerin %68'i ve orta karbonhidrat/yüksek lifli diyet tüketen kedilerin %41'i, 16 haftalık deneme sırasında insülini bırakıp diyabetik olmayan bir duruma geri dönebildiği bildirildi. Bu bulgular, kedilerin düşük karbonhidratlı/düşük lifli bir diyet tükettiklerinde insüline ihtiyaç duymama ve diyabetlerinin düzelmeye olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürse de, belki de bu bulgunun sorumlusu sadece karbonhidrat ve lif miktarı değil, aynı zamanda sindirilebilir karbonhidratın türü de olmuştur.

Düşük karbonhidratlı/düşük lifli olan diyet soya fasulyesi unu ve mısır gluteni unu içerirken orta karbonhidratlı/yüksek lifli diyet öğütülmüş mısır içeriyordu. Mısır gluteni unu, çözünebilir karbonhidratların çoğunun ekstrakte edildiği yüksek proteinli bir mısır ürünüdür ve bu nedenle, bütün öğütülmüş mısırla karşılaştırıldığında daha düşük bir glisemik indekse sahip olacaktır. Soya fasulyesi küspesinin glisemik indeksi de düşüktür. Düşük karbonhidrat/düşük lifli diyetle glisemik indeksi daha düşük olan karbonhidratların kullanılması çalışmanın genel bulgularını etkilemiş olabilir.

Yağ

Diyabetik hayvanlarda sıklıkla hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi veya bazen her ikisinin birden ortaya çıktığı lipid metabolizması anormallikleri bulunur. Eşzamanlı pankreatit gelişimi birçok diyabetik canlıda yaygın olarak görülebilmektedir. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi teşhis edilen hastalarda yağın kısıtlanması gerekir. Yağ kısıtlamasının derecesi, hastanın diyet geçmişiyle bağlantılıdır. Obezite, veteriner hekimlere başvuran köpeklerin dörtte bir ile üçte birini etkilemektedir ([Edney & Smith, 1986](#)) ve ayrıca pankreatit riskinin artmasıyla da ilişkilidir ([Hess, vd., 1999](#)). Yüksek yağlı diyetlerle beslenme, lipemi ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar gibi çevresel faktörler, obezite ile ilişkili pankreatitli köpeklerde potansiyel etiyolojik faktörler olarak gösterilmiştir ([Simpson, 1993](#)) ve muhtemelen diyabetik köpeklerde pankreatit gelişiminde rol oynamaktadır.

Uygulanacak diyetin optimal yağ içeriğine ilişkin soruları optimal karbonhidrat içeriğine ilişkin sorulardan ayırmak zordur çünkü iki besin maddesinin miktarları genellikle birbirine ters ilişkilidir. Artan diyet yağı mide boşalmasını geciktirecek ve sonuç olarak kan şekeriindeki postprandiyal artışı azaltacaktır (El-Berheri, 1982).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda yüksek tek zincirli doymamış yağ içeren diyetlerin aynı zamanda serum toplam kolesterolünü, çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL'ler) ve trigliseritleri, gün boyu kan şekeri konsantrasyonlarında hiçbir değişiklik olmadan veya bir azalma olmadan azalttığı gösterilmiştir (Garg A, vd., 1992; Parillo, vd., 1992). Ancak laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek yağlı diyet tüketiminin insülin direncini indükleyebileceğini (Kraegen, vd., 1991) ve streptozotosin kaynaklı diyabeti şiddetlendirebileceğini göstermiştir (Traianedes, vd., 1992). Yüksek yağlı/düşük karbonhidratlı ve düşük yağlı/düşük karbonhidratlı bir diyetle beslenen insanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyet tüketiminin, serum insülin konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmaksızın postprandiyal glikoz konsantrasyonlarında artışa yol açtığı buldu; bu da insülin direncinde bir artış olduğunu düşündürmektedir (Ireland P, vd., 1992).

Yağların metabolik etkileri çok değişken olduğundan, eğer diyetteki yağ artırılabilecekse, yağ bileşiminin glukoz veya lipit metabolizmasının olumsuz etkilerini en aza indirecek şekilde seçilmelidir.

Protein

Diyabetik hayvanlarda idrar yoluyla kaybedilen amino asit miktarı artabilmektedir. İyi kontrol edilmeyen hastalarda, protein ve enerji ihtiyaçlarını karşılamak için katabolizasyon meydana geldiğinden kas kayıpları da yaşayacaklardır. Köpek ve kedilerde diyabetin yönetilmesine yönelik, yüksek karbonhidratlı/orta proteinli gıdalar veya düşük karbonhidratlı/yüksek proteinli diyetlerin kullanımı içeren iki temel beslenme yaklaşımı vardır. Kedilerde obezite ve diyabetin patogenezi üzerine yapılan son araştırmalar, diyabetli kedilerin glisemik kontrolünün diyetle karbonhidrat kısıtlandığında hastanın diyabet öncesi duruma dönebileceği hipotezine yol açmıştır.

Sağlıklı kedilerde yapılan ve yalnızca özet olarak rapor edilen bir çalışmada, kalorilerinin %46'sını protein tüketiminden sağlayan kedilerde, yağ veya karbonhidratlardan sağlanan aynı miktara kıyasla, yemek sonrası glikoz konsantrasyonlarının daha düşük ölçüldüğü gösterilmiştir (Farrow, vd., 2002). Diyabetik kedilerde düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli diyetlerle beslenmenin potansiyel faydalarını araştıran çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışmada, alınan kalorinin %33'ünün proteinden, %8'inin karbonhidratlardan sağlandığı ve hipoglisemik bir ajan olan akarbozdan faydalanılan bir diyeti tüketen 18 kedi değerlendirildi (Mazzaferro, vd., 2003). Kediler, yanıt verenler (insülin azaltıldı) ve yanıt vermeyenler (insülin veya glipizide ihtiyaç duyulmaya devam edilenler) olarak sınıflandırıldı. Araştırmanın dördüncü ayında kedilerin 11'i artık insülin almıyordu. Genel olarak, yanıt verenler çalışma sırasında kilo verdiler ve yanıt

vermeyenlerin vücut yağı, yanıt veren kedilere göre önemli ölçüde daha azdı. Hem yanıt verenlerde hem de yanıt vermeyenlerde serum glukoz ve fruktozamin konsantrasyonlarında benzer düşüşler görüldü.

Başka bir klinik deneyde, dokuz kedide 3 ay boyunca yüksek proteinli konserve diyet uygulandı (%45 protein ve %45 yağ kalorisi) (Frank, vd., 2001). Kedilerin tümü başlangıçta, çalışmadan önceki 1 aylık standardizasyon süresi boyunca yüksek lifli konserve diyete (%38 protein ve %37 yağ kalorisi) adapte edildi. Kediler yüksek proteinli konserve diyetle stabil kaldı ve çoğu kedi sahibi, kedilerinin biraz daha aktif olduğunu düşündüğünü bildirdi. Üç kedide insülin kesildi, ancak bu kedilerde insülinin çıkarılmasının ardından serum fruktozamin konsantrasyonları arttı. Serum glikoz konsantrasyonları üzerinde diyetin etkisinin olmadığı belirlendi. Yukarıdaki araştırmadan hangi besin değişikliklerinin olumlu bir etkiye sahip olduğunu ayırt etmek zor olmakla birlikte çözünmeyen lif takviyesinin glisemik tepkiyi azaltmaya yardımcı olduğuna ve diyabet hastalarının yönetilmesine yardımcı olduğuna dair bazı açık kanıtlar var gibi görülmektedir. Karbonhidrat kısıtlamasının veya protein takviyesinin sonuçları ise daha az netlik göstermektedir. Kedilerde yapılan bu araştırmalara göre, bazı çalışmalarda kullanılan protein miktarı piyasadaki diğer birçok diyetten daha yüksek değildir. Bu çalışmaların birçoğunda tekrarlanan bir bulgu, fazla kilolu veya obez diyabetik hastaların kilo vermesi, daha iyi kontrol geliştirmesi veya bazı durumlarda diyabetik olmayan bir duruma geri dönmesi şeklindedir. Sonuç olarak aşırı kilolu köpek ve kedilerde, ideal vücut durumuna ulaşmak için kilo vermenin, daha iyi glisemik kontrol elde etmeye veya kedilerde diyabetik olmayan bir duruma geri dönmeye yönelik en etkili değişiklik olabileceğini düşündürmektedir.

Mineraller ve Vitaminler

Diyabetli köpek ve kediler hipofosfatemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipovitamin D gibi vitamin ve mineral anormallikleri açısından risk altındadır. Genellikle diyabetin yeterli kontrolünün sağlanması bu sorunların önlenmesi için yeterlidir. Ancak birincil hastalık kontrol altına alınmadığında, diyabetik ketoasidoz veya ikincil bir sorun geliştiğinde bunlar daha da endişe verici hale gelir. Krom, karbonhidrat ve lipit metabolizmasında rol oynayan temel bir diyet eser elementidir. Krom, insülin için bir kofaktör olarak işlev görür ve varlığı, glikozun hücresel alımı için gereklidir. Sağlıklı köpek ve kedilerde oral krom takviyesinin glukoz toleransı üzerindeki etkisi çelişkili sonuçlarla değerlendirilmiştir (Spears, vd., 1998; Appleton, vd., 2002).

IDDM'li köpeklerde oral krom takviyesinin glisemik kontrol üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan tek çalışma, 20-60 mcg/kg vü-

cut ağırlığı/gün dozaj aralığında herhangi bir yararlı veya zararlı etkiyi desteklememiştir (Schachter, vd., 2001).

Yiyecek Türü

Diyabetik evcil hayvanlara yarı yaş evcil hayvan mamaları veya atıştırma maddeleri verilmemelidir. Köpeklerde postprandiyal kan şekeri ve insülin tepkileri, kuru veya konserve yiyeceklerle karşılaştırıldığında yarı yaş mamalarla beslenen köpeklerde en yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (Holste, vd., 1989). Bunun nedeni büyük olasılıkla birçok yarı nemli mamada sakkaroz, fruktoz ve diğer basit karbonhidratların kullanılmasıdır. Kedilerin fruktozu metabolize etmedikleri görülmektedir, bu da intoleransa ve fruktozüriye bağlı poliüriye neden olabilir (Kienzle, 1994).

Besleme Önerileri ve Değerlendirme

Her hastanın farklı olduğu akılda tutularak, diyabetik bir hastayı yönetmek için en uygun beslenme yaklaşımı hayvandan hayvana değişecektir. Herhangi bir diyabet hastasının beslendiği diyetin rutin olarak tüketeceği bir diyet olması önemlidir. Genel olarak çoğu durumda tanı anında diyet değişikliği önerilmez (pankreatit gibi eşlik eden bir hastalık olmadığı sürece). Hayvan stabilizasyon sürecinde normal diyetini sürdürmelidir. Düzenlemesi zor olan hastalarda (ve ikincil bir hastalık süreci belirlenmemişse), yüksek lifli bir diyeteye geçiş veya bazı kedilerde düşük karbonhidratlı bir diyet faydalı olabilir. Hayvanın lif alımını artırmak tercih edilirse, bu, lifle zenginleştirilmiş bir yiyeceğe geçiş yaparak veya hayvanın mevcut diyetine lif eklenerek yapılabilir.

Lif, psyllium kabuğu (örneğin Metamucil), günde 1-3 ölçek (1 ölçek = 14,79 mL) gibi karışık bir lif kaynağı, guar zıncığı (örneğin Benefiber), 2-4 çay kaşığı (Günde 1 çay kaşığı = 4,93 mL) veya buğday kepeği gibi çözünmeyen lif, günde 1-3 ölçek. Bazı lif kaynaklarının ksilitol gibi yapay tatlandırıcılar içerdiğini ve bundan kaçınılması gerektiğini unutmayın. Olumlu bir etkinin görülmesi birkaç hafta sürebilir, bu nedenle sabırlı olunması gerekir. Diyetle karbonhidratlar kısıtlandığında yağlardan sağlanan kalorilerin artacağını da unutmamak gerekir. Bu değişiklik, yağ metabolizmasında anormallikler veya pankreatit bulunan diyabetik hastalarda ciddi ve bazı durumlarda yaşamı tehdit eden sonuçlar oluşturabilir. Hayvanın beslenme programına atıştırma maddeleri ve ikramlar dahil ediliyorsa, karbonhidrat ve yağ oranının düşük olmasına dikkat edilmelidir. Diyabetli hastalarda kilo kontrolü ve/veya kilo kaybı önemlidir. Aşırı kilolu hayvanlarda, başlangıçtaki tıbbi sorunlar kontrol altına alındıktan sonra konservatif bir kilo verme protokolü düşünülmelidir. Diyabetli köpek ve kediler kilo verdiğinde glikoz toleransı artar. IDDM'li hastalarda kilo kaybı, insüline karşı doku duyarlılığının artmasına neden olabilir ve bu da günlük insülin

gereksiniminin azalmasını sağlar. Sonuç olarak hasta dikkatle izlenmeli ve insülin dozları gerektiği gibi ayarlanmalıdır. Kilo kaybı sırasında, diyabet de dahil olmak üzere hastalık süreci olan herhangi bir hastada sık sık hasta takibi ve kalori ayarlaması rutin bir şekilde yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Appleton DJ, Rand JS, and Sunvold GD. (2001), Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3: 211-228.
- Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD et al. (2002), Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normalweight cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 4: 13-25.
- Association of American Feed Control Officials (AAFCO). (2010), Model regulations for pet food and specialty pet food. In: *Official Publication of the Association American Feed Control Officials*, 133-138. Oxford, IN: Association of American Feed Control Officials.
- Backus RC. (2009), Controversy over carbohydrate in diets for cats (abstract). *ACVIM Forum Proceedings*, Montreal, Canada, June 3-6.
- Backus RC, Cave NJ, and Keisler DH. (2007), Gonadectomy and high dietary fat but not high dietary carbohydrate induce gains in body weight and fat of domestic cats. *British Journal of Nutrition* 98(3): 641-650.
- Backus RC, Cave NJ, Ganjam VK et al. (2007), Age and body weight variations in plasma glucose and insulin responses to intravenous glucose and insulin in colony cats maintained since weaning on high or low carbohydrate diets (abstract). *ACVIM Forum Proceedings*, Seattle, WA, June 6-9.
- Bennett N, Greco DS, Peterson ME et al. (2006), Comparison of a low carbohydrate–low fiber diet and a moderate carbohydrate–high fiber diet in the management of cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8(2): 73-84.
- Blaxter AC, Cripps PJ and Gruffydd-Jones TJ. (1990), Dietary fibre and post prandial hyperglycemia in normal and diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice* 31: 229–233.
- Carciofi AC, Takakura FS, de-Oliveira LD et al. (2008), Effects of six carbohydrate sources of dog digestibility and postprandial glucose and insulin response. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92: 326–336.
- De-Oliveira LD, Carciofi AC, Oliveira MCC et al. (2008), Effects of six carbohydrate sources on diet digestibility and postprandial glucose and insulin responses in cats. *Journal of Animal Science* 86: 2237-2246.
- Edney ATB, Smith PM. (1986), Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *Vet Rec* 118:391-396.
- El-Berheri Burgess BRB. (1992), Rationale for changes in the dietary management of diabetes. *J Am Diet Assoc* 81:258.

- Farrow HA, Rand JS and Sunvold GD. (2002), The effect of high protein, high fat or high carbohydrate diets on postprandial glucose and insulin concentrations in normal cats (abstract). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16: 360.
- Frank G, Anderson W, Pazak H et al. (2001), Use of a highprotein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Veterinary Therapeutics* 23: 238-246.
- Garg A, Grundy SM, Unger RH. (1992), Comparison Of effects Of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 41:1278.
- Graham PA, Maskell IE, Rawlings JM et al. (2002), Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice* 43: 67-73.
- Hess RS, Kass PH, Shofer FS et al. (1999), Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214:46-51.
- Holste LC, Nelson RW, Feldman EC et al. (1989), "Effect of dry, soft moist and canned dog foods on postprandial blood glucose and insulin concentrations in healthy dogs." *American Journal of Veterinary Research* 50(6): 984-989.
- Ireland P, O'Dea K, Nankervis A. (1992), Short-term effects of alterations in dietary fat on metabolic control in IDDM. *Diabetes Care* 15:1499.
- Jenkins DJA, Taylor TMS, Barker RH et al. (1981), Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *American Journal of Clinical Nutrition* 35: 346-366.
- Kienzle E. (1994), Blood sugar levels and renal sugar excretion after the intake of high carbohydrate diets in cats. *Journal of Nutrition* 124(12): 2563-2567.
- Kimmel SE, Michel KE, Hess RS et al. (2000), Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216: 1076-1081.
- Kirk CA, Feldman EC and Nelson RW. (1993), Diagnosis of naturally acquired type-I and type-II diabetes mellitus in cats. *American Journal of Veterinary Research* 54: 463-467.
- Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, et al. (1991), Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 40:1397.
- Lafamme, DP. (2008), Letter to the editor: Cats and carbohydrates." *Topics in Companion Animal Medicine* 23(4): 159-160.
- Lafamme DP. (2010), Cats and carbohydrates: Implications for health and disease. *Compendium for Continuing Education for Veterinarians* Jan. 2010: E1-E3.

- Lund EM, PJ Armstrong CA, Kirk et al. (2005), Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Veterinary Medical Research* 3: 88-96.
- Mattheeuws D, R Rottiers, D Baeyens et al. (1984), Glucose tolerance and insulin response in obese dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 20: 287-290.
- Mazzaferro EM, DS Greco, SJ Turner et al. 2003. Treatment of feline diabetes mellitus using an α -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5: 183-189.
- McCann, TM, Simpson KE, Shaw DJ et al. (2007), Feline diabetes mellitus in the UK: The prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9: 289-299.
- Michel KE, Bader A, Shofer FS, Barbera C, Oakley DA and Giger U. (2005), Impact of time-limited feeding and dietary carbohydrate content on weight loss in group-housed cats. *J Feline Med Surg* 7(6): 349-355.
- Miller J, and Colaquiri S. (1994), The carnivore connection: Dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM." *Diabetologica* 37: 1280-1286.
- National Research Council (NRC). (2006), *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Nelson RW, Duesberg CA, Ford SA et al. (1998), Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212: 380-386.
- Nelson RW, Scott-Moncrieff C, Feldman EC et al. (2000), Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in cats with naturally acquired diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216: 1082-1088.
- Nelson RW, Feldman EC, Ford SL et al. (1993), Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203: 821-827.
- Nelson RW, Ihle SL, Lewis LD et al. (1991), Effect of dietary fiber supplementation on glycemic control in dogs with alloxan-induced diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research* 52: 2060-066.
- Parillo M, Rivelles AA, Ciardullo AV. et al. (1992), A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 41:1373.
- Prahl A, Guptill L, Glickman NW et al. (2007), Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9(5): 351-358.
- Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA et al. (2004), Canine and feline diabetes mellitus: Nature or nurture? *Journal of Nutrition* 134(8): 2072-2080.

- Scarlett JM., and Donoghue S. (1998), Association between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212: 1725-1731.
- Schachter S, Nelson RW, and Kirk CA. (2001), Oral chromium picolinate and control of glycemia in insulin-treated diabetic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15: 379-384.
- Simpson KW. (1993), Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *Compend Contin Educ Pract Vet* 15:247-253.
- Slingerland LI, Fazilova VV, Plantinga EA et al. (2009), Indoor confinement and physical inactivity rather than the proportion of dry food are risk factors in the development of feline type 2 diabetes mellitus. *Veterinary Journal* 179(2): 247-253.
- Sunvold GD and Bouchard GF. (1998), The glycemic response to dietary starch. In: *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition, Proceedings from the Iams Nutrition Symposium*, edited by G.A. Reinhart and D.P. Carey, 123-131.
- Traianedes K, Proietto J, O'Dea K. (1992), A high-fat diet worsens metabolic control in streptozotocin-treated rats by increasing hepatic glucose production. *Metabolism* 41:846.
- Vester BM, Lui KJ, Keel T et al. (2007), Effects of spaying on food intake, weight gain, body condition score, activity and body composition in cats fed high protein versus moderate protein diet. In: *Nestlé Purina Nutrition Forum Proceedings*, September 20-27, St. Louis, MO, 59.
- Zicker SC, Nelson RW, Kirk CA, and Wedekind KJ. (2010), Endocrine Disorders. In: *Small Animal Clinical Nutrition*, edited by M.S. Hand, C.D. Thatcher, R.L. Remillard, P. Roudebush, and B.J. Novotny, 415-427. Topeka: Mark Morris Institute.
- Zini E, Osto M, Franchini M et al. (2009), Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologica* 52(2): 336-346.



BÖBREK DAMAR VARYASYONLARINA ANATOMİK VE KLİNİK BAKIŞ

Şahi Nur KALKIŞIM¹
Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ²
Özlem KANBER UZUN³

1 Öğr. Gör. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler Teknolojisi Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, skalkisim@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0003-2248-5558

2 Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı, Orchid ID: 0000-0002-2020-7661, certemoglu@ktu.edu.tr

3 Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, Orchid ID: 0000-0002-9875-0605, ozlemuzun@ktu.edu.tr

BÖBREK DAMAR VARYASYONLARINA ANATOMİK VE KLİNİK BAKIŞ

GİRİŞ

Çeşitli kadavra ve görüntüleme çalışmaları, böbrek damarlarının çok çeşitli varyasyonlar sunduğu bilindiğini göstermiştir [1,2]. Renal vasküler varyasyonlar, girişimsel radyolojik prosedürlerin artan sıklığının yanı sıra ürolojik-vasküler operasyonlar ve transplantasyonlarla ilgili olarak ürologlar, nefrologlar, cerrahlar ve radyologlar için özellikle ilgi çekicidir. Renal vasküler anatominin varyasyonu, tedarik için uygun böbreğin (sol veya sağ) seçilmesinde önemli olduğu için renal transplantasyonun ortaya çıkmasıyla önem kazanmıştır. Varyant arterleri ve/veya damarları olan böbrekler, böbrek donörlerinde yaygındır (sıklıkla %18 ile %25 arasında) [3-5]. Bu varyasyonlar, aksesuar renal arterler, prehiler dallanma (erken dallanma) ve renal arterin olağandışı dallanmasıdır. Venöz varyantlar arasında çoklu renal venler, renal venin geç birleşmesi, retroaortik ve sirkumaortik renal venler bulunur [5]. Vücudun herhangi bir bölgesindeki anatomik varyasyonların ayrıntılı bilgisi, çeşitli cerrahi prosedürler için gereklidir. Ayrıca, bireysel hastalarda cerrahi prosedürlerden önce optimum tekniklere ilişkin kararları yönlendirecek prosedür öncesi anatomik bilgilerin sağlanması da gereklidir. İnsan vücudunun farklı yapılarının varyasyonları arasında kardiyovasküler sistem en varyantıdır [6]. Bu nedenle, renal vasküler anatomideki bir güncelleme, donör nefrektomi ve böbrek transplantasyonunu içeren cerrahi prosedürlerle ilgili olduğundan, renal vasküler varyasyonların prevalansını ve modellerini göstermek önemlidir. Birden fazla böbrek damarı, böbrek nakli ve anevrizma rezeksiyonu için standart cerrahi protokolünün değiştirilmesi ihtiyacını gerektirebilir. Renal transplantasyon işlemi sırasında daha kolay kanama kontrolü sağlamak ve anastomozu uygun hale getirmek için renal arter insizyonu aortik orijininin 1.5-2 cm distalinden yapılmalıdır. Sonuç olarak, ana renal arterin olası herhangi bir erken dallanmasının belirlenmesi kritik öneme sahiptir [7, 8].

Klasik anatomik tanımlamalarda, tipik renal vaskülarizasyon, superior mezenterik arterin başlangıcının hemen altında, L1 ve L2 arasındaki intervertebral disk seviyesinde abdominal aortadan çıkan tek bir renal arter olarak tanımlanır. Renal arter renal hiluma girer, renal sinus içinde dallanır ve korteksteki renal piramitler arasında yer alan ve medulla ile korteks arasında piramidin tabanı boyunca kavisli bir seyir izleyen interlobar arterleri gönderir. Burada interlobar arterler arkuat arterler olarak adlandırılır. İnterlobüler arterler arkuat arterlerden ayrılır ve korteks boyunca renal kapsüle doğru yükselir. Renal kapsüle giderken, interlobüler arterler, her glomerulusa afferent arterioller olan dallar verir. Renal vaskülarizasyon

varyantları, böbreklerin çok karmaşık embriyogenezinden dolayı bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Herhangi bir cerrahi teknikte, özellikle laparoskopik yöntemler kullanılıyorsa, birden fazla renal arterin varlığının farkında olunmaması ölümcül sonuçlara neden olabilir [9].

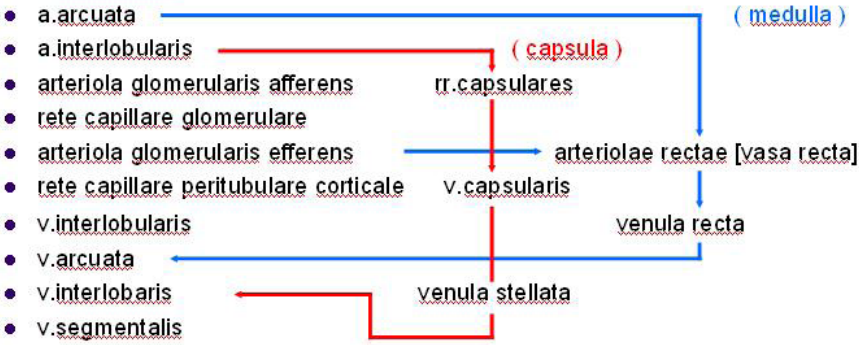
1. Böbrek (Ren) ve Damar Anatomisi

Böbrek ara mezodermden gelişir ve böbrek gelişimi gebeliğin üçüncü haftasında başlar. Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç ilkel böbrek vardır. Pronefrozlar, üçüncü haftada oluşan ve dördüncü haftada içe doğru kıvrılan ilkel tübüllerdir. Mezonefroz dördüncü haftada gelişir ve mezonefrik kanala drene olan vaskülarize glomerüllere sahip iyi gelişmiş nefronlardan oluşur. Themeta nefroz gebeliğin beşinci haftasında oluşur ve kalıcı böbreğe dönüşür. En derin nefronlar gebeliğin 6. ve 10. haftaları arasında olgunlaşır ve idrar üretimi 9. haftada başlar. Nefrogenez 36. gebelik haftasına kadar devam eder. Yetişkin böbreği oluşturmak için gereken ilk adım, ureter tomurcuğunun (mezonefrik kanalın kaudal kısmı) büyümesidir. Gelişmekte olan böbrek başlangıçta pelvik bölgede bulunur ve sekizinci haftada lomber bölgedeki kalıcı yerine göç eder [9].

İnsan vücudunda Retroperitoneal alanda yerleşen böbrekler, vertebral kolonun iki yanında onikinci torakal ve üçüncü lomber vertebraların arasında, psoas kasının dış kenarına paralel (oblik) duran, solid boşaltım organlarıdır. Her tarafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar, ön yüzünü de peritoneum örter. Hilum renale'de bulunan yapılar önden arkaya doğru v. renalis, a. renalis'in 2-3 dalı ve pelvis renalis (ureter) şeklinde bulunur. Bazen pelvis renalis (ureter)'in arkasında a. renalis'in bir dalı ile birlikte v. renalis'in bir dalı da bulunabilir. Vücudun metabolik aktivite sonucu ortaya çıkan artık ürünleri ile fazla suyun vücuttan dışarı atılmasını sağlar. Böylece elektrot ve su dengesi sağlanır. Dolaylı olarak kan basıncını etkilerler [8, 11].

Böbrek / Damarları

- aorta abdominalis
- a.renalis
- a.segmentalis
- a.lobaris
- a.interlobaris
- a.arcuata
- a.interlobularis
- arteriola glomerularis afferens
- rete capillare glomerulare
- arteriola glomerularis efferens
- rete capillare peritubulare corticale
- v.interlobularis
- v.arcuata
- v.interlobaris
- v.segmentalis
- v.renalis
- v.cava inferior



2. Böbrek Damarlarının Embriyogenezi

Böbreğin ve damarlarının gelişimi karmaşıktır ve böbrek arteriyollerinin gelişimi tam olarak anlayamamıştır. 18 mm'lik bir fetüste, gelişmekte olan mezonefroz, metanefroz, böbrek üstü bezleri ve gonadlar, dorsal aortadan çıkan dokuz çift lateral mezonefrik arter tarafından beslenir. Felix bu dokuz arter çiftini üç gruba ayırır: kranial (1. ve 2. çift), orta (3.-5. çift) ve kaudal (6.-9. çift). Renal arterler orta gruptan tek bir çiftten gelişir. Orta grubun kalan arterleri aksesuar veya anormal renal arterlere yol açar [12]. Çoklu renal arter, metanefrozun yükselişi sırasında dejenere olmasının neden olduğu körelmiş bir yapıdır [9, 14].

Bir renal arteri olan böbrekler, segmentasyon tipine göre morfolojik olarak sınıflandırılabilir. Renal parankim incelenen olguların %57'sinde 5 segmente, %31.64'ünde 6 segmente, %5.7'sinde 7 segmente, %3.8'inde 4 segmente ve son olarak vakaların %1.9'unda 8 segmente ayrılmıştır. Aksesuar renal arterler bulunduğu 24 morfolojik tip tanımlanmıştır. İncelenen vakaların %57,14'ünde 5 renal segment, %33,33'ünde 6 renal segment, %7,14'ünde 7 segment ve %2,38'inde 8 renal segment mevcuttu. Matusz ve ark., 2 renal arter (%88) ve 3 renal arter (%12) içeren böbreklerin renal korozyon dökümlerine dayanarak [13] böbrek parankiminin vakaların %68'inde 5 segmente, %25.33'ünde 6 segmente, %4'ünde 7 segmente ve %2.67'sinde 8 renal segmente ayrıldığını saptamıştır. Çoklu renal arterler nadiren eksternal iliak, lomber, spermatik, over, inferior mezenter-

ik, superior suprarenal, inferior frenik, sağ kolik, subkostal, kontralateral renal, splenik veya torasik aortadan kaynaklanır [9, 11, 14].

2. 1. ARTERIA RENALIS

Renal arterler normalde abdominal aortanın sol iç kısmından 90° açıyla, superior mezenterik arterin hemen altından çıkar. Her iki taraflı olarak lumbal vertebraların 1. ve 2. seviyeleri arasındaki discus intervertebralis hizasında dik açı ile aorta'dan ayrılır. Aortun, v.cava inferior'un ve böbreklerin anatomik konumu nedeniyle sağ renal arter normalde sol renal arterden daha uzundur. Sağ böbrek, v.cava inferior, sağ renal ven, pankreas başı ve duodenumun inen kısmının arkasından geçer. Soldakin-den biraz daha alçak. Sol arter, sol renal ven, pankreas gövdesi ve splenik venin arkasında yer alır ve alt mezenterik ven tarafından çaprazlanır. Renal arterin küçük süperior dalları adrenalleri beslerken, küçük inferior dalları ise renal pelvisi ve üst üreteri besler. Renal arter 4 ya da daha fazla segmental dallar verir. Segmental olarak Arterial dallanmasına göre böbrekler apikal, ön orta, ön arka, alt ve arka olmak üzere beş vasküler alana ayrılır. İlk segmental renal arter olan posterior segmental arter ana renal arteri hilum renaleye girmeden terk eder ve böbreğin posteriorundaki geniş bir alanı besler. Her iki renal arterde kendi tarafındaki beze bir veya daha ince bir dal a.suprarenalis inferior vererek, suprarenal bezlerin kanlanmasına yardım eder. Segmental dallar renal sinüs boyunca ilerlerler ve lobar arterler olarak dal verirler. Lobar arterler parankim içine girerken tekrar bölünüp interlober arter adını alarak renal piramit ile Bertini kolonlarının bileşkesi arasında radial olarak ilerler. Kortikomedüller bölgede interlober arterler, piramit tabanına paralel seyretmek üzere dönerek arkuat arter adını alırlar. Arkuat arterlerden birçok interlobüler arter çıkar. İnterlobüler arterlerin ise pek çok yan dalı olup, bu dallar afferent arteriol olarak isimlendirilirler [8, 11].

Anterior ve posterior segmentler arasındaki sınır, posterior yüzeyde böbreğin lateral kenarına çok yakın bir çizgiyi takip eder. Bu çizgi Brödel'in çizgisi olarak bilinmektedir. Bu çizginin altında major bir kan damarın bulunması nadirdir, bu yüzden nefrotomi insizyonları için bu çizgi tercih edilir. Ama bu alanda kan damarlarının olmadığını söylemek yanlış olacaktır çünkü arteriyel segmentler geometrik olarak tanımlanmamıştır ve segmentler daha küçük damarlar aracılığı ile birbiri ile bağlantılıdır. Bu interlobüler arterler kortikal sütunlardaki komşu glomerülleri besler. Ayrıca kortikal sütunlarda interlobar arterlerden spiral arterler köken alabilmektedir. Bu spiral arterler renal pelvisin komşu bölgelerini besler ve komşu piramide bazı dallarını gönderir [8, 11].

Böbreğin arteriyel desteği hassas bir sistemdir çünkü renal arterin kendisi bir son arter olup ve tek görevi bir böbreğin beslenmesidir. Akse-

suar renal damarların varlığı durumunda bu damarların her birisi belirli bir parenkim bölgesine girmekte ve anastomoz oluşturmadan dallanmaktadır. Benzer her segmental arter böbreğin kama şeklindeki bir segmentini beslemektedir ve kendileri nadiren prekapiller anastomozları olan son arterlerdir. Ama anastomozlar var olsa bile, fonksiyonel olarak anlamlı kollateral sirkülasyon açısından bakıldığında bunlar göz ardı edilebilecek düzeydedir [8, 11].

2. 2. VENA RENALİS

Böbrek dolaşımındaki böbrek venleri, böbrekler tarafından filtrelenen kanı v.cava inferior'a boşaltan büyük kalibreli damarlardır . Her böbreği boşaltan bir renal ven vardır. Her renal ven, bir böbreğin interlober venlerinin yakınlaşmasıyla oluşur. Parenkimden kan alan venler renal sinüsün içinde birleşirler ve hilusu terk ederken v.renalis oluştururlar. Postglomerüler kapillerler interlobüler venlere, bu venler arkuat venlere, sonra da sırası ile interlobar venlere, lobar venlere ve segmental venlere dökülür. Sonuçta v. renalis olarak v. cava inferior'a açılır. Sağ v.renalis bazen bağlantılı bir dalla v.azygos oluşmasına yardımcı olur. Sol v.renalis sağa göre daha uzundur ve hafifçe üst bir seviyede vena cava inferiora açılır. v.cava inferiorun orta hattın sağında olmasından dolayı, sol v.renalisin sağdan iki kat daha uzun olmasına neden olmuştur. Bu pozisyon embriyonel gelişimin bir sonucudur [8, 11].

3. BÖBREK DAMARLARININ VARYASYONLARI

3.1. EMBRİYOLOJİ

Bir çok anomali persistan embriyonik yapıyı temsil eder veya daha az sıklıkla gelişimsel işlemlerin sonlanmasındaki gecikmeden kaynaklanırlar. Kan damarları zengin ve bol embriyonik pleksuslardan köken alırlar. Bir pleksus ağ, merdiven veya bir süngerin iskeletine benzeyen düzensiz bir yapı şeklinde olabilir. Bu tür bir labirentin içinden bazı kanallar major damarsal yapılar olarak gelişirken, diğerleri kapiller yatakları oluşturur. Embriyolojik olarak anlamak garip anomaliler olarak algılanan bazı konuları daha iyi anlamamızı sağlayabilir, ama yine de varyasyonların sebepleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Dördüncü embriyonik hafta içinde iki dorsal aorta birleşerek tek bir abdominal aorta oluşturur. Aynı esnada farklı çift intestinal arterler birleşerek tek olan çölyak, a.mesenterica süperior ve inferioru meydana getirir. Aortanın dorsal dalları çift kalmaya devam eder ve segmental arterler gibi merkezi sinir sistemini, omurları ve vücut duvarını beslerler. Renal arterin farklı başlangıçları ve varyasyonları sıklıkla mesonefrik arterin gelişimi ile açıklanmaktadır [8, 11, 14, 15].

3. 2. RENAL ARTER ANOMALİ VE VARYASYONLARI

Genellikle her böbrek aorta abdominalisden gelen tek bir a.renalis ile beslenir. Renal translantasyon sayısının artması ile günümüzde renal arter varyasyonları önem kazanmıştır. Cerrahi açıdan renal arter ve a.renalis accessory yaygın olarak varyasyonlar açısından kritik bir öneme sahiptir. Grays anatomy tarafından vakalarda %70 oranında tek a.renalis bulunurken, yaklaşık %30 multiple ve unilateral iken, %10 bilateral olduğu belirtilmiştir [16]. Yapılan bir çalışmada da aynı oranda her böbrekte %70 oranında tek a.renalis bulunmaktadır. Bunlar hilum renalis den dallara (anterior/posterior) ayrılır ve segmental arterleri oluşturur. %30 vakada a.renalis accessory görülmektedir. Renal arter anomalisi ve varyasyonları renal venlerden daha yaygındır [17]. Renal arter varyasyonları çalışmalarda %30 oranında tespit edilmiştir. Tüm bu varyasyonlar embriyolojik temellerde açıklanabilir. Felix'e göre lateral mesonefrik arterler üst, alt, orta gruplara bölünür. Bu orta grup 6-9. segment olarak isimlendirilir ve buradan renal arter çıkar. Orta grupta Renal arterin birden fazla olması a.renalis accessory dir [18].

Renal damar varyasyonlarının esasında böbreğin değişik pozisyon gelişiminden dolayı olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada genel durumun aksine; sol tarafta aorta abdominalisden iki renal arter çıkmakta ve asıl renal arter a.mesenterica superior başlangıç seviyesinin biraz altından çıkmakta ve oldukça dolambaçlı bir yol ile hilum renaleye ulaşmaktadır. Buranın hemen arkasında ana renal ven ilerlemekte ve hilum renalde üç dala ayrılmaktadır. Accessory renal arter ana renal arterin 2cm aşağısından başlamakta ve renal ven ile ureter önünden ilerlemekte, böbreğe sol alt kapsülünden girmektedir [19]. Farklı çalışmalarda Renal arterin böbreğe giriş sayısını, origin aldığı yerler, dalları, a.renalis accessory varlığı ve bulunuş tipleri yönünden sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada %73,33 oranında tek arter,%23,33 oranında çift ve %3,33 oranında üçlü olarak böbreği beslediği görülmüştür. Sağ renal arterin başlangıç yerinin sola göre %63,33 daha yukarıda olduğu görüldü. A.renalis accessory böbreğe hilum renale dışında böbrek yüzeyinden girebilir. Bu çalışmada a.renalis accessory giriş yerine göre sınıflandırma yapılmıştır. Hidronefroz gibi klinik ve cerrahi durum açısından böbreğin alt ucuna yerleşen a.renalis accessory oldukça önemlidir. A.renalis accessory anomalisi klinik açıdan bakıldığında hipertansiyon, hidronefroz, böbrekte damar tıkanıklı gibi durumlarda önemli olabilmektedir. Tek bir arteri olan böbrek ile renal transplantasyonu çoklu arterleri olan böbreğe göre teknik açıdan daha kolaydır [17].

Renal arterin dalları böbreğe yukarıdan veya hilusun altından girebilir. Bu varyasyona sıklıkla renal arterin proksimal ramifikasyonu eşlik eder. Benzer bir anomalide aorta'nın multipl dalları, doğrudan aortadan

veya daha az sıklıkla a.phrenic inferior veya bir a.suprarenalisden köken alan “supernumerary renal arterler” olarak var olmaya devam ederler. Başladıkları kaynaktan bağımsız olarak a.renalis accessory neredeyse yarısı b6brege pollerden (extremitas s6perior /inferior) bir tanesinden veya pole yakın bir noktadan girer. Bu polar ve diğer ekstrahilar arterler bir d6zeye kadar ilgi çekmiştir çünkü bu arterler dikkatsiz bir cerrahi zorlaştır-maktadır. Bazı otoritelere g6re bu arterler hilusun altında veya alt polde olduklarında ve ek olarak ureter obstruksiyonuna yol açaabilmekte veya en azından obstruksiyonu arttırabilmektedir [8, 11, 20].

G6n6m6zde birçok klinik durum (renal transpalntasyon, renal ar-ter stenoz, renovask6ler hipertansiyon, renal travma, 6roradyolojik prosed6rler) açaısında varyasyonların ve anomalilerin 6nemi b6y6kt6r. Literat6rde birçok çalışmada ikiden daha fazla a.renalis accessory bulunduğu g6r6lm6çt6r. Bazı araştırmacılar a. renalis accessory'nin sol tarafta daha y6ksek oranda bulunduğunu tespit etmişlerdir [21]. Farklı bir vaka çalışmasında sol tarafta çok sık olmayan 6ç renal arter g6r6lm6çt6r. A.renalis accessory nin terminal bir arter olduğunun farkındalığı 6nemlidir, b6ylece b6breğin bir b6l6m6n6 besleyen bu arter zarar g6r6rse iskemi olabilir. Bir renal arteri olan b6brek transplantasyonunda ameliyat son-rası komplikasyon oranı birden fazla renal arteri olan b6brege g6re daha d6ř6kt6r. Bunun sebebi teknik olarak daha kolay olmasına bağlı olabilir. Accessory renal arterler nefrektomide ve b6breğin kısmi kazıma işleminde tehlike oluşturabilir [22].

Bazı çalışmalarda yapılan tespit işığında renal arter alışılmışın dışın-da a.mesenterica superior ya da truncus coeliac 6zerinden gibi aortik bir başlangıç yapabilmekte ve bu durum hipertansiyon belirtileri ile g6r6lebil-ir [21, 23, 24]. Enes M. Atasoyu ve ark. hipertansif genç erkek hastalarda multipl renal arter varlığı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler. Yirmi d6rt hastada (%33.3) multipl renal arter varlığı saptanmıştır. 6ç hastada renal arter stenozu (%4.2), 6ç hastada unilateral hipoplazik b6brek (%4.2), iki hastada at nalı b6brek (%2.8) ve bir hastada arteriy-oven6z malformasyon (%1.3) olduğu g6r6lm6çt6r. Korelasyon analizi yapıldığında, multipl renal arter saptanan hastalarda v6cut kitle indeksi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Genç yaş grubundaki hipertansif erkek hastalarda multipl renal arter sıklığının y6ksek oranda g6r6lmesine rağmen hipertansiyon etiyolo-jisinde aşıkar rol6 olduğunu belirtmek g6çt6r [25]. Neslihan Soysal ve ark. klinikte izledikleri genç bir hipertansiyon hastasında ektopik b6brek ve renal arter anomalisi saptadılar. Literat6r işığında, ektopik b6breğin değil, ancak çoklu renal arter varlığının hipertansiyon etiyolojisindeki yerini tartıştik. Bir hipotez olarak, çoklu renal arteri ya da aksesuar renal arteri

olan olguların, daha yüksek renin seviyesine ve buna bağlı olarak da daha yüksek kan basıncına sahip olabileceği sonucuna ulaşılar [26].

Eğitim amaçlı (2001) Uzun, A. ve ark tarafından yapılan diseksiyonlar sırasında 70 yaşında bir erkek kadavrada bilateral çift arteria renalis oluşumu görüldü. Arteria renalis dekstra I ve il, aorta abdominalis'ten truncus coeliacus orijinine göre sırasıyla 2.5cm ve 3.0cm aşağıdan ayrılıyordu. Hilum renale'de arteria renalis dekstra I ve arteria renalis dekstra II ön ve arka dal şeklinde böbreğe giriyordu. Arteria renalis sinistra, truncus coeliacus orijininden 3.5cm aşağıda aralarında aorta duvarından bir bölme ile ayrı çıkıp iki bağımsız dal şeklinde hilum renale'ye uzanıyordu. Olgumuzda çift arteria renalis dışında; aorta abdominalis, vena renalis'ler, vena kava inferior ve komşu oluşumlarla ilgili makroskobik düzeyde başka bir anormal durum gözlenmedi [27].

Böbrek transplantasyonlarında, böbrekler ve damarlarıyla ilgili, aorta abdominalis üzerinde yapılacak cerrahi girişimlerde böbrek damarlarının anatomisi ve varyasyonları iyi bilinmelidir. A. renalis'ler "uç(end) arter"lerdir ve besledikleri böbrek parankiması farklıdır. Ayrıca birden fazla sayıdaki bu arterlerin komşuluklarından dolayı ureter veya pelvis renalis'te basya ve buna bağlı olarak dilatasyona, zamanla da hidronefroza neden olabileceği ifade edilmektedir [28]. Ayrıca Renal vasküler anatomi varyasyonlarının bilinmesi renal travma, renal transplantasyon, renovasküler hipertansiyon, renal arter embolizasyonu, vasküler rekonstrüksiyonu ve böbrek cerrahisi açısından tanı ve tedavisinde önem taşımaktadır [15].

3. 2. RENAL VEN ANOMALİ VE VARYASYONLARI

Vücudun diğer bölgelerinin tersine renal ven anomalileri renal arter anomalilerine göre çok daha nadirdir. Embriyoda pleksiform bir halka aortayı çevrelemekte ve kalıcı böbreklerden kan drene etmektedir. Bu halka iki tane, çift şeklindeki longitudinal kanala bağlıdır; subkardinal ve suprakardinal venler. Normalde sadece anterior kısım kalmakta ve renal venlere dönüşmektedir. Böylece renal venler aorta ve renal arterlerin anterioruna lokalize olmaktadır. Böbreğin kaudalın da büyüyerek vena kavanın infra-renal kısmı haline gelmektedir. Böbreğin kranialinde sağ suprakardinal ven v.azygosa dönüşmektedir. Daha ventral olarak yerleşmiş olan sağ subkardinal ven v.cavanın suprarenal kısmını oluşturmaktadır. Bu sebeplerden dolayı v.cava inferior daha alttaki polar artere dorsal ve renal ve üst polar arterlere ise ventraldır. Böbreğin inferiorunda sol suprakardinal venin persiste etmesi aortaya dorsal olan bir düzleme yerleşmiş olan sol v.cava inferiorun oluşmasına sebep olur. Bu tip anormal bir v.cava inferior sol renal vene boşalır. Böbreğe kranial veya superior olan sol suprakardinal ven normalde v.hemizazygos oluşturur [8, 11, 20].

Son yıllarda bu varyasyonlar modern görüntüleme yöntemleri ile daha kolay tespit edilmektedir. Vakaların %92 sinde her iki böbrekte bir renal ven bulunmaktadır [29]. Yapılan araştırmalarda sol renal ven varyasyon sıklığının literatüre göre oldukça geniş olduğu kaydedilmiştir. Renal ven varyasyonları genellikle venografi sürecinde keşfedilir [18]. Renal venin en yaygın anomalileri circumaortic ve retroaortic arter varyasyonlarından oluşmaktadır. Fakat bu anomalilerin varlığı sol laporaskopik nefrektomi donörlerin yaşamı için kontrendike değildir. Genel olarak tüm bu anomaliler böbrek transplantasyon sonucu için de kontrendike değildir. Ancak cerrahlar için bu anomalilerin tespit edilmesi ve değerlendirilmesi güvenli bir operasyon için oldukça önemlidir. Travmayla baş etmede renal damarlarının çeşitliliğine yönelik anatomisini bilmek böbreğe güvenli yaklaşımı kolaylaştırır [8, 23].

4. İNTRARENAL KAN DAMARLARI

Renal fonksiyonların bazı özellikleri tam olarak anlaşılmadığı için, renal angiolojinin bazı detayları kolay bir şekilde açıklanamamaktadır. İnterlobüler arterler, renal (kortikal) kolonlar boyunca yükselen interlobar arterlerden de köken alabilirler. Normal dolaşım hacminin büyük bir kısmı interlobüler arterlerin bu lateral dallarındadır ama kanın küçük bir kısmı interlobüler arterler arasındaki kapsüler anastomozlar aracılığı ile ekstrarenal kanallara ulaşırlar. Ama bu kapsüler bağlantılar önemli değildir ve renal parenkim prekapiller anastomozları olmayan uç arterlerce beslenir [8, 11, 14, 20].

5. BÖBREĞİN LENFATİKLERİ

Alt idrar yollarının lenfi ilk olarak lenf kapillerlerinin submukoza ağına, daha sonra ise ektramusküler pleksusa dökülür. Bu pleksus iç organların duvarlarında oluşmuş damarlara açılır. Böbrekten çıkan lenf damarları nodi lymphatici lumbales (aortici laterales)'e açılırlar. Böbrek yüzeyinin hemen altında lenf kapillerlerinin az sayıdaki "subkapsüler plexus" perforan kanallar aracılığı ile retroperitoneal dokuların ekstrarenal damarları ile anastomoz yapar. Bu kanallar sonuçta "superior aortik nodlara" drene olur. Subkapsüler pleksusun ayrıca parenkimin derin tabakalarındaki lenfatikler ile az miktarda bağlantısı vardır. Burada lenf kapillerleri kan damarlarına eşlik eder ve çoğunlukla bağ dokusu iskeletinde tespit edilebilmektedir. Burada görülen etraftaki arterioller genel olarak venüller ile bağlantılı olarak görülenlerden sayıca daha fazla ve daha büyüktür [8, 11, 14, 20]. Özet olarak alt üriner sistemin lenf drenajına subinguinal, internal (hipogastrik) ve internal iliak nod grupları katılmaktadır. Üst üreter ve böbreğin lenfi aortik ve paraaortik nodlara drene olmaktadır. Lenf daha

sonra truncus lymphatici lumbales aracılığı ile thoracic duct (left lymphatic duct) akmaktadır.

6. BÖBREK İNNERVASYONU

Böbrekler farklı kaynaklardan gelen plexus coeliac, torasik ve üst lumbal splanchnic sinirler ve intermesenteric (aortik) ve superior hipogastrik plexuslar dallar ile zengin bir şekilde innerve edilir. Simpatik lifler n. splanchnicus minor, n. Splanchnicus imus ve truncus sympathicus' un lumbal bölümünden, parasempatik lifleri ise n. vagus'tan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus, daha sonra a. renalis etrafındaki plexus renalis aracılığı ile böbreğe gelir. Bu lifler kan damarları ile tubulus renalis'in hücrelerine gider. Simpatikler damarları daraltarak, damardan geçen kanın 'miktarını azaltır. Böylece kandan süzülen idrarın miktarını azaltmış olur. Parasempatik postganglionik lifler üreterin üst kısmındaki kasları, pelvis ve calixleri innerve eder ama damarsal yapıları ve tübülleri innerve edip etmedikleri belirsizdir. Afferent sinir lifleri terminasyonları renal damarların adventisyasında, glomerülün yakınında ve pelvisteki kas yapılarında tespit edilmiştir. Böbrek ve üriner yoldan gelen afferent uyarılar hem sempatik hem de parasempatik yollar aracılığı ile merkezi sinir sistemine iletilirler [8, 11, 14, 20].

7. KLİNİK BAKIŞ

En sık karşılaşılan damar hastalığı atardamarın daralması veya tıkanmasıdır. Böbrek damarlarını tutan hastalık renovasküler hastalık olarak isimlendirilmektedir. Atardamarın daralması ve/veya tıkanması yüksek tansiyona ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Düşürülemeyen tansiyonlarda böbrek atardamar daralması mutlaka araştırılmalıdır. Atardamarlardaki daralma/tıkanıklığı araştırmak için renkli ultrasonografi, anjiyografi (tomografi ile veya klasik) veya manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik yöntemler kullanılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda atardamardaki daralmayı saptamak zor olabilir. Böbrek toplardamarında pıhtı oluşumu da başka bir sorundur, karın ağrısı, idrarda protein kaybı ve kanamaya neden olabilir. Pıhtı oluşmasına yol açan neden araştırılmalıdır. Böbrek damarlarında ayrıca küçük yağ tıkaçları, damar iltihapları, damar genişlemeleri ve normal dışı damar yapıları oluşabilir. Sebebi bulunamayan idrar kanamalarında akla Nutcracker sendromu denen sol toplardamarın sıkışması gelmelidir [8, 23, 29]. Nut-Crucker Sendromu (Böbrek Toplardamarının Barsak Atardamarı Tarafından Baskıya Uğraması) sol böbrekte bulunan toplardamarı, bağırsak atardamarı ve aort damarı arasında tıpkı bir fındıkkıranın fındığı sıkıştırdığı gibi sıkıp baskı uygulaması sonucu, toplardamarın fonksiyonunu bozmasından alır. Daha çok genç ve zayıf kondisyondaki kadınlarda görülen hastalıkta, böbreklerdeki to-

plardamara kanı boşaltan, yumurtalık toplardamarı etkilenmektedir. Aynı şekilde erkeklerde ise testislerde bulunan toplardamar etkilenmekte olup, her iki durumda da karın bölgesinde varisler meydana gelmektedir [30].

KAYNAKLAR

- Budhiraja, V., Rastogi, R., Jain, V. and Bankwar, V. (2017) Anatomical Variations Of Renal Artery And Its Clinical Correlations: A Cadaveric Study From Central India, *Journal of Morphological Sciences* 30 (4) 123–155.
- Palmieri, B.J., Petroianu, A., Silva, L.C., Andrade, L.M., Alberti, L.R. (2011) Study Of Arterial Pattern Of 200 Renal Pedicle Through Angiotomography, *Rev. Col. Bras. Cir.* 38 (2) 116–121, <https://doi.org/10.1590/S0100-69912011000200009>.
- Famurewa, O., Asaleye, C., Ibitoye, B., Ayoola, O., Aderibigbe, A., Badmus, T. (2018) Variations of Renal Vascular Anatomy in A Nigerian Population: A Computerized Tomography Study, *Niger. J. Clin. Pract.* 21 (7) 840–846, https://doi.org/10.4103/Njcp.Njcp_237_17.
- Salih, M.A. and Hasan, M.A. (2018) Renal Artery Morphology and Anatomical Variations Among Sudanese Subjects, *Anatomy Journal Of Africa* 7 (1) 1103–1112, <https://doi.org/10.4314/Aja.V7i1.169482>.
- Hostiuc, S., Rusu, M.C., Negoi, I., Dorobanțu, B., Grigoriu, M. (2019) Anatomical Variants of Renal Veins: A Meta-Analysis Of Prevalence, *Sci. Rep.* 9 (1) 1–15.
- Kachlík, D., Varga, I., B'Á'ca, V., Musil, V. (2020) Variant Anatomy and its Terminology, *Medicina* 56 (12) 713, <https://doi.org/10.3390/Medicina56120713>.
- Gebremickael, A., Afework, M., Wondmagegn, H., Bekele, M. (2021) Renal vascular variations among kidney donors presented at the national kidney transplantation center, Addis Ababa, Ethiopia, *Translational Research in Anatomy* 25 100145, <https://doi.org/10.1016/j.tria.2021.100145>.
- Netter, F.H. 2010: *The Netter Collection of Medical Illustrations* (Çev. M.M. Özmen, S. Baskan) , Cilt 6, Böbrekler, Üreterler ve Mesane, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Gulas E, Wyśiadecki G, Szymański J, Majos A, Stefańczyk L, Topol M, Polguj M. Morphological and clinical aspects of the occurrence of accessory (multiple) renal arteries. *Arch Med Sci.* 2018 Mar;14(2):442-453. doi: 10.5114/aoms.2015.55203.
- Uy N, Reidy K. Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Pediatr Genet.* 2016 Mar;5(1):51-60. doi: 10.1055/s-0035-1558423.
- Arıncı, K., ve Elhan, A. (2001) *Anatomi*, Güneş Kitabevi, Ankara.
- Krishnaveni C, Kulkarni R. A right ectopic kidney with bilateral multiple anomalies of the renal vasculature – a case report. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 150-3.
- Matusz P, Bordei P, Sapte E, Iliescu D, Bulbuc I. Segmentation of renal parenchyma in the case of presence of additional renal arteries. *FASEB J* 2012; 26: 722-7.

- Sadler, T.W.: Langman's Medical Embriology, 7. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, 26-267, 1996.
- Keskinöz, E.N., Kabakçı Aydın, A.D., Akın, D., Özbek, O., Özen, K.E.: Arteria renalis dextra varyasyonları, *Ibni Sina Journal of Medical Sciences*,1(1):1-4, 2015.
- Muktyaz, H., Mahboobul, H., Nema, U., Khalid, H., Nigar, H.: Bilateral variation of renal artery and its Clinical significance in North Indian Population, *Innovative Journal of Medical and Health Science*, 3 : 3, May – June,:121 – 123, 2013.
- Ankolekarı, V., Sengupta, R.: Renal Artery Variations: A Cadaveric Study With Clinical Relevance, *Int J Cur Res Rev*, March / Vol 05, 154-161,2013.
- Aristotle, S., Sundarapandian, Felicia, C. :Anatomical Study of Variations in the Blood Supply of Kidneys, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Aug, Vol-7(8): 1555-1557, 2013.
- Dave, M.R., Yagain, V.K.: An unusual variation of the left renal vessels: a case report, *International Journal of Anatomical Variations*, 5: 70–72, 2012.
- Netter, F.H.: İnsan anatomisi atlası (Çev. M. Cumhuri). 2. Baskıdan çeviri., Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.)
- Budhıraja, V., Rastogi, R., Asthana, A.K.:Renal artery variations: embryological basis and surgical correlation, *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(3):533–536, 2010.
- Verma, P., Arora, A.K., Sharma, P., Mahajan, A.: Variations in branching pattern of renal artery and arrangement of hilar structures in the left kidney: clinical correlations, a case report, *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, Vol . 117, n. 2: 118-122, 2012.
- He, B., Hamdorf, J.M.: Clinical importance of anatomical variations of renal vasculature during laparoscopic donor nephrectomy, *OA Anatomy*, Oct 18;1(3):25, 2013.
- Seçen, Ö., Akbulut, M., Harman, M.,Yavçin, Ö.: Hipertansif Hastalarda Aksesuar Renal Arter Sıklığı, *MN Kardiyoloji*, 9,21(3),151-155, 2014.
- Atasoyu, E.M., Evrenkaya, T.R., Ünver,S., Başekim, Ç., Tülbek, M.Y.: Genç Hipertansif Erkek Hastalarda Multipl Renal Arter Varlığı ile Hipertansiyon İlişkisi, *Nefroloji Dergisi*, 13 (3), 165-168,2004.
- Soysal, N., Köseoğlu, K., Sönmez, H. M., Karaman, C.Z. : Genç Bir Hastada Ektopik Böbrek Yerleşimi ve Böbrek Arter Anomalisi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 14 (3), 136-139, 2005.
- Uzun,A., Ulcay,T., Kosif,R., Baş,O., Emirzeoğlu,M.: Arteria Renalis'in Sayı Anomalileri: Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi, *Türk Üroloji Dergisi*: 28 (4): 452-457, 2002.
- Sevinç, Ö., Büken, B., Gönül, C., Güler, S., Arifoğlu, Y., Multiple Bilateral Arteria Renalis Olgusu,*Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 4 (3): 23-25, 2002.

Eren, S., Yalçın, A., Okur, A.: The Use of Multi Detector Computed Tomography in Assessing the Retroaortic Left Renal Vein and Accompanying Vessel Anomalies, The Eurasian Journal Of Medicine, 42: 12-4, 2010.

Melek E. Nutcracker Sendromu. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2019;13(5):325. Doi: 10.12956/Tchd.623359.



**NİKEL TİTANYUM EĞE SİSTEMLERİNE
GENEL BİR BAKIŞ**

Emre ÖVSAY

Manuel endodontik aletlerin paslanmaz çelik ile üretimi ISO (International Organization for Standardization) düzenlemeleri altında standartlaştırılmıştır (1); ancak, Ni-Ti (Nikel Titanyum) döner aletlerin uyması gereken bir standartları yoktur, bu nedenle üretici firmalar ve Ar-Ge (Araştırma ve Geliştirme) birimleri aletin aktif kısmının geometrisini standart olmayan bir şekilde tasarlamaktadırlar. Bu tasarımlar kök kanallarının şekillendirilmesinde birçok avantaj sağlamayı amaçlamaktadır. Literatürde mevcut olan tüm bilgilere rağmen, döner aletlerle ilgili tüm ana bilgilerin gruplandığı bir derleme bulmak zordur. (1) Bu nedenle, bu kitap bölümünde farklı kök kanal anatomisine ve vakalara uygun endodontik aleti seçmek için bilmemiz ve dikkate almamız gerekenleri özetleyen bir kılavuz oluşturmak amaçlanmıştır. Ni-Ti döner alet sistemlerinin kullanımı ile ilgili bir çok avantaj olmasına rağmen, aletlerin beklenmedik şekilde kırılması klinisyenler için en can sıkıcı olaylardandır(2), bu da kök kanal tedavisinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Klinik şartlarda bu durumun önüne geçmek amacıyla bir çok önlem bulunmaktadır.

Bu önlemlerden bazıları;(2,4)

- Kök kanallarının preparasyonu öncesi rehber yol oluşturulması
- Vakaya göre döner alet seçimi
- Eğelerin tek seferlik kullanımı
- Eğelerin birden fazla kullanımında büyütme altında yiv derinliklerinin incelenmesi
- Kök kanal anatomisinin radyografide detaylı olarak incelenmesi ve döner aletlerin kırılmasına sebebiyet verebilecek bazı anatomik faktörlerin önceden tespit edilmesi. (Kalsifikasyonlar yada kök kanal sistemindeki anomaliler gibi...)

Ni-Ti döner aletlerin bilinmesi gereken temel özellikleri:

•**TAPER:** Her milimetresi boyunca uçtan eğenin shaft kısmına doğru çalışma yüzeyinde çapın arttığı miktardır (4).

•**ÇAP:** Bir dairenin iki noktasını (döner aletin kesitini) merkezinden geçerek birleştiren düz bir çizgiye çap adı verilir. Bir döner aletin çapını bilmek; hekimin aletin kurvatürlü yapısını, boyutunu ve bununla birlikte alete uygulanan görelî stresi bilmesine olanak tanır (4).

•**KESİT:** Döner aletin uzunlamasına eksene dik olarak kesildiğinde bulunduğu geometrik şekil, döner aletin kütesinin miktarını belirler.(4)

•**KENAR:** Dentin ile temas halinde olan aletin kısmıdır, iki yiv arasındaki birleşim olarak da adlandırılabilir.(4)

•**RADYAL ALAN:** Kesici bir kenar yerine, bir düzlem oluşturulursa, sonuç bir radyal eksen olur. Radyal alanlar aletin çalışma sırasında kanala vidalanma eğilimini azaltmak, kanal transportasyonunu azaltmak ve aletin kesme derinliğini sınırlamak için tasarlanmıştır. Bu tasarım, eğinin kesmek yerine yüzeyi aşındırmasına neden olur, bu da etkin çalışması için daha fazla tork ve daha fazla zaman gerektirir.(5)

•**OLUKLAR VEYA YİVLER :** Döner aletin kanal duvarından çıkardığı yumuşak doku ve dentin talaşlarını toplamak için kullanılan döner alet kısmıdır. Aletin kesme etkinliğinde oldukça önemlidir; büyük oluklar, küçük oluklardan daha fazla kesmeye izin verecektir çünkü debrisi taşıma kapasitesi daha fazladır.(5)

•**HELİKAL AÇI :** Kesici kenarın aletin uzunlamasına eksenine yaptığı açıdır. Aletin rotasyon veya çekme ile kesilmesinden ve oluklarda sıkışan kalıntıların boşaltılmasından sorumludur. Sabit veya değişken olabilir, aletin vidalanma derecesini etkiler, bu nedenle enstrümanın torkuyla ilgili olarak belirleyicidir.(6)

•**RAKE AÇISI:** Kesitte, öncü kenarın ve aletin yarıçapının oluşturduğu açıdır. Öncü kenarın ve kesilecek yüzeyin oluşturduğu açı genişse, rake açısı pozitif olarak adlandırılır. Eğer öncü kenarın ve kesilecek yüzeyin oluşturduğu açı dikse, rake açısı negatif olarak adlandırılır.(6)

•**PITCH:** Alet üzerinde karşılık gelen noktalar arasındaki tekrarlanmayan mesafedir. Pitch ne kadar küçükse, aletin o kadar fazla spirali vardır ve heliks açısı o kadar büyük olur.(6)

Nikel-Titanyum alaşımlarının (kök kanal tedavisinde kullanılan tipinde) çoğu alaşımın kimyasal bileşimi, 55-Nitinol'a karşılık gelir ve yaklaşık olarak %56 (ağırlıkça) nikel (Ni) ve %44 (ağırlıkça) titanyum (Ti) içerir (5). Ni-Ti'nin, alaşımın mekanik özelliklerinde ve kristalografik düzeninde benzersiz ve önemli değişikliklere neden olan atomik bağ türünü değiştirme özelliği vardır. Ni-Ti alaşımları üç mikro yapısal faz içerir (5,6,7)

(a) **Austenitik faz:** Aynı zamanda yüksek sıcaklık fazı veya ana faz olarak da adlandırılır. Ni-Ti alaşımı bu fazda oda sıcaklığında bulunur(6). Austenitik faz, elastik bir davranışa veya malzemenin deformasyona neden olan kuvveti verdikten sonra ilk durumunu geri kazanma yeteneği ile karakterizedir.

(b) **Martensitik faz:** Aynı zamanda düşük sıcaklık fazı olarak adlandırılır çünkü NiTi alaşımı bu fazda düşük sıcaklıkta bulunur (6). Martensitik faz, plastik bir davranışa sahiptir, yani deformasyona neden olan kuvvetin sona ermesinden sonra alaşım söz konusu deformasyonu sürdürür (6).

(c) R fazı veya ön-martensitik faz: Bu fazdaki atomların düzeni rom-boidaldir (6,8,9).

NiTi alaşımının farklı mikroyapısal fazlara sahip olması, alaşımın bulunduğu fazına bağlı olarak farklı mekanik özelliklere sahip olmasından dolayı önemlidir (10). Bu fazlar arasında geçiş yapabilme özelliği, alaşıma süper elastisite ve şekil hafızası özelliklerini kazandıran şeydir (5).

Şekil Hafızası: Sıcaklıkla faz değişimi relatif yüksek bir sıcaklıkta (100 °C), NiTi alaşımı austenitik fazdadır. Alaşım soğutulursa, belirli bir sıcaklıktan itibaren alaşımın kristalleri martensitik faza dönüşür. (5) Tüm alaşımın martensitik olduğu belirli bir sıcaklığa kadar devam eder. Bu olayın başladığı sıcaklık martensitik dönüşüm başlangıç sıcaklığı (Ms) olarak adlandırılır. Martensitin tamamen dönüştüğü sıcaklık ise martensitik dönüşüm bitiş sıcaklığı (Mf) olarak adlandırılır (5,6).

Bu fenomenin ters yönünde de aynı şey olur, yani bu olayın başladığı sıcaklık austenitik dönüşüm başlangıç sıcaklığı (As) olarak adlandırılır ve bu olayın tamamlandığı sıcaklık austenit bitiş sıcaklığı (Af) olarak adlandırılır (5,6,11).

Yani, alaşım mikroyapısal faz bloğunda değişmez, ancak alaşımın tamamen martensitik fazda veya tamamen austenitik fazda olmadığı, ancak her ikisinin bir kombinasyonunda olduğu bir sıcaklık aralığı vardır. Bu sıcaklık aralığına Geçiş Sıcaklık Aralığı (TTR) veya Ters Geçiş Sıcaklık Aralığı (RTTR) denir ve geçişin yönüne bağlı olarak değişir. R-fazı, bu geçiş sıcaklık aralığının çok dar bir bölgesinde bulunur (11).

Ni-Ti eğeler zaman içerisinde klinik pratik göz önünde bulundurulacak geliştirilmiş ve farklı markalarda farklı arge gelişimleriyle piyasaya sürülmüştür (10). Ancak buna genel bir bakış atacak olursak Ni-Ti eğelerin geliştirilmesi ve üretilmesine dair güncellemelerde; 1992'de piyasaya sürülen ilk Ni-Ti eğelerden bu yana sürekli olarak geliştirilmektedir (10).

2013 yılında Haapasalo (11), Ni-Ti eğelerin gelişimini gözden geçirdi ve bunları beş nesile ayırdı. İlk nesil Ni-Ti eğeler, 1990'ların ProFile, LightSpeed (Lightspeed Inc, San Antonio, TX, ABD), Quantec (Sybron Endo, CA, ABD), Greater Taper (Tulsa Dental Products, Tulsa, Okla) ve Hero-642 (Micro-Mega, Besançon, Fransa) gibi temsilcileri tarafından temsil ediliyordu.(11)Odak noktası, eğenin kesici kenar için radial düzenin tasarımı gibi güvenliği, dosyanın enine kesiti ve flüt şekli gibi dosyanın geometrik tasarımıydı.(11)

İkinci nesil Ni-Ti eğeler, ProTaper Universal, K3 (Sybron Endo, Orange County, CA, ABD), Hero Shaper, BioRaCe (FKG Dentaire, La-Chaux-de Fonds, İsviçre) ve EndoSequence (Brasseler, Savannah, GA, ABD) gibi temsilcilerle 1990'ların sonundan 2000'lerin başlarına kadar

tanıtıldı ve kritik evrim, üretim hatalarını azaltmak için elektropolishing gibi yüzey işlemlerine ve kesme verimliliğini artırmak için koniklik ve rake açısı gibi geometrik şekil değişikliklerine odaklandı (12).

Çoğu ikinci nesil eğelerin radial düzeni yoktur. 2007'de artan martensit faz içeren martensit tel (M-tel) ile, NiTi eğelerin malzeme iyileştirmeye odaklanarak üçüncü nesle giriş yapılmış oldu. Daha sonra R-fazı, kontrol edilebilir bellek (CM)-tel, martensit-austenit elektropolishing-flex-tel (max-tel), mavi tel ve altın tel gibi farklı malzemeler geliştirildi ve NiTi eğelerin yorgunluk direnci sürekli olarak artırıldı (12). 2008'den bu yana, dördüncü nesil NiTi eğelerin geleneksel sürekli döndürme moduna dayanarak, eğilim modunu iyileştirerek (örneğin resiprokal hareket, kombinasyonlu hareket ve eksele hareket gibi) döngüsel method farklılıkları torsiyonel başarısızlık riskini azalttı. (13) Aynı zamanda resiprokal tek ege sistemleri (Reciproc (VDW, Münih, Almanya), WaveOne (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), twisted file adaptive (TFA) instruments (SybronEndo, Orange, CA, ABD)), ve eksele hareketle çalışan bir self-adjusting file (SAF) sistemi (ReDent Nova, Ra'anana, İsrail) gibi tek ege sistemleri de mevcuttur ve kanal yolu hazırlığında kullanılan eğelerin sayısını azaltarak klinik verimliliği artırmıştır (14). 2010'dan bu yana, ProTaper Next (Dentsply Sirona, ABD), Revo-S (Micro-Mega, Besançon, Fransa) ve OneShape (Micro-Mega, Besançon, Fransa) gibi temsilcilerle temsil edilen eksantrik döner Ni-Ti sistemleri, beşinci nesil olarak kabul edilmektedir.(15)

Ni-Ti eğelerin başlıca iyileştirmelerin dört ana konuda yoğunlaşabiliriz: Bunlar; flüt tasarımı, üretim işlemi, Ni-Ti tel malzemesi ve hareket modudur. (16)

Bu iyileştirmeler, zaman içinde meydana gelen sıraya göre düzenlenmiş olup, farklı dönemlerde farklı vurgulara sahiptir, ancak birbirini tamamlar ve tamamen ayrılamazlar. (16)

Ni-Ti aletlerin geometrik morfolojisinin iyileştirilmesi ve tasarımı, daha iyi klinik performans elde etmek için motorla çalışan bir NiTi eğenin, kesme verimliliğini artırmak ve fleksural başarısızlık riskini azaltmak için yüksek tork direncine, farklı kök kanalı morfolojilerine uyum sağlamak için düşük bükülme direncine ihtiyacı vardır (17). Bu, eğenin yorgunluk direncini azaltmanın yanı sıra kanal anatomisinde trasportasyon riskini önler. Ni-Ti eğelerin mevcut geometrik tasarımında yapılan değişiklikler, enine kesit şekli, flüt derinliği, iç çekirdek alanı ve radyal düzlük üzerinde uygulanır (18).

Enine kesit şekli, birkaç neslin Ni-Ti eğelerinin iyileştirilmesinin ve optimize edilmesinin odak noktasıdır. ProTaper Universal sistemi, konveks üçgen bir enine kesit tasarımı kullanır; bu, enstrümanın uzun eksenini

boyunca daha homojen bir stres dağılımına, daha iyi bir kesme kuvvetine ve aletin kırılma direncini azaltmayı amaçlamaktadır (18).

Mtwo sistemi (VDW, Münih, Almanya), iki kesici kenarlı “s” şeklinde bir enine kesit tasarımı kullanır. Kesici kenarlar keskindir ve kenarlar arasındaki flütler düşük ve derindir, bu da kesme etkinliğini ve esnekliği artırır (19). Bir çalışmada, Mtwo ve Quantec eğelerinin asimetrik enine kesitlere sahip olduğunu ve bu nedenle bir yöndeki eğelerin bükme direncinin diğer yöndekinden daha kötü olduğunu bulmuştur, bu da kök kanalı hazırlığı sırasında kötü stabiliteye ve bükülme direncindeki başarısızlığa yönelik bir eğilime neden olur (20). ProTaper Next sisteminin enine kesiti bir dikdörtgen olup, eksantrik veya asimetrik olarak döner, bu da merkezi olmayan hareketi sağlar. Bu tasarım, enstrümanın esnekliğini artırır ve asimetrik dönme ve vidalanma etkisini azaltır (20). HyFlex EDM sisteminin enine kesit tasarımı benzersiz özelliklere sahiptir. Ni-Ti eğenin kesici yüzeyi boyunca enine kesit şekli farklıdır (21). Eğenin sapına yakın yerde enine kesit üçgen şeklindedir ve daha iyi kesme etkinliği sağlar; eğenin ortasında enine kesit trapezoidal şekildedir ve daha güçlü bükme direnci ile daha iyi debris temizleme etkinliği sağlar; eğenin ucu, enine kesit dörtgen şekildedir, bu da eğenin penetrasyonunu kolaylaştırabilir ve fleksural başarısızlık riskini azaltabilir (22).

Kesici kenar, rake açısı ve radial düzlem eski nesil sistemlerde, Hero ve K3 eğeleri gibi, pozitif bir rake açısı tasarımı ile kesme etkinliğini artırırken, ProFile, ProTaper Universal, Quantec ve diğer sistemler nötr veya negatif bir rake açısı ile tasarlanmıştır, bu da eğenin kanal içinde vidalanmasını azaltır ancak kesme etkinliğini etkiler. (23)ProTaper eğeleri değişken konik bir tasarımı benimser, yani aynı eğenin farklı bölgeleri için farklı konisiteler tasarlanmıştır, bu da enstrümanın esnekliğini ve kesme etkinliğini düşürür. (23)ProTaper eğeleri kesme etkinliğine göre kök kanalı şekillendirmesini tam olarak tamamlayabilir.

ProTaper Next sistemi, kök kanalı hazırlığı için farklı uzunluklarda ve uç çaplarında beş ege kullanır, yani X1 (17/0.04), X2 (25/0.06), X3 (30/0.07), X4 (40/0.06) ve X5 (50/0.06). (24) Bunlar arasında X1 ve X2 sırasıyla tek bir ege üzerinde artan ve azalan konikliklerle tasarlanmıştır ve X3, X4 ve X5, D1'den D3'e kadar sabit koniklere ve yukarı doğru kesim kısmı için giderek azalan konisitelere sahiptir. S-Apex enstrümanı (FKG, La Chaux-de-Fonds, İsviçre), ters konik bir tasarıma sahiptir, bu, apikal bölgede kök kanalı geçirgenliğini kurmaya yardımcı olur ve çalışma bıçağı ve sapın birleşim yerinde zayıf bölgelere izin verir; bu nedenle kırık bir enstrümanın çıkarılmasını kolaylaştırır. (25)

ROTASYON VE RESİPROKASYON KAVRAMLARI:

2008 yılında Yared (26), ilk defa tek bir geriye doğru hareket eden Ni-Ti alet kullanarak yeni bir yaklaşım önerdi. Geriye doğru dönme hareketi, Roane et al.'ın (27) denge kuvvetleri tekniğinin evrimidir. İki yıl sonra, De-Deus et al. (28), Yared'ın prensibine dayanarak, Protaper Universal F2 aletlerinin döngüsel yorgunluğa karşı direncini inceledi; bunları sürekli dönmeyle 250 ve 400 devir/dakika hızlarında ve geriye doğru hareketle kullandı. Sonuç olarak, geriye doğru hareketin aletlerin ömrünü uzattığını ve kullanıldıkları hızın kırılma süresinde belirleyici bir faktör olduğunu belirttiler. (28)

SÜREKLİ DÖNÜŞ(360 DERECE) VE RESİPROKAL DÖNÜŞ ARASINDAKİ TEMEL FARKLAR:

DÖNGÜSEL YORGUNLUĞA KARŞI DİRENÇ:

De-Deus et al. (28), Gambarini et al. (29), Pedull et al. (30), Pérez-Higueras et al. (31), Kiefner et al. (32) ve Vadhana et al. (33), farklı kinematikleri uygulayarak aynı eğe sistemlerini kullanan bazı yazarlardanır ve bu sayede hareketin etkisini objektif olarak değerlendirebilmektedirler. Hepsisi, resiprokal hareketin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyük bir döngüsel yorgunluğa karşı dirence sahip olduğu sonucuna vardılar.

Kanal aletlerinin dönüş farklılıklarıyla beraber döngüsel yorgunluk ve kırılma direnci ile ilgili bir çok faktör mevcuttur.

Endodontide Alet Kırılmasını Etkileyen Faktörler

Kanal Anatomisi Faktörleri

Rotary Ni-Ti aletlerdeki fleksiyon kırıklarının genellikle kanalın en büyük eğrilik noktasında meydana geldiği gösterilmiştir. Bu nokta, genellikle kanalın en büyük eğrilik noktasına karşılık gelir. 1997'de, Prutt (34), eğrilik yarıçapı ve eğrilik açısı kavramlarını tanımlamıştır. Çeşitli çalışmalar, eğrilik açısı arttıkça ve/veya eğrilik yarıçapı azaldıkça, aletin kırılması için gereken dönme sayısının azaldığını göstermiştir(35). Bu, aletlerin çoğunun genellikle kanalın apikal üçte birinde kırıldığı gerçeği tarafından desteklenir, ki bu genellikle en büyük eğrilik ve kanalın en küçük çapına karşılık gelir (36).

Hekimlerin Kullanım Teknikleri ve Operatörün Deneyimi Aletlerin Direncini Belirleyebilir.

a. TORQ: Genellikle Ni-Ti sistemlerinin kullanımı için kontrollü torklu elektrik motorları önerilir. Kontrollü tork, eğeye göre daha

yüksek kırılma dayanımı üretir ve tork yüklenmesi nedeniyle oluşan alet kırılmalarını azaltır (37). Ancak, üç farklı seviye tork kontrolünün incelendiği bir çalışmada; eğer operatör deneyimsizse, kırılma oranının düşük torkla azaldığını belirtmiştir (38). Ancak operatör uzman ise, yüksek veya orta tork kullanıldığında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (39).

b. DÖNÜŞ HIZI: Bu konuda literatürde anlaşmazlıklar mevcuttur. Bazı çalışmalar hızın kırılma insidansını etkilemediğini göstermesine rağmen (39), diğer çalışmalar ise tam tersini göstermektedir (40). Ancak, üreticiler genellikle aletleri güvenli bir şekilde kullanmak için belirli bir dönüş sayısını dakikada (RPM) önerir, bu genellikle 250-600 rpm arasındadır.

Uygulama Tekniği:

Zamanla geliştirilen çok sayıda enstrümantasyon tekniği vardır. Örneğin, kuralon kısmı genişletmeden önce kanalın hazırlanması olan «crown-down» tekniğinin, özellikle daha küçük aletlerde torsiyon stresini azalttığı gösterilmiştir(8).

Ni-Ti döner aletlerin güvenli bir şekilde çalışmasına yardımcı olan ve komplikasyonları azaltan bir başka temel teknik, döner alet sistemi kullanılsa da, bir kanal yolu açıklığının oluşturulmasıdır. ‘Rehber yol’ yani kanal yolu açıklığı, kanalın girişinden apikal foramene kadar olan kök kanalının düz ve merkezli bir hazırlığı olarak tanımlanır (7). Rehber yol; torsiyonel stresi önemli ölçüde azaltabilen genellikle ilk rotary enstrümanın ucunun çapı kadar genişletir (6).

Operatör Deneyimi ve Kanal Hazırlama Süresi

Operatör deneyimi, alet ve ya kanal morfolojisi sabit kaldığında alet kırılmasında önemli olan diğer bir faktördür (10). Operatör deneyimi sadece tedavinin kalitesini değil, aynı zamanda harcanan zamanı da etkiler (9). Tedavinin kalitesini analiz edersek, deneyimsiz operatörler, uzman operatörlere göre Ni-Ti aletlerinde daha fazla deformasyon ve kırılma oluştururlar (10). Mandel (10), eğerlerin kanal içinde çalıştığı süre ile bu durumu ilişkilendirir.

Bu nedenle, deneyimsiz operatörler genellikle enstrümantasyonu gerçekleştirmek için daha fazla zaman harcarlar ve eğerin daha fazla döngüsel yorgunluğa maruz kalması kırılma olasılığını artırır. Ancak, kullanım şekli veya uygulanan basınç gibi diğer faktörler de oldukça etkilidir (11).

Bu nedenle, endodontik tedavi uygulanırken, kullanılan enstrümanın tüm özelliklerini anlamak gerekir. Ayrıca tedavi ettiğimiz dişin özelliklerinin yanı sıra kendi hekimlik sınırlarımızı da bilmeliyiz. Bunlara dikkat

ederek hata yapma olasılığımızı azalacağız ve tedavilerimizde daha başarılı olacağız.

Kaynakça

1. Dental Rootcanal Instruments. Part 1: Files, Reamers, Barbed Broaches, Rasps, Paste Carriers, Explorers and Cotton Broaches. European Standards in Dentistry. ISO; Geneva, Switzerland: 1992.
2. Sattapan B., Nervo G.J., Palamara J.E., Messer H.H. Defects in rotary nickel-titanium files after clinical use. *J. Endod.* 2000;26:161–165. doi: 10.1097/00004770-200003000-00008
3. Cohen S., Hargreaves K.M. *Cohen's Pathways of Pulp*. 10th ed. Mosby Elsevier; St. Louis, MO, USA: 2011.
4. Thompson S.A. An overview of nickel-titanium alloys used in dentistry. *Int. Endod. J.* 2000;33:297–310. doi: 10.1046/j.1365-2591.2000.00339.x.
5. Shen Y., Zhou H.M., Zheng Y.F., Peng B., Haapasalo M. Current challenges and concepts of the thermomechanical treatment of nickel-titanium instruments. *J. Endod.* 2013;39:163–172. doi: 10.1016/j.joen.2012.11.005.
6. Berutti E., Chiandussi G., Gaviglio I., Ibba A. Comparative analysis of torsional and bending stresses in two mathematical models of nickel-titanium rotary instruments: ProTaper versus ProFile. *J. Endod.* 2003;29:15–19. doi: 10.1097/00004770-200301000-00005.
7. Hilfer P.B., Bergeron B.E., Mayerchak M.J., Roberts H.W., Jeansonne B.G. Multiple autoclave cycle effects on cyclic fatigue of nickel-titanium rotary files produced by new manufacturing methods. *J. Endod.* 2011;37:72–74. doi: 10.1016/j.joen.2010.09.011.
8. Shen Y., Qian W., Abtin H., Gao Y., Haapasalo M. Effect of environment on fatigue failure of controlled memory wire nickel-titanium rotary instruments. *J. Endod.* 2012;38:376–380. doi: 10.1016/j.joen.2011.12.002.
9. Brantley W.A., Svec T.A., Iijima M., Powers J.M., Grentzer T.H. Differential scanning calorimetric studies of nickel titanium rotary endodontic instruments. *J. Endod.* 2002;28:567–572. doi: 10.1097/00004770-200208000-00001.
10. Kuhn G., Tavernier B., Jordan L. Influence of structure on nickel-titanium endodontic instrument failure. *J. Endod.* 2001;27:516–520. doi: 10.1097/00004770-200108000-00005.
11. Buehler W., Gilfrich J., Weiley K. Superelasticity in TiNi alloy. *J. Appl. Phys.* 1963;34:1467–1469. doi.org/10.3390/medicina58060719
12. Kuhn G., Tavernier B., Jordan L. Influence of structure on nickel-titanium endodontic instrument failure. *J. Endod.* 2001;27:516–520. doi: 10.1097/00004770-200108000-00005.
13. Gutmann J.L., Gao Y. Alteration in the inherent metallic and surface properties of nickeltitanium root canal instruments to enhance performance, durability and safety: A focused review. *Int. Endod. J.* 2012;45:113–128. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01957.x.

14. Pereira E.S., Peixoto I.F., Viana A.C., Oliveira I.I., Gonzalez B.M., Buono V.T.L., Bahia M.G.A. Physical and mechanical properties of a thermomechanically treated NiTi wire used in the manufacture of rotary endodontic instruments. *Int. Endod. J.* 2012;45:469–474. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01998.x.
15. Gao Y., Gutmann J.L., Wilkinson K., Maxwell R., Ammon D. Evaluation of the impact of raw materials on the fatigue and mechanical properties of Pro-File Vortex rotary instruments. *J. Endod.* 2012;38:398–401. doi: 10.1016/j.joen.2011.11.004.
16. Gambarini G., Plotino G., Grande N.M., AL-Sudani D., De Luca M., Testarelli L. Mechanical properties of nickel-titanium rotary instruments produced with a new manufacturing technique. *Int. Endod. J.* 2011;44:337–341. doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01835.x.
17. Hou X., Yahata Y., Hayashi Y., Ebihara A., Hanawa T., Suda H. Phase transformation behaviour and bending property of twisted nickel-titanium endodontic instruments. *Int. Endod. J.* 2011;44:253–258. doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01818.x.
18. Aishwami E. Cyclic fatigue resistance of a novel rotary file manufactured using controlled memory Ni-Ti technology compared to a file made from M-wire file. *Int. Endod. J.* 2018;51:112–117. doi: 10.1111/iej.12756.
20. Otsuka K., Ren X. Physical metallurgy of Ti-Ni-Based shape memory alloys. *Prog. Mater. Sci.* 2005;50:511–678. doi: 10.1016/j.pmatsci.2004.10.001
21. Plotino G., Testarelli L., Al-Sudani D., Pongione G., Grande N.M., Gambarini G. Fatigue resistance of rotary instruments manufactured using different nickel-titanium alloys: A comparative study. *Odontology.* 2014;102:31–35. doi: 10.1007/s10266-012-0088-8.
22. Pereira E.S., Gomes R.O., Leroy A.M., Singh R., Peters O.A., Bahia M.G., Buono V.T. Mechanical behavior of M-Wire and conventional NiTi wire used to manufacture rotary endodontic instruments. *Dent. Mater.* 2013;29:318–324. doi: 10.1016/j.dental.2013.10.004
23. Hieawy A., Haapasalo M., Zhou H., Wang Z.J., Shen Y. Phase Transformation Behavior and Resistance to Bending and Cyclic Fatigue of ProTaper Gold and ProTaper Universal Instruments. *J. Endod.* 2015;41:1134–1138. doi: 10.1016/j.joen.2015.02.030.
24. Topçuoğlu H.S., Düzgün S., Aktı A., Topçuoğlu G. Laboratory comparison of cyclic fatigue resistance of WaveOne Gold, Reciproc and WaveOne files in canals with a double curvature. *Int. Endod. J.* 2017;50:713–717. doi: 10.1111/iej.12674.
25. De Vasconcelos R.A., Murphy S., Carvalho C.A., Govindjee R.G., Govindjee S., Peters O.A. Evidence for reduced fatigue resistance of contemporary rotary instruments exposed to body temperature. *J. Endod.* 2016;42:782–787. doi: 10.1016/j.joen.2016.01.025.

26. Yared G. Canal preparation using only one Ni-Ti rotary instrument: Preliminary observations. *Int. Endod. J.* 2008;41:339–344. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01351.x
27. Roane J.B., Sabala C.L., Duncanson M.G., Jr. The “balanced force” concept for instrumentation of curved canals. *J. Endod.* 1985;11:203–211. doi: 10.1016/S0099-2399(85)80061-3.
28. De-Deus G., Moreira E.J., Lopes H.P., Elias C.N. Extended cyclic fatigue life of F2 ProTaper instruments used in reciprocating movement. *Int. Endod. J.* 2010;43:1063–1068. doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01756.x.
29. De-Deus G., Moreira E.J., Lopes H.P., Elias C.N. Extended cyclic fatigue life of F2 ProTaper instruments used in reciprocating movement. *Int. Endod. J.* 2010;43:1063–1068. doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01756.x.
30. Pedullà E., Grande N.M., Plotino G., Gambarini G., Rapisarda E. Influence of continuous or reciprocating motion on cyclic fatigue resistance of 4 different nickel-titanium rotary instruments. *J. Endod.* 2013;39:258–261. doi: 10.1016/j.joen.2012.10.025.
31. Pérez-Higueras J.J., Arias A., de la Macorra J.C. Cyclic fatigue resistance of K3, K3XF, and twisted file nickel-titanium files under continuous rotation or reciprocating motion. *J. Endod.* 2013;39:1585–1588. doi: 10.1016/j.joen.2013.07.020.
32. Kiefner P., Ban M., De-Deus G. Is the reciprocating movement per se able to improve the cyclic fatigue resistance of instruments? *Int. Endod. J.* 2014;47:430–436. doi: 10.1111/iej.12166.
33. Vadhana et.al Cyclic Fatigue Resistance of RaCe and Mtwo Rotary Files in Continuous Rotation and Reciprocating Motion, *Journal of Endodontics* Volume 40, Issue 7, July 2014, Pages 995-999
34. Pruett J.P., Clement D.J., Carnes D.L. Cyclic fatigue testing of nickel-titanium endodontic instruments. *J. Endod.* 1997;23:77–85. doi: 10.1016/S0099-2399(97)80250-6.
35. Zelada G., Varela P., Martin B., Bahillo J.G., Magán F., Ahn S. The effect of rotational speed and the curvature of root canal son the breakage of rotary endodontic instruments. *J. Endod.* 2002;28:540–542. doi: 10.1097/00004770-200207000-00014.
36. qbal M.K., Kohli M.R., Kim J.S. A retrospective clinical study of incidence of root canal instrument separation in an endodontics graduate program: A PennEndo database study. *J. Endod.* 2006;32:1048–1052. doi: 10.1016/j.joen.2006.03.001.
37. Gambarini G. Cyclic fatigue of nickel-titanium rotary instruments after clinical use with low and high torque endodontic motors. *J. Endod.* 2001;27:772–774. doi: 10.1097/00004770-200112000-00015.

38. Yared G.M., Kulkarni G.K. Failure of Profile NiTi instruments used by an inexperienced operator under Access limitations. *Int. Endod. J.* 2002;35:536–541. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00528.x.
39. Yared G.M., Bou Dagher F.E., Machtou P., Kulkarni G.K. Influence of rotational speed, torque and operator proficiency on failure of greater taper files. *Int. Endod. J.* 2002;35:712. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00443.x.
40. Martín B., Zelada G., Varela P., Bahillo J.G., Magán F., Ahn S., Rodríguez C. Factors influencing the fracture of nickel titanium rotary instruments. *Int. Endod. J.* 2003;36:262–266. doi: 10.1046/j.1365-2591.2003.00630.x



DOĞUM KONTROL HAPLARI VE MEME KANSERİ RİSKİ

Neşe Eray VURAN¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Tuşba/Van

“Aile planlaması” terimi, eşlerin isteklerine ve ekonomik durumlarına bağlı olarak istedikleri zamanda istedikleri sayıda çocuk sahibi olmalarını ve doğum aralıklarını istedikleri şekilde ayarlamalarını sağlamaya yönelik yapılan çalışmaları ifade eder. 1994’te Uluslararası Nüfus ve Kalkınma Konferansı’nda (Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu, 1994), kişinin çocuklarının sayısına, aralığına ve zamanlamasına özgürce karar verebilmesinin temel bir insan hakkı olduğu bildirilmiştir (Prata ve ark., 2017). Ayrımcılık, şiddet ve baskı olmaksızın çocukların sayısına ve zamanına karar verme, bunun için gerekli bilgi ve olanaklara sahip olma, cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmetlerine en yüksek standartta erişme herkesin hakkıdır.

Aile planlaması, ailedeki kişi sayısını sınırlamak anlamına gelmez. Aile planlaması hizmetlerinin amaçları; istenmeyen gebelikleri ve buna bağlı anne-bebek ölümlerini önlemek, her aileye istedikleri zaman yardım ve danışmanlık sağlamak, her bireyin istediği kadar çocuk sahibi olabilmelerini sağlamak, kadınlarda gebelikle ilgili sağlık risklerini önlemek ve düşük ve bebek ölümlerini azaltmaktır (Sensoy ve ark., 2018). Aile planlaması, kadınların fiziksel, psikolojik ve ekonomik olarak hazır olana kadar ve yine çocuk sahibi olmayı arzulayana kadar bekâr kalma haklarını korur. Ergen erkek ve kızların, tekrarlayan gebeliklerin gelecekteki ne kadar hızlı etkileyeceği konusunda bilgi edinme haklarını destekler. Aile planlaması, tüm insanların üreme tercihlerini gerçekleştirmelerine yardımcı olabilecek doğum kontrol yöntemleri hakkında doğru, tarafsız bilgi edinme haklarını destekler. Ancak pek çok ülkede kadınlar ve kız çocukları doğuştan gelen bu haklara sahip olmalarına rağmen, genellikle istediklerinden daha fazla veya planlanmadıkları zamanlarda çocuk doğurmaktadırlar (Starbird ve ark., 2016) .

Aile planlaması yöntemleri modern yöntemler ve geleneksel yöntemler olarak ikiye ayrılarak incelenebilir. Modern yöntemler; rahim içi araç ve sistemleri, deri altı implantları, oral kontraseptifleri, prezervatif kullanımını, spermidal ajanları vb. içerir (Tablo 1). Geleneksel yöntemler ise, standart günler yöntemi, takvim ritmi yöntemi, iki gün yöntemi, servikal mukus yöntemi, semptomal yöntem ve doğurganlık dönemini tahmin etmeye yardımcı olan cihazların kullanımı şeklinde katagorize edilen ve bireyin doğurganlık farkındalığına dayanan yöntemlerdir. Bunların dışında, geri çekme, laktasyonel amenore de geleneksel doğum kontrol yöntemlerindedir (Tablo 2) (Hubacher ve Trussell, 2015). Bu yöntemlerin tümünün kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Yöntemlerden birinin seçilmesinde ve uzun süre kullanılmasında yöntemden beklenen bazı özellikler bulunmaktadır. Yöntemin %100 güvenilir olması, yan etkisinin az olması, yöntemin kontrol altında olması, uzun süre etkili olması, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olması, kısa sürede do-

ğurganlığı geri getirmesi, istenildiği zaman bırakılabilmesi gibi özellikler yöntem seçiminde önemli kriterler olarak sayılabilir (Doğru ve ark., 2016).

DOĞUM KONTROL HAPLARI (ORAL KONTRASEPTİFLER)

Dünya çapında yaklaşık 140 milyon kadın doğum kontrol hap kullanmakta ve bu oran 15 ila 49 yaş arasındaki kadınların yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır (Mørch ve ark., 2017). Doğum kontrol hapları genellikle 21 veya 28 tableten oluşur. İlacın kullanımına başlandığında ara verilmeksizin kutu içeriği bitene kadar her gün aynı saatte kullanılmalıdır. Kutunun bitmesinin ardından bir hafta süreyle doğum kontrol hapı kullanımına ara verilmelidir.

Doğum kontrol hapları (DKH) temelde iki bileşen içerirler: Östrojen ve progestin. Mevcut oral kontraseptiflerin çoğunluğu etinil estradiol (EE) veya daha az yaygın olarak mestranol veya estradiol valerat içerir. Estradiol vücuttaki en güçlü östrojen olmasına rağmen, ağız yoluyla alındığında gücü ve aktivitesi büyük ölçüde azalır. EE, estradiol molekülünün 17. pozisyonunda, oral uygulamadan sonra estradiol aktivitesini artıran bir etinil grubu içerir. Mestranol, estradiolün 3-metil eteridir. Mestranol östrojen reseptörlerine bağlanmaz ve biyolojik aktivite için öncelikle EE'ye dönüştürülmesi gerekir. Hem mestranol hem de EE doğal olarak oluşan estradiolden farklıdır. Bu bileşiklerin metabolizması bireyler arasında değişiklik göstermektedir; bu durum, oral kontraseptifleri kullanan kadınların yaşadığı farklı yan etkileri açıklayabilir (Golobof ve Kiley, 2016).

Tablo 1. Modern doğum kontrol yöntemleri

Sterilizasyon (erkek ve dişi)	Kısırlaştırma kalıcı bir doğum kontrol yöntemidir. Kadınlara yönelik kısırlaştırma işlemlerine tubal sterilizasyon veya kadın sterilizasyonu denir. Erkekler için yapılan işleme vazektomi denir.
Rahim içi cihazlar ve sistemler	Rahim içi sistem, progesteron içeren esnek kolları olan ince, T şeklinde bir cihazdır. Rahim içi bu araç uterus boşluğuna yerleştirilir ve hamileliğe karşı koruma eyleminden sorumlu mekanizma olan progesteronu yavaş bir oranda salar. % 99'dan fazla bir kontraseptif etkinlik sergiler. RİA, bakırın gövdede veya kolların etrafına sarıldığı, bakır içeren plastik T şeklinde bir cihazdır. Spiral spermilerin hareket etmesini önleyen bakır iyonları salarak ve yumurtaya ulaşıp döllemelerini engelleyerek etki eder.
Deri altı implantlar	Bunlar cilt altına yerleştirilen ve düşük dozda, progesteron hormonu salgılayan yapılardır. Progesteronlu yöntemlere benzer şekilde yumurtlamanın baskılanması, rahim ağzı sıvısının koyulaşması ve sperm geçişinin önlenmesi ve rahim iç zarının gebeliğin yerleşimini engelleyecek şekilde değişimi gibi mekanizmalarla gebeliğe engel olur.
Oral kontraseptifler (Doğum kontrol hapları)	Oral kontraseptifler (OK'ler) yumurtalık hormonlarını taklit ederler. Yutulduktan sonra, hipotalamustan gonadotropin salınmasını engellerler, böylece yumurtlamayı uyaran hipofiz hormonlarının salınmasını engellemiş olurlar. OK'ler aynı zamanda rahmin iç yüzeyini de etkiler ve servikal mukusun kalınlaşmasına neden olarak mukusu sperm geçirmez hale getirirler. Tutarlı ve doğru bir şekilde kullanılırsa, OK'ler etkili bir doğum kontrol yöntemidir.
Prezervatifler (erkek ve kadın)	Prezervatif bir "bariyer" doğum kontrol yöntemidir. Çok ince lateks (kauçuk), poliüretan veya poliizoprenen yapılrlar ve spermin yumurta ile buluşmasını engelleyerek hamileliği önlerler. Doğru ve tutarlı bir şekilde kullanıldığında, prezervatifler etkili bir doğum kontrol şeklidir. İki tür prezervatif vardır: Dış (erkek) prezervatifleri cinsel ilişkisirasında penisin üzerine takılır. Dâhili (kadın) prezervatifler cinsel ilişki sırasında vajinada kullanılır.
Kontraseptif enjeksiyon	Kontraseptif enjeksiyon, hamileliği önlemek için progesteron hormonunu kan dolaşımına gönderir. Enjeksiyonun etkisi 8, 12 veya 13 hafta kadar sürebilir (çeşidine bağlı olarak). Her gün doğum kontrol hapı almayı unutabilecek ve östrojen içeren kontrasepsiyon kullanamayan kadınlar için yararlı olabilir.

Tablo 1 (Devamı). Modern doğum kontrol yöntemleri

Acil doğum kontrol hapları	Ertesi gün hapı olarak da bilinir. Acil kontrasepsiyon, korunmasız cinsel ilişkiden sonra veya kullanılan kontrasepsiyon başarısız olursa, örneğin prezervatif yırtıldıysa veya bir hap unutulursa, hamileliği önleyebilir. Ertesi gün hapı, birincil doğum kontrol yöntemi olarak değil, yalnızca yedek doğum kontrolü içindir. Ertesi gün hapları, yerleşmiş bir gebeliği sona erdirmez.
Yamalar	Doğum kontrol bandı, hamileliği önlemek için cilt yoluyla vücuda günlük dozda hormon salan küçük, yapışkan bir yamadır. Her yamanın etkisi 1 hafta sürer. Yama 3 hafta boyunca her hafta değiştirilir, ardından yamaya bir hafta ara verilir. Kombine hapla aynı hormonları (östrojen ve progesteron) içerir ve her ay bir yumurtanın salınmasını (yumurtlamayı) önleyerek çalışır.
Sperm öldürücü maddeler (jeller, köpükler, kremler, fitiller vb.)	Spermisitler cinsel ilişkiden önce vajinaya yerleştirildiğinde, spermin yumurtaya ulaşmasını ve gebelik oluşmasını engeller. Spermisitler birçok farklı biçimde bulunur: Jeller, kremler, köpükler, filmler veya fitiller. Spermisitler, spermilere zarar veren kimyasal nonoksinol-9 (N-9) içerir. Sperm gerçekten öldürmese de yumurtaya ulaşmasını engeller. Spermisitlerin etkili olabilmesi için cinsel ilişkiden 30 dakika öncesine kadar vajinaya yerleştirilmesi gerekir. Tek başına kullanıldığında, spermisitler güvenilir bir doğum kontrol yöntemi değildir. Hamile kalmaktan kaçınmaya çalışırken spermisitleri ekstra bir koruma katmanı olarak düşünmek en iyisidir.
Diyafraamlar ve servikal kapaklar	Servikal kapak ve diyaframın her ikisi hamileliği önlemeye yardımcı olmak için spermisit ile birlikte kullanılır. Diyafram sığ bir lateks kaptır ve gebeliğe karşı % 84-94 etkilidir. 24 saate kadar kullanılabilir Servikal kapak, denizci şapkası şeklinde silikon bir kaptır. Vajinal doğum yapmış kadınlarda yaklaşık yüzde 71, hiç hamile kalmamış veya vajinal doğum yapmamış kadınlarda yüzde 86 etkilidir. 48 saate kadar kullanılabilir. Diyafram ve servikal kapak farklı şekilde takılır. Diyafram rahim ağzını ve etrafındaki alanı kaplar. Kapak, serviksin kendisine daha sıkı oturur.

Vajinal halkalar	Vajinal halka gebeliği önlemek için kullanılan hormonal bir doğum kontrol yöntemidir. Vajinal halka, vajinanının içine takılan küçük, esnek bir halkadır. Halka, vajinal sistem yoluyla vücuda östrojen ve progesteron salar. Bu iki hormon, yumurtalıklardan yumurta salınımını durdurarak, servikal mukusu değiştirerek hamileliği önlemek için birlikte çalışır. Halka, üç hafta boyunca takılır, ardından kanamanın oluşmasını sağlamak için bir hafta boyunca çıkarılır. Doğru kullanıldığında, oldukça etkili bir doğum kontrol yöntemidir.
Sünger	Doğum kontrol süngeri, spermisitle kaplı küçük, yuvarlak, yumuşak bir plastik (poliüretan) köpük parçasıdır. Cinsel ilişkiden önce vajinaya yerleştirilir. Köpük serviksi kaplar ve spermın rahme ulaşmasını önlemeye yardımcı olur. Köpük spermı hapseder ve emer. Spermı öldürmek için sürekli olarak sperm öldürücü salgılar.

Progesterin bileşeni formülasyon, biyoyararlanım, doz ve doza bağlı yanıt açısından farklılık gösterir. Her ne kadar DKH'nın içerdiği tüm progesterinler progesterasyonel aktivite gösterse de, androjenik, östrojenik ve antiöstrojenik aktiviteler farklı progesterinler arasında farklılık gösterir. Genellikle farklı hap gruplarının zaman içinde ilerleyici gelişimini yansıtan dört "nesil" DKH ürünüden söz edilir (Palacios ve ark., 2010) Bu mevcut sınıflandırma, kullanılan progesterine dayanmaktadır: Birinci nesil DKH, noretisteron ve noretindron asetat içeren haplardan oluşur; ikinci nesil DKH levonorgestrel içeren haplardan oluşur; üçüncü nesil haplar arasında desogestrel, gestoden ve norgestimat içeren haplar yer alır; ve dördüncü nesil DKH arasında drospirenon veya başka herhangi bir yeni progesterin içeren haplar bulunur.

DKH'nın birincil etki mekanizması, Luteinleştirici Hormon (LH) artışının baskılanmasıyla yumurtlamanın önlenmesidir. Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH, ön hipofiz bezi tarafından üretilen, yumurtalıktan hormon salgılanmasından ve foliküler olgunlaşma ve salınmadan sorumlu olan hipofiz gonadotropinleridir. Progesterinler, gonadotropin salgılayan hormonu bloke ederek ve LH artışını baskılayarak, dominant folikülün salınmasını önleyip yumurtlamayı doğrudan engeller. DKH'nın ek etkileri arasında, servikal mukusun kalınlaşması ve sperm için geçilmez hale getirilmesi, fallop tüplerinin hareketliliğinin bozulması ve endometrial histolojinin modifikasyonu yer alır (Golobof ve Kiley, 2016). Yumurtlamayı baskıladıkları için progesterinler DKH'nda ana aktif madde olarak görev yapar. Östrojen bileşeni, baskın folikülün toplanması için gerekli olan FSH artışını baskılayarak progesterinin etkisini güçlendirir. Östrojen ayrıca endometriyal astarı stabilize ederek ani kanamayı azaltır ve uygun adet döngüsü kontrolüne izin verir (Nelson, 2011).

Tablo 2. Geleneksel doğum kontrol yöntemleri

Standart günler yöntemi	Adet döngüsü düzenli ve 26-32 gün arasında olan kadınlar için uygun bir yöntemdir. Bu yöntemde adet 8-19. günleri arasında korunmasız cinsel ilişkiden kaçınma yoluyla gebelik kontrolü sağlanır.
Takvim ritmi yöntemi	Takvim ritmi yöntemi geleneksel doğum kontrol yöntemleri arasında en çok tercih edilenlerdendir. Kadınlar yumurtalama döneminde cinsel ilişkiye girmeyerek doğum kontrolü sağlamaya çalışır. Bu yöntemin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için adet döngüsünün iyi takip edilmesi gerekir.
İki gün yöntemi	Doğurgan günleri belirlemek için rahim ağzı salgılarının varlığının veya yokluğunun incelenmesine dayanır. Bu yöntemi kullanmak için her gün servikal salgıların olup olmadığını not etmek gerekir. Kadınlar eğer o gün veya bir önceki gün salgılarda farklılık varsa kendilerini doğurgan dönemde yani yumurtlama döneminde sayar ve cinsel ilişkiden sakınırlar.
Servikal mukus yöntemi	Bu yöntemde ay boyunca servikal mukusta, yani rahim ağzında yer alan akıntıda görülen değişiklikleri takip edilir. Adet döngüsünü kontrol eden hormonlar, yumurtlamadan önce ve yumurtlama sırasında bireyin mukus türünü ve miktarını da değiştirdiği için bu yöntemle yumurtlama zamanı tahmin edilir.
Semptotermal yöntem	Semptotermal yöntemde 2 veya 3 yöntemin birleştirilmesi, hamileliği önlemek için bireysel farkındalığı kullanmanın en iyi yoludur. Semptotermal yöntem genellikle hem sıcaklık yönteminin hem de servikal mukus yönteminin kullanılması anlamına gelir. Bazı bireyler kontrol için bunların üstüne takvim yöntemini kullanırlar.
Geri çekme	Doğum kontrolünde geri çekme yöntemi, hamileliği önlemek için meni çıkışı gerçekleşmeden önce penetrasyonun sonlandırılması ve erkeğin vajina dışına boşalmasıdır. "Dışarı çekme" olarak da adlandırılan geri çekme yönteminin amacı, spermin vajinaya girmesini engellemektir.
Laktasyonel amenore	Laktasyon amenore yöntemi (LAM), hamileliği geçici olarak önlemeye yardımcı olmak için kullanılan emzirme yoludur. Laktasyon vücudun anne sütü ürettiği, amenore ise adet görmeme anlamına gelir. Bebeğe ek gıda verilmiyorsa, gece ve gündüz sık ve düzenli aralıklarla emzirme gerçekleşiyorsa, kadın adet görmeye başlamadıysa, doğum sonrası ilk 6 ay içinde ise emzirme yöntemi güvenli olabilir. Adetler başlarsa veya emzirme sıklığı azalırsa ek korunma yöntemi kullanılması önerilmektedir.

Kombine DKH yıllar içinde gelişmiştir. Bilimsel ilerlemeler, steroid hormonlarının biyokimyasal özellikleri ve fizyolojik etkileri hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edilmesini sağlamış ve bu da hormon formülasyonlarında ve dozajlarında değişikliklere yol açmıştır (Golobof ve Kiley, 2016). Geçtiğimiz 60 yılda DKH ürünlerinde birçok önemli değişiklik ortaya çıkmıştır. Bu gelişmeler arasında daha düşük östrojen dozları, yeni progestin türleri, çok fazlı formülasyonlar ve modifiye hormonsuz aralıklar yer almaktadır. Yeni ürünler daha iyi adet döngüsü kontrolü, çekilme kanaması ataklarının sayısında azalma, daha iyi uyum, kontraseptif olmayan faydalar ve potansiyel olarak daha az yan etkiyi hedefleme eğilimindedir (Golobof ve Kiley, 2016). Oral kontraseptif kullanımıyla ilişkili kontraseptif olmayan sağlık yararları; dış gebeliğe karşı koruma, yumurtalık ve endometriyum kanseri riskini azaltma, pelvik inflamatuvar hastalıklara karşı korunma, adet rahatsızlıklarından kurtulma, yumurtalık kistlerine karşı koruma, akne azaltılması, kemik mineral yoğunluğunda iyileşme, kolorektal kanser riskinde azalma ve romatoid artrit riskinin azaltılması olarak sıralanabilir (Burkman, 2001). Östrojen bileşeni, progestojen bileşeninin kontraseptif etkisini güçlendirdiğinden, kombinasyon oral kontraseptifin etkinliğini sürdürmek için yalnızca minimum dozda östrojene ihtiyaç vardır. Oral kontraseptiflerdeki progestojen ve östrojen dozları, üründen ürüne değişmekte olup, yaygın olarak kullanılan bir ilaçta 3 mg progestin, 30 mcg östrojen bulunmaktadır. Buna karşılık, 1960 yılında piyasaya sürülen ilk oral kontraseptifler, 150 mcg östrojen ve 9,85 mg progestin içeren yüksek dozlardı (Sherif, 1999).

Östrojen ve progestin steroidleri içeren oral kontraseptifler, üreme çağındaki kadınların büyük bir bölümüne güvenli, güvenilir, etkili ve geri dönüşümlü kontrasepsiyon sağlama çabalarında merkezi bir rol oynamaktadır. Oral kontraseptif kullanımında, yöntemin başarısızlık oranı %0.1- %0,2, kullanıcı başarısızlık oranı %3 ila %6 arasında değişmektedir. Oranlardaki bu eşitsizliğin bir nedeni, maksimum etkinliğe ulaşmak için 1. günden itibaren 21 günlük hap kullanımına duyulan ihtiyaçtır (Shulman, 2000).

Halk arasında DKH'nın çok sayıda sağlık riskiyle ilişkili olduğuna dair bir inanış mevcuttur. Kardiyovasküler riskler ve kanser riskleri, oral kontraseptif kullanmayı düşünen kadınlar tarafından yaygın endişe olarak rapor edilmektedir. Halihazırda kullanılan DKH2'nin (örn., ≤ 35 μg etinil estradiol [EE] içeren haplar) güvenliğine ilişkin süregelen endişe, kısmen daha eski ve daha yüksek dozda oral kontraseptifleri değerlendiren çok sayıda çalışmanın sonuçlarıyla açıklanabilir (Shulman, 2000).

On yıllardır DKH kullanımı ile meme kanseri arasındaki olası ilişki konusunda endişeler vardır. Mevcut çalışmada, DKH kullanıcılarına güncel bilgileri sağlamak amacıyla, modern DKH formülasyonlarını kullanan

kadınlarda meme kanser riski hakkında yapılan bilimsel çalışmalar derlenmiştir.

MEME KANSERİ

Meme kanseri, meme dokusunda yer alan hücre ve hücre gruplarının kontrolsüz biçimde çoğalması ve bu çoğalma sonrasında kanserli hücre yapılarının ortaya çıkmasıdır. Meme kanseri, meme hücrelerinin veya dokusunun kanserli hücreye dönüşmesine göre birçok şekilde sınıflandırılır. Meme kanseri lobüllerden, kanallardan ve bağ dokusundan kaynaklanabilir. Meme kanserinde, meme kanalları veya lobülleri esas olarak etkilenir. Meme kanserinin metastazı kan damarları ve lenf düğümleri yoluyla gerçekleşebilir (Singh ve Sain, 2023). En sık görülen meme kanseri türü invazif duktal ve lobüler karsinomdur.

- İnvaziv duktal karsinom: Karsinom kanallarda başlar ve daha sonra hızla büyüyerek meme dokusunun diğer bölgelerine yayılır.
- İnvaziv lobüler karsinom: Meme lobüllerinden başlayıp metastaz yoluyla diğer organlara doğru ilerleyerek yayılır (Singh ve Sain, 2023).



Şekil 1. Meme kanseri belirtileri

Meme kanseri kompozit bir hastalıktır ve tek bir nedeni yoktur. Meme kanserinin kökeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak meme kanseri ge-

lişme olasılığını etkilediği bilinen birçok faktör vardır. Bu faktörler; yaş, ailede meme kanseri öyküsünün oluşu, erken menarş, gecikmiş ilk gebelik, kısa süreli emzirme veya hiç emzirmeme, geç menopoz ve uzun süreli hormon tedavisi, alkol tüketimi, hareketsiz yaşam tarzı, X ışınları gibi iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ve genetik yatkınlıktır (Singh ve Sain, 2023).

Meme kanseri, kadınlarda kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir ve kadınlarda görülen tüm kanser teşhislerinin %23'ünü ve kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturur (Jemal ve Bray, 2011). Meme kanseri görülme sıklığı dünya çapında artmaktadır, bu nedenle gelecekteki birincil önleme stratejilerini daha iyi yönlendirmek için değiştirilebilir risk faktörlerinin rolünü değerlendirmek büyük önem taşımaktadır.

DOĞUM KONTROL HAPLARI VE MEME KANSERİ İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Doğum kontrol hapları (DKH) ile meme kanseri riski arasındaki ilişki, epidemiyolojik çalışmalardan çelişkili verilerin ortaya çıkması nedeniyle tartışılan bir konudur. Meme kanserinin artan karmaşıklığı, riskin herhangi bir spesifik histolojik formda birikip birikmediği veya halihazırda meme kanseri oluşturma riski yüksek kadınların doğum kontrol haplarına karşı seçici bir yanıt modeli deneyimleyip deneyimlemediği konusunda şüpheleri arttırmaktadır.

DKH kullanan kadınlar arasında meme kanseri riski üzerine yapılan çalışmalar, riskte hiç artış olmamasından riskte %20 ila %30 artışa kadar tutarsız bulgular göstermektedir (Van Hoften ve ark., 2000; Marchbanks ve ark., 2002) Çoğu çalışma kadınları mevcut, yakın zamanda veya geçmişte oral kontraseptif kullanıp kullanmadıklarına veya daha önce oral kontraseptif kullanıp kullanmadıklarına göre değerlendirmiştir. Çeşitli progestinler içeren spesifik kombine oral kontraseptifleri, özellikle desogestrel, gestoden veya drospirenon içeren daha yeni ürünleri inceleyen çok az çalışma vardır ve hiçbiri spesifik kombinasyonlar için sağlam risk tahminleri sağlayacak kadar büyük değildir. Yalnızca progestin içeren doğum kontrolü haplarının kullanımıyla meme kanseri riskinin artışı hakkında çok az şey bilinmektedir. Ayrıca, kolektif kanıtların çoğu menopoz sonrası kadınlarla yapılan çalışmalar ile ilgilidir (Van Hoften ve ark.,2000; Marchbanks ve ark., 2002; Mørch ve ark., 2017).

Danimarka'da 15 ila 49 yaşları arasındaki, kanser veya venöz tromboemboli geçirmemiş ve kısırlık tedavisi görmemiş tüm kadınları kapsayan ülke çapındaki bir çalışmada DKH kullanımı ile invaziv meme kanseri riski arasındaki ilişkileri değerlendirilmiştir. Ortalama 10,9 yıl boyunca (toplam 19,6 milyon kişi-yıl) takip edilen 1,8 milyon kadın arasında 11.517

meme kanseri vakası meydana gelmiştir. Hiç DKH kullanmamış kadınlarla karşılaştırıldığında, mevcut ve yakın zamanda DKH kullananlar arasında göreceli meme kanseri riski 1,20 olarak belirlenmiştir. Bu risk, 1 yıldan az kullanımda 1,09'a, 10 yıldan fazla kullanımda 1,38'e yükselmiştir. 5 yıl veya daha uzun süre DKH kullanımından sonra meme kanseri riski, oral kontraseptif kullanmayan kadınlara göre hala daha yüksek olmuştur. Herhangi bir DKH mevcut ve yeni kullanıcıları arasında teşhis edilen meme kanserindeki genel mutlak artış, 100.000 kişi-yılı başına 13 veya 1 yıl boyunca DKH kullanan her 7690 kadın için yaklaşık 1 ekstra meme kanseri vakası olmuştur. Sonuç olarak meme kanseri riskinin, halihazırda veya yakın zamanda çağdaş oral kontraseptif kullanmış olan kadınlarda, hiç oral kontraseptif kullanmamış kadınlara göre daha yüksek olduğu, bu riskin ilacın kullanım süresi uzadıkça arttığı; ancak riskteki mutlak artışların küçük olduğu bildirilmiştir (Mørch ve ark., 2017).

Oral kontraseptif kullananlar arasında meme kanseri riskini değerlendiren çok sayıda çalışmaya rağmen, bu ilaçların meme kanseri gelişimi üzerindeki etkisi hala sonuçsuzdur. Bu nedenle, bu ilişkiyi niceliksel olarak tahmin etmek için meta-analizle sistematik bir literatür taraması yapılmıştır. 1960-2010 yılları arasında yürütülen 79 vaka kontrol çalışmasının yeniden analizi ve genel tahmini gerçekleştirilmiştir. Toplam 72.030 histolojik olarak doğrulanmış meme kanseri vakası ve 123.650 nüfus/hastane kontrolü analiz edilmiştir. 25 yaşından önce DKH kullananlarda kanser riskinde azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, DKH'nın 5 yıldan daha uzun süre kullanımında olduğu gibi, ilk tam süreli hamilelikten önce DKH kullanımı meme kanseri riskinde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Oral kontraseptiflerin kullanıcılar arasında meme kanseri riskini arttırdığı görülmüştür. Bununla birlikte, ilk tam süreli hamilelikten önce DKH kullanımı veya 5 yıldan daha uzun süre kullanılması meme kanseri gelişimini değiştirebilir sonucuna varılmıştır (Kanadys ve ark., 2021).

Yakın zamanda yapılan bir araştırma çalışması, 12 yıldan daha uzun süre oral kontraseptif hap alan kadınların, oral kontraseptif almayan kadınlara göre biraz daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğunu göstermiştir. DKH kullanımı kesildiğinde meme kanseri riskinin yaklaşık 10 yıl içinde normale döndüğü ve daha önce hiç DKH kullanmayan kadınlardaki meme kanseri risk düzeyine geldiği belirtilmiştir (Singh ve Sain, 2023).

Ehsanpour ve ark.'nın gerçekleştirdiği vaka kontrol çalışmasında, 2011 yılında İsfahan'daki Seyed al Shohada Tıp Merkezi ve özel kliniklere başvuran 175 meme kanserli kadın ve 350 sağlıklı kadın arasında meme kanseri öyküsü incelenmiştir. Bulgular, doğum kontrol hapı tüketimi öyküsü ile meme kanseri görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir ($p < 0,001$). DKH kullanan kadınlarda meme kanserine yakalanma riskinin, hap kullanmayanlara göre 2,27 kat arttığı gösterilmiştir.

Ayrıca 36-72 ay süreyle hap kullanımının meme kanseri riskini 2,18 kat artırdığı, ilk kullanım yaşının 20 yaş altı olmasının riski 3,28 kat artırdığı, son kullanımdan bu yana geçen sürenin ise riski 2,18 kat arttığı gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında kullanım süresi, ilk ve son kullanım yaşı, ilk ve son kullanımdan bu yana geçen süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuçlar, DKH tüketim geçmişinin, tüketim şekli ne olursa olsun meme kanseri görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Ehsanpour ve ark., 2013). Ancak bu çalışma sadece 175 hasta ile yapılan bir anket çalışmasıdır. Örneklem grubunun yetersizliği çalışmanın zayıf yönünü oluşturmaktadır.

Şu anda dünya çapında yüz milyonlarca kadının oral kontraseptif kullandığı tahmin edilmektedir. DKH'nın yumurtalık ve endometriyal kanser riski üzerindeki yararlı etkisi açıktır. Ancak DKH'nın meme kanseri riski ile ilişkili etkileri halen belirlenmeye çalışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, meme kanseri riskinin DKH kullanım süresi uzadıkça arttığını ancak mutlak artış çok küçük olduğunu bildirmiştir (Nagykálnai ve Landherr, 2018).

Meme hücreleri, doğum öncesi dönemden ergenlik dönemine kadar ve meme henüz hücre farklılaşmasını tamamlamadığı için ilk tam gebelik dönemine kadar hormonların kanserojen etkilerine karşı daha duyarlıdır (Klijn ve ark., 2000). Bununla birlikte, epidemiyolojik gözlemsel çalışmalara dayanan birçok yazar, DKH kullanımına bağlı meme kanseri riskinin çok az artmasının, özellikle genç kadınlar için endişe kaynağı olmadığını ileri sürmektedir. Gerçekten de, ergenlik çağında DKH kullanmaya başlayan kadınlarda risk daha fazla olmasına rağmen (Hunter ve ark., 2010), bu yaştaki meme kanseri başlangıç riskinin düşük olması nedeniyle bunun tahmini kümülatif meme kanseri insidansı üzerinde çok az etkisi vardır (Bonfiglio ve Pietro, 2021). Buna göre aşırı risk, muhtemelen DKH kullanımına başlama yaşı veya maruz kalma süresi yerine, DKH'na son maruz kalma yaşı tarafından belirlenmektedir (Ji ve ark., 2019).

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda oral kontrasepsiyon ile meme kanseri arasında bir ilişki bulunamadığı söylenebilir; ancak araştırmacılar, hamilelikten önce oral kontraseptif kullanan ve bunları daha uzun süre kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olabileceği sonucuna varmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, oral kontraseptiflerin eski formülasyonlarının (yüksek dozda hormon içeren ilaçlar) meme kanseri riskini artırdığı, ancak yeni ve kesin formülasyonların riski artırmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, DKH'nın üç fazlı formülasyonlarının kullanımının meme kanseri riskini artırabileceği öngörülmüştür. Son on yılda yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca tam süreli hamilelikten önce DKH kullanan kadınlarda meme kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Singh ve Sain, 2023).

Karlsson ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmada, sunulan kanıtların toplamı göz önüne alındığında, DKH'nın kadınlarda yumurtalık ve endometriyal kanser riskini önemli ölçüde azaltabildiğini, ancak yaşam boyu meme kanseri riski üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğunu savunmuşlardır (Karlsson ve ark., 2021).

Oral kontraseptifler, dünya çapında istenmeyen hamileliğin önlenmesinin yanı sıra dismenore veya menoraji gibi durumların tedavisinde de oldukça etkilidir. DKH yumurtalık, endometriyal ve kolorektal kanserler de dâhil olmak üzere diğer kanser risklerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle DKH'nın yararları, potansiyel küçük meme kanseri riskiyle dengelenmelidir. Dr. Hunter meme kanseri ile DKH kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda elde edilen bulguların, DKH kullanma olasılığı en yüksek olan genç kadınlar arasındaki düşük meme kanseri oranları bağlamında da değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Doğum kontrol hapı kullanımı ile meme kanseri riskindeki mutlak artışın genel olarak 100.000 kadında 13, ancak 35 yaşın altındaki 100.000 kadında yalnızca 2 olduğunu bildirmiştir. Yaptıkları analizde meydana gelen vakaların çoğunun, 40'lı yaşlarında DKH kullanan kadınlar arasında meydana geldiğini bildirmiştir (Purohit ve Soni, 2023).

Niemeyer Hultstrand ve ark., (2022) herhangi bir DKH kombinasyonunu halihazırda kullananlar arasında, hiç DKH kullanmayanlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riski gözlemlememiştir, ancak yalnızca progesteron içeren tekniklerin mevcut kullanıcıları arasında meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Tüm DKH ile meme kanseri riskinin, kullanımın ilk beş yılında en yüksek olduğu bulunmuştur. Yalnızca progesteron içeren yöntemlerin mevcut kullanımının, meme kanseri gelişme riskinde küçük bir artışla ilişkili olabileceği; ancak kombine DKH kullanıcıları arasında yalnızca kullanımın ilk beş yılında riskte bir artış tespit edilebildiği bildirilmiştir. Bu kısmen, sigara içmek veya obezite gibi meme kanseri için risk faktörleri olan kadınlara yalnızca progesteron içeren yöntemlerin seçici olarak reçete edilmesiyle açıklanabilir. Niemeyer Hultstrand ve ark., (2022) DHK kullanımı ile meme kanserinin mutlak risk artışının çok küçük olduğunu, doğum kontrol danışmanlığında DKH ile ilişkili sağlık yararlarının çoğunun da dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Kadınların DKH kullanmayı bırakmasından on yıl sonra meme kanseri riskinin hiç DKH kullanmayan kadınlarla aynı olduğu bildirilmiştir (Niemeyer Hultstrand, 2022.)

Eksik ya da yanlış aile planlaması yöntemleri, yöntemlere yönelik yanlış tutum ve davranışlar ve bunun sonucunda meydana gelen plansız gebelikler, artan anne ve bebek ölüm oranları çoğu ülkeyi etkileyen, ele alınması gereken konulardır. En etkili aile planlaması yöntemlerinden biri de doğum kontrol hapı kullanımımızdır. Günümüzde birçok kadın doğum

kontrol haplarını doğum kontrol yöntemi olarak ya da farklı sebeplerle kullanmaktadır. Bu hapların meme kanseri ile ilişkili olduğu yönünde tartışmalar yaşanmaktadır. Literatür verilerinin çoğu eski yüksek doz içeren DKH'nı kullanan kadınlarla ilgilidir. Yapılan çalışmalarda bilim insanları, DHK'nın kullanıldığı yaş, kullanılma süresi, kombine olup olmamaları, ailede meme kanseri öyküsünün bulunup bulunmadığı, genetik mutasyonlar, yaş, erken adet olma ve geç menapoza girme, obezite, hareketsiz yaşam, iyonize ışınlarla maruz kalma durumlarının mevcut olup olmamasına göre etkilerinin farklı olacağı yönünde görüş bildirmişlerdir. DKH her ailenin ve her bireyin istediği zaman ve arzu ettiği kadar çocuk sahibi olabilmesini sağlayan, kadınlarda gebelikle ilgili sağlık risklerini önleyen ve bebek ölümlerini azaltan doğum kontrol yöntemlerindedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar DKH kullanımının ve meme kanseri riskini çok az düzeyde etkilediğini ortaya koymuştur. Ancak aynı araştırmacılar bu riskin çok düşük olduğunu ve gerçekleşmesinin başka çevresel ve kişisel faktörlerce belirlendiğini bildirmişlerdir. Bu derleme bu alanda yapılan bazı çalışmaların bir özeti niteliğindedir. İstenmeyen gebelikten korunmak için pek çok alternatif vardır ve seçilecek yöntem "kişiye özgü" olmalıdır. Kişi kendi genetik yapısına ve çevresel faktörlerine göre uygun yöntemi seçmelidir.

KAYNAKLAR

- Bonfiglio, R., & Di Pietro, M. L. (2021). The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: state of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 72, pp. 11-18).
- Burkman, R. T. (2001). Oral contraceptives: current status. *Clinical obstetrics and gynecology*, 44(1), 62-72.
- Dogru, H. Y., Oktay, G., İşgüder, Ç. K., Özsoy, A. Z., Çakmak, B., Delibaş, İ. B., & YILDIZ, N. Ç. (2016). Yaş gruplarına göre kadınların aile planlamasına bakışları ve seçtikleri yöntemlerin değerlendirilmesi: Tersiyer tek merkez deneyimi. *Dicle Tıp Dergisi*, 43(3), 413-418.
- Ehsanpour, S., Nejad, F. S. A., Rajabi, F. M., & Taleghani, F. (2013). Investigation on the association between breast cancer and consumption patterns of combined oral contraceptive pills in the women of Isfahan in 2011. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*.
- Golobof, A., & Kiley, J. (2016). The current status of oral contraceptives: progress and recent innovations. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 34, No. 03, pp. 145-151). Thieme Medical Publishers.
- Hubacher, D., & Trussell, J. (2015). A definition of modern contraceptive methods. *Contraception*, 92(5), 420-421.
- Hunter, D. J., Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W., ... & Willett, W. C. (2010). Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19(10), 2496-2502.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2011;61:69–90.
- Ji, L. W., Jing, C. X., Zhuang, S. L., Pan, W. C., & Hu, X. P. (2019). Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk: An updated meta-analysis. *Medicine*, 98(36).
- Kanadys, W., Barańska, A., Malm, M., Błaszczuk, A., Polz-Dacewicz, M., Janiszewska, M., & Jędrych, M. (2021). Use of oral contraceptives as a potential risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control studies up to 2010. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4638.
- Karlsson, T., Johansson, T., Höglund, J., Ek, W. E., & Johansson, Å. (2021). Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Research*, 81(4), 1153–1162.
- Klijn, J. G., Setyono-Han, B., & Foekens, J. A. (2000). Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids*, 65(10-11), 825-830.

- Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., ... & Weiss, L. K. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England journal of medicine*, 346(26), 2025-2032.
- Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L., Fielding, S., & Lidegaard, Ø. (2017). Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(23), 2228-2239.
- Nagykálnai, T., & Landherr, L. (2018). [Oral contraception and the risk of breast cancer. Review of the literature]. *Magyar Onkologia*, 62(4), 258–263.
- Nelson AL (2011). Combined oral contraception. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, eds. *Contraceptive Technology*. New York: Ardent Media;: 193-270
- Niemeyer Hultstrand, J., GemzellDanielsson, K., Kallner, H. K., Lindman, H., Wikman, P., & Sundström-Poromaa, I. (2022). Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15–34 years of age: A nationwide register-based study. *The Lancet Regional Health - Europe*, 21, 100470
- Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. (2010). Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 149 (1) 57-62
- Prata, N., Fraser, A., Huchko, M. J., Gipson, J. D., Withers, M., Lewis, S., ... & Upadhyay, U. D. (2017). Women's empowerment and family planning: a review of the literature. *Journal of biosocial science*, 49(6), 713-743.
- Purohit, R., & Soni, S. (2023). A Review On Oral Contraception And Breast Cancer. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*, 34-50.
- Sensoy, N., Korkut, Y., Akturan, S., Yilmaz, M., Tuz, C., & Tuncel, B. (2018). Factors affecting the attitudes of women toward family planning. *Fam Plann*, 13(33), 2. Formun Üstü
- Sherif, K. (1999). Benefits and risks of oral contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(6), S343-S348.
- Shulman, L. P. (2000). Oral contraceptives: risks. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 27(4), 695-704.
- Singh, R., & kumar Sain, M. N. (2023). Etiology Of Breast Cancer. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 1427-1434.
- Starbird, E., Norton, M., & Marcus, R. (2016). Investing in family planning: key to achieving the sustainable development goals. *Global health: science and practice*, 4(2), 191-210.
- Steroids, 65 (2000), pp. 825-830
- Van Hoften C, Burger H, Peeters PHM, Grobbee DE, Van Noord PAH, Leufkens HG. (2000). Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. *Int J Cancer* ;87:591-594



MEME KANSERİNDE PALYATİF BAKIM¹

Çağrı AKALIN

1 Doç.Dr.Çağrı Akalın, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği

0000-0003-3370-9879

Giriş

Metastatik meme kanseri, 2 ile 3 yıl arasında değişen bir ortalama genel sağkalım süresine sahip olmasına rağmen, bu süreç çok değişken bir aralığa, birkaç aydan on yıla kadar uzanan bir yayılıma sahiptir (Chia ve ark., 2007).

Dünya genelinde yılda yarım milyon kadın meme kanserinden kaynaklanan bir ölümlerle karşı karşıyadır (Lozano ve ark., 2012). Ne yazık ki, palyatif bakım konusunda büyük bir karşılanmamış ihtiyaç vardır. Bu bölümde metastatik meme kanserinde palyatif bakım anlatılacaktır.

1. Palyatif Bakım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre, palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklarla mücadele eden hastaların ve ailelerinin yaşadığı zorlukları hafifletme amacını taşıyan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, erken tanı, kusursuz değerlendirme ve ağrı ile diğer fiziksel, psikososyal ve manevi sorunların etkili bir şekilde tedavisi yoluyla önlenmesini ve hafifletilmesini amaçlamaktadır. Ayrıca, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmak da hedeflenmektedir.

Palyatif bakım, hastaların mümkün olan en aktif şekilde yaşamalarına ve ailelerinin hastalık süreci boyunca ve kendi yaş süreçlerinde başa çıkmalarına yardımcı olarak yaşam kalitesini geliştirecektir. Ayrıca, hastalığın seyrini olumlu bir şekilde etkileyebilir; örneğin, metastatik küçük hücreli dışı kanser hastalarında erken palyatif bakımın, standart bakıma kıyasla yaşam kalitesinde önemli iyileştirmelere ve daha uzun sağkalıma neden olduğu gösterilmiştir (Temel ve ark., 2010). Bu bağlamda, palyatif bakım, ileri aşama hastalığın tanısı konulduğu anda diğer yaşamı uzatıcı tedavilerle birlikte tanıtılmalıdır. Bu, yaşam kalitesini artırmayı ve semptom yükünü azaltmayı amaçlamaktadır (Bickel ve ark., 2016).

2. İleri Bakım Planlaması

Palyatif bakımın metastatik hastalık durumunda birçok amacı bulunmakta olup bunlar arasında sağkalım süresini uzatma, tedavi toksisitesini artırılmış sağkalım, yaşam kalitesi ve tedavi yan etkilerini dengeli bir şekilde ele alma yer almaktadır. Hastanın tercihleri ve beklentilerini paylaşmanın yanı sıra tedavinin gerçekçi hedeflerini ve farklı tedavi seçeneklerinin avantajlarını ve dezavantajlarını tartışmak amacıyla ileri düzeyde bakım planlaması gereklidir. Çoğu hastanın, hastalık kontrol süresi uzun olan tedavileri tercih ettiği gözlemlenmekle birlikte, aynı zamanda iyi bir yaşam kalitesi, daha iyi fiziksel ve duygusal işlevsellik beklemektedir (Hurvitz ve ark., 2013). Hastalığın terminal aşamasının ve yaşamın son dönemi

bakımının tartışılması, özellikle ileri aşamalı hastalık durumlarında tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu durumlarda bakım planlamasının ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

3. Yaşam Kalitesi

Palyatif bakımın temel amacı yaşam kalitesini artırmaktır ancak sağlıkla ilgili yaşam kalitesi karmaşık bir konudur. DSÖ, sağlığı “sadece hastalığın veya zayıflığın yokluğu değil, tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik hali” olarak tanımlamıştır. Genel anlamda yaşam kalitesi, bir kişinin zihinsel, sosyal ve fiziksel iyilik halinin günlük yaşamında nasıl ortaya çıktığını yansıtmaktadır. İleri evre meme kanseri olan hastalar yaşam kalitelerinde bozulma yaşamaktadır (Tubiana-Hulin, 1991; Aranda ve ark., 2005; Reed ve ark., 2012; Wyatt ve ark., 2013; Färkkilä ve ark., 2014; Kokkonen ve ark., 2017). Özellikle fiziksel, sosyal ve rol fonksiyonlarında ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmuş durumda yaşam kaliteleri kötüdür (Tubiana-Hulin, 1991; Reed ve ark., 2012; Wyatt ve ark., 2013; Färkkilä ve ark., 2014). Hastalığın terminal evresinde, yaşam kalitesinin tüm boyutları önemli ölçüde etkilenmektedir.

İleri evre meme kanserinde semptom yükü önemli bir sorundur; kadınların üçte birinden fazlası yüksek ağrı, yorgunluk, uykusuzluk ve duygusal sıkıntı gibi semptomlara sahiptir (Tubiana-Hulin, 1991; Reed ve ark., 2012; Färkkilä ve ark., 2014). İleri evre kanserli hastalarda semptomlar sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Ağrı, ileri evre meme kanseri olan hastalar tarafından en sık bildirilen semptomlardan biridir. Bu hastaların %70’inde kemik metastazlarına bağlı olarak ağrı görülen en yaygın nedendir (Elte ve ark., 1996). Kemik metastazları olan hastaların yaklaşık %65–75’i kemik ağrısı çeker ve hastaların yarısından fazlası hareket sırasında ağrı yaşar, bu da günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkiler (Coleman, 1997; Färkkilä ve ark., 2014). Metastatik kemik yıkımı ilerledikçe, patolojik kırıkların, spinal kord sıkışmalarının ve malign hiperkalseminin artan insidansı acıyı daha da artırır (Elte ve ark., 1996; Coleman, 1997; Mercadante, 1997; Caraceni ve ark., 2012). Ossöz olmayan metastazlardan kaynaklanan ağrı da yaygındır ve plevra veya akciğer metastazlarına bağlı göğüs ağrısı, peritoneal karsinomatoza bağlı karın ağrısı, karaciğer kapsülünün gerilmesinden kaynaklanan ağrı, bağırsak disfonksiyonu, beyin metastazlarına bağlı baş ağrısı veya bölgesel olarak ilerlemiş meme kanseri veya deri metastazlarına bağlı ağrı içerebilir.

Analjezikler, kanser ağrısının tedavisinin temel taşıdır. DSÖ’nün analjezik merdivenleri üç seviyeden oluşmaktadır. İlk adım, hafif kanserle ilişkili ağrı için non-opioidlerdir (NSAID’ler veya parasetamol), ancak çok kısa bir süre içinde opioidlerin ikinci merdiveninden (kodein veya tramadol gibi

zayıf opioidler) veya üçüncü merdiveninden (morfin gibi güçlü opioidler) non-opioidlerle birleştirilmesi gerekmektedir. Son zamanlarda, zayıf opioidlerin küçük dozlarına karşı zayıf opioidlerin bir avantajı olmadığı için güçlü opioidlerle başlamak önerilmektedir. Opioidler, oral uzun süreli salımlı opioid dozları ile başlatılmalıdır (örneğin, morfin günde iki kez 10–30 mg), yaşlı hastalarda ve hafif veya orta düzeyde ağrı şiddetinde ise daha düşük başlangıç dozları kullanılmalıdır. Bununla birlikte, doz, ağrı uygun şekilde kontrol edilene kadar her 1–3 günde bir toplam günlük dozun %20–30'u kadar artmalıdır. Kabızlık, opioidlerin yaygın bir yan etkisidir; bu nedenle, koruyucu olarak laksatif kullanımı önerilir. Nöropatik ağrı durumunda, opioidlerle birlikte antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar veya serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri) veya antikonvülsanlar (gabapentin, pregabalin) adjuvan tedavi olarak kullanılır (Chow ve ark., 2007).

Radyoterapi, kanser ağrısı için etkili bir tedavidir. Ağrıyı hafifletmenin başlangıcı, genellikle birkaç günden 4 haftaya kadar sürer, bu nedenle nadiren ağrıyı hızlı bir şekilde hafifletmek için analjezik kullanımını öner. Ağrılı kemik metastazları olan hastaların yaklaşık %70'i önemli ağrı hafiflemesi yaşar ve bir üçte birinde tam bir yanıt görülür, ağrı hafiflemesi süresi 3 ila 6 ay arasında değişmektedir (Wong ve Wiffen, 2007).

Bisfosfonatlar ve RANK-ligand inhibitörü denosumab, osteoliz ve kemik rezorpsiyonun güçlü inhibitörleridir. Hiperkalsemi, ağrı ve patolojik kırıklar ve palyatif radyoterapi veya cerrahiye olan ihtiyaç gibi olayların gelişme riskini azaltırlar. Bisfosfonatların ve denosumabının ağrıyı hafifletme etkisi nispeten düşüktür ve ağrıyı hafifletmek için haftalarca sürer (Fairchild ve ark., 2008; von Moos ve ark., 2013; Zhu ve ark., 2013).

Akciğer metastazları ve plevral efüzyon genellikle nefes darlığına neden olur. Bronşiyal tıkanıklık veya hemoptizi durumlarında palyatif radyoterapi etkili olabilir (Clive ve ark., 2016). Tek doz radyoterapi, semptomları çoklu doz radyoterapi kadar etkili bir şekilde hafifletir. Semptomatik plevral efüzyon, torasentez veya kateter drenajı ile hızlı bir rahatlama sağlar. Ayrıca, pleurodez, torakoskopi ve pleural boşluğa talk enjeksiyonu gibi yöntemler sıvı birikimini önlemede etkili görünmektedir (Jennings ve ark., 2002).

Opioidler, nefes darlığını hafifletmede etkilidir (Grocott ve ark., 2013; Barnes ve ark., 2016). Genellikle kurtarma ilacı olarak ağızdan alınan 2.5–5 mg morfin önerilmektedir. Günlük 2–3'ten fazla doz gerekiyorsa, özellikle sürekli nefes darlığı olan hastalarda düşük doz uzun etkili opioidlerin düzenli kullanımını düşünülmalıdır.

Cilt metastazlarına sahip lojorejyonel ileri evre meme kanseri, vücut imajını ve sosyal yaşamı önemli ölçüde etkileyebilecek ciddi ve rahatsız edici semptomlara neden olabilmektedir. Üst ekstremiteler ve göğüs duvarı

lenfoödem, cilt ülserasyonu, kanama, kaşıntı, eksuda oluşumu, enfeksiyon, koku ve ağrı son derece rahatsız edici olabilir. Sınırlı hastalık durumunda cerrahi, radyoterapi veya elektrokemoterapi, özellikle stabil sistemik hastalık durumunda etkili olabilir, ancak ilerleyen geniş hastalık durumunda nadiren mümkündür (ten Bokkel Huinink, 1999). Dikkatli yara bakımı ile palyatif bakım sıklıkla gerekli olmaktadır (Cherny ve ark., 2015). Kanama durumunda sistemik veya lokal traneksamik asit veya adrenalinli bir pansuman kullanılabilir. Tek doz radyoterapi ayrıca kanamayı kontrol etmek için kullanılır. Modifiye destekleyici bandajlama, felç olmuş şişmiş bir kolu destekleme ve konumlandırma, pasif hareketler ve nazik masaj, lenfoödemi rahatlatmada yardımcı olabilir (Arvold ve ark., 2012).

Metastatik meme kanseri olan kadınların üçte biri, hastalıkları sürecinde beyin metastazları yaşamaktadır (Ripamonti ve ark., 2008). Beyin metastazlarının prognozu, hastalığın histopatolojisine, ekstrakraniyal hastalığın yaygınlığına ve beyinde tek veya çoklu metastaz olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın palyatif aşamasında, genellikle prognozlar kötüdür. İki aydan fazla yaşam beklentisi olan hastalar için palyatif radyoterapi önerilmektedir. Yaşamın son aşamasında, beyin metastazları tarafından neden olan semptomlar, kortikosteroidlerle hafifletilir ve nöbetler antiepileptikler ve benzodiazepinlerle kontrol altına alınır.

Belirgin karaciğer yetmezliği semptomları olmadan karaciğer metastazları genellikle bulgu vermemektedir. Ağrı, karaciğerin genişlemesine bağlı olarak karaciğer kapsülünün gerilmesinden kaynaklanabilir. Bu durum, kortikosteroidlerle hafifletilebilir. Özellikle lobüler karsinom, periton'a yayılıp, visserayı (mide, bağırsak, mesane) istila edebilmekte, dolayısıyla bağırsak disfonksiyonuna ve asit oluşumuna neden olabilmektedir. Ayrıca, asit, karaciğer metastazları ve karaciğer yetmezliği ile ilişkili olabilir. Karın parasentezi (günde 3-6 litre) hızlı bir şekilde semptomları rahatlatır. Yüksek hacimli ve hızlı asit oluşumu olan hastalar için tünelli bir kateter kullanılması önerilmektedir. Ancak, tekrarlı parasentezden sonra yorgunluk, hiponatremi ve progresif plazma albumin düşüşü bildirilmiştir. Malign asit tedavisinde diüretiklerin rolü tartışmalıdır ve rutin olarak kullanılmaz. Periton karsinomatozuna bağlı bağırsak tıkanıklığı ve ileus ciddi ve çok rahatsız edici bir semptomdur. Cerrahi operasyon mümkün değilse, prognoz sadece birkaç aydır. Obstrüksiyon nadiren tam olduğundan, semptomlar antisekretuar ajanlar (oktreotid gibi somatostatin analogları, glikopirrolat ve butilbromid gibi antikolinergik ajanlar), opioidler ve antiemetiklerle subkütan infüzyonlar aracılığıyla bağırsak sekresyonunu, ağrıyı ve mide bulantısını azaltabilir (Goodwin ve ark., 2001). Kusma azaldıktan sonra nazogastrik tüp çıkarılabilir ve hasta küçük porsiyonlarla oral olarak bazı yiyecekleri ve sıvıları alabilir, bu da ölüm sürecindeki hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır ve evde bakımı mümkün kılar. Ciddi kusma durumunda, kusmayı hafifletmek için perkütan gastrostomi gerekebilmektedir.

4. Psikososyal Destek

Meme kanseri hastalarının hastalık sürecinde psikososyal destek ihtiyacı artmaktadır. Sınırlı yaşam beklentisine sahip metastatik hastalık tanısı, hastalar ve aileleri için şok, kriz ve anksiyete anlarına işaret eder. Hastalıkları hakkında tekrarlanan, dürüst, ancak duyarlı tartışma ve bilgi sağlama ihtiyacı devam etmektedir. Duygusal sıkıntılar sistematik olarak değerlendirilmelidir. Rahatsızlık termometresi gibi görsel analog araçlar, hastaları taramak ve psikososyal danışmanlık ve destek için en fazla ihtiyacı olanları belirlemek için kullanılabilir. On üzerinden dört veya daha fazlası, diğer çoklu öge ölçekleriyle iyi bir karşılaştırma yapmaktadır. Beraberinde gelen sorun listeleri, duygusal, ruhsal veya dini endişelerden, sosyal veya ailevi konulardan veya fiziksel sorunlardan kaynaklanan sıkıntıları belirlemeye yardımcı olur. Özellikle genç kadınlar ve küçük çocuklara veya ergenlere sahip kadınlar daha savunmasızdır. Profesyoneller tarafından sunulan psikososyal destek ve hasta gruplarından gelen akran desteği, kadınların deneyimlerini tartışmalarına ve özellikle daha fazla sıkıntı yaşayan kadınlarda duygusal iyilik hallerini artırmalarına yardımcı olabilir (Luoma ve ark., 2004). Ayrıca, aileler de bir aile üyesinin tedavi edilemez kanser hastalığından derinden etkilenir ve bu süreçte günlük yaşamı, rolleri ve aile içindeki ilişkileri değiştirir. Hastanın ölümünden sonra ailenin nasıl başa çıkacağına dair ek endişeler ortaya çıkar (Yoshioka, 1994). Bu nedenle, psikososyal destek, aile üyeleri ve bakıcılar için de faydalı olabilmektedir.

5. Rehabilitasyon

Kanser hastalarında fonksiyonel durum ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Reed ve ark., 2012; Färkkilä ve ark., 2014). Rehabilitasyon, fonksiyonel yetenekleri ve fiziksel bağımsızlığı geri kazanmayı ve iyileştirmeyi amaçlayarak yaşam kalitesini sürdürmeyi hedefler. Hastalığın terminal evresinde bile, çoğu hastanın bağımsız mobilitiyi sürdürme isteği belirgindir (Cheville ve ark., 2011). Ancak, ileri evre kanser hastalarının rehabilitasyon ihtiyaçlarına dair az sayıda kanıt bulunmaktadır (Villasenor ve ark., 2012). İleri evre meme kanseri olan hastaların çoğunda (%55-90) fiziksel fonksiyonlarda bazı kısıtlamalar, yarısında kısılmış yürüme kapasitesi ve üçte birinde alt ekstremite gücünde azalma gibi bazı engeller görülmüştür. Ayrıca, metastatik meme kanserinde kaşeksi ve malnütrisyon, birçok diğer ileri maligniteden daha az yaygındır. Meme kanseri hastalarının çoğu normal kilolu veya kilolu olup, ancak yavaş ilerleyen sarkopeni ve kas zayıflığı sonunda hastalık seyrini olumsuz etkiler (Villasenor ve ark., 2012; Färkkilä ve ark., 2014).

Rehabilitasyon, günlük ve/veya enstrümantal yaşam aktivitelerinde herhangi bir zorluk yaşayan; ağrı, dispne ve yorgunluk gibi yaşam kalitesini bozan semptomları olan; hareketlilikte herhangi yeni veya önemli bir

bozulma yaşayan hastalar için düşünölmelidir. Rehabilitasyonun amacı, hastalık seyirinde restoratif (hastaların fonksiyonlarını önceki durumlarına döndürmek) ve destekleyici (geri dönüşü olmayan kısıtlamalara sahip hastalarda fonksiyonları optimize etmek) olarak değişmektedir. Hastalığın terminal evresinde bile, rehabilitasyon ihtiyacı her zaman bulunmaktadır (Arvold ve ark., 2012).

6. Terminal Evrede Bakım

Hastalığın terminal evresi, hastanın fonksiyonel durumunun kaçınılmaz ve geri dönüşsüz bir şekilde azaldığı ve ölümün yakın bir gelecekte (birkaç hafta veya gün içinde) beklenen bir dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde bakım, yakında ölecek hastaların ve ailelerinin bakımını içerir. Tedavinin amacı tamamen palyatif olup, hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesine odaklanır ve acıyı önlemeyi ve tedavi etmeyi hedefler. Yaşam sonu bakım planlaması, hastaların tercihlerinin ve beklentilerinin karşılanabilmesi için yeterince erken başlamalıdır; bu, tercih edilen bakım yerini belirtme (ev, hastane veya başka bir kuruluştta), uygun semptom kontrolü ve psikososyal/ruhsal bakımı içermelidir.

Sonuç

Metastatik meme kanseri, karmaşık bir seyirle karakterize edilen bir hastalıktır ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için çeşitli tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu stratejiler arasında ağrı kontrolü, semptom hafifletme, psikososyal destek, rehabilitasyon ve terminal dönemde etkili bakımın sağlanması yer almaktadır. Ağrının yönetimi için DSÖ'nün analjezik merdiveni kullanılırken, palyatif radyoterapi ve farmakolojik müdahaleler gibi yöntemler de semptom yükünün azaltılmasına yönelik önemli araçlardır. Psikososyal destek, hastaların duygusal iyiliklerini artırmak ve hastalıklarıyla baş etmelerine yardımcı olmak adına kritik bir unsurdur. Hem hastalara hem de ailelerine yönelik bu destek, hastalığın şokunu atlatmaları, tedavi seçeneklerini anlamaları ve yaşamlarını sürdürmeleri sürecinde önemli bir rol oynar. Rehabilitasyon, hastaların fonksiyonel bağımsızlığını sürdürmelerini sağlamak amacıyla önemlidir. Hastaların yaşam kalitesini korumak ve hatta iyileştirmek için rehabilitasyon stratejileri, hastalığın ilerleyen evrelerinde dahi etkili olabilmektedir.

Sonuç olarak, metastatik meme kanseri yönetiminde bütüncül bir yaklaşım benimsemek, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve semptom yükünü azaltmak için kritiktir. Bu, multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerektirir ve hastalığın her aşamasında bireyselleştirilmiş bir tedavi planının oluşturulmasını içerir.

Kaynaklar

- Aranda, S., Schofield, P., Weih, L., Yates, P., Milne, D., Faulkner, R., ... & Taylor, R. (2005). Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer Care*, 14, 211–222.
- Arvold, N. D., Oh, K. S., Niemierko, A., Taghian, A. G., Lin, N. U., Abi-Raad, R. F., ... & Alexander, B. M. (2012). Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Research and Treatment*, 136(1), 153–160.
- Barnes, H., McDonald, J., Smallwood, N., & Manser, R. (2016). Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD011008.
- Bickel, K. E., McNiff, K., Buss, M. K., Kamal, A., Lupu, D., Abernethy, A. P., ... & American Academy of Hospice and Palliative Medicine. (2016). Defining high-quality palliative care in oncology practice: an American Society of Clinical Oncology/American Academy of Hospice and Palliative Medicine guidance statement. *Journal of Oncology Practice*, 12(9), e828–e838.
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., et al. (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*, 13, e58–e68.
- Cheville, A. L., Kornblith, A. B., & Basford, J. R. (2011). An examination of the causes for the underutilization of rehabilitation services among people with advanced cancer. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 90, S27–S37.
- Chow, E., Harris, K., Fan, G., Tsao, M., & Sze, M. (2007). Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 25(11), 1423–1436.
- Chia, S. K., Speers, C. H., D'yachkova, Y., Kang, A., Malfair-Taylor, S., Barnett, J., ... & O'Reilly, S. (2007). The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*, 110, 973–979.
- Cherny, N. I., Fallon, M. T., & Kaasa, S. (2015). *Oxford textbook of palliative medicine* (5th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Clive, A. O., Jones, H. E., Bhatnagar, R., Preston, N. J., & Maskell, N. (2016). Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD010529.
- Coleman, R. E. (1997). Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 80(Suppl 8), 1588–1594.

- Elte, J. W. F., Bijvoet, O. L. M., Cleton, F. J., Van Oosterom, A. T., & Sleeboom, H. P. (1996). Osteolytic bone metastases in breast carcinoma pathogenesis, morbidity and bisphosphonate treatment. *European Journal of Clinical Oncology*, 22, 493–500.
- Fairchild, A., Harris, K., Barnes, E., Wong, R., Lutz, S., Bezjak, A., ... & Bezjak, A. (2008). Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 4001–4011.
- Färkkilä, N., Torvinen, S., Roine, R. P., Sintonen, H., Hanninen, J., Taari, K., & Saarto, T. (2014). Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Quality of Life Research*, 23(4), 1387–1394.
- Goodwin, P. J., Leszcz, M., Ennis, M., ... & Knight, L. (2001). The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 345(24), 1719–1726.
- Grocott, P., Gethin, G., & Probst, S. (2013). Malignant wound management in advanced illness: new insights. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 7(1), 101–105.
- Hurvitz, S. A., Lalla, D., Crosby, R. D., & Mathias, S. D. (2013). Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 142(3), 603–609.
- Jennings, A. L., Davies, A. N., Higgins, J. P., Gibbs, J. S., & Broadley, K. E. (2002). A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 57(11), 939–944.
- Kokkonen, K., Saarto, T., Mäkinen, T., Pohjola, L., Kautio, H., Järvenpää, S., & Puustjärvi-Sunabacka, K. (2017). The functional capacity and quality of life of women with advanced breast cancer. *Breast Cancer*, 24(1), 128–136.
- Lozano, R., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *The Lancet*, 380, 2095–2128.
- Luoma, M. L., & Hakamies-Blomqvist, L. (2004). The meaning of quality of life in patients being treated for advanced breast cancer: a qualitative study. *Psycho-Oncology*, 13(10), 729–739.
- Mercadante, S. (1997). Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*, 69, 1–18.
- Reed, E., Simmonds, P., Haviland, J., & Corner, J. (2012). Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *Journal of Pain and Symptom Management*, 43(4), 747–758.
- Ripamonti, C. I., Easson, A. M., & Gerdes, H. (2008). Management of malignant bowel obstruction. *European Journal of Cancer*, 44, 1105–1115.

- Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., ... & Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 363, 733–742.
- ten Bokkel Huinink, W. (1999). Treatment of skin metastases of breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 44(Suppl 1), S31–S33.
- Tubiana-Hulin, M. (1991). Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone*, 12(Suppl 1), S9–S10.
- Villasenor, A., Ballard-Barbash, R., Baumgartner, K., Baumgartner, R., Bernstein, L., McTiernan, A., ... & Caan, B. (2012). Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL study. *Journal of Cancer Survivorship*, 6(4), 398–406.
- von Moos, R., Body, J. J., Egerdie, B., Stopeck, A., Brown, J. E., Damyanov, D., ... & Patrick, D. L. (2013). Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Supportive Care in Cancer*, 21(12), 3497–3507.
- Wong, R., & Wiffen, P. J. (2007). Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Wyatt, G., Sikorskii, A., Tamkus, D., & You, M. (2013). Quality of life among advanced breast cancer patients with and without distant metastasis. *European Journal of Cancer Care*, 22(2), 272–280.
- Yoshioka, H. (1994). Rehabilitation for the terminal cancer patient. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 73(3), 199–206.
- Zhu, M., Liang, R., Pan, L. H., Huang, B., Qian, W., Zhong, J. H., ... & Guan, X. Y. (2013). Zoledronate for metastatic bone disease and pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain Medicine*, 14(2), 257–264.



ARBEITSGEMEINSCHAFT
GYNÄKOLOGISCHE
ONKOLOGIE (AGO) 2023
MEME KANSERİ KILAVUZU ÖZETİ

Çağrı AKALIN

Giriş

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), jinekolojik onkoloji alanında bilimsel araştırmanın teşvik edilmesi ve hekimlerin eğitimini desteklemenin yanı sıra kanser hastalıklarının önlenmesi, teşhisi, tedavisi ve sonrası bakımı ile ilgili araştırmaları koordine eden bir derektir. Dernek ayrıca Alman Jinekoloji ve Obstetrik Derneği ve Alman Kanser Derneği'nin bilimsel konferanslarında jinekolojik onkoloji ile ilgili sorunları temsil etmekte olup jinekolojik onkoloji kliniklerinde ve araştırma kurumlarında yöntemlerin ve prosedürlerin geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi için çalışmaları teşvik etmektedir (AGO Online b, 2023). Dernek, kanser hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi alanında bilimsel çalışmaların ve eğitiminin önemini vurgulamakta olup bu bölümde AGO'nun 2023 yılında onkoplastik ve rekonstrüktif cerrahi, meme kanseri için yardımcı endokrin terapi, meme kanseri - özel durumlar, erken meme kanseri tedavi algoritmaları, meme kanseri takibi, meme kanserinin erken teşhisi ve tanısı hakkında kılavuzları özet olarak anlatılacaktır.

1. Onkoplastik ve Rekonstrüktif Cerrahi

AGO 2023 Kılavuzu, onkoplastik ve rekonstrüktif cerrahi konusunda kanıt dayalı öneriler sunmaktadır (AGO Online a, 2023).

Anahtar Noktalar

Onkoplastik Cerrahi:

Onkolojik prensipleri rekonstrüktif tekniklerle birleştirerek tümör çıkarımını ve meme korunmasını başarılı bir şekilde gerçekleştirir.

Meme koruma isteyen hastalarda erken evre meme kanseri için önerilir.

Çeşitli teknikler mevcuttur, bunlar arasında hacim değiştirme, küçültme mammoplasti ve implant yerleştirme bulunur.

İyi kozmetik sonuçlar elde edilebilir ve yara izleri en aza indirilebilir.

Rekonstrüktif Cerrahi:

Mastektomi sonrasında meme şeklini ve büyüklüğünü geri kazanmayı amaçlar.

Seçenekler arasında:

Diğer vücut bölgelerinden doku kullanılarak otojen rekonstrüksiyon (örneğin, karın, sırt).

Silikon veya tuzlu implantlarla implant rekonstrüksiyonu.

Otojen ve implant tekniklerini birleştiren hibrid prosedürler.

Rekonstrüksiyon zamanlaması: hemen (mastektomi sırasında) veya ertelenmiş (daha sonra).

Karar Verme:

Hastayı, cerrahi ve diğer sağlık profesyonellerini içeren paylaşılan karar alma teşvik edilir.

Dikkate alınması gereken faktörler:

Tümör özellikleri ve evre.

Hastanın yaşı, sağlık durumu ve tercihleri.

İstenen kozmetik sonuç.

Kaynakların ve uzmanlığın mevcudiyeti.

Ameliyat Öncesi Düşünceler:

Dikkatli planlama ve hasta danışmanlığı kritiktir.

Yara iyileşmesini artırmak için beslenme optimizasyonu.

Sigara içmemenin kesinlikle önerilmesi.

Ameliyat Sonrası Bakım:

Ağrı yönetimi ve psikolojik destek esastır.

Yara iyileşmesi ve potansiyel komplikasyonlar için izleme.

Hareket ve işlevselliği yeniden kazanmak için fizik tedavi ve rehabilitasyon.

Yaşam Kalitesi:

Onkoplastik ve rekonstrüktif cerrahi, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir.

Vücut imajı endişeleriyle ilişkili kaygı ve depresyonu azaltır.

Özsaygıyı ve güveni artırır.

Sağlık Profesyonelle Yönelik Öneriler:

Optimal hasta bakımı için çok disiplinli bir yaklaşım esastır.

Cerrahların onkoplastik ve rekonstrüktif teknikler konusunda eğitim alması gereklidir.

Deneyimli ekiplere sahip uzman merkezlere erişim kritiktir.

Gelecek Yönelimler:

Yeni cerrahi teknikler ve teknolojilerin sürekli araştırılması ve geliştirilmesi.

Kişiselleştirilmiş tıp ve tedavinin bireysel ihtiyaçlara uygun hale getirilmesine odaklanma.

Hasta bilgi ve destek kaynaklarının geliştirilmesi.

2. Meme Kanseri İçin Yardımcı Endokrin Terapi

AGO 2023 Kılavuzu, meme kanseri için yardımcı endokrin terapi konusunda kanıta dayalı öneriler sunmaktadır (AGO Online a, 2023).

Anahtar Noktalar:

Erken evre, hormon reseptör pozitif (HR+) meme kanseri olan tüm kadınlar için endokrin terapi (ET) önerilir.

ET'nin amacı nüks riskini azaltmak ve genel sağkalimi artırmaktır.

ET'nin tipik süresi genellikle beş yıldır.

Özel Öneriler:

Tamoksifen, HR+ meme kanseri için beş yıl adjuvan ET'nin standart bakımındır.

Aromataz inhibitörleri (AIs), HR+ meme kanseri için beş yıl adjuvan ET'nin tamoksifen alternatifidir.

Palbociclib, HR+ meme kanseri için iki yıl adjuvan ET'nin bir parçası olarak tamoksifen veya AI ile birlikte kullanılabilir.

Karar Verme:

Hastayı, onkologu ve diğer sağlık profesyonellerini içeren paylaşılan karar alma teşvik edilir.

Dikkate alınması gereken faktörler:

Hastanın yaşı, sağlık durumu ve tercihleri

Nüks riski

Potansiyel yan etkiler

Yan Etkiler:

ET'nin en yaygın yan etkileri sıcak basmaları, vajinal kuruluk ve kemik kaybını içerir.

Diğer potansiyel yan etkiler arasında yorgunluk, kilo alma, ruh hali değişiklikleri ve kan pıhtısı riskinde artış bulunur.

İzleme:

ET alan hastalar düzenli olarak yan etkiler ve nüks açısından izlenmelidir.

Kemik sağlığını izlemek için düzenli kan testleri gereklidir.

Sonuç: Adjuvan ET, erken evre, HR+ meme kanseri tedavi planının önemli bir parçasıdır. Nüks riskini azaltarak ve genel sağkalimi iyileştire-

rek, ET kadınların daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmelerine yardımcı olabilir.

Ek Bilgiler: AGO Kılavuzu 2023, belirli risk faktörlerine sahip kadınlar için adjuvan ET için özel öneriler de sunar, bunlar arasında:

Büyük tümör boyutuna, yüksek tümör derecesine veya pozitif lenf düğümüne sahip olanlar gibi yüksek riskli tümörlere sahip kadınlar.

BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarına sahip kadınlar.

Meme kanseri riskini artıran diğer genetik mutasyonlara sahip olanlar. Bu öneriler, en son kanıtlara dayanmakta olup, erken evre meme kanseri olan kadınlara en iyi olası bakımı sağlamak amacıyla tasarlanmıştır.

3. Meme Kanseri - Özel Durumlar

AGO 2023 Kılavuzu, meme kanserini özel durumlar içinde yönetme konusunda kanıta dayalı öneriler sunar (AGO Online a, 2023).

Yaşlı hastalar:

Meme cerrahisi, aksiller disseksiyon ve standart tedavi prosedürleri yerine hipofraksiyonlu radyoterapi (RT) gibi seçenekleri düşünün.

Bireysel karar verme, yaşa, eşzamanlı hastalıklara ve hasta tercihlerine dayanmalıdır.

Gebelikteki hastalar:

Tedavi mümkünse hamile olmayan hastalara benzer olmalıdır.

Onkologlar, doğum uzmanları ve diğer uzmanları içeren çok disiplinli bakım önemlidir.

Cerrahi ve radyasyon tedavisinin zamanlaması, hamilelik sonuçlarını optimize etmek için ayarlanabilir.

BRCA1/2 mutasyonuna sahip hastalar:

Kanser riskini azaltmak için profilaktik mastektomi ve ooferektomi düşünülebilir.

Düzenli izleme ve erken teşhis önemlidir.

BRCA mutasyonlarına sahip ailelere genetik danışmanlık önerilir.

Lokal olarak ileri meme kanseri:

Cerrahi, kemoterapi ve radyasyonun multimodal tedavisi önerilir.

Cerrahi öncesi kemoterapi, ameliyattan önce tümörü küçültmek için kullanılabilir.

Belirli moleküler alt tipler için hedefli tedavi sunulabilir.

İnflamatuvar meme kanseri:

Hızlı tanı ve tedavi gereken agresif bir kanser alt tipidir.

Genellikle kemoterapi, cerrahi ve radyasyon içeren multimodal tedavi gerektirir.

Prognoz genellikle diğer meme kanseri alt tiplerinden daha kötüdür.

Metastatik meme kanseri:

Tedavi hedefleri hastalığı kontrol etmeye ve yaşam kalitesini artırma-ya odaklanır.

Sistemik tedavi, kemoterapi, hedefli tedavi ve hormon terapisi içerebilir.

Semptomları ve yan etkileri yönetmek için destekleyici bakım önemlidir.

Tekrarlayan meme kanseri:

Tedavi seçenekleri, nüks yerine, önceki tedavi geçmişine ve diğer faktörlere bağlıdır.

Cerrahi, radyasyon ve sistemik tedavi kullanılabilir.

Klinik çalışmalar yeni tedavi seçenekleri sunabilir.

Erkek meme kanseri:

Kadın meme kanseri için benzer tedavi prensipleri uygulanır.

Cerrahi, radyasyon ve sistemik tedavi kullanılabilir.

Hormonal tedavi ve meme rekonstrüksiyonu için özel düşünce gerekebilir.

Özel durumlardaki meme kanseri:

Trans cinsiyetli bireylerde, engelli hastalarda ve sağlık hizmetlerine sınırlı erişime sahip olanlarda meme kanseriyle başa çıkma konusunu ele alır.

4. Erken Meme Kanseri Tedavi Algoritmaları

AGO 2023 Kılavuzu, erken meme kanseri tedavi algoritmaları konusunda kanıta dayalı öneriler sunmaktadır (AGO Online a, 2023).

Tümör boyutu ve lenf düğümü durumu

Tedavi kararı verme sürecinin ilk adımı, tümör boyutunu ve lenf düğümü durumunu değerlendirmektir. Tümör boyutu, ya T1 (<2 cm) veya T2 (2-5 cm) olarak sınıflandırılır. Lenf düğümü durumu, pozitif lenf düğümleri olmayan N0 veya pozitif lenf düğümleri olan N1 olarak sınıflandırılır.

Hormon reseptör durumu

Bir sonraki adım, tümörün hormon reseptör durumunu değerlendirmektir. Hormon reseptörleri, kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve hormonlara bağlanarak kanser hücrelerinin büyümesine yardımcı olabilen proteinlerdir. Hormon reseptörlerine pozitif olan tümörlere HR+ tümörler denir. Hormon reseptörleri negatif olan tümörlere hormon reseptör negatif (HR-) tümörler denir.

HER2 durumu

Son adım, tümörün HER2 durumunu değerlendirmektir. HER2, kanser hücrelerinin büyümesine yardımcı olabilen bir proteindir. HER2 pozitif tümörlere HER2 pozitif tümörler denir. HER2 negatif tümörlere HER2 negatif tümörler denir.

Tedavi Seçenekleri:

T1N0 tümörler için tedavi seçenekleri şunları içerir:

Meme koruyucu cerrahi (MKC) (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

Mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

T1N1 tümörler için tedavi seçenekleri şunları içerir:

Mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

Neoadjuvan kemoterapi, ardından MKC veya mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

T2N0 tümörler için tedavi seçenekleri şunları içerir:

Mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

Neoadjuvan kemoterapi, ardından MKC veya mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

T2N1 tümörler için tedavi seçenekleri şunları içerir:

Mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

Neoadjuvan kemoterapi, ardından MKC veya mastektomi (radyasyon tedavisi olmadan veya radyasyon tedavisi ile birlikte)

HR+ tümörler için tedavi seçenekleri şunları içerir:

Adjuvan ET ile birlikte veya adjuvan kemoterapi ile birlikte.

Neoadjuvan ET, ardından adjuvan ET ile birlikte veya adjuvan kemoterapi ile birlikte.

HER2+ tümörler için tedavi seçenekleri şunları içerir:

Adjuvan trastuzumab (Herceptin) ile birlikte veya adjuvan kemoterapi ile birlikte.

Neoadjuvan trastuzumab, ardından adjuvan trastuzumab ile birlikte veya adjuvan kemoterapi ile birlikte.

Karar Verme:

Hangi tedavi seçeneğinin belirli bir hastanın için en iyi olduğu karmaşık bir karardır ve birçok faktörü içerir. Bu kararı multidisipliner bir sağlık profesyoneli ekibiyle birlikte almak önemlidir. Ekip, hastanın bireysel durumunu, tümör özelliklerini, sağlık durumunu ve tercihlerini dikkate alacaktır.

Destekleyici Bakım:

Erken meme kanserinin tedavisinin önemli bir parçası da destekleyici bakımdır. Bu, tedavinin yan etkilerini yönetmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabilir. Destekleyici bakım hizmetleri arasında beslenme danışmanlığı, fizik tedavi ve palyatif bakım bulunabilir.

Prognoz:

Erken meme kanseri için prognoz genellikle iyidir. Erken evre meme kanseri olan kadınların 5 yıllık sağkalım oranı genellikle %90'ın üzerindedir.

5. Meme Kanseri Takibi

AGO 2023 Kılavuzu, meme kanseri takibi konusunda kanıta dayalı öneriler sunmaktadır (AGO Online a, 2023).

Ana Noktalar:

Takip süresi genellikle 10 yıl veya daha uzundur.

Kanser evresi, alınan tedavi ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak bireyselleştirilmiştir.

Planlı Randevular:

Onkolog veya birinci basamak doktor ile düzenli ziyaretler.

Ziyaret sıklığı, tedavi sürecinden geçen zaman ile değişir.

Fizik Muayeneler:

Nüks belirtileri için fiziksel muayene.

Her takip ziyaretinde gerçekleştirilir.

Görüntüleme Testleri:

Mamografi:

İlk 5 yıl için yılda bir.

Sonrasında her 2 yılda bir.

Bireysel risk faktörlerine bağlı olarak diğer görüntüleme testleri kullanılabilir.

Laboratuvar Testleri:

Tedavinin potansiyel yan etkilerini izlemek için düzenli kan testleri.

Kan testleri ve kemik yoğunluğu taramalarını içerebilir.

Hasta Eğitimi:

Nüks belirtileri üzerinde konuşmak.

Sağlıklı yaşam tarzını teşvik etmek.

Duygusal destek kaynakları sağlamak.

Özel Tavsiyeler:

Erken evre, HR+ meme kanseri olan hastalar için:

Düzenli fiziksel muayeneler ve mamografiler.

Osteoporoz riskini izlemek için kemik yoğunluğu taramaları düşünülebilir.

HER2 pozitif meme kanseri olan hastalar için:

Hedefe yönelik tedavilerin potansiyel yan etkilerini izlemek için ek görüntüleme ve laboratuvar testleri gerekebilir.

Yüksek riskli özelliklere sahip hastalar için:

Kısa aralıklarla görüntüleme testleri gibi daha yoğun bir takip planı düşünülebilir.

İletişimin Önemi:

Hasta ve sağlık profesyonelleri arasında açık ve dürüst iletişim kritiktir.

Hastalar, herhangi yeni veya değişen belirtileri derhal rapor etmelidir.

Sağlık profesyonelleri, hastaların endişelerini ele almalı ve takip prosedürleri hakkında net açıklamalar yapmalıdır.

Ek Kaynaklar:

AGO Kılavuzu 2023, farklı hasta grupları için özel takip önerileri hakkında detaylı bilgi sunmaktadır.

Meme kanseri ile yaşayan veya risk altında olan bireyler için hastalara değerli bilgi ve duygusal destek sunabilen hasta destek grupları ve online kaynaklar.

6. Meme Kanserinin Erken Teşhisi ve Tanısı

AGO 2023 Kılavuzu, meme kanserinin erken teşhisi ve tanısı konusunda kanıta dayalı öneriler sunmaktadır (AGO Online a, 2023).

Temel öneriler:

Meme öz farkındalığı: Kadınlar, memelerinde boyut, şekil veya görünümde herhangi bir değişiklik olup olmadığını düzenli olarak muayene etmeleri konusunda teşvik edilmektedir.

Klinik meme muayenesi: Bir doktor veya başka bir sağlık uzmanı, 20 yaşından itibaren meme muayenesini 1-3 yılda bir yapmalıdır.

Mamografi:

Ortalama riskli 50-69 yaş arası kadınların 2 yılda bir mamografi çek-tirmeleri önerilir.

Yüksek risk faktörleri olan kadınların daha genç yaşta veya daha sık mamografiye ihtiyacı olabilir.

Bazı durumlarda meme ultrasonu veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi diğer görüntüleme testleri kullanılabilir.

Şüpheli bir alan görüntüleme testlerinde tespit edilirse, kanserin varlığını doğrulamak için biyopsi gereklidir.

Cerrahlar, onkologlar, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir uzman ekibi, her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi planı geliştirmek için birlikte çalışmalıdır.

Risk faktörleri:

Yaş: Meme kanseri riski yaşla birlikte artar.

Aile öyküsü: Meme kanseri aile öyküsü olan kadınlar daha yüksek risk altındadır.

Genetik mutasyonlar: BRCA1 ve BRCA2 gibi belirli gen mutasyonları, meme kanseri riskini önemli ölçüde artırır.

Yoğun memeler: Yoğun memeli kadınlarda meme kanseri riski daha yüksektir ve ek görüntüleme testlerine ihtiyaç duyabilirler.

Hormon replasman tedavisi: Menopozdan sonra uzun süreli hormon replasman tedavisi kullanımı, meme kanseri riskini artırabilir.

Vücut ağırlığı: Obezite, menopozdan sonra meme kanseri için bir risk faktörüdür.

Erken teşhisin önemi:

Meme kanserinin erken teşhisi, sağkalım oranlarını artırmak için kritik öneme sahiptir. Kanser erken evrede tespit edildiğinde, lokalize olma ve tedavi edilebilir olma olasılığı daha yüksektir. Rehber, kadınları meme sağlıkları konusunda proaktif olmaya ve herhangi bir değişiklik fark ederlerse tıbbi yardım almaya teşvik etmeyi amaçlamaktadır.

Kaynaklar

AGO Online, Erişim tarihi: 12.12.2023, Kommission Mamma. Leitlinien & Empfehlungen. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>

AGO Online, Erişim tarihi: 12.12.2023, Über die AGO. <https://www.ago-online.de/ueber-die-ago>



ARTERİA AXİLLARİS ANATOMİSİ, VARYASYONLARI VE KLİNİK ÖNEMİ

Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ¹

Özlem KANBER UZUN²

Şahi Nur KALKIŞIM³

1-Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orchid ID: 0000-0002-2020-7661, certemoglu@ktu.edu.tr

2-Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orchid ID: 0000-0002-9875-0605, ozlemuzun@ktu.edu.tr

3-Öğr. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orchid ID: 0000-0003-2248-5558, skalkisim@ktu.edu.tr

Arteria (a.) subclavia'nın doğrudan devamı şeklinde olan a. axillaris, birinci kostanın dış kenarından başlayarak musculus (m.) teres major'un alt kenarına kadar uzanır. A. axillaris büyük bir arterdir ve yaklaşık 7-8 mm çapında ve yaklaşık 10-12 cm uzunluğundadır. Thorax yan duvarının, axilla'nın ve üst extremitenin arteriyel beslenmesini sağlar (Yang vd., 2021; Yıldırım, 2004). Arter, distalde a. brachialis olarak devam eder. A. axillaris, seyri boyunca plexus brachialis'in fasciculus'ları ve dalları ile yakın komşulukta olup birlikte vagina axillaris adı verilen bağ dokusu bir kılıfla sarılıdır (Snell, 1998; Vijaya vd., 2006).

M. pectoralis minor'un tendonu a. axillaris'in anterior'undan geçerek çaprazlar ve böylece arterin anatomik seyri m. pectoralis minor tarafından proksimal, posterior ve distalinde olmak üzere üç kısma ayrılır. İlk kısım; tendonun proximalinde yer alır, birinci kostanın yan sınırında başlar ve m. pectoralis minor'un medial sınırına kadar uzanır. İlk kısımdan bir dal, a. thoracica superior, ayrılır ve plexus brachialis ile birlikte bu dal vagina axillaris içerisinde yer alır. A. axillaris'in ikinci kısmı m. pectoralis minor'un derinliklerinde yer alır. İkinci kısımdan a. troroacromialis ve a. thoracica lateralis olmak üzere iki dal ayrılır. Üçüncü kısım ise m. pectoralis minor'un lateral sınırı ile m. teres major'un alt sınırı arasında yer alır. Üçüncü kısımdan ise a. subscapularis, a. circumflexa anterior humeri ve a. circumflexa posterior humeri olmak üzere üç dal ayrılır. A. axillaris genellikle altı dalı olan bir arter olarak tanımlanır ancak bu durum değişkenlik gösterebilir; dallarından iki veya daha fazlası ortak bir gövdeden çıkabilir veya bir arter farklı yerlerden ayrılabilir (Vijaya vd., 2006; Rao vd., 2008).

Letters to Editor

A rare variation in the branching pattern of the axillary artery

Dear Sir,

The axillary artery, a continuation of the subclavian artery begins at the outer border of the first rib, ending normally at the inferior border of the Teres major and continuing further distally as the brachial artery. The pectoralis minor muscle crosses it anteriorly and divides it into three parts, proximal, posterior and distal to the muscle.¹ The axillary artery is conveniently described as giving off six branches but the number arising independently from it, is subject to considerable variations; two or more of its standard branches may arise by a common trunk or a usually named artery may arise separately. The commonly described branches of the axillary artery are superior thoracic artery, thoracoacromial artery, lateral thoracic artery, subscapular artery, anterior circumflex humeral artery and posterior circumflex humeral artery (Figure 1).

During the dissection classes in the Department of Anatomy at Melaka Manipal Medical College, a 50-year-old male cadaver showed unilateral variations in the branching pattern of the third part of the left axillary artery. The observations include:

1. An abnormal trunk taking origin from the third part of the axillary artery gave rise to anterior and posterior circumflex humeral, subscapular, radial collateral, middle collateral and superior ulnar collateral arteries (Figure 2).
2. Absence of profunda brachii artery

The axillary artery is anatomically divided into three parts. The first part begins at the lateral border of the first rib and extends to the medial border of the pectoralis minor. The first part is enclosed within the axillary sheath along with the axillary vein and brachial plexus. The second part of the axillary artery lies deep to the pectoralis minor. The third part lies between the lateral border of the pectoralis minor and the

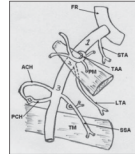


Figure 1: Schematic diagram showing normal branching of the axillary artery. 1 - first part, 2 - second part, 3 - third part, FR - first rib, STA - superior thoracic artery, TAA - thoracoacromial artery, LTA - lateral thoracic artery, SSA - subscapular artery, ACH - anterior circumflex humeral artery, PCH - posterior circumflex humeral artery, PM - pectoralis minor, TM - teres major

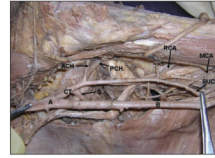


Figure 2: Anatomic branching pattern of the third part of the axillary artery. A - first part of axillary artery, CT - common trunk, S - subscapular artery, ACH - anterior circumflex humeral artery, PCH - posterior circumflex humeral artery, PCA - radial collateral artery, MCA - middle collateral artery, SUC - superior ulnar collateral artery, B - brachial artery

axillary arteries, particularly around the scapula. This clearly becomes of clinical significance during injury of the axillary artery.

Anatomic variations in the major arteries of the upper limb have been reported.² These include absence of the radial artery³ and the presence of a superficial brachial artery^{4,5} as well as a superficial ulnar artery.^{6,7} Cases with this kind of variations should be examined or operated carefully during surgical or electrophysiological procedures.

Şekil 1. A. axillaris anatomisi 1: birinci bölüm, 2: ikinci bölüm, 3: üçüncü bölüm, FR: birinci kosta, STA: a. thoracica superior, TAA: a. thoracoacromialis, LTA: a. thoracica lateralis, SSA: a. subscapularis, ACH: a. circumflexa anterior humeri, PCH: a. circumflexa posterior humeri, PM: m. pectoralis minor, TM: m. teres major (Vijaya vd., 2006).

A. Axillaris'in Bölümleri ve Dalları

A. Axillaris'in Birinci Bölümü

M. pectoralis minor'un proximalinde kalan bölümdür, fascia clavipectoralis ile örtülü durumdadır. Bu bölümde, a. axillaris'den a. thoracica superior (suprema) dalı ayrılır (Taner, 2000; Yıldırım, 2004).

1. A. thoracica superior:

M. subclavius'un alt kenarında a. axillaris'in ilk kısmından direkt olarak çıkan küçük bir daldır. Bu dal bazen a. thoracoacromialis'den de çıkabilir. Vena (v.) axillaris'in altından geçerek birinci intercostal aralık hizasına gelir ve mm. intercostales I ve m. serratus anterior'un üst kısmını besler (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

A. Axillaris'in İkinci Bölümü

M. pectoralis minor'un derininde (arkasında) kalan kısmıdır ve a. axillaaris'in en kısa parçasıdır. Bu bölümde, a. axillaris'den a. thoracoacromialis ve a. thoracica lateralis (a. mammaria externa) dalları ayrılır (Yıldırım, 2004).

1. A. thoracoacromialis:

Kısa bir kök şeklinde m. pectoralis minor'un tendonunun üst kısmının altından a. axillaris'in ön yüzünden çıkar. Fascia clavipectoralis'in bir bölümü olan membrana costocoracoidea'yı delerek m. pectoralis major'un pars clavicularis'inin derininde dört dala ayrılır- ramus (r.) acromialis, r. deltoideus, rami (rr.) pectorales ve r. clavicularis (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

R. acromialis, proc. coracoideus'dan acromion'a doğru laterale uzanır. M. deltoideus'un içinden geçer ve bu kasa dallarını verir ve daha sonra a. circumflexa anterior humeri, a. circumflexa posterior humeri ve a. suprascapularis'in dalları ile birlikte rete acromiale'yi oluşturur (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

R. deltoideus, sıklıkla ayrı bir dal olarak değil r. acromialis'in bir dalı olarak çıkar. M. deltoideus ve m. pectoralis major arasındaki oluktan v. cephalica ile beraber aşağı doğru uzanır. Bu kaslara dallar gönderir (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

Rr. Pectorales, büyüktür ve m. pectoralis major ve minor arasından aşağı doğru uzanır. Bu kaslara dallar verir. A. intercostalis'ler ve a. thoracica lateralis ile anastomozlar yaparak memenin derinini besler (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

R. clavicularis, m. subclavius ve art. sternoclavicularis'i besleyen ince bir damardır (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001) .

2. *A. thoracica lateralis*:

Oldukça değişken bir daldır. Doğrudan a. axillaris'in ikinci kısmından çıkar. Bazen a. thoracoacromialis'den ya da a. subscapularis'in bir dalı olarak da çıkabilir. İki ya da daha fazla dal olarak bulunabilir. M. pectoralis minor'un kenarı boyunca aşağı iner ve m. pectoralis major'un altında uzanarak bu kasa, m. serratus anterior'a, m. pectoralis minor'e ve nodi lymphatici axillares'e dallar gönderir. Bu dal kadında daha kalındır ve memenin lateralini besleyen rr. mammarii lateralis'i verir. *A. thoracica lateralis*, aa. intercostales'lerle, a. subscapularis ve a. toracoacromialis'in dalları ile anastomoz yapar (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

A. Axillaris'in Üçüncü Bölümü

M. pectoralis minor'un distalinde kalan kısmıdır. Bu bölümde a. axillaris'den a. subscapularis, a. circumflexa anterior humeri ve a. circumflexa posterior humeri dalları ayrılır (Taner, 2000).

1. *A. subscapularis*:

A. axillaris'in en büyük dalıdır. Bazen a. axillaris'in ikinci kısmından da çıkabilir. M. subscapularis'in alt kenarından çıkar ve scapula'nın lateral kenarı boyunca aşağı uzanır. M. subscapularis, m. teres major ve m. serratus anterior'u besleyerek, başlangıcından 3 veya 5 cm sonra a. circumflexa scapulae ve a. toracodorsalis'e ayrılır (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

Daha büyük dal olan a. *circumflexa scapulae*, spatium axiale mediale'den arkaya geçer ve scapula'nın dorsumuna dönerek fossa infraspinata'da dallara ayrılır. Burada, scapula'nın dorsumundaki kasları besler ve a. dorsalis scapulae ve a. suprascapularis'in uç dalları ile anastomoz yapar. Spatium axiale mediale'de verdiği dallarıyla m. subscapularis'i ve m. teres major ve minor'u besler (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

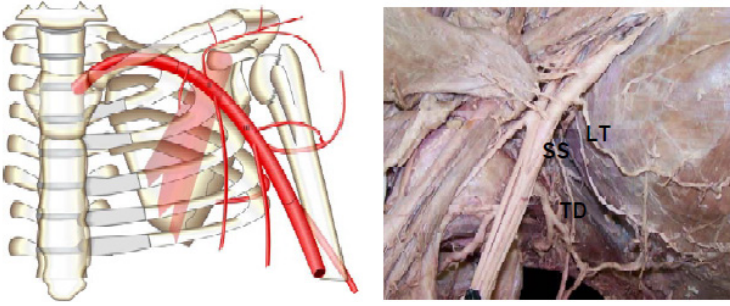
A. toracodorsalis, a. subscapularis'in genel bir devamı şeklindedir. *A. toracodorsalis* m. latissimus dorsi'yi besler, nervus (n.) toracodorsalis ile birlikte uzanır (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

2. *A. circumflexa anterior humeri*:

A. axillaris'in üçüncü kısmının küçük bir dalıdır. *A. circumflexa posterior humeri*'den çok daha küçüktür. Bazen a. circumflexa posterior humeri ile birlikte tek bir kök şeklinde çıkabilir. Sulcus intertubercularis ve colum chirurgicum'dan geçerek laterale doğru döner ve a. circumflexa posterior humeri ile anastomoz yapar. R. ascendens dalı, m. biceps brachii'nin caput longum'unun tendonunu ve omuz eklemine beslemek üzere sulcus intertubercularis'den yukarıya doğru uzanır. R. descendens dalı ise, m. pectoralis major'un insertio'su boyunca aşağı doğru uzanır ve bu kasın tendonunu besler (Göktekin, 1983; Arıncı ve Elhan, 2001).

3. *A. circumflexa posterior humeri:*

A. axillaris'in üçüncü kısmının kalın bir dalıdır. Spatium axillare laterale'den *n. axillaris* ile birlikte arkaya doğru geçer. *M. deltoideus*'un derininde uzanır ve bu kası besler. Dalları omuz eklemine ulaşarak *rete acromiale*'de anastomoz yapar. *A. circumflexa posterior humeri*, humerus'un *collum chirurgicum*'unu sarar ve *a. circumflexa anterior humeri* ile anastomoz yapar. Ayrıca, *a. profunda brachii*'nin yukarı doğru uzanan bir dalı ile de anastomoz yapar. *A. circumflexa posterior humeri*, *a. profunda brachii*'den, *a. subscapularis*'den çıkabilir. Yine *a. circumflexa anterior humeri* ile birlikte tek bir kök şeklinde *a. axillaris*'den de ayrılabilir (Göktekin, 1983; Yıldırım, 2004).



Şekil 1. *A. axillaris*'in klasik anatomik dallanması - SS: *a. subscapularis*, LT: *a. thoracica lateralis*, TD: *a. thoracodorsalis* - (Farhan ve Selman, 2009).

A. axillaris'in başlangıç, seyir ve dallanması ile ilgili varyasyonlar sık değildir. *A. axillaris*'in nadir fakat çarpıcı varyasyonu kolda iki dala ayrılmasıdır. Bu varyasyonda, genellikle dallardan biri diğerinden daha superficial seyrederek ve bu yüzden bazen *a. axillaris* kolda, *a. brachialis* ve *a. brachialis superficialis* olarak adlandırılır. *A. brachialis*'in bu çiftli görüntüsü genellikle axilla'dan çok kolda daha yaygın olarak görülür (Gaur vd., 2012).

A. axillaris'in ikinci kısmı 2-3 daha fazla dala sahip olabilir. Bu fazla dallar, alar arterler olarak adlandırılırlar. *A. subscapularis*, *a. axillaris*'in ikinci kısmından doğabilir (Gaur vd., 2012).

A. thoracoacromialis'in bazı dalları nadiren de olsa *a. subscapularis*'ten ayrılabilir ayrıca daha ender olarak da *a. thoracoacromialis* ve *a. subscapularis* tek kök şeklinde arterden ayrılabilir (Yıldırım, 2004).

A. thoracica lateralis birden fazla dal olarak *a. axillaris*'ten ayrılabilir ya da *a. thoracoacromialis* ve *a. subscapularis*'ten orjin alabilir (Yıldırım, 2004).

Ayrıca *m. pectoralis minor*'un alt kenarı yakınında *a. axillaris*'in ikinci kısmından doğan küçük çaplı superficial seyreden bir dal da bulunabilir.

Bu dal, laterale doğru uzanır ve kolda aşağı doğru inerek fossa cubiti'de aponeurosis bicipitalis'de superficial olarak yerleşmiştir. Ön kolda m. flexor digitorum superficialis'e anterior, retinaculum flexorum'a derin olarak arcus palmaris superficialis'in yapısına katılır. İntravenöz enjeksiyon ya da herhangi bir dış travmada kolayca kesilebileceği, yaralanabileceği ve büyük kanamalara neden olabileceği için klinik öneme sahiptir (Ggaur vd., 2012).

A. axillaris'in üçüncü kısmından çıkan a. circumflexa anterior humeri iki dal şeklinde bulunabilir. Ayrıca a. circumflexa posterior humeri de büyük bir kök şeklinde a. subscapularis ile birlikte ayrılarak m. teres major ve minor arasından n. axillaris ile beraber uzanır ve normal seyrine devam eder (Ggaur vd., 2012).

A. subscapularis a. thoracica lateralis'den, a. thoracica lateralis de a. subscapularis'den ayrılabilir. A. thoracica lateralis, a. subscapularis'in yokluğunda a. circumflexa scapulae ve a. thoracodorsalis'den ayrılabilir. A. circumflexa posterior humeri dört farklı kaynaktan başlayabilir; klasik olarak tanımlanan a. axillaris'in üçüncü kısmından, a. subscapularis'den, a. profunda brachii'den ve a. thoracica lateralis'den orijin alabilir (Farhan ve Selman, 2009).

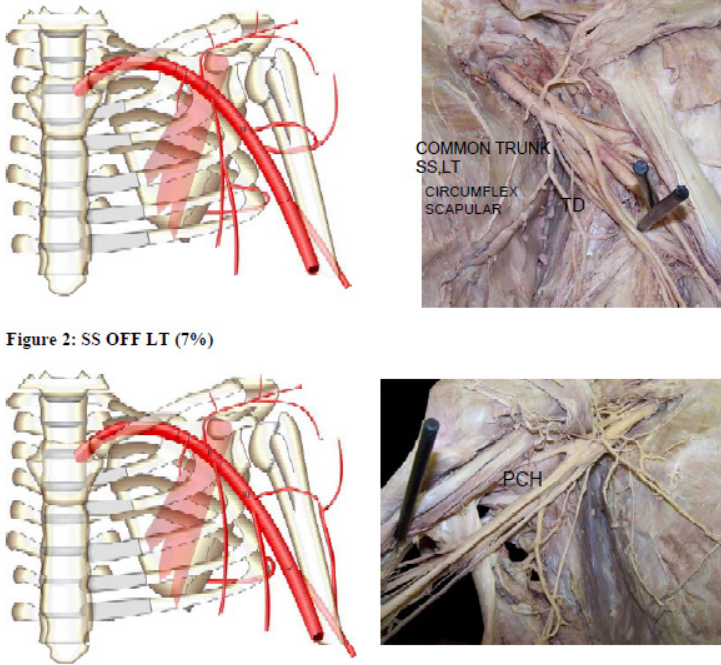


Figure 2: SS OFF LT (7%)

Şekil 2. Tek kök şeklinde ayrılan a. thoracica lateralis ve a. subscapularis - SS: a. subscapularis, LT: a. thoracica lateralis, TD: a. thoracodorsalis - (Farhan ve Selman, 2009).

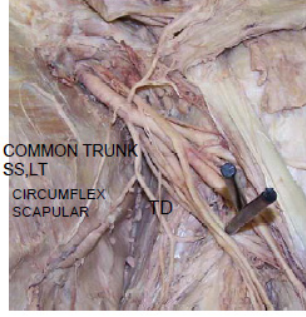
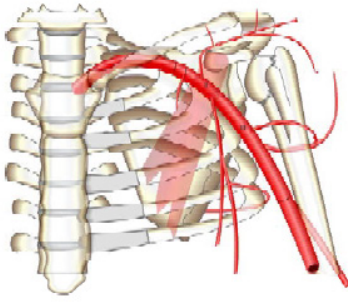
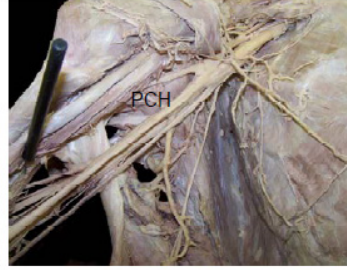
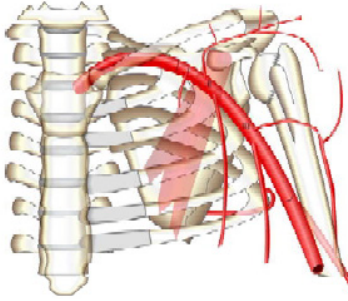


Figure 2: SS OFF LT (7%)



Şekil 3. A. profunda brachii'den ayrılan a. circumflexa posterior humeri - PCH:
a. circumflexa posterior humeri - (Farhan ve Selman, 2009).

A. axillaris'e iki v. axillaris eşlik edebilir, bu venler a. axillaris'in birinci kısmının önünde birleşirler. Bu venler axillar bölge cerrahisinde büyük kanamalara neden olabilirler (Ggaur vd., 2012).

Gelişimsel bozukluklar damar varyasyonlarına neden olabilir. A. axillaris'in dallanma şeklinde ki varyasyonlar, üst ekstremité tomurcuğunun vascular plexusunun embriyonik gelişimindeki kusurlardan kaynaklanmaktadır. Bunun nedeni, damarların gelişiminin herhangi bir aşamasındaki bir duraklamanın ardından gerileme, tutulma veya yeniden ortaya çıkma olabilir, bu da üst ekstremité ana damarlarının arteriyel kökeninde ve seyrinde değişikliklere yol açar ve a. axillaris'in dallarında varyasyonlar meydana gelebilir. Bu tür anormal dallanma varyasyonları, axilla ve pectoral bölge cerrahisinde komplikasyonlara neden olabileceğinden endişe kaynağı oluşturabilir (Astik ve Dave, 2012; Çetin vd., 2014).

A. AXİLLARİS'İN KLİNİK ÖNEMİ

Üst ekstremité travmalarına bağlı olarak a. axillaris'in yaralanması orta derecede nadir olup %15-20 arasında değişmektedir. Özellikle scapula çevresinde a. subclavia ve a. axillaris dalları ile ilişkili geniş bir kollateral dolaşım vardır. A. axillaris'in yaralanması sırasında bu dolaşım büyük klinik öneme sahiptir (Rao vd., 2008; Çetin vd., 2014).

Plexus brachialis a. axillaris'e yakın olarak uzanır ve birlikte ortak bir fascial kılıf ile kuşatılmışlardır. Plexus brachialis'in üç major fasciculus'u proksimalde a. axillaris'i sarar. Plexus brachialis ile a. axillaris arasındaki bu yakın anatomik ilişki nedeniyle omuz ya da axilla'nın künt/penetre travması sonucunda hem vasküler ve hem de nöral yapılarda yaralanmalar ortaya çıkabilir (Gülgönen ve Şahin, 1997).

Omuz travması sonucu oluşan a. axillaris'in yaralanmasını belirlerken bazı güçlüklerle karşılaşılabilir. Ağrı ve kas spazmı kolun uygun abduktionunu önleyerek axillar bölge muayenesini zorlaştırabilir. Bu bölgedeki a. axillaris yaralanması yaygın kollateral dolaşım nedeniyle fizik muayenede atlanabilir ve periferik dolaşım normal bulunabilir (Gülgönen ve Şahin, 1997).

Üst extremité arterlerinin hangi bölgelerde palpe edilebileceği ve acil durumlar sırasında hangi noktalara basınç uygulanması gerektiğini bilmek oldukça önemlidir. A. subclavia'nın birinci kostadan sonraki devamı şeklinde olan a. axillaris, arka boyun üçgeninin tabanında palpe edilebilir. A. axillaris kanamalarında bu bölgeye birinci kostanın üzerine doğru bası uygulamak ölümcül olabilecek kanamaları durdurmada oldukça etkilidir. A. axillaris'in üçüncü bölümü fossa axillaris'te, m. teres major'un önünde palpe edilebilir (Snell, 1998).

Üst extremité arterleri delici yaralanmalarda hasar görebilir. Ampütasyon girişimlerinde de bu arterleri bağlamak gerekir. A. axillaris yaralanmaları çok yaygın olarak görülmez ve humerus/humerus boynunun üst ucundaki kırıklar, muhtemelen axilla'daki gevşek bağ dokusu ve yumuşak doku alanı nedeni ile birlikte sıkı kompartmanların yokluğuna bağlı olarak nadiren a. axillaris yaralanması görülür. Humerus'un proksimal ucunun aksine distal üçte birinin kırıkları, sıkı kompartmanlar ve nörovasküler demetin humerus'a yakınlığı nedeniyle, sıklıkla a. brachialis yaralanması ve n. radialis yaralanmalarıyla daha sık karşılaşılır. Os scapula kırığı, omuz çıkığı ve os clavícula kırığı a. axillaris'in yaralanmasına neden olabilir. Suprakondilar kırıkların neden olduğu üst extremité damar yaralanmaları çocuklarda yetişkinlere oranla daha fazla görülür (Snell, 1998; Goyal vd., 2014).

Omuz bölgesindeki cerrahi sonucu a. axillaris yaralanması komplikasyonu oluşabilir ve önemli derecede morbidite ve/veya mortaliteye neden olabilir. A. axillaris cavitas glenoidalis'in alt kenarında ortalama 1-1,8 cm kadar ilerler ve bu durum da arteri ciddi risk altına sokar. Ön omuz cerrahisi uygulayan cerrahlar, a. axillaris'in anatomik seyrini, varyasyonlarını tam olarak bilmeli ve anlamalıdır (Stone vd., 2021).

A. axillaris yaralanması, genellikle omuz bölgesindeki yaralanmalarda ortaya çıkan bir tablo olmasına rağmen nadiren humerus başı kırıkları

sonrasında da görülebilir. Bu durum, genellikle yaşlı hastalarda ateroskleroz sonucu damar elastikiyetinin kaybolması nedeniyle daha sıklıkla görülür. Cerrahi tedavide primer onarım gerekir, hasarlı bölgeye greft interpozisyonu ve bypass greftleme yapılabilir. Anatomik yerleşime bağlı olarak bypass greftlemenin mümkün olmadığı veya uygulanmasının tehlike yaratabileceği durumlarda iskemik bölgeye kan akımını sağlamak amacıyla ekstra-anatomik bypass uygulanabilir (Ay vd., 2012). Ayrıca, yine yaşlı popülasyonun damar yapıları daha az esnek olduğundan a. axillaris yaralanması omuz çıkıkları sonucu da çok nadir olarak görülebilir ve ciddi bir komplikasyondur. Gençlerde anteroinferior omuz çıkığı sonucu sekonder olarak gelişen a. axillaris yaralanması çok daha nadir görülür. Bu durumun doğru tanınması ve uygun tedavisi hastaya tam bir iyileşme durumu sağlayabilir (Sushil vd., 2012).

A. axillaris psödoanevrizması, künt ya da delici travmalar sonucu oluşabilen ve ender rastlanan bir durumdur. Güçlü ekstansiyonlu beyzbol atıcıları gibi atletik aktivitelerle uğraşan kişilerde, ya travmadan sonra (künt veya delici) ya da konjenital olarak sporadik ortaya çıkabilir Tanıyı doğrulatan belirti ve bulgular parmaklarda ağrı ve iske mi varlığıdır. Açık cerrahinin çok dikkatli yapılması gerekmektedir (Vranic vd., 2016). Yapılan araştırmalar sonucunda, tüm arteriyel yaralanmalar içinde a. axillaris'in yaralanma sıklığının % 6 düzeyine olduğu bildirilmiştir (Gülgönen ve Şahin, 1997; Karahan vd., 2006). Axilla yaralanması çok yaygın olarak görülür ancak a. axillaris'in tek başına yaralanması çok nadir karşılaşılan bir durumdur. Genellikle plexus brachialis ile olan yakın anatomik komşuluğu nedeniyle klinikte çoğunlukla plexus yaralanması bulguları ön plandadır (Gülgönen ve Şahin, 1997).

A. axillaris'ler kardiyopulmoner bypass, torasik ve koroner arter cerrahisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ancak arterdeki varyasyonlar bu uygulamaları zorlaştırabilmektedir (Çetin vd., 2014). A. axillaris'in dalları rekonstrüktif cerrahide koroner bypass ve flep amacıyla kullanılmaktadır. Dallanma düzenindeki varyasyona ilişkin tam ve doğru bilgi, özellikle arterin eklem kapsülüne yapışık olduğu durumlarda cerrahlar açısından oldukça önemlidir (Astik ve Dave, 2012). A. axillaris'in dallanma şeklindeki varyasyonlar, özellikle de omuz eklemi ve humerus'a yakınlığı ve m. deltoideus'un nörovasküler beslenmesi göz önüne alındığında, anatomik olduğu kadar klinik ve cerrahi açıdan da anlamlıdır (Farhan ve Selman, 2009).

Günümüzde, açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass için standart periferik arteriyel kanülasyon yeri olarak a. femoralis kullanılır. Bununla birlikte, proximal aort cerrahisinde aorta ascendens'in kanülasyonu uygun olmadığı durumlarda, kalsifik aortta ve tekrarlayan kardiyak ameliyatlarda a. axillaris kanülasyonu kullanılabilir (Önem vd., 2007; Aytar,

2021). Genellikle sağ a. axillaris kalp cerrahisinde, özellikle aort diseksiyonunun onarımı ve aorta ascendens ve arcus aorta'nın değiştirilmesi için sıklıkla arteriyel kanülasyon alanı olarak kullanılır. A. axillaris kanülasyonunun, a. femoralis kanülasyonundan daha üstün olduğu düşünülmektedir. A. axillaris'de atherosclerotic hastalık görülme riski genellikle daha az olduğundan, bu arterin kullanılması arteroemboli riskini azaltmaktadır. Ayrıca, özellikle immün sistem bozukluklarda, obezitede, atherosclerotic ve diabetik hastaların kasık bölgesinde yara iyileşmesi geç olduğundan ve enfeksiyon daha sık görüldüğünden a. axillaris kanülasyonu daha çok tercih edilmektedir. Bununla birlikte, a. axillaris kanülasyonuna bağlı en sık gelişen lokal komplikasyonlar; plexus brachialis yaralanması ve a. axillaris'in trombozudur (Önem vd., 2007).

A. axillaris'in normal ve varyasyonel anatomisi bu bölgeye uygulanacak olan klinik işlemler için önemlidir (Astik ve Dave, 2012). Özellikle a. axillaris'in varyasyonları plastik ve ortopedi cerrahları ve radyologlar için bölgenin tanımlanmasında sorun yaratabilir. Bu nedenle doğru teşhis için bölgedeki varyasyonların iyi bilinmesi gerekir (Çavdar vd., 2000).

A. axillaris'in dallanma varyasyonlarının, anatomik uygulamalar yanı sıra radyolojik ve cerrahi anatomide de önemli bir yeri vardır. Bu nedenle kişiye doğru tanı koyulabilmesi, yorumlanması ve doğru ve uygun cerrahi müdahale yapılabilmesi için a. axillaris'in hem normal anatomisinin hem de varyasyonel anatomilerinin çok iyi bilinmesi gerekir (Astik ve Dave, 2012). A. axillaris'in anatomisinin ve varyasyonlarının bilinmesi, cerrahi ve girişimsel tıp uygulamalarında dikkate alınması, uygulamaların başarısını artıracak gibi olası komplikasyonların önlenmesine de katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Arıncı, K., Elhan, A. (2001). *Anatomi 2. Cilt*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti.
- Astik, R., & Dave, U. (2012). Variations in Branching Pattern of the Axillary Artery: A Study in 40 Human Cadavers. *Jornal Vascular Brasileiro, 11*, 12-17.
- Ay, Y., Kahraman Ay, N., Fındık, O., Görür, D. A., Aydın, U., & Koçoğulları, C. U. Axillary-Contralateral Brachial Artery Bypass İn Axillary Artery Injury Due To Pathological Humeral Head Fracture.
- Aytar, H. (2021). Asendan Aort Anevrizma Onarımlarında Aksiller Arter Ve İnnominate Arter Kanülasyonunun Nörolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Medipol Üniversitesi.
- Çavdar, S., Zeybek, A., & Bayramiçli, M. (2000). Rare Variation of the Axillary Artery. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists, 13*(1), 66-68.
- Çetin, A., Korkmaz, M. F., Çay, M., & Karataş, T. (2015). Axillary Artery and Subscapular Artery Variation: A Case Report. *Medicine Science, 4*(2), 2244-2251.
- Farhan, T. M., & Selman, M. O. (2010). Anatomical Study of Axillary Artery Variation. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad, 52*(3), 324-327.
- Ggaur, S., Katariya, K., Vaishnani, H., & Wani, I. N. (2012). A Cadaveric Study of Branching Pattern of the Axillary Artery. *Inter J Biolo & Med Research, 3*, 1388-91.
- Goyal, V. D., Sharma, V., Kalia, S., & Sehgal, M. (2014). Axillary aAtery Injury Caused by Fracture of Humerus Neck and Its Repair Using Basilic Vein Graft. *Case Reports in Surgery, 2014*.
- Göktekin, N. (1983). Arteria Axillaris ve Dallarının Varyasyonları. Bilim Uzmanlığı Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
- Gülgönen, A., & Şahin, V. (1997). Lesion of the Brachial Plexus by Traumatic False Aneurysm of the Axillary Artery (Report of one case). *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica, 31*(4), 367-369.
- Karahan, G., Yıldırım, Ö. M., & Çelik, C. (2006). Künt Omuz Travmasına Bağlı Gelişen Aksiler Arter Psödoanevrizmasına Bağlı Brakial Pleksus Kompresyonu. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 52*(1), 39-41.
- Önem, G., Baltalarlı, A., Gürses, E., Özcan, A. V., Saçar, M., Adal, F., & Sungurtekin, H. (2007). Proksimal Aort Cerrahisinde Sağ Aksiller Arter Kanülasyonu Güvenilir Bir Yöntemdir. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg, 15*(2), 104-107.
- Rao, T. R., Shetty, P., & Suresh, R. (2008). Abnormal Branching pattern of the Axillary Artery and Its Clinical Significance. *International Journal of Morphology, 26*(2).

- Snell, RS. (1998). Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Anatomi. (çev. M. Yıldırım). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Stone, M. A., Ihn, H. E., Gipsman, A. M., Iglesias, B., Minneti, M., Noorzad, A. S., & Omid, R. (2021). Surgical Anatomy of the Axillary Artery: Clinical Implications for Open Shoulder Surgery. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 30(6), 1266-1272.
- Sushil, S. R., Shashidhar, B. K., Daljit, S., Vikas, B., Nirmal, R., Vibhu, K., ... & Mandeep, S. D. (2012). Axillary Artery Thrombosis with Anteroinferior Shoulder Dislocation: A Rare Case Report and Review of Literature. *Chinese Journal of Traumatology*, 15(04), 244-248.
- Taner, D. (2000). *Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Vijaya, P. S., Ramana, V. V., Satheesha, N., Rao, B. S., & Narendra, P. (2006). A rare variation in the branching pattern of the axillary artery. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 39(02), 222-223.
- Vranić, H., Hadžimehmedagić, A., Vukas, H., & Arslani, I. (2016). Surgical Treatment of A Rare Huge Aneurysm of Axillaris Artery. *Medical Journal*, 22(4).
- Yang, K., Lee, H., Choi, I. J., Jeong, W., Kim, H. T., Wei, Q., & Lee, J. H. (2021). Topography and Anatomical Variations of the Axillary Artery. *BioMed Research International*, 2021, 1-8.
- Yıldırım, M. (2004). *Topografik Anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.



YARA BAKIMI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Osman Gökhan GÖKDERE¹

¹ Uzman Doktor, Malatya Battalgazi Devlet Hastanesi, drgokdere@gmail.com, 0000-0003-0161-6600

Yara

Yara, fiziksel veya kimyasal bir etki ile derinin yapı, işlev ve fizyolojik özelliklerinin kalıcı veya geçici olarak kaybolmasıdır(1). Özellikle kronik yara olmak üzere yara bakımı maliyetli uygulamalardır. Bunun dışında kişinin sosyal hayatını etkilemesi, yaşam kalitesini düşürmesi, çalışma hayatından kalıcı veya geçici olarak ayrılmasına neden olması yara bakımının önemini göstermektedir(2). Bu nedenlerle uygun yara yönetimi hem sigorta üzerine maliyeti düşürür hem de hastaların günlük hayata daha erken dönmesini sağlar.

Yaralar, akut ve kronik yara olarak 2 grupta değerlendirilebilir(3). Akut yara, genellikle travma veya ameliyat sonucu aniden ortaya çıkan bir yaralanma türüdür. Akut yaralar tipik olarak iyi tanımlanmıştır ve düzenli bir iyileşme sürecinden geçerler tam iyileşmeye ulaşmak için çeşitli aşamaları vardır. Akut yaraların iyileşmesinin genellikle öngörülebilir bir zaman dilimi içerisinde gerçekleşmesi beklenir(4). Kronik yara ise, iyileşmenin normal aşamaları zamanında ve düzenli bir şekilde ilerleyemeyen yaradır. Tipik olarak öngörülebilir bir iyileşme seyri izleyen akut yaraların aksine, kronik yaralar kalıcıdır veya uzun süre açık kalabilir. Bu yaralar genellikle iyileşmenin inflamatuvar aşamasında kalır ve proliferasyon, reepitelizasyon ve remodeling aşamalarına geçiş geç olur veya bu aşamalara hiç geçemez(5).

Her yara tipinin tedavi ve yönetimi özel yaklaşımlar gerektirir. Yaranın özelliklerini değerlendirmek, altta yatan faktörleri dikkate almak ve tedavi planını buna göre uyarlamak önemlidir. Özellikle derin veya kontamine yaralar olmak üzere belirli yara türleri tedavisi zor ve uzun süreç gerektirir. Yara iyileşmesini bozan diyabet, immünsupresyon, kötü beslenme, steroid ve benzeri ilaç kullanımı gibi durumlarda yara tedavisi yapılırken bu durumların göz önünde bulundurulması gereklidir(6).

Yara İyileşmesi

Yara iyileşme süreci, hasarlı dokuyu onarmayı ve işlevini geri kazandırmayı amaçlayan karmaşık ve dinamik olaylar dizisidir. Süreç genellikle birbiriyle örtüşen birkaç aşamadan oluşur. Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, reepitelizasyon ve yeniden şekillenme aşamaları ile gerçekleşir(7).

Hemostaz

Yaralanmada ilk tepkidir. Vazokonstriksiyonu ve kanamayı durdurmak için pıhtı oluşumunun meydana geldiği süreci ifade eder. Yara hemostazının birincil amacı aşırı kan kaybını önlemek ve yara iyileşme sürecinin sonraki aşamalarını kolaylaştırmaktır. Yara hemostazı, genel hemostazla benzer mekanizmaları içerir ancak özellikle yaralanmaya karşı lokal tepkiye odaklanır. Yara oluşumu sonrası ilk olarak vazokonstriksiyon olur hemen sonrasında platelet agregasyonu ile ekstrinsik koagülasyon mekanizması başlar. Oluşan

pihtının yapısında platelet, fibronektin, kollajen ve trombin bulunur. Bu yapı temel bir matriks oluşturarak dokuyu kontaminasyondan korur, hücre migrasyonu ve adezyonu sağlar. Plateletlerin agregasyonu ile EGF, IGF, TGF Beta, PDGF salgılanır ve yara bölgesine ilk olarak nötrofil daha sonrasında ise makrofaj, fibroblast ve endotelial hücreleri çeker(8).

İnflamasyon

İyileşme sürecinin doğal ve gerekli bir parçasıdır. Yara oluşması ile başlar ve 4-6 gün devam eder. İlk 24 saatte nötrofil hakimiyeti vardır ve proteolitik enzimler ile ölü hücre ve bakterilerin yok edilmesini sağlar. 72. saatte makrofajlar dokuda belirir ve sitokinler ile büyüme faktörleri salgılanır. Pihti içerisinde bulunan plazminojen plazmine döner bu fibrinin parçalanmasını sağlar. Fibrin aktif sitokin ve büyüme faktörü salgılayan hücrelerin yaraya gelmesini sağlayarak adezyon, migrasyon ve proliferasyona yardımcı olur(9). İnflamasyon süreci erken ve geç inflamatuvar faz olarak iki dönemde incelenebilir. Erken inflamatuvar fazda başlıca nötrofil işlevleri, geç inflamatuvar fazda ise makrofaj işlevleri daha baskındır. Erken inflamasyon fazında hücrelerin yarısından fazlasını nötrofiller oluşturur. Nötrofillerden salgılanan proteolitik enzimler ile ölü doku ve bakteriler parçalanır. Erken inflamasyon fazının sonuna doğru fagositoz ve apoptoz ile nötrofil sayısı azalır. Geç inflamasyon fazında makrofajlar baskındır, fagositozda ve keratinosit göçünde etkilidirler. Patojenlerin yok edilmesi için serbest radikalleri kullanırlar(10).

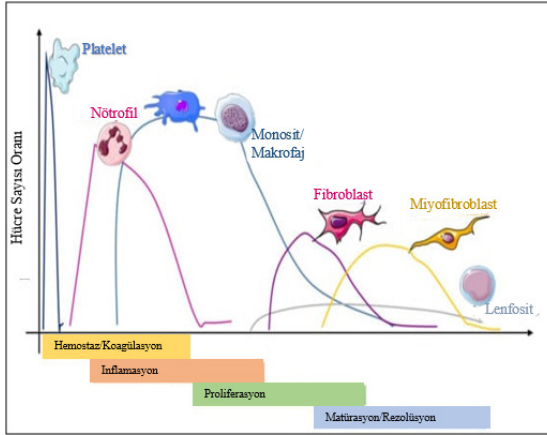
Proliferasyon (Doku Oluşumu)

Yara oluşumundan sonraki 4. günde başlar ve yaklaşık 2 hafta sürer. Proliferasyon aşamasında yara alanını dolduracak yeni doku oluşur. Bu fazda fibroblastlar aktive olarak hem kollajen salgırlarlar hem de büyüme faktörleri aracılığı ile fibroblastlar yara ortamına gelir. Anjiogenez ile kan damarları besin sağlamak için yaranın içine doğru büyür ve granülasyon dokusu oluşur(11).

Reepitelizasyon ve Yeniden Şekillenme

Bu iki süreç iç içe geçmiş durumdadır ve ayrımı yapılamaz. Yaklaşık olarak 1 yıl süren bu süreç yara yüzeyini kaplamak için epitel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını ayrıca iyileşen dokunun gücünü arttırmak için kollajen lifleri yeniden düzenlenmesi içerir. Bu süreçte kollajen sentezi ve çapraz bağ oluşumu ile dokunun sağlamlaşması sağlanır. Fibrinojen, fibrin ve tip 3 kollajen geçici matriksin, kollajen tip 1 sekonder matriksin yapısını oluşturur(12).

Yara iyileşmesinde etkili olan önemli hücrelerin bir diğeri ise kontraksiyon ile yaranın küçülmesini sağlayan ve yapı olarak düz kas hücrelerine benzeyen miyofibroblastlardır(13).

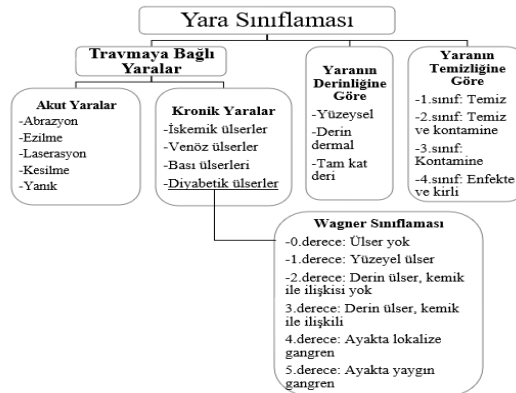


Şekil 1. Yara iyileşmesi fazları ve fazlarda baskın olan hücre yapıları(14)

Yara iyileşme süreci boyunca çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve sinyal molekülleri, hücresel aktivitelerin koordine edilmesinde ve doku onarımının desteklenmesinde önemli roller oynar. Süreç örtüşen ve birbirine bağlı aşamalarla sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. Yara iyileşmesinde Yara Uzlaşma Grubu tarafından 2002 yılında 'TIME' başlığında 4 önemli kriter belirlenmiştir daha sonra yapılan değerlendirmeler bu kriterlerin genişletilmesi gerektiğini ortaya koymuş ve 'TIMERS' olarak 2018 yılında güncellenmiştir; T, tissue(doku), I, infection(enfeksiyon), M, moisture(doku nemliliği), E, edge(doku kenar özelliği), R, regeneration/repair(doku yenilenmesi ve onarımı), genel olarak gözden kaçırılan bir faktör olan 'S', social factors(sosyal faktörler). Yara iyileşmesi, dokuda canlı doku dışında gangren, nekroz, eskar ya da fibrotik doku bulunmaması, enfeksiyonun olmaması, doku nemliliğinin optimal düzeyde tutulması ve yara dokusunun kenarının düzenli olması durumunda kısa sürede tamamlanır(15).

Yara Sınıflaması

Yara travmaya bağlı olarak akut veya kronik olarak ve yaranın derinliğine ve temizliğine göre sınıflandırılabilir.



Şekil 2. Yara sınıflaması

Tablo 1. *Yara evrelemesi*

Evre	Özellikler
Evre 1	Henüz yara açılmamıştır. Otuz dakikadan daha uzun süren kızarıklık şeklindedir
Evre 2	Dermisin üst tabakasını etkileyecek şekilde kısmi derinlikte doku kaybı vardır
Evre 3	Fasyaya kadar doku kaybı vardır
Evre 4	Fasya ve altı dokular, kas ve kemik dokuya kadar ilerlemiş ülserasyondur

Yara evrelendirmesi 4 evre olarak yapılır (Tablo 1). Şüpheli derin doku hasarı ve evresi belirlenemeyen ülserler bu 4 evrenin haricinde değerlendirilir. Şüpheli derin doku hasarında deri rengi normal renginden farklı olarak lokalize bir alanda mor-vişne çürüğü renginde olur. Hasarlı alan sağlam dokuyla karşılaştırıldığında daha ılık veya soğuk, sert veya yumuşak ya da ağrılı olabilir. Yara ve çevresi eskar ile (kahverengi, siyah-bronz) veya sarı, gri, kahverengi veya bronz kabuk ile kaplı olabilir. Eskar veya kabuk kaldırılmadıkça derinliğin belirlenmesi mümkün değildir, bu nedenle evreyi belirlemek de mümkün olmamaktadır(16).

Diyabetik ayak ülserlerinin sınıflandırılması standart yara evrelemesinden farklıdır. Wagner Sınıflaması(Tablo 2) ya da Texas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması(Tablo 3) gibi sınıflamalar diyabetik ayak ülserlerinin sınıflamasında kullanılabilir. Wagner Sınıflaması'ndan farklı olarak, Texas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması'nda, yara derinliği ve yüzeyi ile birlikte enfeksiyon ve iskemi de değerlendirilir(17).

Tablo 2. *Diyabetik ayak yara değerlendirilmesinde kullanılan Wagner Sınıflandırması*

Derece	Özellikler
0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu
I	Deride yüzeysel ülser
II	Tendon, kemik, ligament ve ekleme kadar ilerlemiş derin ülser
III	Apse ve/veya osteomyelite ilerlemiş derin ülser
IV	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
V	Ayakta amputasyon gerektirebilecek kadar yaygın, ciddi gangrenöz tutulum



Şekil 3. Diyabetik ayak yarası evreleri

Tablo 3. Diyabetik ayak yara değerlendirilmesinde kullanılan Texas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması

	Derece 0	Derece I	Derece II	Derece III
Evre A	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış	Tendon veya kapsülü tutan yara	Kemik veya eklemi tutan yara
Evre B	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, enfeksiyonu var	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, enfeksiyon var	Tendon veya kapsülü tutan yara, enfeksiyon var	Kemik veya eklemi tutan yara, enfeksiyon var
Evre C	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, iskemi var	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, iskemi var	Tendon veya kapsülü tutan yara, iskemi var	Kemik veya eklemi tutan yara, iskemi var
Evre D	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, enfeksiyon ve iskemi var	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, enfeksiyon ve iskemi var	Tendon veya kapsülü tutan yara, enfeksiyon ve iskemi var	Kemik veya eklemi tutan yara, enfeksiyon ve iskemi var

Yara Tedavisi

Yara, milattan önceki zamanlardan beri insanların çeşitli yöntemlerle tedavi etmeye çalıştığı büyük bir sorun olmuştur. Cerrahi yöntemlerin gelişmesi, antibiyotiklerin bulunması, yara oluşum mekanizmasının anlaşılması ile tedavi yöntemleri geliştirilse de hala toplum sağlığını ilgilendiren bir sorun olmaya devam etmektedir.

Yara tedavisi ile ilgili MÖ 1850 yılı civarında Mısır'da bulunan kanıtlarda yaraların tedavi edilmeye çalışıldığı bulunmuştur. Yara tedavisinde eski Mısır'da gümüş yapraklarının kullanıldığı bilinmektedir. Yara tedavisinde kullanılan en eski madde olan gümüş hala tedavinin önemli bir parçasıdır yeni geliştirilen yara bakım ürünlerinde de gümüş sıklıkla kullanılmaktadır(18).

Gümüş çok yönlü olarak etki eder. Bakteri, mantar ve virüslere karşı etkili olmasının yanında antiinflamatuvar ve neovaskularizan özelliklere

de sahiptir. En önemli yan etkisi gümüş tuzlarına kronik maruziyet ile ciltte gri/mavi renk değişikliği ile karakterize olan Argyria olarak isimlendirilen klinik tablodur. Kolloidal gümüş alımı ile sistemik gümüş maruziyeti sonucu diffüz veya topikal uygulama ile lokalize olarak gelişebilir. Uygun tedavi, uygun süre kullanım, anemi tedavisi ve yeterli beslenme ile önlenir(19).



Resim 1. A. Lokal argyria(20) B. Diffüz argyria(21)

Yara tedavisi kompleks bir yaklaşım gerektirir. Yaranın şekli, evresi, enfeksiyon ve iskemi durumu, hastanın yaşı, beslenme durumu, ek hastalıkları, sigara kullanımını göz önünde bulundurularak uygun tedavi yöntemi belirlenmelidir(22). Hastaların takipleri sırasında yaranın özellikleri kayıt altına alınmalı, yara iyileşmesinde duraklama veya gerileme varsa bakım planı ve tedavi yöntemi değiştirilmelidir(23).

Yara muayenesi yapıldıktan sonra uygun tedavi planı belirlenmelidir. Uygun tedavi planı için TIMERS yönergesine göre hareket edilmelidir. 'T' yani doku ilk olarak değerlendirilmeli, gerekiyorsa debridman planlanmalıdır. Yaranın durumuna göre mekanik, enzimatik, cerrahi veya otolitik debridmandan uygun olan debridman çeşidi uygulanabilir. Daha sonra enfeksiyon (I) durumu değerlendirilmeli, enfeksiyon varsa dokuya toksik maddelerden kaçınarak temizlenmeli, öncelikle topikal antimikrobiyal yeterli cevap alınamaması durumunda sistemik antimikrobiyal tedavi verilmelidir. Topikal tedaviye direncin hızlı gelişmesi nedeniyle kontrolü sağlanınca tedavi kesilmelidir. Doku nemliliği(M) yara iyileşmesi için önemlidir. Doku nemliliğinin optimal olması epitelizasyonun daha hızlı olmasını sağlar. Bunun nedeni hücre hareketlerinin uygun nemde daha iyi sağlanabilmesidir. 'E' yani kenar düzenliliği yaranın hızlı iyileşmesinde etkilidir. Yara kenarlarının düzensiz olması granülasyon dokusunun da düzensiz olmasına neden olur ve yara iyileşmesi daha geç olur. 'R' doku yenilenmesini temsil eder ve yara tedavisinde yara iyileşmesi kadar doku yenilenmesinin de takip edilmesi gereklidir. Uygun tedavi alan hastalarda uzun dönemde doku yenilenmesi optimal olur ve nüks yaralar engellenebilir. Göz önünde bulundurulmayan 'S' yani sosyal faktörlerin 2018 yılında yapılan değerlendirme sonrası yara bakımında önemli olduğu belirtilmiş ve değerlendirilmesi gereken kriterlere eklenmiştir. Sosyal statü, hastanın

mental durumu, tedaviye uyum, hastanın psikolojik durumu tedavi planında optimal iyileşme için değerlendirilmelidir(24).

Temiz, nemli, yeni oluşmuş, fibroblast, kollajen, canlı bağ dokusu, yeni kapiller damarlar olan kırmızı, hassas yaralar ideal yaralardır. Uygun yara özelliklerini sağlamak için debridman uygulanabilir. Canlı olmayan yara dokusunun uzaklaştırılmasına debridman denir(25). Vasküler yapıların değerlendirilmesi yapılmalı, iskemik dokularda özellikle topuk bölgesinde ve kemik dokuya yakın debridmanlarda dikkatli olunmalıdır. Debridman cerrahi, enzimatik, biyolojik, mekanik olarak yapılabilir(26).

Cerrahi debridman genel anestezi, lokal anestezi altında veya nöropatik hastalarda anestezi uygulanmadan yapılabilir. Hızlı etki göstermesi ve etkin bir yöntem olması nedeniyle daha fazla tercih edilir fakat canlı dokuya hasar verilebileceğinden tecrübeli cerrahlar tarafından uygulanması daha uygundur(27).

A. Pre and Post Ultrasonic Debridement

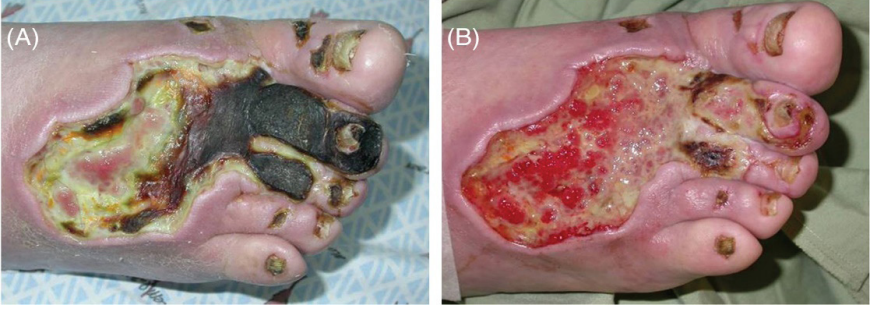


B. Pre and Post Sharp Debridement with a Curette



Resim 2. Cerrahi debridman yapılan hastanın yara görüntüsü(28)

Granülasyon dokusu oluşmayan, üzeri fibrinli yaralar için kollajenaz içeren yara bakım ürünleri ile enzimatik debridman uygulanabilir. Antikoagülan kullanan hastalarda kullanımı güvenlidir(29).



Resim 3. Diyabetik ayak yarası olan hastada uygulanan enzimatik debridman **A.** Tedavi öncesi **B.** Enzimatik debridman sonrası 16. Saat (30)

Otolitik debridmanda endojen enzim aktivitesi ile ölü dokunun temizlenmesi için yaranın nemli tutulması amaçlanır. Bunun için sıvı tutan yara örtüleri kullanılabilir. Yavaş iyileşme sağlaması dezavantaj olarak değerlendirilse de ağrısız ve daha güvenli bir işlemdir(31).



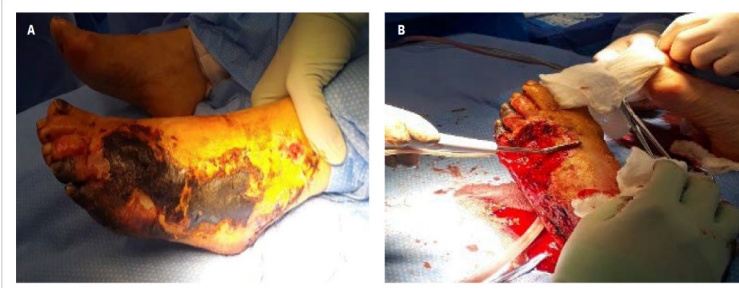
Resim 4. Otolitik debridman ile yatak yarası tedavisi

Biyolojik debridmanda (maggot debridman) medikal kurtlar kullanılarak dirençli fibrinler temizlenir. Hasta uyumu gereklidir ve işlem ağrılı olabilir(32).



Resim 5. Larva kullanılarak uygulanan biyolojik debridman (<http://maggotmedicine.com.ua>)

Mekanik, ultrasonik, hidrocerrahi ile irrigasyon gibi debridman yöntemleri de kullanılabilir. Basınçlı serum fizyolojik ile yara yıkamanın yapıldığı mekanik debridman, mekanik ve cerrahi debridmanın beraber uygulandığı hidrocerrahi ve daha yeni ve ileri bir teknoloji olan ultrasonik debridman yara debridmanında etkili yöntemlerdendir. Bu debridman yöntemleri ağırlıdır fakat yara iyileşmesinde yüksek etkinliğe sahiptirler(33).



Resim 6. Diyabetik ayak yarası **A.** Yara debridmanı öncesi **B.** Hidrocerrahi sonrası(34)



B. Pre and Post Sharp Debridement with a Curette



Resim 7. Ultrasonik debridman yapılan hastada işlem öncesi ve sonrası yaranın görüntüsü(28)

Akut yaralarda genellikle doku temizdir veya yabancı cisim olması durumunda salin ile yıkama yapmak yeterli olur. Enfeksiyon yoktur ve doku nemliliği yeterlidir. Bu nedenlerle yara kenarları sütürlerle yaklaştırıldığında uygun yara iyileşmesi sağlanır. Kronik yaralarda ise tedavi yarının nedenine ve durumuna göre planlanmalıdır. Teknolojik ilerlemeler ile birlikte yara bakımında yara örtüleri, köpükler, jeller, vakum destekli yara kapama sistemleri tedavide kullanılmaya başlanmıştır(35).

Yara Örtüleri

Yara örtüleri, yara tedavisinde artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Örtüler yara ve çevresinde uygun nemli ortamı düzenlemeli, gazlar için geçirgen olmalı, yara üzerinde oluşan fazla eksudayı yaradan uzaklaştırmalı, yaraya mekanik koruma yapmalı ve mikroorganizmaların yaraya ulaşmasını engellemelidir. Örtüler biyoçözünür, biyoyumlu, alerjik ve toksik olmayan yapıda olmalıdır. Polimer film, polimer köpük, hidrojel, hidrokolloid, aljinat yapılı yara örtüleri özellikle kronik yara bakımında kullanılmaktadır. Bu örtülerin seçiminde yarının özellikleri özellikle eksuda miktarı göz önünde bulundurulmalıdır(36).

Polimer Filmler

Polimer filmler poliüretan yapılı, saydam ve yapışkandır. Saydam olması nedeniyle yara takibi daha rahat yapılabilen, yapışkan özelliği sayesinde yara kapama daha sağlıklı yapılmaktadır. Polimer filmlerin dezavantajı ince, yeni oluşmuş epitel örtü değiştirilirken zarar görebilir. Absorban özelliği olmaması nedeniyle eksudalı yaralarda kullanılması uygun değildir(36).

Polimer Süngerler

Polimer sünger silikon ve polimer yapılı, yapışkan özelliği olmayan, dış kısmı hidrofobik, yaraya temas eden kısmı hidrofilik yapıdadır. Güçlü emici özelliği vardır ayrıca yarayı nemli tutarlar. Oksijen ve nem geçirgen iken sıvı geçirgen değildirler ve yapışkanlık özelliği olmadığından tespit edilmeleri gereklidir. Daha çok bol eksudalı ve derin yaralarda kullanılması uygundur(36).

Hidrojel

Hidrojel yaklaşık %90 su içeren, çapraz bağ yapılı polimer içeren kafes yapısında ürünlerdir. Absorban ve nemlendirici özelliktedir, genel yapısı süngerlere benzerdir. Yarayı soğutma özelliği vardır bu özelliği ile inflamasyon ve ağrı azalmasını sağlar. Absorbsiyon kapasitesi yüksek fakat yavaştır bundan dolayı yüksek miktarda eksudalı yaralarda maserasyona neden olabilirler(36).

Hidrokolloidler

Hidrokolloidler hidrofobik polimer yapıdadır, gaz ve nem geçirgenliği yoktur. Polimer içerisinde hidrofilik kolloid parçalar sayesinde absorban özelliğindedir. Yapışkan özelliğindedir, yara çevresine yapışır yaraya yapışmaz. Bakterilere karşı bariyer oluşturur, düşük ph sağlar, bakteri üremesini inhibe eder. Yara üzerinde anaerob bakteri üremesi durumunda, hemoglobinopatilerde ve derin yaralarda kullanımları önerilmez. Hafif eksudalı yaralar için kullanılması uygundur. En geç 7 günde bir değiştirilmesi gereklidir(36).

Aljinatlar

Aljinatlar ise biyosentetik ürünlerdir. Deniz alglerinden elde edilen maddede sodyum yerine kalsiyum değişimi yapılır bu sayede eksudada bulunan sodyumu çeker, kalsiyum verir ve eksuda ile jel oluşturur. Kalsiyum salınması pıhtılaşma reaksiyonlarına da katılır, hemostatik özellik gösterir. Sadece eksudalı yaralarda kullanılır, kuru yaralarda kullanılmaz, eksudalı yara kuru yara haline geldikten sonra aljinatlı örtüler kullanılmamalıdır. Yapışkan özelliği yoktur. 7 günde bir değiştirilmelidir. Bakterilere yapışır, değişim yapılırken kötü kokulu, sarı-kahverengi jel benzeri yapıda görünür, pürülan yaralarla karıştırılmamalıdır(36).



Şekil 4. Yara örtülerinin çeşitleri(37)

Vakum Yardımlı Yara Kapama Sistemleri

Vakum yardımcı yara kapama sistemleri sürekli veya aralıklı negatif basınç oluşturarak lokal kan akışında artma, ödemi azaltma, eksudanın uzaklaştırılması, anjiogenezis sağlanması, epitelizasyon ve granülasyon dokusunun artmasının sağlanması ile son zamanlarda akut ve kronik yara tedavisinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Aralıklı negatif basınç uygulanması durumunda yara iyileşmesi daha iyi olmaktadır. Yaranın steril bir şekilde hazırlanması ve drenaj sisteminin yaranın üzerine tespit edilme-

si sonrası uygulanan negatif basınç ile yara iyileşmesinde hızlanma sağlanır. Porlu sünger, yarı geçirgen yara kapama örtüsü, bunlara bağlı hortum ile negatif basınç oluşturan cihazdan oluşan bir sistemdir(38).



Resim 8. Vakum destekli yara kanama cihazı.

1. Porlu sünger
2. Porlu sünger ve yarı geçirgen yara kapama örtüsü.
3. Negatif basınç sağlayan cihaz
4. Bağlantı hortumu

Yara iyileşmesinde hızlanmayı çekim uygulayarak kontraksiyona sebep olarak, yarayı dış etkilerden koruyarak, yarayı nemli tutarak, eksüdayı temizleyerek ve hücresel proliferasyona neden olarak sağlar.

Yara tedavisinde son yıllarda efektif ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle çok sık kullanılmaya başlanmıştır ancak negatif basınçlı yara kapama sistemleri her durumda kullanılabilir değildir. Yarada açıkta damar, organ, sinir olması durumunda, malign tümörlü dokuda, fistül üzerine uygulanmamalı, yarada enfekte, nekrotik doku varsa debridman sonrası uygulanmalıdır. Kanamalı yaraya uygulanmamalıdır, uygulama sonrası kanama başlarsa tedavi durdurulmalı, kanama kontrolü sağlanmalıdır. Vakum yardımcı kapama uygulanan yarada 2 sünger değişimi sonrası yarada iyileşme gözlenmezse uygun olmayan tedavi olarak değerlendirilerek tedavi sonlandırılmalıdır(39).

Akut, subakut ve kronik yaralarda, diyabetik yara ve bası yaralarında, greft uygulaması öncesi, greft ve flep uygulaması sonrası negatif basınçlı yara tedavisi endikedir(40). Kontrendike olduğu durumlar ise nekrotik doku bulunması, osteomyelit, fistül olan hastalar, oral antikoagülan kullanımı ve kanama kontrolü sağlanmamış yaralardır(39).

Negatif basınçlı yara kapama sistemlerinin yara tedavisinde hızlı iyileşme sağlanması, pansuman değiştirme sıklığını, enfeksiyon gelişimini

azaltması gibi avantajları nedeniyle son yıllarda kullanımı artmaktadır. Klasik yara tedavi yöntemlerine göre daha maliyetli olması dezavantajıdır. Maliyet ve yara iyileşme etkinliği beraber değerlendirilerek vakum destekli yara kapama sistemi kullanımı kararı verilmelidir(41).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisinde amaç doku oksijenlenmesini artırmaktır. Kan oksihemoglobin düzeyinin artması yara iyileşmesini artırır. Hiperbarik oksijen tedavisinde %100 konstrasyondaki oksijen yüksek basınç ile verilir, bu sayede oksihemoglobin düzeyi artar ve yara iyileşmesi için daha uygun oksijenlenme sağlanmış olur. Yüksek oksijen basıncı altındaki dokuda oksijenin difüzyon uzaklığı 3 kata kadar artar. Hiperbarik oksijen tedavisi yüksek basınçlı odalarda doğrudan soluyarak, maske ile veya endotrakeal tüp ile uygulanabilir(42).

Hiperbarik oksijen tedavisi ile büyüme faktörleri ve nikrit oksidi artar ve yara iyileşmesi hızlanır. Özellikle diyabetik ayak yaralarında amputasyon oranı hiperbarik oksijen tedavisi verilen hastalarda daha düşüktür. Nitrik oksit düzeyinin artması anaerob bakterilere karşı bakterisid etkinlik sağlarken, diğer bakterilere karşı bakteriostatik etki gösterir(43).

Biyolojik Tedaviler

Teknolojinin gelişimi ile dokunun fizyolojik ve genetik yapısının ayrıca yara iyileşme mekanizmasının daha net anlaşılması ile doku mühendisliği ortaya çıkmış ve dokuya uyum sağlayan suni deriler ve canlı dokuyu provoke edilebilecek yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır.

Epidermal Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri teknolojinin gelişmesiyle yara tedavisinde kullanılmaya başlanan, üzerinde çalışmalar yapılan yeni tedavi yöntemlerindedir. Hücre bölünmesi, çoğalması, büyümesi ve göçünü uyarır. Protein yapıda olan epidermal büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlanır ve JAK/STAT, ERK 1/2, PI3K-Akt, MAPK gibi hücre içi yolları aktive ederek etki gösterirler. Yara tedavisinde keratinosit, fibroblast, vasküler endotel hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını sağlayarak etki gösterir ve efektif yara iyileşmesi sağlar(44).

Yüksek maliyetli oluşlarının yanında uzun süreli çalışma bulunmaması dezavantajlarından. Büyüme faktörlerinin kullanılabilmesi için yara kültürü alınmalı, yarada enfeksiyon bulunmadığı gösterilmelidir. Yarada enfeksiyon, nekroz, eksüda, kemik dokuda osteomyelit varsa epidermal büyüme faktörleri kullanılmamalıdır.



Figure 11. Lesion of patient RG (A) and its evolution during the application of Heberprot-P.

Resim 9. Diyabetik ayak yarası nedeniyle tedavi edilen hastaya uygulanan debridman ve epidermal büyüme faktörü uygulaması sonrası yara iyileşme durumu(45)

Destekleyici Tedaviler

Yara tedavisinde kök hücre, PRP (platelet rich plasma), PRF (platelet rich fibrin) gibi tedaviler destek tedavisi olarak kullanılabilirler. PRP, yüksek konsantrasyonda trombosit içeren plazmanın yaraya uygulanması ile aktif plateletlerden büyüme faktörleri salgılanmasını ve doku rejenerasyonunu sağlar. Dokunun iyileşmesi için yaranın uygun hale gelmesine yardımcı olur. PRF ise PRP'ye nazaran daha yeni kullanılmaya başlanan konsantr trombosit tedavisidir(46).

Kök Hücre

Yara tedavisinde kök hücre kullanılması üzerine son zamanlarda çok fazla araştırma yapılmaktadır. Kök hücrelerin proliferasyon potansiyelinin yüksek olması, sitokin ve büyüme faktörü üretme yetenekleri olması yara tedavisinde kullanılmaları açısından önemlidir. Kök hücrelerin yara iyileşmesinin bütün aşamalarında önemli fonksiyonları vardır. İnflamatuvar fazda esas etkili olan mast hücreleri deride bulunan kök hücrelerden farklılaşmıştır ayrıca kemik iliğinden türetilen kök hücreler farklılaşma geçirmeden yaraya yönelerek yara iyileşmesinde görev alırlar(47).

Kök hücreler öncelikle sitokin sinyali yoluyla etki gösterirler ve proanjiyogenik, antiinflamatuvar ortam sağlarlar. Kök hücrelerin sağladığı bu ortam yara

iyileşmesine katkıda bulunurlar. Ayrıca nüksü azaltma gibi etkisi vardır. Kök hücre tedavisi ile kronik yaraların kısa zamanda iyileşmesi sağlanabilir(48).

Kök hücre tedavisi maliyeti yüksek ve henüz yeterli çalışma olmayan yeni bir tedavi yöntemidir. Nüfusun yaşlanması ile artan kronik yaralar için ilerleyen zamanlarda etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Platelet Rich Plasma (PRP)

Trombositlerin hemostazda önemli fonksiyonları vardır bunun yanında doku rejenerasyonunda da önemli rol oynarlar. PRP hastanın kendi kanının santrifüj edilmesi ile elde edilir ve yaraya uygulanır. Lokal inflamasyonun düzenlenmesini sağladığı gibi anjiogenez ve reepitelizasyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırır. PRP, antiinflamatuvar sitokinler olan interlökin 17A ve interlökin 1 β üretimini azaltır, vasküler endotelial büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörünü artırır bu yara bölgesinde vaskülarizasyonu artırır(49).

Platelet Rich Fibrin (PRF)

Sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve trombosit hücrelerinin sürekli salınmasını, kollajen sentezi ve anjiyogenezi sağlayan matristen oluşur. Maliyeti, güvenli olması, kısa sürede temin edilebilmesi nedeniyle kullanılması yara tedavisinde avantajlıdır.

PRP ile PRF benzer yapılara sahiptir. PRP tedavisinde büyüme faktörlerinin hızlı salgılanması sonucu trombin çevre dokulara toksik etki gösterebilir. İçerdikleri büyüme faktörleri miktarı PRP ve PRF tedavilerinde benzerdir fakat PRF uygulamasında salınma süresi 14 gün kadar sürer. Uzun ve yavaş salınım sayesinde doku iyileşmesinde daha olumlu etki gösterir. Kronik yara tedavisinde efektif bir yöntem olan PRF, günümüzde diş hekimliğinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır(50).

Sonuç

Yara oluşumunu engellemek yara tedavisinden daha kolay ve maliyeti daha düşüktür. Bu nedenle yara oluşum sebebinin ortadan kaldırılması, bası yarası oluşmaması için havalı yatak kullanılması, sık pozisyon değişikliği yapılması, diyabet gibi kronik hastalıklarda ek hastalığın tedavisinin sağlanması, sigara kullanımının engellenmesi, periferik vasküler dolaşım bozukluğunda uygun çorap ve cihaz kullanımının sağlanması yara oluşumunu engelleyebilir. İnsan ömrünün uzaması yaşlı nüfusun artması, kronik hastalıkların ve kronik yaraların daha fazla görülmesine sebep olmaktadır. Yara multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmesi gereken, sosyoekonomik olarak büyük bir sorun olan, tedavisinden çok oluşumunun önlenmesi gereken ciddi bir sağlık sorunudur(51).

Kaynaklar

1. Criollo-Mendoza, M. S., Contreras-Angulo, L. A., Leyva-López, N., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Jiménez-Ortega, L. A., & Heredia, J. B. (2023). Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(2), 598. <https://doi.org/10.3390/molecules28020598>
2. Kapp, S., & Santamaria, N. (2017). The financial and quality-of-life cost to patients living with a chronic wound in the community. *International wound journal*, 14(6), 1108–1119. <https://doi.org/10.1111/iwj.12767>
3. Raziyeva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Kassymbek, K., Jimi, S., & Saparov, A. (2021). Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*, 11(5), 700. <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
4. Diegelmann, R. F., & Evans, M. C. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 9, 283–289. <https://doi.org/10.2741/1184>
5. Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C., & Xue, M. (2016). Inflammation in Chronic Wounds. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
6. Pfeffer, F., von Dobschuetz, E., Riediger, H., Moosmann, C., & Hopt, U. T. (2004). Diabetischer Fuss, ischämischer Ulkus, Druckgeschwür. So bringen Sie chronische Wunden zum Verschluss [The non-healing wound]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 146(44), 45–48.
7. Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
8. Cecerska-Heryć, E., Goszka, M., Serwin, N., Roszak, M., Grygorcewicz, B., Heryć, R., & Dołęgowska, B. (2022). Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine. *Cytokine & growth factor reviews*, 64, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003>
9. de Oliveira, S., Rosowski, E. E., & Huttenlocher, A. (2016). Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nature reviews. Immunology*, 16(6), 378–391. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.49>
10. Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 49(1), 35–43. <https://doi.org/10.1159/000339613>

11. Wang, P. H., Huang, B. S., Horng, H. C., Yeh, C. C., & Chen, Y. J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 81(2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
12. Takeo, M., Lee, W., & Ito, M. (2015). Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(1), a023267. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023267>
13. Van De Water, L., Varney, S., & Tomasek, J. J. (2013). Mechanoregulation of the Myofibroblast in Wound Contraction, Scarring, and Fibrosis: Opportunities for New Therapeutic Intervention. *Advances in wound care*, 2(4), 122–141. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0393>
14. Guillamat-Prats R. (2021). The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells*, 10(7), 1729. <https://doi.org/10.3390/cells10071729>
15. Atkin, L., Bučko, Z., Conde Montero, E., Cutting, K., Moffatt, C., Probst, A., Romanelli, M., Schultz, G. S., & Tettelbach, W. (2019). Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *Journal of wound care*, 23(Sup3a), S1–S50. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1>
16. Edsberg, L. E., Black, J. M., Goldberg, M., McNichol, L., Moore, L., & Siegreen, M. (2016). Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing: official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, 43(6), 585–597. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000281>
17. Smith R. G. (2003). Validation of Wagner’s classification: a literature review. *Ostomy/wound management*, 49(1), 54–62.
18. Brocke, T., & Barr, J. (2020). The History of Wound Healing. *The Surgical clinics of North America*, 100(4), 787–806. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.04.004>
19. Brouillard, C., Bursztejn, A. C., Latache, C., Cuny, J. F., Truchetet, F., Goullé, J. P., & Schmutz, J. L. (2018). Silver absorption and toxicity evaluation of silver wound dressings in 40 patients with chronic wounds. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 32(12), 2295–2299. <https://doi.org/10.1111/jdv.15055>
20. Karakasli, A., Hapa, O., Akdeniz, O., & Havitcioğlu, H. (2014). Dermal argyria: Cutaneous manifestation of a megaprosthesis for distal femoral osteosarcoma. *Indian journal of orthopaedics*, 48(3), 326–328. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.132528>

21. VenkataMadhav, M., Prathyusha, T.M., Santikiran, S., & Eswar, G. (2017). Argyria: A Rare Case Report. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*, 6, 91-94.
22. Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in therapy*, 34(3), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>
23. Keast, D. H., Bowering, C. K., Evans, A. W., Mackean, G. L., Burrows, C., & D'Souza, L. (2004). MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 12(3 Suppl), S1–S17. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x>
24. Atkin, L., Bučko, Z., Conde Montero, E., Cutting, K., Moffatt, C., Probst, A., Romanelli, M., Schultz, G. S., & Tettelbach, W. (2019). Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *Journal of wound care*, 23(Sup3a), S1–S50. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1>
25. Falabella A. F. (2006). Debridement and wound bed preparation. *Dermatologic therapy*, 19(6), 317–325. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00090.x>
26. Dayya, D., O'Neill, O. J., Huedo-Medina, T. B., Habib, N., Moore, J., & Iyer, K. (2022). Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Advances in wound care*, 11(12), 666–686. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0016>
27. Granick, M., Boykin, J., Gamelli, R., Schultz, G., & Tenenhaus, M. (2006). Toward a common language: surgical wound bed preparation and debridement. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 14 Suppl 1, S1–S10. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00096.x>
28. Alvarez, O. M., Wendelken, M. E., & Granick, M. S. (2019). Debridement of Venous Leg Ulcers With Direct-Contact, Low-Frequency Ultrasound: Results of a Randomized, Prospective, Controlled, Clinical Trial. *Eplasty*, 19, pb2.
29. Ramundo, J., & Gray, M. (2008). Enzymatic wound debridement. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, 35(3), 273–280. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000319125.21854.78>

30. Shoham, Y., Krieger, Y., Tamir, E., Silberstein, E., Bogdanov-Berezovsky, A., Haik, J., & Rosenberg, L. (2018). Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: A preliminary report. *International wound journal*, 15(5), 769–775. <https://doi.org/10.1111/iwj.12925>
31. Nuutila, K., & Eriksson, E. (2021). Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Advances in wound care*, 10(12), 685–698. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1232>
32. Mohd Zubir, M. Z., Holloway, S., & Mohd Noor, N. (2020). Maggot Therapy in Wound Healing: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6103. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176103>
33. Bowling, F. L., Stickings, D. S., Edwards-Jones, V., Armstrong, D. G., & Boulton, A. J. (2009). Hydrodebridement of wounds: effectiveness in reducing wound bacterial contamination and potential for air bacterial contamination. *Journal of foot and ankle research*, 2, 13. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-2-13>
34. James, C. V., Patel, M., Ilonzo, N., Wallace, K., Lee, J., Chan, M., Ellis, S., & Lantis II, J. C. (2021). Hydrosurgical Debridement Use Associated With Decreased Surgical Site-Related Readmissions: A Retrospective Analysis. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, WNDS20210328-2. Advance online publication.
35. Brown, M. S., Ashley, B., & Koh, A. (2018). Wearable Technology for Chronic Wound Monitoring: Current Dressings, Advancements, and Future Prospects. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 47. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00047>
36. Fonder, M. A., Lazarus, G. S., Cowan, D. A., Aronson-Cook, B., Kohli, A. R., & Mamelak, A. J. (2008). Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(2), 185–206. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.048>
37. Laurano, R., Boffito, M., Ciardelli, G., & Chiono, V. (2022). Wound Dressing Products: a Translational Investigation from the Bench to the Market. *Engineered Regeneration*. <https://doi.org/10.1016/j.eng-reg.2022.04.002>
38. Apelqvist, J., Willy, C., Fagerdahl, A. M., Fraccalvieri, M., Malmsjö, M., Piaggese, A., Probst, A., & Vowden, P. (2017). EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *Journal of wound care*, 26(Sup3), S1–S154. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1>

39. Zaver, V., & Kankanalu, P. (2023). Negative Pressure Wound Therapy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
40. Marouf, A., Mortada, H., Khedr, B., Halawani, L., Zino Alarki, S. M. K., & Alghamdi, H. (2022). Effectiveness and safety of immediate application of negative pressure wound therapy in head and neck free flap reconstruction: a systematic review. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 60(8), 1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2022.04.003>
41. Liu, X., Zhang, H., Cen, S., & Huang, F. (2018). Negative pressure wound therapy versus conventional wound dressings in treatment of open fractures: A systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 53, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2018.02.064>
42. Tejada, S., Batle, J. M., Ferrer, M. D., Busquets-Cortés, C., Monserrat-Mesquida, M., Nabavi, S. M., Del Mar Bibiloni, M., Pons, A., & Sureda, A. (2019). Therapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen in the Process of Wound Healing. *Current pharmaceutical design*, 25(15), 1682–1693. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190703162648>
43. Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E., & Weibel, S. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(6), CD004123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004123.pub4>
44. Hardwicke, J., Schmaljohann, D., Boyce, D., & Thomas, D. (2008). Epidermal growth factor therapy and wound healing--past, present and future perspectives. *The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 6(3), 172–177. [https://doi.org/10.1016/s1479-666x\(08\)80114-x](https://doi.org/10.1016/s1479-666x(08)80114-x)
45. Fernández-Montequín, J. I., Betancourt, B. Y., Leyva-Gonzalez, G., Mola, E. L., Galán-Naranjo, K., Ramírez-Navas, M., Bermúdez-Rojas, S., Rosales, F., García-Iglesias, E., Berlanga-Acosta, J., Silva-Rodriguez, R., Garcia-Siverio, M., & Martinez, L. H. (2009). Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *International wound journal*, 6(1), 67–72. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x>
46. Bolton L. (2021). Platelet-Rich Plasma: Optimal Use in Surgical Wounds. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 33(8), 219–221.

47. Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M., & Raeisi Dehkordi, S. (2019). Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem cell research & therapy*, *10*(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>
48. Grada, A., & Falanga, V. (2016). Novel Stem Cell Therapies for Applications to Wound Healing and Tissue Repair. *Surgical technology international*, *29*, 29–37.
49. Fang, J., Wang, X., Jiang, W., Zhu, Y., Hu, Y., Zhao, Y., Song, X., Zhao, J., Zhang, W., Peng, J., & Wang, Y. (2020). Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, *26*(6), 571–585. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2019.0292>
50. Karimi, K., & Rockwell, H. (2019). The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. *Facial plastic surgery clinics of North America*, *27*(3), 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.005>
51. Quain, A. M., & Khardori, N. M. (2015). Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, *27*(12), 327–335.



ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLER VE KIRILGANLIK

Ceren ŞARAHMAN KAHRAMAN¹

Cansu MEMİÇ İNAN²

1 ¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya/Alanya, Türkiye, cerensarahman@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-6394-8101

2 ² Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Bor Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Niğde, Türkiye, dyt.cansumemic@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5684-4390

GİRİŞ

Eski çağlardan günümüze patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılması, depolama süresinin uzatılması, sindirimin kolaylaştırılması ve biyoyararlanımın artırılması amacıyla besinler işlenmektedir (van Boekel ve ark., 2010). Tarihsel açıdan bakıldığında besin kıtlığı ile başa çıkmanın tek yolunun besin üretimini artırmak olmadığı aynı zamanda gelişmiş besin işleme yöntemlerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Floros ve ark., 2010). Endüstriyel anlamda besinlerin işlenmesi ile besinlerin raf ömrü artmış olsa da yüksek ısı uygulamalarının besin ögesi kayıplarına ve kansere yol açabileceği, paketlenme ile besinlerin bozulmadan taşınabilmesi sağlanırken kullanılan ambalaj malzemesine bağlı atık oluşumunun artabileceği belirtilmektedir (Marsh ve Bugusu, 2007; Kliemann ve ark., 2022). Besinlerin raf ömrünün uzatılması veya fiyatının azaltılmasına yönelik tuz, şeker, tatlandırıcı, yağ, katkı maddelerinin eklenmesi gibi besin işlemeye yönelik uygulamaların besleyiciliği düşük ve enerji içeriği yüksek besinlerin üretilmesine yol açtığı bunun da Batı tarzı diyetle yönelim ile ilişkili olduğu görülmektedir (Monteiro ve ark., 2019). İşlenmiş besinlere eklenen yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi katkı maddeleri obezite başta olmak üzere kronik hastalık riskini artırmakta, işlenmiş besinlerin diyet kalitesinin düşmesine yol açmakta bu nedenle tüm işlenmiş besin türlerine yönelik olumsuz bakış açısı oluşmaktadır. İşlenmiş besinlere yönelik doğru tanımlamaların yapılabilmesi işlenmiş besinlerin kronik hastalıklar ile olan ilişkisinin aydınlatılabilmesi açısından önemlidir (Bray ve ark., 2004).

1. Ultra İşlenmiş Besinler ve NOVA Sınıflaması

NOVA sınıflama sistemi Latince “yeni” anlamına gelen sözcükten türetilen ve ilk kez Brezilya’da kullanılmaya başlanılan bir sınıflama sistemidir (Monterio ve ark., 2010). Besine uygulanan işlemlerin besin yapısında yol açtığı değişikliklere dayalı değerlendirme yapmaktadır. NOVA sistemi besinleri uğradığı işlemin kapsamı ve amacına göre işlenmemiş/minimal işlenmiş besinler, yemeklerde kullanılan işlenmiş içerikler/ işlenmiş mutfak malzemeleri, işlenmiş besinler, ultra işlenmiş besinler olmak üzere dört gruba ayırmaktadır (Monteiro ve ark., 2018).

İlk grup işlenmemiş/minimal işlenmiş besinlerdir ve bitki, hayvan dokularının doğadaki yenilebilir formları işlenmemiş besin olarak adlandırılmaktadır. Besinlerin yenilemeyen kısımlarının uzaklaştırılması, parçalara ayırma, ezme, öğütme, kaynatma, soğutma, dondurma, vakumlu paketlenme gibi endüstriyel işlemlerin uygulanması ise minimal işlenmiş besin kavramını oluşturmaktadır (Monterio ve ark., 2010). Minimal işlenmiş besinlere uygulanan yöntemler ile besin orijinal yapısına tuz, şeker, yağ veya diğer katkı maddeleri eklenmeyip yalnızca besinlerin raf ömrünün uzatılması ve hazırlık süreçlerinin kolaylaştırılması hedeflenir (Monteiro

ve ark., 2019). Meyve, yeşil yapraklı veya kök sebzelerin taze, sıkılmış, dondurulmuş veya kurutulmuş formları, kurubaklagiller, tahıllar, taze veya dondurulmuş et ürünleri, pastörize süt veya yoğurt, herhangi bir tuz/şeker ilave edilmemiş yağlı tohumlar, taze/kurutulmuş baharatlar, çay, kahve, içme suyu, besin işleme sırasında demir veya folik asit kaybı nedeniyle vitaminler ile zenginleştirilmiş besinler bu gruba örnek verilebilir (Monteiro ve ark., 2018; Hancu ve ark., 2019).

İkinci grup ise yemeklerde kullanılan işlenmiş içeriklerdir. İşlenmemiş/minimal işlenmiş besinlerin hazırlanması ve pişirilmesi süreçlerinde kullanılırlar, ürünlerin doğal özelliklerinin korunması ve mikroorganizma üremesinin önlenmesi için katkı maddesi içerebilirler (Monteiro ve ark., 2019). Tohumlardan veya zeytinden elde edilen yağlar, tereyağı, şeker pancarından elde edilen şeker ve pekmez, tahıllardan veya mısırdan elde edilen nişasta, deniz suyundan üretilen tuz veya iyotlu tuz bu gruba örnektir (Monteiro ve ark., 2015). İşlenmiş besinler, birinci grupta yer alan besinlere ikinci gruptaki tuz, şeker gibi maddelerin eklenmesi ile oluşmaktadır. Besinler salamura, konserve, fermentasyon gibi metodlar kullanılarak işlemde geçirilmektedir (Okyar ve ark., 2023). İşlenmiş besinlerin temel amacı işlenmemiş/minimal işlenmiş besinlerin dayanıklılığını artırmak ve duyu özelliklerini iyileştirmektir. Sebze, meyve ve kurubaklagillerin konserveleri, tuz ve şeker içeren yağlı tohumlar, tuzlanmış, kurutulmuş, füme etler, balık konserveleri, şurup içeren meyveler, paketlenmemiş taze ekmek bu grupta yer almaktadır (Monteiro ve ark., 2018).

Son grup ise ultra işlenmiş besinlerdir ve genellikle beş veya daha fazla bileşen içeren endüstriyel formülasyona sahiptir. Birinci grup içerisinde yer alan işlenmemiş/minimal işlenmiş besinler, ultra işlenmiş ürünlerin içerisinde yok denecek kadar azdır. İçeriğinde kazein, laktoz, hidrolize edilmiş protein, invert şeker, yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi bileşenlerin yanı sıra renklendiriciler, aroma vericiler, lezzet artırıcılar, emülgatörler, şekersiz tatlandırıcılar gibi katkı maddeleri de bulunmaktadır (Monterio 2009). Gazlı içecekler, tatlı/tuzlu paketli atıştırmalıklar, meyveli yoğurtlar, paketli ekmekler, tahıl barları, et ve tavuk sosları, bebek mamaları, tüketime hazır pizza, makarna ve hamburgerler, toz haldeki hazır çorbalar ultra işlenmiş besinler içerisinde yer almaktadır (Monteiro ve ark., 2018; Hancu ve ark., 2019).

2. Ultra İşlenmiş Besinler ve Sağlık İlişkisi

Ultra işlenmiş besinler bozulmaya karşı dayanıklı, tüketime hazır, son derece lezzetli ve genellikle uygun fiyata sahiptir (Monteiro ve ark., 2011). Düşük ve orta gelirli ülkelerde ultra işlenmiş besin tüketiminin yüksek olduğu bildirilmektedir (Moodie ve ark., 2013). Yüksek oranda ultra işlenmiş besin tüketiminin obezite, hipertansiyon, çocukluk çağında total ve LDL

kolesterol seviyelerinde yükseklik, adölesan dönemde metabolik sendrom görülme sıklığında artış, kanser gelişimi ve mortalite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Rauber ve ark., 2015; Mendonça ve ark., 2016; Fiolet ve ark., 2018).

2.1 Kırılgnlık ve Beslenme

Kırılgnlık nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak artış gösteren patogenezinde beslenme yetersizliğinin yer aldığı, stres faktörlerine karşı direncin zayıfladığı ve düşük dereceli sistemik inflamasyonu içeren bir sendromdur (Liang ve ark., 2021). Yaşlı bireylerde kırılgnlık görülme sıklığı %4 ile %59,1 arasında değişmekle birlikte kırılgnlık fiziksel fonksiyonlarının zayıflaması, hastanede yatış süresinin uzaması, sakatlık ve uzun süreli bakım gerektirmesi sebebiyle yaşlı bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Cai ve ark., 2020). Yaşlı bireylerde iştahın ve besin alımının azalmasına bağlı istemsiz vücut ağırlığı kaybının yanı sıra acıkma ve susama hissinin kaybı, besinlerin emiliminde ve kullanımında bozukluklar ile karşılaşmaktadır (Woudstra ve Thomson, 2002). Çiğneme ve yutma problemleri ve sosyo-ekonomik yetersizliklere bağlı yaşlı bireylerin protein alımları azalmakta buna karşın kas proteinlerindeki yıkımı engellemek için protein gereksiniminin karşılanması gerekmektedir. Yaşlı bireylerde hem yaşlanmanın doğal fizyolojisi gereği hem de kas proteinlerinin yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklı iskelet kas kütlesi kaybı ile karşılaşmakta ve kırılgnlık daha da şiddetlenmektedir (Lorenzo-López ve ark., 2017). Toplam ve hayvansal protein alımı ile tekli doymamış yağ asitlerinin kırılgnlık ile ters ilişkili olduğu belirtilmektedir (Yannakoulia ve ark., 2017). Akdeniz diyetine bağlılık, antioksidan ve B grubu vitaminlerin yeterli düzeyde alınmasının kırılgnlık riskini azalttığı ifade edilmektedir (León-Muñoz ve ark., 2015; Struijk ve ark., 2018). Yetersiz ve dengesiz beslenen yaşlı ve kırılgn bireylerin hastalıklara yakalanma ve engellilik riski artmakta, yaşam kalitesi azalmaktadır (Zupo ve ark., 2021).

2.2 Ultra İşlenmiş Besin Tüketimi ve Kırılgnlık İlişkisi

Ultra işlenmiş besinler çok az miktarda işlenmemiş besin içeren sıklıkla hidrojenize katı-sıvı yağ, protein izolatı gibi katkı maddeleri içeren; doymuş ve trans yağ, basit şeker, tuz içeriği yüksek, protein, posa ve besleyiciliği düşük besinleri ifade etmektedir (Luiten ve ark., 2016). Ultra işlenmiş besinler son derece lezzetli, yüksek enerji yoğunluğuna sahip ve tüketime hazırdır bu nedenle aşırı tüketimi tetikleyip, bireylerin enerji alımını artırabilmektedir (Costa Louzada ve ark., 2015). İspanya'da 60 yaş ve üzeri herhangi bir kurumda yaşamayan yaşlıların ultra işlenmiş besin tüketimleri ile kırılgnlık riski arasındaki ilişki 3,5 yıl süre ile izlenmiştir.

Yaşlı bireylerde ultra işlenmiş besinlerden gelen enerji arttıkça kırılabilirlik riskinin de arttığı saptanmıştır (Sandoval-Insausti ve ark., 2020). Yaşlılarda görülen kırılabilirlik sendromunda enerji alım miktarının yanı sıra besin kalitesinin de önemli olduğu, ultra işlenmiş besinlerde sebze-meyve tüketiminin azalmasından kaynaklı posa alımının ve diyet kalitesi düştüğü belirtilmektedir (Moubarac ve ark., 2017). Potasyum sıvı dengesi, kas kasılması, sinir iletilerinin düzenlenmesinde önemli fonksiyonları olan bir mineral olmasına karşın ultra işlenmiş besinlerde sodyum içeriği yüksek, potasyum ise düşüktür. Bu durum yaşlılık sürecinde doğal bir fizyolojik süreç olan kas atrofisini şiddetlendirmektedir (Singh ve Chandorkar, 2018). Güney İtalya'daki yaşlı nüfusta diyetdeki sodyum alımının yüksekliği ve demir, potasyum alımının düşüklüğü ile karakterize besin ögesi yönünden dengesiz bir diyet ve kırılabilirlik kombinasyonunun mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (Zupo ve ark., 2021).

Hemşirelerin Sağlık Çalışması'nda 22 yıldan uzun süre takip edilen ≥ 60 yaş kadınlar arasında 4 yılda bir diyet kalitesi değerlendirilmiştir ve sağlıklı bir diyete uyumun daha düşük kırılabilirlik riski ile ilişkili olduğu; yaş, beden kütle indeksi (BKİ), sigara içme ve enerji alımı gibi karıştırıcı faktörler açısından ayarlama yapıldıktan sonra diyet kalitesi skorunda bir birimlik artışın kırılabilirlik riskinde %10 azalmaya yol açtığı saptanmıştır (Struijk ve ark., 2020). Akdeniz diyeti kırılabilirlik üzerine koruyucu rolü olan endotel disfonksiyonu, insülin direncini, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltan bir sağlıklı ve sürdürülebilir bir diyet modelidir. İçerik açısından kırılabilirlik riskinin azalmasını sağlayan protein ve mikro besin öğeleri açısından iyi dengelenmiştir (Huang ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda, yüksek düzeyde ultra işlenmiş besin tüketimi olan bireylerde Akdeniz diyetine olan bağlılığın düşük olduğu ve kırılabilirliğin arttığı saptanmıştır (León-Muñoz ve ark., 2014; Hao ve ark., 2022). Kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin yüksekliği başta olmak üzere Batı tipi beslenme düzeninin kırılabilirlik riskini artırdığı ifade edilmektedir (León-Muñoz ve ark., 2015). Tüketilen besinlerin kırılabilirlik üzerine etkisi incelendiğinde, eklenmiş şeker tüketiminin kırılabilirlik ile ilişkili olduğu saptanmışken besinlerde doğal olarak bulunan şeker ile kırılabilirlik arasında ilişki saptanmamıştır (Lacustras ve ark., 2018). Ortalama takip süresi 2,5 yıl olan prospektif kohort çalışmasında, her gün beş veya daha fazla porsiyon sebze-meyve tüketiminin günde bir porsiyon tüketenlere kıyasla eğitim ve sigara içme durumuna göre ayarlama yapıldıktan sonra daha düşük kırılabilirlik riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (García-Esquinas ve ark., 2016).

Ultra işlenmiş yoğurt ve fermente süt ürünlerinin kırılabilirlik üzerindeki etkilerinin ise çelişkili olduğu bildirilmektedir. Fermente süt ürünleri ve yoğurt içerisinde bulunan hayvansal protein, doymuş yağ ve eklenti şekerlerin kırılabilirlik ile pozitif ilişkili olabileceği buna karşın az yağlı süt ve

yoğurt tüketiminin kırılabilirlik riskini azalttığı saptanmıştır (Guallar-Castillón ve ark., 2014; Lana ve ark., 2015). Yaşlılık döneminde süt ürünlerini değerlendirirken ultra işlenmiş süt ürünlerinin içermiş olduğu yağ miktarı, eklenti şeker, tatlandırıcı, aroma vericilerin ve işleme düzeylerinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır (Sandoval-Insausti ve ark., 2020).

Son yıllarda inflamasyonun hem kırılabilirlik hem de kötü beslenme ile ilişkili olabileceği bu nedenle bireylerin diyetlerinde inflamasyon ile ilişkili olabilecek besinlerin değerlendirilmesinin kırılabilirliğin altında yatan biyolojik mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştıracağı düşünülmektedir (Tyrovolas ve ark., 2018; Zupo ve ark., 2021). Ultra işlenmiş besinlerin inflamasyonu tetiklediği buna karşın yüksek miktarda işlenmemiş besin ve antioksidan içeriğine sahip diyetlerin oksidatif stresi ve inflamasyonun azalmasına yol açtığı belirtilmektedir (Mariath ve ark., 2022). Ultra işlenmiş besinlerin inflamasyon üzerindeki etkinlikleri bazı mekanizmalar ile açıklanmaktadır bunlardan ilki doyumluk ve vücut ağırlığını etkileyen hormonlar ile ilişkilidir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 2 hafta boyunca ultra işlenmiş besinleri içeren diyet tüketen bireylerde işlenmemiş diyet uygulayanlara kıyasla enerji alımının ve vücut ağırlığının artış gösterdiği ayrıca ultra işlenmiş diyet tüketen bireylerin glukagon benzeri peptid-I (GLP-I) ve peptid YY (PYY) gibi anoreksijenik hormonların seviyeleri düşük iken işlenmemiş diyet tüketenlerde oreksijenik hormon olan ghrelin seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla ultra işlenmiş besin tüketiminin tokluk mekanizmalarını olumsuz etkileyerek, total enerji alımının artması aracılığı ile oksidatif stres ve inflamasyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir (Hall ve ark., 2019). Ultra işlenmiş besinlerin obezogenik bileşene sahip olduğu ve obezite prevalansındaki artış ile paralel ultra işlenmiş besin tüketiminin arttığı, kırılabilirliğin da BKİ yüksekliği ile güçlü ilişki gösterdiği bilinmektedir (Liao ve ark., 2018). Benzer şekilde Hao ve ark., (2022) yapmış olduğu çalışmada, hem obez hem de obez olmayan bireylerde ultra işlenmiş besin tüketimine bağlı enerji alımının artmasının kırılabilirlik ile ilişkili olduğu, özellikle de zayıf ve normal BKİ’de olan yaşlı bireylerde kırılabilirlik riskinin azaltılması için enerji alımının dengeli olmasına ek olarak diyetle tüketilen besinlere de dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Hao ve ark., 2022).

Yüksek düzeyde ultra işlenmiş besin içeren Batı tipi diyetin bağırsak mikrobiyotasında yol açtığı olumsuzlukların inflamasyonu dolayısıyla kırılabilirliği tetikleyebileceği belirtilmektedir (Mariath ve ark., 2022). Güney İtalya’da 2185 yaşlı bireyde (65 yaş ve üzeri) ultra işlenmiş besin tüketiminin kırılabilirlik ve diyet kalitesi üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada, ultra işlenmiş besin tüketimi artışının beslenme yetersizliği ile pozitif korelasyon gösterdiği bunun da kırılabilirlik ile ilişkili olabileceği

düşünülmektedir (Zupo ve ark., 2021). Yaşlı bireylerde diyet inflamatuvar indeksi ile hesaplanmış olan inflamatuvar diyetin yaş, cinsiyet, ırk, eğitim, sigara içme durumu ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak kırılabilirlik riskini artırdığı saptanmıştır (Resciniti ve ark., 2019). Yapılan araştırmalarda ultra işlenmiş besin tüketimi ile kırılabilirlik arasında ilişki olduğu belirtilmekle birlikte, ultra işlenmiş besinlerin sınıflandırmasında karıştırıcı etmenlerin göz önünde bulundurulması ve diyet değerlendirme yöntemlerinde standardizasyonun sağlanmasının net sonuçların elde edilmesini kolaylaştırabileceği ifade edilmektedir (Pagliai ve ark., 2021; Mariath ve ark., 2022). Yaşlı bireylerde kronik hastalıklardan ve sosyo-demografik özelliklerden bağımsız olarak ultra işlenmiş besin tüketiminin azaltılması, işlenmemiş veya minimal düzeyde işlenmiş besinlerin tüketiminin artırılmasının kırılabilirliğin önlenmesinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (Sandoval-Insausti ve ark., 2020).

Halk sağlığı açısından bakıldığında çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda ultra işlenmiş besin tüketiminin yıllar içerisinde artış gösterdiği ve bu durumun bireylerin diyet kalitelerini olumsuz etkilediği saptanmıştır (Costa Louzada ve ark., 2015; Moubarac ve ark., 2017; Baker ve ark., 2020). Ultra işlenmiş besin tüketimi diyetin enerji yoğunluğunun, basit şeker, karbonhidrat, yağ asidi (toplam, doymuş ve trans) ve Na içeriğinin artmasına katkıda bulunurken diyetdeki protein, posa, vitamin (A, C, D ve E) ve minerallerin (Zn, Fe, Ca, K ve Mg gibi) alımında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (Martínez Steele ve ark., 2016; Martínez Steele ve ark., 2017). Sıklıkla çocuklar ve genç bireylerde ultra işlenmiş besin tüketimi artmakla birlikte en düşük alımın yaşlı bireylerde olduğu tespit edilmiştir (Khandpur ve ark., 2020). Ancak uzun vadede yaşlılık döneminde hastalık yükünün azaltılması, engellilik başlangıcının geciktirilmesi, aktif ve sağlıklı bir yaşlılık sürecinin sağlanabilmesi için çocukluk çağından başlayarak uygun stratejilerin geliştirilmesi ve yaşam boyunca sürdürülmesi son derece önemlidir (Michel ve ark., 2008). Toplumun hassas gruplarından biri olan yaşlılarda kırılabilirlik riskinin azaltılması ve besin alımlarının iyileştirilmesine yönelik beslenme politikalarının geliştirilmesi ve sürdürülmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Baker, P., Machado, P., Santos, T., Sievert, K., Backholer, K., Hadjidakou, M., Russell, C., Huse, O., Bell, C., Scrinis, G., Worsley, A., Friel, S., & Lawrence, M. (2020). Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(12), e13126.
- Bray, G. A., Nielsen, S. J., & Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 79(4), 537-543.
- Cai, Y., Xu, W., Xiao, H., Liu, H., & Chen, T. (2020). Correlation between Frailty and Adverse Outcomes Among Older Community-Dwelling Chinese Adults: The China Health and Retirement Longitudinal Study. *The journal of nutrition, health & aging*, 24(7), 752–757.
- Costa Louzada, M. L., Martins, A. P., Canella, D. S., Baraldi, L. G., Levy, R. B., Claro, R. M., Moubarac, J. C., Cannon, G., & Monteiro, C. A. (2015). Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Revista de saude publica*, 49, 38.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschamps, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, 360, k322.
- Floros, J. D., Newsome, R., Fisher, W., Barbosa-Cánovas, G. V., Chen, H., Dunne, C. P., German, J. B., Hall, R. L., Heldman, D. R., Karwe, M. V., Knabel, S. J., Labuza, T. P., Lund, D. B., Newell-McGloughlin, M., Robinson, J. L., Sebranek, J. G., Shewfelt, R. L., Tracy, W. F., Weaver, C. M., & Ziegler, G. R. (2010). Feeding the World Today and Tomorrow: The Importance of Food Science and Technology: An IFT Scientific Review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(5), 572-599.
- García-Esquinas, E., Rahi, B., Peres, K., Colpo, M., Dartigues, J. F., Bandinelli, S., Feart, C., & Rodríguez-Artalejo, F. (2016). Consumption of fruit and vegetables and risk of frailty: a dose- response analysis of 3 prospective cohorts of community-dwelling older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 104(1), 132–142.
- Guallar-Castillón, P., Sagardui-Villamor, J., Balboa-Castillo, T., Sala-Vila, A., Ariza Astolfi, M. J., Sarrion Pelous, M. D., León-Muñoz, L. M., Graciani, A., Laclaustra, M., Benito, C., Banegas, J. R., & Artalejo, F. R. (2014). Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PloS one*, 9(1), e86074.

- Hall, K. D., Ayuketah, A., Brychta, R., Cai, H., Cassimatis, T., Chen, K. Y., Chung, S. T., Costa, E., Courville, A., Darcey, V., Fletcher, L. A., Forde, C. G., Gharib, A. M., Guo, J., Howard, R., Joseph, P. V., McGehee, S., Ouw-erkerk, R., Raisinger, K., Rozga, I., ... Zhou, M. (2019). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell metabolism*, 30(1), 67–77.e3.
- Hancu, A., Mihaltan, F., & Radulian, G. (2019). Asthma and Ultra-Processed Food. *Maedica*, 14(4), 402-407.
- Hao, J., Zhou, P., & Qiu, H. (2022). Association between Ultra-Processed Food Consumption and Frailty in American Elder People: Evidence from a Cross-Sectional Study. *The journal of nutrition, health & aging*, 26(7), 688–697.
- Huang, C. H., Martins, B. A., Okada, K., Matsushita, E., Uno, C., Satake, S., & Kuzuya, M. (2021). A 3-year prospective cohort study of dietary patterns and frailty risk among community-dwelling older adults. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(1), 229–236.
- Khandpur, N., Cediel, G., Obando, D. A., Jaime, P. C., & Parra, D. C. (2020). Sociodemographic factors associated with the consumption of ultra-processed foods in Colombia. *Revista de saude publica*, 54, 19.
- Kliemann, N., Al Nahas, A., Vamos, E. P., Touvier, M., Kesse-Guyot, E., Gunter, M. J., Millett, C., & Huybrechts, I. (2022). Ultra-processed foods and cancer risk: from global food systems to individual exposures and mechanisms. *British journal of cancer*, 127(1), 14-20.
- Laclaustra, M., Rodriguez-Artalejo, F., Guallar-Castillon, P., Banegas, J. R., Graciani, A., Garcia-Esquinas, E., Ordovas, J., & Lopez-Garcia, E. (2018). Prospective association between added sugars and frailty in older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 107(5), 772–779.
- Lana, A., Rodriguez-Artalejo, F., & Lopez-Garcia, E. (2015). Dairy Consumption and Risk of Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(9), 1852–1860.
- León-Muñoz, L. M., Guallar-Castillón, P., López-García, E., & Rodríguez-Artalejo, F. (2014). Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(12), 899–903.
- León-Muñoz, L. M., García-Esquinas, E., López-García, E., Banegas, J. R., & Rodríguez-Artalejo, F. (2015). Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC medicine*, 13, 11.
- Liang, H., Li, X., Lin, X., Ju, Y., & Leng, J. (2021). The correlation between nutrition and frailty and the receiver operating characteristic curve of different nutritional indexes for frailty. *BMC geriatrics*, 21(1), 619.

- Liao, Q., Zheng, Z., Xiu, S., & Chan, P. (2018). Waist circumference is a better predictor of risk for frailty than BMI in the community-dwelling elderly in Beijing. *Aging clinical and experimental research*, 30(11), 1319–1325.
- Lorenzo-López, L., Maseda, A., de Labra, C., Regueiro-Folgueira, L., Rodríguez-Villamil, J. L., & Millán-Calenti, J. C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC geriatrics*, 17(1), 108.
- Luiten, C. M., Steenhuis, I. H., Eyles, H., Ni Mhurchu, C., & Waterlander, W. E. (2016). Ultra-processed foods have the worst nutrient profile, yet they are the most available packaged products in a sample of New Zealand supermarkets. *Public health nutrition*, 19(3), 530-538.
- Mariath, A. B., Machado, A. D., Ferreira, L. D. N. M., & Ribeiro, S. M. L. (2022). The possible role of increased consumption of ultra-processed food products in the development of frailty: a threat for healthy ageing?. *The British journal of nutrition*, 128(3), 461–466.
- Marsh, K., & Bugusu, B. (2007). Food packaging-roles, materials, and environmental issues. *Journal of food science*, 72(3), R39-R55.
- Martínez Steele, E., Baraldi, L. G., Louzada, M. L., Moubarac, J. C., Mozaffarian, D., & Monteiro, C. A. (2016). Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ open*, 6(3), e009892.
- Martínez Steele, E., Popkin, B. M., Swinburn, B., & Monteiro, C. A. (2017). The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Population health metrics*, 15(1), 6.
- Mendonça, R. D., Pimenta, A. M., Gea, A., de la Fuente-Arrillaga, C., Martinez-Gonzalez, M. A., Lopes, A. C., & Bes-Rastrollo, M. (2016). Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 104(5), 1433-1440.
- Michel, J. P., Newton, J. L., & Kirkwood, T. B. (2008). Medical challenges of improving the quality of a longer life. *JAMA*, 299(6), 688–690.
- Monteiro C. A. (2009). Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public health nutrition*, 12(5), 729-731.
- Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., Castro, I. R., & Cannon, G. (2010). A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de saude publica*, 26(11), 2039-2049.
- Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., de Castro, I. R., & Cannon, G. (2011). Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public health nutrition*, 14(1), 5-13.

- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Martins, A. P., Martins, C. A., Garzillo, J., Canella, D. S., Baraldi, L. G., Barciotte, M., Louzada, M. L., Levy, R. B., Claro, R. M., & Jaime, P. C. (2015). Dietary guidelines to nourish humanity and the planet in the twenty-first century. A blueprint from Brazil. *Public health nutrition*, 18(13), 2311-2322.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public health nutrition*, 21(1), 5-17.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., Khandpur, N., Cediel, G., Neri, D., Martinez-Steele, E., Baraldi, L. G., & Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public health nutrition*, 22(5), 936-941.
- Moodie, R., Stuckler, D., Monteiro, C., Sheron, N., Neal, B., Thamarangsi, T., Lincoln, P., Casswell, S., & Lancet NCD Action Group (2013). Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet*, 381(9867), 670-679.
- Moubarac, J. C., Batal, M., Louzada, M. L., Martinez Steele, E., & Monteiro, C. A. (2017). Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*, 108, 512-520.
- Okyar S., Tosun Ö., Bezdegümel E., Küçükakça B. N., Erattır A., Karahan H., Köse E., & Ekerbiçer H. Ç. (2023). Ultra İşlenmiş Gıdaların Yaygın Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 32(2), 68-82.
- Pagliai, G., Dinu, M., Madarena, M. P., Bonaccio, M., Iacoviello, L., & Sofi, F. (2021). Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of nutrition*, 125(3), 308-318.
- Rauber, F., Campagnolo, P. D., Hoffman, D. J., & Vitolo, M. R. (2015). Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 25(1), 116-122.
- Resciniti, N. V., Lohman, M. C., Wirth, M. D., Shivappa, N., & Hebert, J. R. (2019). Dietary Inflammatory Index, Pre-Frailty and Frailty among Older US Adults: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2014. *The journal of nutrition, health & aging*, 23(4), 323-329.
- Sandoval-Insausti, H., Blanco-Rojo, R., Graciani, A., López-García, E., Moreno-Franco, B., Laclaustra, M., Donat-Vargas, C., Ordovás, J. M., Rodríguez-Artalejo, F., & Guallar-Castillón, P. (2020). Ultra-processed Food Consumption and Incident Frailty: A Prospective Cohort Study of Older Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(6), 1126-1133.

- Singh, M., & Chandorkar, S. (2018). Is sodium and potassium content of commonly consumed processed packaged foods a cause of concern?. *Food chemistry*, 238, 117–124.
- Struijk, E. A., Guallar-Castillón, P., Rodríguez-Artalejo, F., & López-García, E. (2018). Mediterranean Dietary Patterns and Impaired Physical Function in Older Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(3), 333-339.
- Struijk, E. A., Hagan, K. A., Fung, T. T., Hu, F. B., Rodríguez-Artalejo, F., & Lopez-Garcia, E. (2020). Diet quality and risk of frailty among older women in the Nurses' Health Study. *The American journal of clinical nutrition*, 111(4), 877–883.
- Tyrovolas, S., Haro, J. M., Foscolou, A., Tyrovolas, D., Mariolis, A., Bountziouka, V., Piscopo, S., Valacchi, G., Anastasiou, F., Gotsis, E., Metallinos, G., Papairakleous, N., Polychronopoulos, E., Matalas, A. L., Lionis, C., Zeimbekis, A., Tur, J. A., Sidossis, L. S., Panagiotakos, D. B., & MEDIS Study Group (2018). Anti-Inflammatory Nutrition and Successful Ageing in Elderly Individuals: The Multinational MEDIS Study. *Gerontology*, 64(1), 3–10.
- van Boekel, M., Fogliano, V., Pellegrini, N., Stanton, C., Scholz, G., Lalljie, S., Somoza, V., Knorr, D., Jasti, P. R., & Eisenbrand, G. (2010). A review on the beneficial aspects of food processing. *Molecular nutrition & food research*, 54(9), 1215-1247.
- Woudstra, T., & Thomson, A. B. (2002). Nutrient absorption and intestinal adaptation with ageing. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 16(1), 1-15.
- Yannakoulia, M., Ntanasi, E., Anastasiou, C. A., & Scarmeas, N. (2017). Frailty and nutrition: From epidemiological and clinical evidence to potential mechanisms. *Metabolism: clinical and experimental*, 68, 64-76.
- Zupo, R., Castellana, F., Guerra, V., Donghia, R., Bortone, I., Griseta, C., Lampignano, L., Dibello, V., Lozupone, M., Coelho-Júnior, H. J., Solfrizzi, V., Giannelli, G., De Pergola, G., Boeing, H., Sardone, R., & Panza, F. (2021). Associations between nutritional frailty and 8-year all-cause mortality in older adults: The Salus in Apulia Study. *Journal of internal medicine*, 290(5), 1071-1082.



KANSERDE MIRNA ARACILI İLAÇ DIRENCİ

Doç. Dr. Aynur KARADAĞ GÜREL¹

¹ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.

ORCID: 000000254995168

Çeşitli insan kanserlerinin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlara karşı içsel veya kazanılmış direncin geliştirilmesi, kanserin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasının önünde büyük bir engeldir. Çoklu ilaç direncinin (MDR) gelişiminin kesin mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik biriken çabalar, birçok benzersiz ve ortak mekanizmanın ortaya çıkmasına yol açmıştır. Son çalışmalar, küçük kodlamayan RNA'nın veya miRNA'nın kanser biyolojisinin çeşitli kısımlarında düzenleyici rolünü göstermektedir. Normal ve hastalık koşullarında hücre fizyolojisinin pratik olarak tüm yönlerinin miRNA'lar tarafından kontrol edildiği rapor edilmektedir. Boyutları yaklaşık 22 nükleotid olan küçük kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) olan mikroRNA'lar (miRNA'lar), gen regülasyonunda önemli roller oynar ve bunların düzensizliği, kanser dahil birçok hastalığa neden olur. Çeşitli miRNA'lar kanserin ilerlemesinde rol oynayabilir, tümör bağışıklık sürecine katılabilir ve miRNA süngerleri ile işlev görebilir. Son yirmi yılda miRNA'lar ile çeşitli kanserler arasındaki bağlantı geniş çapta araştırılmıştır. MiRNA hakkındaki kanıtlara dayanarak, teşhis ve prognoz için çok sayıda potansiyel kanser biyobelirteçleri ortaya konmuş ve kanser taramasına yeni bir bakış açısı sağlanmıştır. Ayrıca farklı kanser türleri arasında da miRNA bazlı tedaviler yürütülmektedir. Sinerjistik stratejilerin kombinasyonu ve tamamlayıcı miRNA'ların kullanımı gibi gelişmiş tedaviler, potansiyel olarak kanser hastalarına önemli klinik faydalar sağlar. Ayrıca, birçok miRNA'nın, kapsamlı bilışı klinisyenlere yardımcı olabilecek ve hasta prognozunu iyileştirebilecek karmaşık temel düzenleyici mekanizmalarıyla kanser tedavilerinin direncine dahil olduğu gösterilmiştir. Kanserde miRNA'larla ilgili çalışmaların büyük klinik çıkarımlara sahip olacağı inancıyla, bu bölümde mevcut durumu ve potansiyel gelişme beklentileri açıklanmıştır.

MicroRNA'lar (miRNA'lar), gen düzenlemesinde önemli roller üstlenen, yaklaşık 22 nükleotitten oluşan, evrimsel olarak korunmuş, kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) olarak bilinen küçük moleküllerdir (Bartel, 1993). İlk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'un uygun zamanlamasında böyle ncRNA'ların üretildiği tanımlanmıştır. Daha sonra hayvanlar ve bitkiler gibi farklı türlerde birçok miRNA keşfedilmiştir. 2018 sürümünde (miRBase 22), 271 türde yaklaşık 50 bin olgun miRNA'yı gösteren yaklaşık 40 bin saç tokası formu girişi bulunmaktadır. MiRNA'ların insan protein kodlayan genlerin %60'tan fazlasını hedefleyebileceği tahmin edilmektedir. Günümüzde ise 2.000'den fazla miRNA'nın insan genomunun yaklaşık üçte birini düzenleme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Wightman & Ruvkun 1993, Friedman et al., 2009, Kozomara et al., 2019, Norouzi et al., 2019).

Bahsedilmesi gereken bir diğer nokta, çevrimiçi miRNA kaynağı miRBase'in miRNA'lar için özel bir adlandırma sistemini sağlamasıdır.

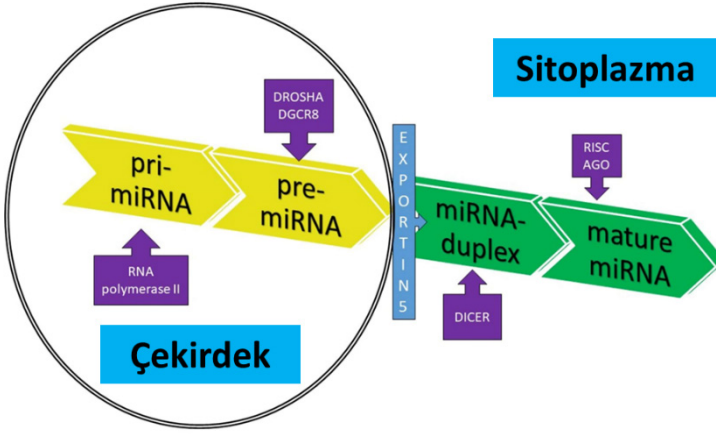
Örneğin “hsa-miR-1365p” alalım, “hsa” organizmayı, “miR” olgun miRNA’yı temsil ederken öncü formlar “mir” olarak gösterilir ve “5p” burada bu miRNA’nın 5’ kolundan geldiğini ifade ederken “3p” aynı tahmin edilen öncüden gelen iki miRNA’nın benzer düzeydeki bolluğu olduğunda kullanılır. Ayrıca, benzer miRNA’ları ayırt etmek için eklenmiş harf ekleri kullanılmıştır; bunu miR34a, miR29b, miR519c gibi örneklerde görebiliriz. MiRBase’e uygun olarak, HUGO Gen Adlandırma Komitesi (HGNC) de miRNA genleri için özel gen sembolleri oluşturur (Braschi et al., 2019, Seal et al., 2020).

MiRNA’lar aracılığıyla gen ifadesinin kontrolü neredeyse tüm bilinen kanser hücrelerine aittir. Tümör gelişimi sırasında miRNA’lar biyolojik özelliklerini göstermiş, kanser sınıflandırması ve prognoz iyileştirmesi için olanaklarını ortaya koymuştur. Bu bölümde miRNA’ların biyogenezini ve düzenlemesini ve kanser teşhisi, kanser prognozunu tahmini için biyobelirteç olarak nasıl kullanıldığı ve miRNA tabanlı kanser tedavisinin durumunu vurgulanmıştır.

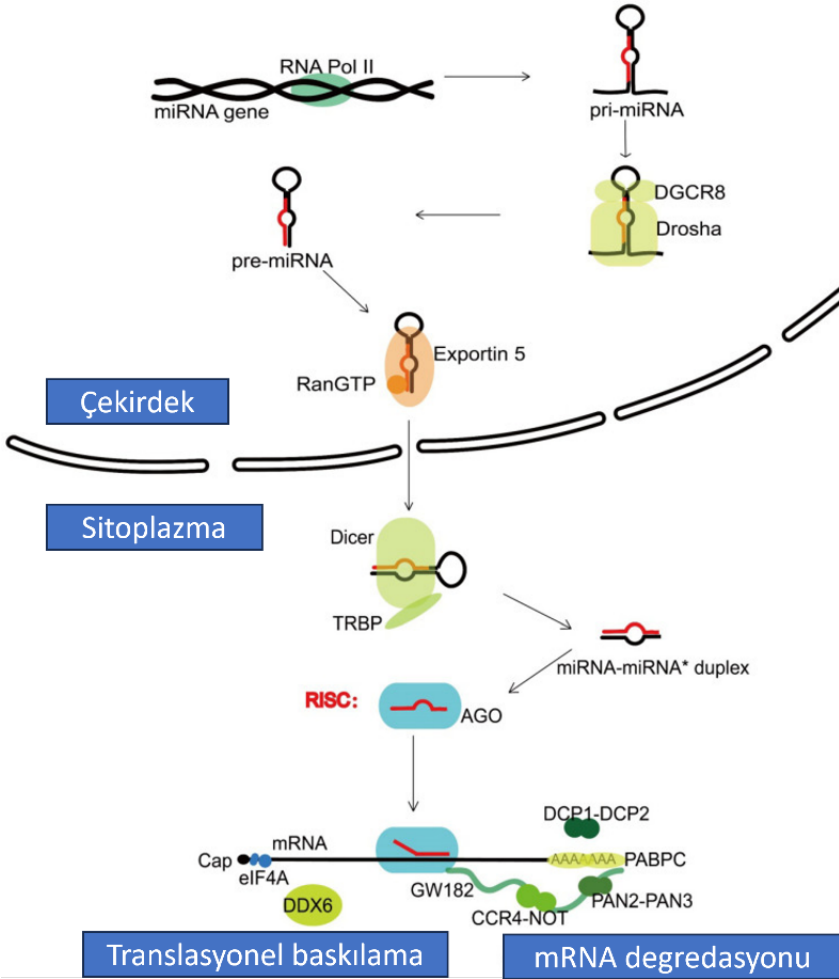
MiRNA’nın Biyogenezi

MiRNA’nın biyogenez süreci karmaşık bir yolculuktur ve hem nükleer hem de sitoplazmik adımları içerir. RNA polimeraz II (Pol II) (Lee et al., 2004) tarafından transkribe edilen bir nükleer miRNA geni, “pri-miRNA” olarak adlandırılan bir saç tokası ara ürününü üretir (Cai et al., 2004). Bu pri-miRNA daha sonra temel olarak bir Drosha molekülünü (iki RNase III alanına sahip bir RNase III enzimi türü) ve iki DGCR8 (DiGeorge sendromu kritik bölge gen 8) koenzim molekülünden oluşan bir mikroprosesör tarafından tanınır (Nguyen et al., 2015). Ardından, Drosha pri-miRNA saç tokasının içindeki iki ipliği keser ve “pre-miRNA” adı verilen bir saç tokası oluşturur. Daha sonra nükleusta oluşturulan pre-miRNA, Exportin 5 ve Ran guanozin trifosfat (RanGTP) aracılığıyla sitoplazmaya taşınır (Lee et al., 2003). Sitoplazmada, premiRNA daha sonra iki RNase III alanına sahip bir endonükleaz olan Dicer tarafından tanınır ve partner bir protein olan TRBP (HIV1 TAR RNA bağlayıcı protein, aynı zamanda TARBP2 olarak adlandırılır) ile ilişkilendirilir (Park et al., 2011, Wilson et al., 2015). Dicer, saç tokasının terminal döngüsünü keser ve miRNA-miRNA* dubleksini oluşturur, burada “miRNA*” miRNA ile eşleşen bir yolcu ipliğidir. MiRNA-miRNA* dubleksini daha sonra Argonaute (Ago) ailesi bir protein içine yüklenir ve Ago’nun N-terminal bölgesi tarafından tahrik edilen bir şekilde çözülür. Özellikle Ago kompleksleri arasında sıralama sürecinde miRNA-miRNA* dubleksinin nükleotid kompozisyonu da iplik seçimine etki eder. Sonunda miRNA* ipliği genellikle parçalanır, diğer iplik ise rehber iplik olarak adlandırılır (mature miRNA haline gelir) ve sonunda işlev-

sel RNA indükleyici susturma kompleksi (RISC) 'ni oluşturur (Gu et al., 2011, Kwak et al., 2012) (Şekil 1-2).



Şekil 1. *MiRNA'nın biyogenez sürecinin kısa özeti*



Şekil 2. Kanonik miRNA Biyogenezi ve miRNA Tarafından Sağlanan Gen Susturulması. RNA Pol II tarafından transkribe edilen bir nükleer miRNA geni, pri-miRNA olarak adlandırılan bir yapı üretir. Bu pri-miRNA, temel olarak Drosha ve DGCR8'den oluşan bir mikroprosesör tarafından tanınır ve pre-miRNA'ya kesilir. Daha sonra, pre-miRNA Exportin 5 ve RanGTP'nin yardımıyla sitoplazmaya taşınır, burada Dicer ve TRBP tarafından tanınır ve kesilir, böylece miRNA-miRNA* dublesi oluşturulur. Bir Ago proteini içine yüklenildikten sonra, miRNA* ipliği genellikle parçalanırken, miRNA ipliği işlevsel RISC'i oluşturur. RISC'e yüklendikten sonra olgun miRNA, mRNAların genellikle mRNA'ların 3' UTR bölgesinde bulunan komplementer hedef dizilerine RISC'i yönlendirir ve ardından mRNA yıkımı veya translasyon baskılama modu ile işlev gösterebilir. mRNA yıkımı durumunda, GW182'nin Ago proteini ile etkileşimi, PABPC'yi çeker ve sitoplazmik deadenilaz kompleksleri PAN2/PAN3 ve CCR4/NOT'a bağlanır, DCP1-DCP2 kompleksinin katılımıyla hızlı 5-3' mRNA yıkımı da başlatılabilir. Translasyon baskılama durumunda ise, GW182 ve CCR4/NOT'un etkileşimi DDX6

(bilinen bir translasyon inhibitörü) çekebilir ve eIF4AI veya eIF4AII'nin serbest bırakılması çeviri başlatmasını engelleyebilir.

Kanonik miRNA biyogenezindeki temel faktörlerin rollerinin yeniden değerlendirilmesi, miRNA biyogenezi için alternatif mekanizmaların bulunduğunu göstermektedir. Aslında, yüksek throughput dizileme verileri kullanıldıkça kanonik olmayan biyogenezi olan birçok miRNA rapor edilmektedir.

Drosha bağımsız miRNA'lar üç sınıfa ayrılmıştır. İlk olarak, "mirtronlar" adı verilen, önceden miRNA gibi özellik gösteren ve nükleusten hemen Dicer aracılı işleme gönderilebilen belirli dallanmış intronları ifade eder (Ruby & Jun, 2007). Kanıtlar, memeli mirtronlarının Drosha tarafından üretilen pre-miRNAlardan önemli ölçüde farklı özelliklere sahip olduğunu göstermektedir, örneğin, genellikle 3'uridilasyon, ve atipik olarak heterojen 5' terminleri (Wen et al., 2015). Mirtron yolunun, Drosha'nın ortaya çıkışından önce miRNA oluşumu için bir seçenek sunan kalıcı bir kanonik olmayan biyogenez sınıfı olduğuna inanılmaktadır (Ruby & Jun, 2007). İkinci sınıf, küçük nükleolar RNA'lar (snoRNA'lar) ve transfer RNA'ları (tRNA'lar) gibi diğer ncRNA'ların kaynaklandığı sınıftır. Bu ncRNA'ların birçoğu, Dicer substratları olarak görev yapacak dallanmış yapıları üretmeye yardımcı olmak için çeşitli RNA'ların transkript ve işleme temel faktörlerine bağlı olarak gen transkriptine dayanır (Ender et al., 2008, Huissecker et al., 2010). Bununla birlikte, bazı snoRNA ve tRNA fragmentlerinin potansiyel miRNA'lar oluşturabileceği ve hatta RISC'e yüklenebileceği gösterilmiş olsa da çoğu Ago ile ilişkilendirilen snoRNA ve tRNA fragmentlerinin diğer işlevleri şu anda belirsizdir. Örneğin, çalışmalar bu tür ncRNA'ların DNA hasar yanıtını (DDR) iletebileceğini önermektedir. Ayrıca, tRNA türetilmiş fragmentlerinin, RPS28 gibi ribozomal proteinleri düzenleyerek mRNA çevirisini artırabileceği gösterilmiştir (Burger et al., 2017, Burger et al., 2019, Treiber et al., 2019). Üçüncü sınıf, Pol II tarafından doğrudan genlerin 5' ucundan sentezlenen ve küçük RNA CapSeq ile karakterize edilen 7metilguanozin (m7G) kaplı pre-miRNA'ları içerir. Bu pre-miRNA'lar, Exportin 1 tarafından dışarıya taşınır (Xie et al., 2013).

Dicer'dan bağımsız miRNA'lar, Drosha'dan bağımsız olanlarla karşılaştırıldığında çok daha azdır. Bu tür miRNA biyogenez yöntemi Ago2 dilimleyici katalitik aktiviteye ihtiyaç duyar. Eritropoizde büyük rol oynayan tipik bir küçük RNA olan miR451, Drosha tarafından işlenir ancak olgunlaşma için Dicer'a ihtiyaç duymaz. Pre-miRNA'sı, yüklenen Ago'nun katalitik merkezi tarafından yarılr ve poli(A)'ya özgü ribonükleaz (PARN) tarafından daha da düzeltilen bir ara 3' ucu oluşturulur (Cifuentes et al., 2010, Cheloufi et al., 2010, Yoda et al., 2013).

MikroRNA biyogenezinin düzenlenmesi

Kanonik yolla tanımlandığı gibi, etkili miRNA biyosentezi bir dizi elemente ve uygun yerel RNA yapısına dayanır. Özellikle RISC dilimleyici Ago2, pre-miRNA'yı keserek acpre-miRNA adı verilen ek işleme ara ürününü oluşturabilir, bu da Dicer substratı olarak olgun aktif miRNA'ya dönüşebilir ve kesilmiş yolcu ipliğinin çıkarılmasını kolaylaştırabilir (Diederichs et al., 2007). Düzenleyici sonrası translasyonel modifikasyonlar (PTM'ler), miRNA biyosentezi faktörlerinin fosforilasyon, ubikitinilasyon ve sumoilasyon gibi düzenleyici sonrası modifikasyonlar gibi, miRNA ifadesini hücre sinyal yollarıyla bağlayarak miRNA işlemini etkileyebilir. Örneğin, yeni yayımlanan bir çalışma, DDX17'nin (DroshaDGCR8 kompleksinin bir kofaktörü) PTM yoluyla miRNA biyosentezi ve histon modifikasyonlarını uyumlu bir şekilde düzenleyebileceğini gösterdi ve bu, birçok kanser kök hücre benzeri özelliğin temelinde yatmaktadır (Kao et al., 2019). Hedef mesajcı RNA (mRNA) ayrıca benzer miRNA'ların biyosentezini düzenleyebilir. Ayrıca, son çalışmalar, RNA bağlayıcı proteinlerin (RBPs) ve uzun non koding RNA'ların (lncRNA'ların) miRNA biyosentezini kontrol edebileceğini önerdi. Hatta, aşırı koruyucu bölgesel kaynaklı bir lncRNA'nın Drosha tarafından pri-miRNA kesilmesini engellediği gösterilmiştir. Özetle, miRNA'ların biyosentez süreci sıkı bir zamansal ve mekânsal düzenlemeye tabidir ve insan vücudundaki hatalı biyosentez birçok hastalıkla özellikle kanserle ilişkilendirilebilir (Liz et al., 2014, Treiber et al., 2017, Jiang et al., 2017).

MiRNA Etkileri

RISC, miRNA'nın hedef tanıma öğesi olarak çalıştığı, Ago ailesi proteinin önemli bir bileşen olarak hizmet verdiği ve bir dizi yardımcı bileşenin onlara eşlik ettiği bir etki ribonükleoprotein kompleksidir (Kawamata et al., 2010). RISC montajı, miRNA'ların işlevlerini yerine getirmesi için önemli bir süreçtir ve memeli genomu tarafından kodlanan Ago14 adlı dört Ago proteini bulunmaktadır. Özellikle Ago2, önce tanımlanan ek özelliklere sahip olmakla birlikte, en yüksek düzeyde ifade edilenidir. İnsan miRNA'larının hepsiyle ilişkilendirildiği düşünülmektedir, ancak bazıları tercihen belirli Ago proteinlerine yüklenir (Gebert & MacRae, 2019).

Genel olarak, miRNA'lar, hedef mRNA'ların 3' çevrilmemiş bölgesinde (3'UTR) bulunan belirli hedef sitelere yönlendirilir, ardından posttranskripsiyonel baskılama etkilerini mRNA'nın parçalanması veya translasyonunun baskılanması şeklinde gerçekleştirirler. 5' uçtan sayılan miRNA nükleotidi 1, sürekli olarak eşleşmeye uygun değildir, ancak komplementer miRNA nükleotidleri 28, hedef mRNA'nın tanınması için önemli olan tohumu oluşturur (Bartel et al., 2009). Hedef mRNA'da miRNA nükleotidi 1 karşısındaki adenin (A) ("t1A" olarak bilinir), bir Ago bağlama cephe-

si tarafından tanınır ve hedef baskıyı artırır, tohumu tamamlar (Schirle et al., 2015). MiRNA nükleotidleri 28'i t1A ile tamamlayan hedef siteleri en güçlüler olarak kabul edilse de, 27 veya 38 miRNA nükleotidlerini tamamlayanlar da ayrıca kanonik olarak kabul edilir, çünkü kanonik olmayan siteler (tohum bölgesine sürekli 6 nükleotidlik eşleme eksikliği gösterenler) etkisiz olarak kabul edilir (Agarwal et al., 2015). Bu arada bazı sitelerde, 3' uç eşleşmesinin hedef tanıma için yardımcı olabileceği, özellikle nükleotidler 1316 (ek bölge) olduğu gösterilmiştir. Son bulgular ayrıca üridile miRNA'ların 3' uç eşleşmesinin yeni hedef tanıma için katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Broughton et al., 2016, Yang et al., 2019).

MRNA bozulması, ardışık bir şekilde 182 kDa glisintriptofan protein (GW182) ve mRNAdekapülasyon enzim alt birimi 1 (DCP1)DCP2 kompleksi tarafından gerçekleştirilir (Rehwinkel et al., 2005). Ago proteinleri ile çoklu etkileşim sonrasında, GW182, sitoplazmik poliadenilat bağlayıcı protein (PABPC)'yi çeker, bu da poli(A)nükleaz deadenilasyon kompleksi alt birimi 2 (PAN2)PAN3 kompleksi ve karbon katabolit repressör protein 4 (CCR4)NOT kompleksi ile bağlanarak mRNA'nın deadenilasyonunu teşvik eder (Fabian et al., 2011, Elkayam et al., 2017). Deadenilasyon, DCP1DCP2 kompleksi aracılığıyla dekaplamamın ardından gelir ve 5'3' eksoribonükleaz 1 (XRN1) ile hızlı mRNA bozunumuyla sonuçlanır 48. miRNA hedeflerinin bozunmasının ötesinde, GW182 aracılı etkileşimi CCR4NOT ile, DEADbox ATPaz DEADbox protein 6 (DDX6) olan bilinen bir translasyon inhibitörünün, translasyonun rekrütasyonunu da teşvik edebilir (Braun et al., 2012, Mathys et al., 2014).

İlginç bir şekilde, yukarıda bahsedilen sitoplazmik işlevlerden farklı olarak, miRNA, RNA-RNA hibriti, RNA-DNA hibriti ve RNA-DNA triplex de dahil olmak üzere üç modeldeki promotörlerle birlikte çalışarak hem posttranskripsiyonel hem de transkripsiyonel düzenlemeyi nükleerde etkileyebilir (Liu et al., 2018). Ayrıca, nükleus miRNA'ları, gen transkripsiyonunu epigenetik olarak etkinleştirmek için artırıcı tetikleyici olarak hizmet edebilir (Xiao et al., 2017). Tüm bunlar Ago proteinleri ile ilgilidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, embriyonik kök hücrelerde aşırı ifade edilen nükleer Ago'nun farklılaşmanın başlangıcında önemli bir yere sahip olduğunu gösterdi (Sarshad et al., 2018). Bu bulgular, karmaşık bir miRNA ile ilgili düzenleme ağı sunar ve yeni keşifler ortaya çıkmaya devam ettikçe daha da mükemmelleşecektir.

Farklı biyolojik sınırlarda bulunan hücresel olmayan miRNAlar, miRNAların hücreler arası sinyal iletimine katkıda bulunabileceğini ve çeşitli hastalıklar için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir. Eksozomlar, doğal olarak donanmış biyolojik araçlar olarak kabul edilmiştir ve dolaşan miRNA'ların çoğunu içerdikleri düşünülmektedir, ancak bazı tartışmalar bulunmaktadır ve yağ dokusunun dolaşan eksosomal miRNA-

ların birincil kaynağını oluşturduğu kanıtlanmıştır (Makarova et al., 2016, Thomou et al., 2017, Gebert & MacRae, 2019). Ayrıca, exosomal Ago2 yüklü miRNAlar ve tek iplikli miRNAlar tespit edilmiş olsada, fizyolojik bir bağlamda exosomal miRNAlar aracılığıyla hücrehücre iletişimine dair kanıt hala belirsizdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, miR494'ün melanom örneklerinin exosome'larında yüksek ifade edildiğini bulmuş ve bu ifadenin Rab27a eksikliği ile azaltılabileceğini göstermiştir (Li et al., 2019), bu da transfer edilen exosome taşınan miRNAların terapötik yöntemler olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu nedenle, mekanizma ve işlevlerini tam anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

MiRNA'ların biyolojik işlevleri ve kanserdeki rolü

2002 yılında, kronik lenfositik lösemide miR15 ve miR16 kümesinin silinmesi ve düşük ifadesi, ilk kez miRNA'ların kanserlerin ilerlemesindeki rolünü önerdi ve bu süre zarfında miRNA'lar neredeyse tüm bilinen kanser süreçleri ile ilişkilendirildi. Hedef genlere göre, bazı miRNA'lar genellikle protein kodlayan onkogenleri olumsuz etkileyebilirken, diğer bazı miRNA'lar bilinen tümör baskılayıcılarını inhibe edebilir, bu nedenle miRNA'lar onkomiRNA'lar veya tümör baskılayıcı miRNA'lar olarak işlev gösterebilirler (Lujambio et al., 2012).

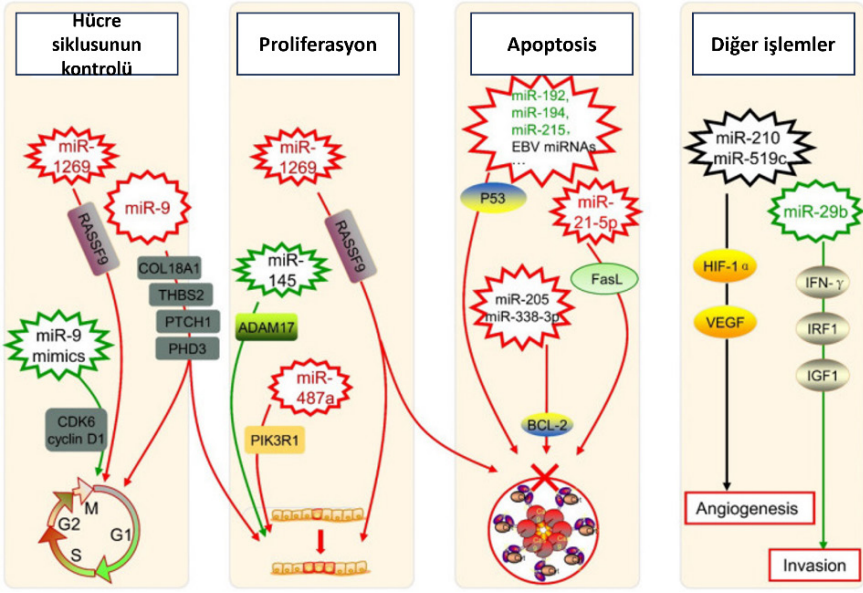
MiRNA'ların düzensizliği, kanser ilerlemesini yöneten genlerdeki değişikliklerle de ilişkilendirilebilir. Mide kanserinin oluşumu ve ilerlemesi sırasında miR1269'un ifadesi artar, bu da AKT sinyal yolunun düzenlemesi ve RASSF9 hedefi ile hücre döngüsü G1S geçişini ve hücre apoptozunu bastırarak kanser hücresi çoğalmasını teşvik eder (Liu et al., 2019). Oral skuamöz hücre karsinomu (OSCC) hastalarında miR9 ifadesi azalır, ifadesi G0/G1 hücre döngüsü tutuklamasına neden olurken, miR9 taklitlerinin kullanımı, siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6) ve siklin D1'i baskılayarak hücre çoğalmasını önemli ölçüde durdurur (Shang et al., 2018). Ayrıca, miR9'un pri-miRNA paralogları nedeniyle hedef RNA'larında geniş bir yelpazeye sahiptir (Bofillde et al., 2019). Beyindeki en yaygın miRNA'lardan biri olarak, miR9'un glioma hücrelerinde COL18A1, THBS2, PTCH1 ve PHD3'ü doğrudan hedef aldığı doğrulandı ve bu miRNA'nın aşırı ifadesi, çoğalma ve hücre döngüsü ilerlemesi gibi süreçlerde olumlu roller oynar (Chen et al., 2019). Bu nedenle, miRNA'ların hücre döngüsü düzenlemesindeki düzenleyici karakteri karmaşıktır ve belki de henüz bulunması gereken bazı kritik yollar vardır.

Hücre çoğalması açısından, karaciğer kanseri hücrelerinde A disintegrin ve metalloproteinaz 17'yi (ADAM17) hedef alan miR145'in bu süreci inhibe edebileceği bulunmuştur (Liu et al., 2014). Başka bir hepatosellüler karsinom (HCC) ile ilgili çalışma, miR487a'nın kötü prognozlu hastalarda aşırı ifadesinin olduğunu göstermiştir, bu da fosfoinozid3Ki-

naz regülatör alt birimi 1 (PIK3R1) tarafından indüklenen AKT sinyali ile hücre çoğalmasını artırır (Chang et al., 2017). Bu bulgular, HCC ve diğer kanserlerin tedavisi için yeni umut verici tedavi stratejileri sunabilir.

Birçok miRNA, programlanmış hücre ölümü, özellikle kanser hücrelerinin apoptozisinde roller üstlenebilir. p53'ün düzensizliği, kanser hücrelerini apoptoza karşı koruyabilen birçok miRNA'nın düşük ifadesi tarafından tetiklenebileceği şeklinde yaygın bir şekilde rapor edilmiştir. Birden çok miyelomda miR192, miR194 ve miR215'in düşük ifadesi tarafından tetiklenebilen apoptozis, özellikle kanser hücrelerinin apoptozisinde, programlanmış hücre ölümünde birçok miRNA rol oynayabilir (Pichiorri et al., 2016). p53'ün düzensizliği, kanser hücrelerini apoptoza karşı koruyabilen birçok miRNA'nın düşük ifadesi tarafından tetiklenebileceği şeklinde yaygın bir şekilde rapor edilmiştir. Soft doku sarkomu ve meme kanseri araştırmasında p53 çeşitlenmesinin miRNA'lar tarafından gerçekleştiği gösterilmiştir 74, EpsteinBarr virüsü (EBV) miRNA'larının birkaçında p53 düzenlemesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Zeng et al., 2019, Deng et al., 2019). Araştırmalar nazofarenks kanseri ve EBV ile ilişkili mide kanseri gibi miR205 ve miR3383p'nin prostat kanseri hücrelerinin apoptozunu hücre lenfoma 2 (BCL2) gibi inhibisyon genlerinden birini hedefleyerek sınırlayabileceğini göstermektedir (Zhang et al., 2019). Dışsal apoptotik yolunda, miRNA'lar kritik elementleri Fas ligandı (FasL) gibi inhibe edebilir. FasL'nin miR215p tarafından doğrudan hedeflendiği ve HCC hücrelerinde miR215p'nin yukarı regülasyonunun mRNA ve protein ifadesinin her ikisini de olumsuz etkileyebileceği belirlenmiştir (Chen et al., 2019).

Tümörlerin anjiyogenezi, hipoksik koşullar altında Hypoxia inducible faktör 1 α (HIF1 α) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi miRNA'lar tarafından kontrol edilebilir, örneğin miR210 ve miR519c (Omar et al., 2019). Epitelyal mezenkimal geçişin (EMT) fizyopatolojisinin bir özelliği olarak miRNA'ların düzenleyici ağları, oral skuamöz hücreli karsinomun (OSCC) (Dominguez et al., 2018). Agresif bir fenotipinin ciddi bir şekilde depresyonla ilişkilendirildiği kolorektal kanser (CRC) ile miR-29b'nin baskılanmasıyla ilişkilendirilir. (Yuan et al., 2015).varlığı kanser hücrelerinin gelişimini ve sızmasını kısıtlar, interferon γ (IFN γ), IRF1 ve IGF1 ile potansiyel etkileşim. Tüm bunlar, miRNA'ların hücre döngüsü, hücre çoğalması, hücre apoptozu, anjiyogenezi, EMT ve tümör invazyonu dahil olmak üzere kanser ilerlemesine dahil olduğunu gösterdi, kanserlerin düzenleyici ağında önemli ve karmaşık roller oynar (Şekil Şekil22).



Şekil 3. Kanser ilerlemedeki çeşitli miRNA'lar. MiRNA'ların aşırı ifadesi veya az ifadesi (kırmızı veya yeşil, belirtilirse) belirli kanser ilerleme süreçlerini etkileyebilir (kırmızı çerçeveler ve çizgiler kanser ilerlemesini teşvik ederken, yeşil olanlar engeller). RASSF9: Ras bağlama alanı ailesi 9; CDK6: siklin bağımlı kinaz 6; EBV: EpsteinBarr virüsü; BCL2: B hücre lenfoma 2; FasL: Fas ligandı; ADAM17: A disintegrin ve metalloproteinaz 17; PIK3R1: fosfoinozitol3Kinaz regülatör alt birimi 1; HIF1α: Hipoksiye duyarlı faktör 1α; VEGF: vasküler endotel büyüme faktörü; IFNγ: interferon; IRF1: interferon düzenleyici faktör 1; IGF1: insülin benzeri büyüme faktörü 1.

miRNA ile ilişkili kanser tedavisi direnci

Kemoterapi ile tedavi edilen ileri kanser hastalarının başarısızlığı için temel sorumlulukların başında ilaç direnci gelmektedir. Şu anda kanser hücrelerinin temel ilaç direnç mekanizması, tedavi ile ilişkili mRNA'nın miRNA hedeflenen düzenlemesidir (Si et al 2019). Özellikle, aşağıdaki dört yöntem aracılığıyla çalışabilir.

İlaç hedefi ile ilgili genlere direnç

Kansere karşı kullanılan ilaçlar hedef proteinlerle ilişkilidir ve bu proteinlerin anormal düzenlemesi sıkça ilaç direncine yol açmaktadır (Si et al 2019). MiR18a'nın yükseltilmiş olarak potansiyel bir kötü genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) belirteci olarak hizmet ettiği doğrulandı. MiR18a, nCT sonrası kalan meme kanseri hücrelerinde önemli ölçüde arttı. Araştırmalar, kalan meme kanseri hücrelerinin tamoksifene dirençli olduğunu kanıtlamıştır. Bu, miR18a'nın östrojen reseptörünün çe-

virisini engelleme işlevi ile ilişkilendirilebilir, ancak transkripsiyon sürecini etkilemez. Dahası, miR18a'nın mitotik belirteçler ve hücre döngüsü kontrol noktaları ile bağlantılı olduğu ve tümörün invazyonunu ve göçünü etkilemediği doğrulanmıştır (LuengoGil et al., 2019). Ayrıca, prostat kanserinin kastrasyon tedavisinin çalışmasında, araştırmacılar miR197 ve miR3613p'nin artışının tümör baskılayıcılar ARHGDI veya TAGLN2'yi susturabileceğini doğruladılar. ARHGDI veya TAGLN2, androjen reseptörünün aktivitesini, mRNA ve protein düzeyini stabil hale getirebilir ve kastrasyon direnci etkisine neden olabilir. MiR197 ve miR3613p'nin kastrate dirençli için biyobelirteçler olarak çalışabileceği ortaya çıktı (Fletcher et al., 2019). Meme kanserinin tamoksifen tedavisinde hsa-miR1365p düzeyinin düşük olması, genellikle tümör hücrelerinin kötü prognozunu ve metastazını belirtir. Östrojen reseptör alfa 36 (ER α 36) ifadesinin hsa-miR1365p içeriği ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. ER α 36'ın yukarı regülasyonunun, promotör bölgesindeki metilasyonun inhibisyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur, bu, hipermetilasyonun miRNA biyogenezini ve işlenmesini inhibe edebileceğini gösterebilir, ancak özel mekanizma henüz net bir şekilde çalışılmamıştır (Ward et al., 2013, Thiebaut et al. 2019).

MiRNA ile düzenlenen ilaç hedefi ile ilişkili genlere dayalı ilaç direnci, kemoterapi ajanlarının başarısızlığının en doğrudan nedenlerinden biridir. Bu düzenleyicileri kazıyarak, seçilmemiş ilaç hedeflerini seçme veya birleşik tedaviler uygulama gibi eylemler alabiliriz.

İlaç farmakokinetiği ile ilişkili genlerle direnç

Farmakokinetik, ilaçların vücutta emilimi, dağılımı, metabolizması veya atılımı (ADME) ile ilgili bir çalışmadır (Yang et al., 2019). CYP3A4, karaciğerde ve bağırsakta önemli bir ilaç metabolize eden enzimdir ve sitokrom P450 (CYP) adı verilen iyi bilinen ilaç metabolize eden enzimler grubuna aittir (Hu et al., 2019). CYP3A4, genellikle ilaç dirençli tümör örneklerinde yüksek düzeyde ifade edilir ve CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu, tümör hücrelerinin ilaç direncini çözmek için önemli bir bölümlü oluşturur (Nakano et al., 2018). Bu arada, miR27b3p içeriğinin ilaç dirençli tümör hücrelerinde sınırlı olduğu kanıtlanmışken, miR27b3p'nin yukarı regülasyonunun CYP3A4'ün ifadesini inhibe edebileceği ve LS180 hücreleri gibi bir kolon karsinom hücre hattının ilaç direncini değiştirebileceği kanıtlanmıştır (Li et al., 2019). Benzer şekilde, meme kanserinde miR3283p'nin ifade düzeyi düşüktü, ancak ATP bağlayıcı kaset alt aile G üyesi 2 (ABCG2) düzeyi yüksekti. ABCG2, ADME ile ilişkili çok önemli bir proteindir. Yüksek ifade edildiğinde, mitoksantronun metabolizmasını hızlandırır ve tümör hücrelerinde ilaç direncine yol açar (Sjostedt et al., 2019). Kanser hücreleri miR3283p'yi aşırı ifade ettiğinde, ABCG2'nin ifadesini açıkça sınırlayabilir ve meme kanseri hücrelerinin ilaç direncini

azaltabilir (Li et al., 2019). Ayrıca, miR27b doğrudan CYP1B1 üzerinde etki edebilir ve ifadesini azaltabilir (Tsuchiya et al., 2006). MiR148a3p, miR148b3p veya miR1523p, SPIN1 üzerinde etki edebilir ve ifadesini inhibe edebilir, ardından kanser hücrelerinde ilaç metabolizma enzimi CYP2C8, UGT2B4, UGT2B17 ve ABCB4'ü etkileyebilir ve ilaç direncini azaltabilir (Chen et al.,2018)

İlaç taşımanın düzenlenmesi konusunda, ilaç pompası genlerinin aşırı ifadesi ilaç direncinde önemli bir rol oynar. ABCC1, ABCG2, ABCB1 ve MRP1 gibi proteinler, ilaçları tümör hücrelerinden dışarı çıkarabilir ve tümör hücrelerini yaşatabilir (Baguley, 2010). MiRNA, ilaç pompası genlerinin aşırı ifadesini doğrudan veya dolaylı olarak inhibe edebilir ve ilaç direncini azaltabilir. Örneğin, lösemi hastalarının tedavisi için araştırmacılar, miR138'in NFkB/p65 ifadesini sınırlayabileceğini ve böylece Multidrug resistance 1 (MDR1) üretimini inhibe edebileceğini bulmuşlardır. MDR1, lösemi hastalarında kemoterapi direncine yol açan proteinleri kodlayan bir ilaç dışı atım pompası Pglükoprotein (Pgp) üretir. Bu nedenle miR138'in aşırı ifadesi, lösemi hastalarında kemoterapi direncini inhibe edebilir (RequenezContreras et al., 2017). Benzer şekilde, miR381 ve miR495, lösemi hastalarının ilaç dirençli hücrelerinde düşük düzeyde ifade edilir. MiR381 ve miR495'nin yukarı regülasyonu, MDR1 ve Pgp üretimini etkili bir şekilde inhibe edebilir ve lösemi hastalarının tümör hücrelerinin ilaç direncini azaltabilir (Xu et al., 2013). İlaçların farmakokinetiği, kanser hastaları için uygun dozu düşünmemiz gerektiği için antikanser ilaçların güvenlik ve etkililik arasındaki çelişkiyi ele almamıza yardımcı olabilir. Bu nedenle ADME'nin miRNA düzenlemelerini dikkate almak önemlidir.

İlgili hücre sinyal yolları ile direnç

Birçok antikanser ilaç, hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve apoptozun yönlendirilmesi yoluyla etki gösterir. Bu mekanizmalar, ilaç dirençli hücrelerde belirli bir derecede inhibe edilir ve bu da ilaç direncine neden olur (Si et al.,2019). Bazı miRNA'lar, kanser hücreleri ile ilgili sinyal yollarında önemli genleri kontrol ederek ilaç direncini etkileyebilir. Örneğin, sinyal ileten ve transkripsiyonu aktive eden faktör 3 (STAT3), multipl miyelomlarda önemli bir rol oynar. MiR21'in düzenlemesi STAT3 ile yakından ilişkilidir ve miR21'in artan ifadesini artırabilir, ancak bu tür miRNA bir antiapoptotik faktördür ve sonunda tümör hücrelerinde ilaç direncine yol açar (Chong et al., 2019). HCC tedavisinde miR374b, antagolistik glikoliz yolunun inhibe edilmesi yoluyla PKM2'nin ifadesini inhibe ederek, dirençli hücreleri sorafenibe yeniden duyarlı hale getirebilir (Cun & Yang, 2018). HnRNPA1 ve PKM2, sorafenibe dirençli hücrelerde yüksek ifade gösterdiler (Kuranaga et al., 2018). Bunlar arasında, hnRNPA1 PKM2'nin yüksek ifadesini teşvik edebilir. İlgili çalışmalar, miR374b'nin

ilaç dirençli HCC hücrelerinde hnRNPA1 ve PKM2 ile negatif bir ilişkisi olduğunu gösterdi. HnRNPA1'in in vitro olarak düşürülmesi, PKM2'nin ifadesini inhibe edebilir, ancak mekanizma net bir şekilde çalışılmamıştır (Zang et al., 2019). CRC çalışmasında, sisplatin (spesifik olmayan bir hücre döngüsü ilacı) tedavisinden sonra kalan tümör hücrelerinde mammalian target of rapamycin (mTOR) ifadesi arttı, ancak mTOR, bir dizi mekanizma aracılığıyla bir kanserojen gen gibi davranarak birçok kanserin ilerlemesi ve metastatik sürecine katıldığı gösterilmiştir (Fujishita et al., 2017). Karşılaştırıldığında, tümör hücrelerinde miR1271 düşük olduğu ve in vitro hücre deneylerinde miR1271'in aşırı ifadesinin belirgin bir şekilde mTOR ifadesini inhibe ettiği, ardından tümör hücrelerinin ilaç direncini azalttığı gösterilmiştir (Yao et al., 2019). Kanser hücre gelişimi süreçlerinde proliferasyon, metastaz ve apoptoz gibi birçok karmaşık düzenleme ağları bulunmaktadır. Kanser tedavisinin organik bir bütün olduğunu ve yalnızca bir yönünü hedefleyen müdahalelerin ilgili düzenleyici mekanizmaları düşünmeden tatmin edici sonuçlar elde edemeyebileceğini anlamalıyız.

DNA hasarı onarımı ile ilişkili genlerde direnç

Birçok ilaç dirençli hücrede ilaçlar, tümör hücre genlerini yok ederek terapötik etkiler elde ederler. Bununla birlikte, bazı enzimler bu hasarlı DNA'yı onarabilir ve tümör hücrelerinde ilaç direncine yol açabilirler (Nakano et al., 2018). HCC hücrelerinde, miR146a5p genellikle düşük ifade edilirken, Replikasyon Protein A (RPA) yüksek ifade edilirdi. RPA, DNA onarım yolunu inhibe edebilir (Wang et al., 2018) ve ardından karaciğer kanserinin radyoterapisinde tümör hücre büyümesini teşvik eder ve apoptoza karşı direnç sağlar. Radyoterapiden sonra, miR146a5p ifadesi HCC hücrelerinde yükselirken, RPA ifadesi baskılandı ve DNA onarım yolu aktive edildi, bu da radyoterapiye duyarlılığı artırmak için katkı sağladı (Luo et al., 2019). Benzer şekilde, serviks kanseri için radyoterapiden sonra artık tümör hücrelerinde miR29b seviyesinin düşmesi ve fosfataz ve tensin homolog protein (PTEN) ifadesinin artması meydana geldi. Yüksek PTEN ifadesi AKT sinyal yolunu inhibe edecek, bu da DNA DSB onarımına yol açacak ve böylece tümör hücrelerinin radyoterapi direncini üretecektir (Liu et al., 2014). Eğer miR29b, radyoterapiden sonra artık serviks kanseri hücrelerinde aşırı ifade edilirse, PTEN ifadesini önemli ölçüde inhibe edecek, AKT sinyal yolunu aktive edecek ve DSB'yi inhibe edecek ve radyoterapiye duyarlılığı artıracaktır (Zheng et al., 2019, Zhang et al., 2019). Ayrıca, cisplatin ile tedavi edilen ilaç dirençli mide kanseri hücrelerinde miR122 seviyesi düşmüştü. Öte yandan, miR122 doğrudan eksizyon onarım çapraz tamamlayıcı 1 (ERCC1) 3'UTR üzerine etki eder ve ifadesini inhibe eder. Bu nedenle, ilaç dirençli tümör hücrelerinde ERCC1 ifadesi artar, bu da kemoterapi sırasında yok edilen tümör hücrelerinin genlerini onarabilir ve tümör hücrelerinin ilaç direncini üretebilir (Song et al., 2019).

Tümör direncinde miRNA'ların oynadığı rollerin kapsamlı bir kavrayışı, mevcut tedavileri geliştirmemize ve yeni ilaçlar keşfetmemize yardımcı olacaktır, böylece ilgili araştırmalar klinisyenlere yardımcı olabilir ve hastaların prognozunu gerçekten iyileştirebilir.

Sonuç

MiRNA'ların biyogenezisi, kanonik ve kanonik olmayan bir yol olarak sınıflandırılan karmaşık bir aktivitedir, birçok faktör miRNA'ların ifadesini ve işlevini etkileyebilir. MiRNA'ların düzensizleşmesi, hücre döngüsünü etkileme ve bağışıklık yıkımı gibi kanser gelişimi süreçleri ile ilişkilendirilebilir. MiRNA'ların onlarca ila yüzlerce belirli geni düzenleyebilme yetenekleri nedeniyle kanser tanısı veya prognoz tahmini için önemli biyobelirteçler olarak ortaya çıkmaktadır. İlaç hedefi ile ilgili genlerin kontrolü, ilaç farmakokinetiği ile ilgili genler, DNA hasar onarımı ile ilgili genler ve ilgili hücre sinyalleşme yollarının etkisi doğrultusunda miRNA ile ilişkili kanser tedavi direnci bazı türleri bulunmaktadır. Ayrıca, miRNA terapileri, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi ile birleştirilebilir, böylece miRNA temelli tedavi için yeni yöntemler sunar, ayrıca replasman tedavisi ve miRNA taklitleri kullanımını da vardır. MiRNA'ların yanı sıra uzun olmayan kodlayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve dairesel RNA'lar (circRNA'lar) gibi diğer ncRNA'ların, insan kanserlerinin patogenezini, tanısını ve tedavisini anlamada büyük klinik öneme sahip olacağı açıktır. Kanserde mekanizmayı tam anlamak ve hedefli tedavileri geliştirmek için daha fazla ilgili çalışma yapılmalıdır.

Kaynaklar

- He B, Zhao Z, Cai Q, Zhang Y, Zhang P, Shi S, Xie H, Peng X, Yin W, Tao Y, Wang X. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer. *Int J Biol Sci.* 2020 Jul 19;16(14):26282647. doi: 10.7150/ijbs.47203. PMID: 32792861;
- Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell.* 2018;173:20–51.
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993;75:855–62.
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic acids research.* 2019;47:D155–d62.
- Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research.* 2009;19:92–105.
- Norouzi M, Yasamineh S, Montazeri M, Dadashpour M, Sheervalilou R, Abasi M. et al. Recent advances on nanomaterials-based fluorimetric approaches for microRNAs detection. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications.* 2019;104:110007.
- Braschi B, Denny P, Gray K, Jones T, Seal R, Tweedie S. et al. Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2019. *Nucleic acids research.* 2019;47:D786–d92.
- Seal RL, Chen LL, Griffiths-Jones S, Lowe TM, Mathews MB, O'Reilly D. et al. A guide to naming human noncoding RNA genes. *EMBO J.* 2020;39:e103777–e.
- Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J.* 2004;23:4051–60.
- Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA (New York, NY)* 2004;10:1957–66.
- Nguyen TA, Jo MH, Choi YG, Park J, Kwon SC, Hohng S. et al. Functional Anatomy of the Human Microprocessor. *Cell.* 2015;161:1374–87.
- Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J. et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature.* 2003;425:415–9.
- Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent ds-RNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA (New York, NY)* 2004;10:185–91.
- Park JE, Heo I, Tian Y, Simanshu DK, Chang H, Jee D. et al. Dicer recognizes the 5' end of RNA for efficient and accurate processing. *Nature.* 2011;475:201–5.
- Wilson RC, Tambe A, Kidwell MA, Noland CL, Schneider CP, Doudna JA. Dicer-TRBP complex formation ensures accurate mammalian microRNA biogenesis. *Mol Cell.* 2015;57:397–407.

- Kwak PB, Tomari Y. The N domain of Argonaute drives duplex unwinding during RISC assembly. *Nat Struct Mol Biol.* 2012;19:145–51.
- Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nature.* 2007;448:83–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Wen J, Ladewig E, Shenker S, Mohammed J, Lai EC. Analysis of Nearly One Thousand Mammalian Mirtrons Reveals Novel Features of Dicer Substrates. *PLoS Comput Biol.* 2015;11:e1004441.
- Ender C, Krek A, Friedlander MR, Beitzinger M, Weinmann L, Chen W. et al. A human snoRNA with microRNAlike functions. *Mol Cell.* 2008;32:519–28.
- Haussecker D, Huang Y, Lau A, Parameswaran P, Fire AZ, Kay MA. Human tRNA-derived small RNAs in the global regulation of RNA silencing. *RNA (New York, NY)* 2010;16:673–95.
- Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its cross-talk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20:5–20.
- Burger K, Schlackow M, Potts M, Hester S, Mohammed S, Gullerova M. Nuclear phosphorylated Dicer processes doublestranded RNA in response to DNA damage. *The Journal of cell biology.* 2017;216:2373–89.
- Burger K, Schlackow M, Gullerova M. Tyrosine kinase cAbl couples RNA polymerase II transcription to DNA doublestrand breaks. *Nucleic acids research.* 2019;47:3467–84.
- Xie M, Li M, Vilborg A, Lee N, Shu MD, Yartseva V. et al. Mammalian 5' capped microRNA precursors that generate a single microRNA. *Cell.* 2013;155:1568–80.
- Cifuentes D, Xue H, Taylor DW, Patnode H, Mishima Y, Cheloufi S. et al. A novel miRNA processing pathway independent of Dicer requires Argonaute2 catalytic activity. *Science.* 2010;328:1694–8.
- Cheloufi S, Dos Santos CO, Chong MM, Hannon GJ. A dicerindependent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature.* 2010;465:584–9.
- Yoda M, Cifuentes D, Izumi N, Sakaguchi Y, Suzuki T, Giraldez AJ. et al. Poly(A) specific ribonuclease mediates 3' end trimming of Argonaute2 cleaved precursor microRNAs. *Cell reports.* 2013;5:715–26.
- Diederichs S, Haber DA. Dual role for argonautes in microRNA processing and posttranscriptional regulation of microRNA expression. *Cell.* 2007;131:1097–108.
- Kao SH, Cheng WC, Wang YT, Wu HT, Yeh HY, Chen YJ. et al. Regulation of miRNA Biogenesis and Histone Modification by K63 Polyubiquitinated DDX17 Controls Cancer Stemlike Features. *Cancer Res.* 2019;79:2549–63.

- Treiber T, Treiber N, Plessmann U, Harlander S, Daiss JL, Eichner N. et al. A Compendium of RNABinding Proteins that Regulate MicroRNA Biogenesis. *Mol Cell*. 2017;66:270–84.e13.
- Jiang L, Shao C, Wu QJ, Chen G, Zhou J, Yang B. et al. NEAT1 scaffolds RNA-binding proteins and the Microprocessor to globally enhance pri-miRNA processing. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24:816–24.
- Liz J, Portela A, Soler M, Gómez A, Ling H, Michlewski G. et al. Regulation of pri-miRNA processing by a long noncoding RNA transcribed from an ultra-conserved region. *Mol Cell*. 2014;55:138–47.
- Kawamata T, Tomari Y. Making RISC. *Trends Biochem Sci*. 2010;35:368–76.
- Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20:21–37.
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136:215–33.
- Schirle NT, SheuGruttadauria J, Chandradoss SD, Joo C, MacRae IJ. Watermediated recognition of t1adenosine anchors Argonaute2 to microRNA targets. *Elife*. 2015;4:e07646.
- Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*. 2015;4:e05005.
- Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016;64:320–33.
- Yang A, BofillDe Ros X, Shao TJ, Jiang M, Li K, Villanueva P. et al. 3' Uridylation Confers miRNAs with Noncanonical Target Repertoires. *Mol Cell*. 2019;75:511–22.e4.
- Rehwinkel J, BehmAnsmant I, Gatfield D, Izaurralde E. A crucial role for GW182 and the DCP1:DCP2 decapping complex in miRNA-mediated gene silencing. *RNA (New York, NY)* 2005;11:1640–7.
- Elkayam E, Faehnle CR, Morales M, Sun J, Li H, JoshuaTor L. Multivalent Recruitment of Human Argonaute by GW182. *Mol Cell*. 2017;67:646–58. e3.
- Fabian MR, Cieplak MK, Frank F, Morita M, Green J, Srikumar T. et al. miRNA-mediated deadenylation is orchestrated by GW182 through two conserved motifs that interact with CCR4NOT. *Nat Struct Mol Biol*. 2011;18:1211–7.
- Braun JE, Truffault V, Boland A, Huntzinger E, Chang CT, Haas G. et al. A direct interaction between DCP1 and XRN1 couples mRNA decapping to 5' exonucleolytic degradation. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19:1324–31.
- Mathys H, Basquin J, Ozgur S, CzarnockiCieciura M, Bonneau F, Aartse A. et al. Structural and biochemical insights to the role of the CCR4NOT complex and DDX6 ATPase in microRNA repression. *Mol Cell*. 2014;54:751–65.

- Liu H, Lei C, He Q, Pan Z, Xiao D, Tao Y. Nuclear functions of mammalian MicroRNAs in gene regulation, immunity and cancer. *Mol Cancer*. 2018;17:64.
- Xiao M, Li J, Li W, Wang Y, Wu F, Xi Y. et al. MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger. *RNA Biol*. 2017;14:1326–34.
- Sarshad AA, Juan AH, Muler AIC, Anastasakis DG, Wang X, Genzor P. et al. ArgonautemiRNA Complexes Silence Target mRNAs in the Nucleus of Mammalian Stem Cells. *Mol Cell*. 2018;71:1040–50. e8.
- Makarova JA, Shkurnikov MU, Wicklein D, Lange T, Samatov TR, Turchinovich AA. et al. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. *Prog Histochem Cytochem*. 2016;51:33–49.
- Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C. et al. Adiposederived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017;542:450–5.
- Li J, Chen J, Wang S, Li P, Zheng C, Zhou X. et al. Blockage of transferred exosomeshuttled miR494 inhibits melanoma growth and metastasis. *Journal of cellular physiology*. 2019.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E. et al. Frequent deletions and downregulation of micro RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99:15524–9.
- Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature*. 2012;482:347–55.
- Liu WL, Wang HX, Shi CX, Shi FY, Zhao LY, Zhao W. et al. MicroRNA1269 promotes cell proliferation via the AKT signaling pathway by targeting RASSF9 in human gastric cancer. *Cancer Cell Int*. 2019;19:308.
- Shang A, Lu WY, Yang M, Zhou C, Zhang H, Cai ZX. et al. miR9 induces cell arrest and apoptosis of oral squamous cell carcinoma via CDK 4/6 pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46:1754–62.
- BofillDe Ros X, Kasprzak WK, Bhandari Y, Fan L, Cavanaugh Q, Jiang M. et al. Structural Differences between PrimiRNA Paralogs Promote Alternative Drosha Cleavage and Expand Target Repertoires. *Cell reports*. 2019;26:447–59.e4.
70. Chen X, Yang F, Zhang T, Wang W, Xi W, Li Y. et al. MiR9 promotes tumorigenesis and angiogenesis and is activated by MYC and OCT4 in human glioma. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2019;38:99.
71. Liu Y, Wu C, Wang Y, Wen S, Wang J, Chen Z. et al. MicroRNA145 inhibits cell proliferation by directly targeting ADAM17 in hepatocellular carcinoma. *Oncology reports*. 2014;32:1923–30.
- Chang RM, Xiao S, Lei X, Yang H, Fang F, Yang LY. miRNA487a Promotes Proliferation and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23:2593–604.

- Pichiorri F, Suh SS, Rocci A, De Luca L, Taccioli C, Santhanam R. et al. Down-regulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 Impairs the p53/MDM2 Autoregulatory Loop in Multiple Myeloma Development. *Cancer Cell*. 2016;30:349–51.
- Deng Q, Hu H, Yu X, Liu S, Wang L, Chen W. et al. Tissuespecific microRNA expression alters cancer susceptibility conferred by a TP53 noncoding variant. *Nat Commun*. 2019;10:5061.
- Zheng X, Wang J, Wei L, Peng Q, Gao Y, Fu Y. et al. EpsteinBarr Virus MicroRNA miRBART53p Inhibits p53 Expression. *Journal of virology*. 2018;92(23):e01022–18.
- Zhang X, Pan Y, Fu H, Zhang J. microRNA205 and microRNA3383p Reduces Cell Apoptosis in Prostate Carcinoma Tissue and LNCaP Prostate Carcinoma Cells by Directly Targeting the BCell Lymphoma 2 (Bcl2) Gene. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:1122–32.
- Chen S, Yang C, Sun C, Sun Y, Yang Z, Cheng S. et al. miR215p Suppressed the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells to Cisplatin by Targeting FASLG. *DNA Cell Biol*. 2019;38:865–73.
- Omar HA, ElSerafi AT, Hersi F, Arafa EA, Zaher DM, Madkour M. et al. Immunomodulatory MicroRNAs in cancer: targeting immune checkpoints and the tumor microenvironment. *FEBS J*. 2019;286:3540–57.
- Domingues C, Serambeque BP, Laranjo Candido MS, Marto CMM, Veiga FJB, Sarmiento Antunes Cruz Ribeiro AB. et al. Epithelialmesenchymal transition and microRNAs: Challenges and future perspectives in oral cancer. *Head Neck*. 2018;40:2304–13.
- Yuan L, Zhou C, Lu Y, Hong M, Zhang Z, Zhang Z. et al. IFN γ mediated IRF1/miR29b feedback loop suppresses colorectal cancer cell growth and metastasis by repressing IGF1. *Cancer Lett*. 2015;359:136–47.
- Si W, Shen J, Zheng H, Fan W. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clin Epigenetics*. 2019;11:25.
- LuengoGil G, GarciaMartinez E, ChavesBenito A, ConesaZamora P, NavarroManzano E, GonzalezBillalabeitia E. et al. Clinical and biological impact of miR18a expression in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cellular oncology (Dordrecht)* 2019;42(5):627–644.
- Fletcher CE, Sulpice E, Combe S, Shibakawa A, Leach DA, Hamilton MP. et al. Androgen receptor modulatory microRNAs provide insight into therapy resistance and therapeutic targets in advanced prostate cancer. *Oncogene*. 2019;38(28):5700–5724.
- Thiebaut C, Chesnel A, Merlin JL, Chesnel M, Leroux A, Harle A. et al. Dual Epigenetic Regulation of ER α 36 Expression in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2637.

- Ward A, Balwierz A, Zhang JD, Kublbeck M, Pawitan Y, Hielscher T. et al. Reexpression of microRNA375 reverses both tamoxifen resistance and accompanying EMTlike properties in breast cancer. *Oncogene*. 2013;32:1173–82.
- Yang C, Tavassolian N, Haddad WM, Bailey JM, Gholami B. A Fast Parameter Identification Framework for Personalized Pharmacokinetics. *Scientific reports*. 2019;9:14143.
- Hu DG, Marri S, McKinnon RA, Mackenzie PI, Meech R. Deregulation of the Genes that Are Involved in Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion in Hepatocellular Carcinoma. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2019;368:363–81.
- Nakano M, Nakajima M. Current knowledge of microRNAmediated regulation of drug metabolism in humans. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2018;14:493–504.
- Li X, Tian Y, Tu MJ, Ho PY, Batra N, Yu AM. Bioengineered miR27b3p and miR3283p modulate drug metabolism and disposition via the regulation of target ADME gene expression. *Acta pharmaceutica Sinica B*. 2019;9:639–47.
- Sjostedt N, Salminen TA, Kidron H. Endogenous, cholesterolactivated ATPdependent transport in membrane vesicles from *Spodoptera frugiperda* cells. *Eur J Pharm Sci*. 2019;137:104963.
- Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1. *Cancer Res*. 2006;66:9090–8.
- Chen X, Wang YW, Gao P. SPIN1, negatively regulated by miR148/152, enhances Adriamycin resistance via upregulating drug metabolizing enzymes and transporter in breast cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2018;37:100.
- Baguley BC. Multiple drug resistance mechanisms in cancer. *Molecular biotechnology*. 2010;46:308–16.
- RequenezContreras JL, LopezCastillejos ES, HernandezFlores R, MorenoEutimio MA, GranadosRiveron JT, MartinezRuiz GU. et al. MiR138 indirectly regulates the MDR1 promoter by NFkappaB/p65 silencing. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017;484:648–55.
- Xu Y, Ohms SJ, Li Z, Wang Q, Gong G, Hu Y. et al. Changes in the expression of miR381 and miR495 are inversely associated with the expression of the MDR1 gene and development of multidrug resistance. *PloS one*. 2013;8:e82062.
- Chong PSY, Chng WJ, de Mel S. STAT3: A Promising Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)* 2019;11(5):731.
- Cun J, Yang Q. Bioinformaticsbased interaction analysis of miR92a3p and key genes in tamoxifenresistant breast cancer cells. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018;107:117–28.

- Kuranaga Y, Sugito N, Shinohara H, Tsujino T, Taniguchi K, Komura K. et al. SRSF3, a Splicer of the PKM Gene, Regulates Cell Growth and Maintenance of Cancer Specific Energy Metabolism in Colon Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3012.
- Zhang M, Zhang H, Hong H, Zhang Z. MiR374b resensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib therapy by antagonizing PKM2 mediated glycolysis pathway. *American journal of cancer research.* 2019;9:765–78.
- Fujishita T, Kojima Y, Kajino Sakamoto R, Taketo MM, Aoki M. Tumor microenvironment confers mTOR inhibitor resistance in invasive intestinal adenocarcinoma. *Oncogene.* 2017;36:6480–9.
- Yao H, Sun Q, Zhu J. miR1271 enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to cisplatin. *Experimental and therapeutic medicine.* 2019;17:4363–70.
- Domingo Prim J, Endara Coll M, Bonath F, Jimeno S, Prados Carvajal R, Friedlander MR. et al. EXOSC10 is required for RPA assembly and controlled DNA end resection at DNA double strand breaks. *Nat Commun.* 2019;10:2135.
190. Wang J, Yang T, Chen H, Li H, Zheng S. Oncogene RPA1 promotes proliferation of hepatocellular carcinoma via CDK4/CyclinD pathway. *Biochemical and biophysical research communications.* 2018;498:424–30.
- Luo J, Si ZZ, Li T, Li JQ, Zhang ZQ, Chen GS. et al. MicroRNA146a5p enhances radiosensitivity in hepatocellular carcinoma through replication protein A3 induced activation of the DNA repair pathway. *American journal of physiology Cell physiology.* 2019;316:C299–C311.
- Liu Q, Turner KM, Alfred Yung WK, Chen K, Zhang W. Role of AKT signaling in DNA repair and clinical response to cancer therapy. *Neuro Oncol.* 2014;16:1313–23.
- Zheng T, Shi Y, Zhang J, Peng J, Zhang X, Chen K. et al. MiR130a exerts neuroprotective effects against ischemic stroke through PTEN/PI3K/AKT pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109117.
- Zhang T, Xue X, Peng H. Therapeutic Delivery of miR29b Enhances Radiosensitivity in Cervical Cancer. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2019;27:1183–94.
- Song AL, Zhao L, Wang YW, He DQ, Li YM. Chemoresistance in gastric cancer is attributed to the overexpression of excision repair cross complementing 1 (ERCC1) caused by microRNA122 dysregulation. *Journal of cellular physiology.* 2019;234(12):22485–22492.



OVER KANSERİNDE İLAÇ DİRENCİNİN MEKANİZMALARI

Doç. Dr. Aynur KARADAĞ GÜREL¹

¹ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.

ORCID: 0000000254995168

Yumurtalık kanseri en ölümcül jinekolojik kanserdir (1,2). Amerikan Kanser Derneği'nin en son istatistiklerine göre, yılda yaklaşık 20.000 yeni OK vakası bulunduğunu bildirmiştir. Yumurtalık kanseri olan hastaların hayatta kalma oranı, teşhis anındaki hastalığın evresi ile ilişkilidir. Lokalize hastalık tanısı alan kadınlarda (Evre 1) ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %92,6 iken, daha sonraki metastatik evrelerde (Evre 3 ve 4) teşhis edilen kadınlarda ortalama 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca %30,2'dir (3). Tüm yumurtalık kanseri tanılarının yaklaşık %70'i ileri evrelerde ortaya çıkar ve hastaların genel hayatta kalma oranını azaltır. Sınırlı tespit ve tarama yöntemleriyle birlikte spesifik olmayan semptomların ortaya çıkması, ileri evrelerde teşhis edilen kadınların oranının yüksek olmasına katkıda bulunur (4). OK'nin görülme sıklığı yalnızca Batı ülkelerinde değil, Asya ülkelerinde de artmaktadır. OK'li hastaların yaklaşık %70'ine, tümör pelvisin dışına ve uzak metastatik bölgelere yayıldığında ve ameliyatla tamamen çıkarılamadığı zaman ilerlemiş hastalık tanısı konur. 5 yıllık hayatta kalma oranı %20-30'dur. Genel OK hayatta kalma oranı, erken teşhis için spesifik biyobelirteçlerin tanımlanmasıyla iyileştirilebilir (4).

Yumurtalık kanseri için standart tedavi yöntemi kitle küçültme ameliyatı ve ardından kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisidir. Diğer bir yaygın tedavi yöntemi neoadjuvan kemoterapi ve ardından kitle küçültme ameliyatıdır. Platin ve taksan bazlı ilaçlar tipik olarak yumurtalık kanserini tedavi etmek için kullanılır; ancak kemoterapötik ajanların seçimi yumurtalık kanserinin evresine bağlıdır (1). Yüksek dozda kemoterapi sıklıkla komplikasyonlara ve kemoterapötik dirence yol açar; Hastaların %70'inden fazlası tedaviden sonra nüksetmekte ve sonunda kemoterapötiklere dirençli hale gelmektedir [6]. Genel olarak kemoterapötik direnç, bir hastalığın zamanla bir terapötik maddeye toleranslı hale gelmesi ve dolayısıyla ilacın etkinliğinin azalmasıyla ortaya çıkan bir olgudur. Kanserlerdeki direnç, içsel veya kazanılmış direnç olarak karakterize edilebilir. İçsel direnç, tümör hücrelerinde başlangıçtaki kemoterapötik tedavileri daha az etkili hale getiren önceden mevcut faktörlerin bulunduğunu gösterir. İçsel direncin mekanizmaları, ilacı metabolize eden enzimler tarafından ilacın parçalanmasını, ilaç hedefindeki mutasyonları ve ilacın membran taşınmasındaki modifikasyonları içerir. Zayıf vaskülarizasyon, hücre dışı matris (ECM) etkileşimleri ve hücrel metabolik süreçler de içsel dirence katkıda bulunan faktörlerdir [7, 8] Bununla birlikte, kazanılmış direnç, terapötik maddelerle tedaviden sonra gelişir; bu, kemoterapiye yanıt olarak tümör hücrelerinde mutasyon ve değişikliklerde bir artış olduğunu ve bu da ilacın etkinliğini sınırladığını gösterir. Kazanılmış direnç, ilaç akış proteinlerinin aşırı ekspresyonuna, hayatta kalma sinyal yollarının aktivasyonuna ve hücre ölümünden kaçınmak için DNA hasarı onarım mekanizmalarının etkisizleştirilmesine bağlı olarak artan ilaç akışına bağlanabilir. Hem içsel hem

de kazanılmış direnç çok faktörlüdür ve sıklıkla çeşitli bağımsız ve bağımlı yolları içerir, bu da tedaviyi karmaşık hale getirir [9 , 10].

Şu anda OK'nin patogenezi ve spesifik etiyojisi belirsizdir. OK genetik, üreme hormonu düzeyleri ve davranışın birleşiminden kaynaklanabilir. Bir kadının yaşamı boyunca yumurtlama sayısı OK riskiyle orantılıdır. Hamile olmayan kadınlar arasında menarş ve geç menopoz, yumurtlamanın artmasına neden olur ve OK için yüksek risk faktörleridir. Hamilelik, term doğum, emzirme, oral kontraseptifler ve tüp ligasyonu gibi koruyucu faktörler OK oluşumunu azaltır. Genetik faktörler epitelyal yumurtalık kanserinin (EOC) yaklaşık %10'una katkıda bulunur ve genellikle BRCA1 veya BRCA2 genetik mutasyonlarının otozomal dominant kalıtımı ile karakterize edilir [12] BRCA proteinlerini kodlayan genlerdeki fonksiyon kaybı, tümör baskılayıcıların dengesizliğine neden olur (11-12).

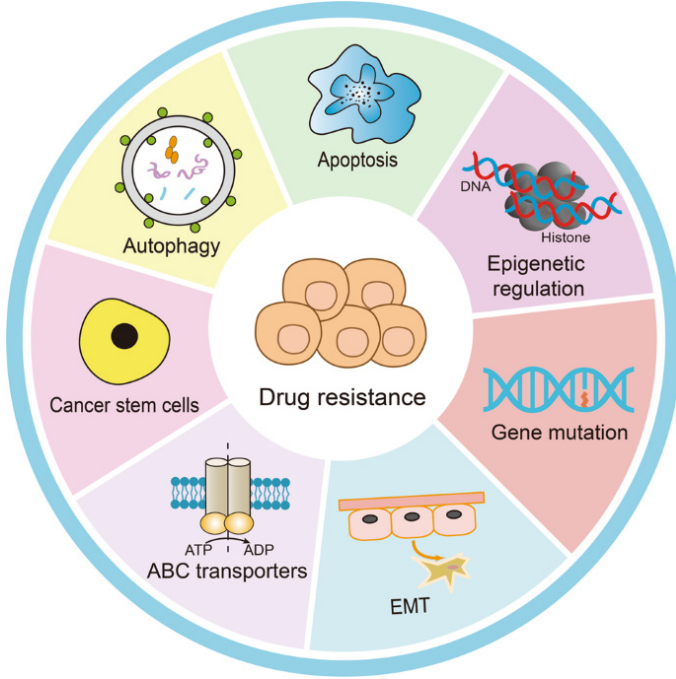
Başlangıçta OK'nin yumurtalıklardan kaynaklandığı düşünülüyordu. Moleküler biyolojik analizlerle birlikte OK'nin kökeni araştırmaya başlanmış ve yumurtalık yüzey epiteli (OSE), fallop tüpü veya ektopik endometrial doku olmak üzere OK'nin üç olası kökene sahip olduğu ortaya çıkmıştır (13,14). Bu dokular aynı embriyolojik kökene sahiptir. Hücre kökenine ve histolojik özelliklerine göre OC, epitelyal, seks-kord stromal, germ hücreli ve karışık hücreli alt tiplere ayrılır [15]. EOC, jinekolojik tümörleri olan kadınlarda en sık görülen ölüm nedenidir ve tüm yumurtalık malignitelerinin %85-90'ını oluşturur (16). EOC'nin dört ana histolojik alt tipi vardır: seröz, şeffaf hücreli, müsinöz ve endometrioid (17). Fallop tüpü hücreleri, en yüksek dereceli seröz yumurtalık kanserlerinin (HGSOE) (18) öncülleri ve endometrioid hücreler, şeffaf hücreli ve endometrioid tümörlerin öncülleri olabileceği düşünülmektedir [19]. Heterojenliğinin tedavi başarısızlığının tümör ilaç direncinin ana nedeni olduğuna inanılmaktadır [20].

Her alt tipin kendi moleküler ve klinik özellikleri olmasına rağmen, tüm epitelyal yumurtalık alt tiplerinin tedavisi, kitle küçültme ameliyatı ve platin bazlı kemoterapi dahil olmak üzere benzer kalır. Doku tipine bakılmaksızın platin bazlı kemoterapi, ileri EOC için tercih edilen ana tedavi yöntemidir; tipik olarak karboplatin ve paklitaksel kombine edilir [21] Onlarca yıldır, çoğu hastada kemoterapiye karşı içsel veya kazanılmış direnç, kaçınılmaz olarak OK'nin başarılı tedavisinin önünde büyük bir engel oluşturmuştur. Epigenetik ilaçlar, tümör hücreleri ve ilgili mikro ortamlarla benzersiz etkileşimlere sahip yeni nesil antikanser ilaçları içerir. Bu ilaçlar tek başına veya klasik kemoterapiyle birlikte kullanılabilir. OK için anahtar prognostik faktör, hastanın tümörünün kemoterapiye, özellikle de platin bazlı ilaçlara karşı direncidir. Paklitaksel ve platin ile kombine edilen epigenetik ilaçlar, tek başına kemoterapiden daha etkilidir [22].

Yumurtalık kanserinde direncin ardındaki kesin moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmasına rağmen, yumurtalık kanseri olan hastaların platin ve taksan bazlı tedavilerden kazanılmış direnç geliştirdikleri kabul edilmektedir. Kemosensitif ve kemorezistan yumurtalık kanserinde protein ekspresyonundaki farklılıkların analiz edilmesi, yeni terapötik hedeflerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Dirençli yumurtalık kanserinde apoptoz, DNA onarımı ve hücre döngüsü gibi hücresel süreçlerde protein ekspresyon seviyeleri farklılık gösterir. Örneğin, upregüle edilmiş proteinler apoptoz üzerinde engelleyici etkilere sahip olabilirken, genellikle apoptozu tetikleyen aşağı regüle edilmiş proteinler artık tam kapasitelerinde işlev göremeyebilir. Apoptozun, DNA hasarının ve onarımının ve kanser kök hücrelerinin inhibisyonu gibi ortak genler tekil veya kombinatoriyal terapi yoluyla hedeflenirken, RNA müdahale (RNAi) araçlarını kullanarak daha geniş bir gen aralığını hedeflemek, daha kişiselleştirilmiş bir tıp yaklaşımı sağlamada etkili olabilir (Şekil 1). Burada yumurtalık kanserinde kemorezistansın yollarını ve mekanizmalarını ve hedefleme ve terapötik yaklaşımlar için araştırılabilecek ilgili mekanizmalar tartışılmaktadır.

Epigenetik düzenlemeler

DNA dizisini değiştirmeden, epigenetik süreçler genlerin ekspresyonunu ve fonksiyonunu etkiler, bu da kalıtsal fenotiplerle sonuçlanabilir. Epigenetik, klasik genetiğe yardımcı olarak hizmet eder ve epigenetik modifikasyonlar, iç ve dış ortamdaki değişikliklerden önemli ölçüde etkilenir ve kazanılmış özelliklerin nesiller arası kalıtımında, kök hücrelerin kaderinde ve kanser oluşumunda önemli bir düzenleyici rol oynamaktadırlar. OK oluşumu ve gelişiminde, kemoterapi direnci ve kodlayıcı olmayan RNA (ncRNA), DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunun aracılık ettiği epigenetik süreçler direnç üzerine etki etmektedir. Şu anda genellikle ilaç direncinin, ilaçların hücre içi birikiminin azalmasından, ilaç hedeflerinin değişimlerinden, bağışıklık tepkisinin düzensizleşmesinden ve hücre ölümü yürütücü mekanizmasıyla ilgili sorunlardan kaynaklanabileceği genel olarak kabul edilmektedir (23-25).



Şekil 1. Yaygın ilaç direnci mekanizmaları. Aşırı ifade edilen ABC taşıyıcıları, CSC'ler, otofaji, apoptoz, gen mutasyonları, EMT ve epigenetik düzenleme dahil olmak üzere kanser ilacı direncine yol açabilecek yedi ana neden vardır.

Yapılan çalışmalar epigenetik düzenlemenin (yani, DNA metilasyonu, histon değişiklikleri ve kodlamayan RNA düzenlemesi) OK'de hem içsel hem de kazanılmış tedavi direncini tetikleyen ana mekanizmalardan biri olduğunu öne sürmüştür (26-28) (Şekil 2). Örneğin, en etkili geniş spektrumlu antikanser ilaçlardan biri olan sisplatin, tümör hücrelerini DNA hasarı aracılığıyla öldürür. Ancak, bu süreçte sıkça epigenetik değişiklikler gözlemlenir ve sisplatin direnci ile ilişkilendirilir (29). Örneğin, DNA metilasyonu, OK ilaç direncinde vazgeçilmez bir rol oynar. Erken çalışmalar, OK hücrelerinde BRCA1 geninin hipermetilasyonunun platin bazlı kemoterapiye duyarlılık sağladığını öne sürdü (30). Histonlarda toplamda en az 20 post-translasyonel değişiklik, DNA yapılarını ve aktivitelerini düzenlemek için gerçekleşir. Biriken kanıtlar, histon değişikliklerinin, yani asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyonun, OK gelişimi ve tedavi direnci ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (31-32). Ayrıca, kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi, ilaç direnci de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer aldığı şu anda kabul edilmektedir (33-34). Yukarıda tartışıldığı gibi, OK ilaç direncinde epigenetik düzenlemeler özgürce değiştirilebilir ve yükselen epigenom hedefli tedavi stratejileri, histon değişikliklerini ve

DNA metilasyonunu tersine çevirerek veya ncRNA'ları hedefleyerek OK ilaç direncini aşabilir.

Epigenetik Değişikliklerin Over Kanseri İlaç Direncindeki Rolü

Epigenetik düzensizlik, over kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar. İlk kez dirençli over kanseri hücreleri üzerinde yapılan demetillasyon ilaçları kullanılarak yapılan deneyden bu yana, birçok klinik deneme epigenetik hedefli ilaçların kemoterapi, moleküler hedefli ilaçlar veya hatta immünoterapi ile birleştirilmesinin tümör duyarlılığını artırabileceğini ve edinilmiş dirençleri tersine çevirebileceğini göstermiştir. İşte epigenetik hedefli ilaçların over kanseri tedavi stratejileri ile birleştirilme stratejilerini özetledik ve kombinasyon tedavisinin prensiplerini tartıştık. Son olarak, birkaç makul klinik deneme tasarımı ve gelecekteki ilaç geliştirme stratejilerini sıraladık; bu, epigenetik ilaçların over kanserine uygulanmasına yönelik umut verici fikirler sunabilir.

O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) tarafından DNA onarım genlerinin metilasyonunun keşfinden bu yana, doğuştan veya kazanılmış ilaç direnci bağlamında epigenetik değişikliklerin rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (35). Değişen ilaç hedefleri ve yan bypass sinyal yolları, artmış ilaç efekti ve metabolizma, akışkan uyumlu tepkiler ve kanser kök hücrelerinin sürdürülmesi gibi çoklu mekanizmalar, antikanser ilaç etkinliğinin azalmasının temel nedenleridir (36-37). Dahası, yükselen kanıtlar, tümör mikroçevresinin (TME) kanser hücrelerinde çoklu ilaç direnci (MDR) için önemli olduğunu öne sürmektedir (38).

Etkili sitotoksik ilaç tedavisi, tümör hücrelerinde yeterli bir hücresel ilaç konsantrasyonunu gerektirir. İlaç konsantrasyonu, ilaçların girişini ve çıkışını sağlayan taşıyıcılar ve ilaç metabolize enzimler tarafından düzenlenir. Kemoterapötik ve hedefli ilaçların kanser hücrelerine etkin bir şekilde teslim edilmesi, ilaç giriş ve çıkış taşıyıcıları tarafından belirlenir. Bu tür taşıyıcılar arasında en çok bilinenleri, ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı ailesi üyeleridir, yani ABCB1 (MDR1), ABCC2 (MRP-2) ve ABCG2 (BCRP/MXR1), ilaç direnci ile geniş bir şekilde ilişkilendirilmiştir (39-40). ABC taşıyıcıları tarafından indüklenen Over kanseri direncinin epigenetik kontrolü son zamanlarda önemli ölçüde ilerlemiştir. ABCB1, tanımlanan ilk ABC taşıyıcısıdır ve ilaç duyarlılığını belirlemede kritik bir rol oynar. ABCB1'in epigenetik düzenlemesi, OK hücrelerinde ilaç taşımaya bağlıdır. Örneğin, paklitaksel tedavisi, histon H3 asetilasyonunu artırmakta ve androjen reseptörü (AR) birlikte ABCB1 promotörünü hedef almaktadır. Bu da ABCB1 gen ekspresyonunu ve paklitaksel direnç fenotipinin oluşturulmasını sağlamıştır (41). MiR-873'in ABCB1'i hedef aldığı ve miR-490-3p'nin ABCC2 ekspresyonunu azalttığını ve Over kanseri hücrelerinin paklitaksel ve sispaltine karşı duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir

(42,43). Bununla birlikte, hnRNP A2B1'in, ABCC2 mRNA'nın 5'UTR'sine bağlandığı ve çevirisini teşvik ettiği ve bu nedenle Over kanserinde sispaltin direncine yol açtığı gösterilmiştir (44). ABCG2 promotöründe yükselen histon H3 asetilasyonunun doksorubisin tedavisinin bir hücrel yanıtı olduğunu keşfettiler, bu da doksorubisin direncinin temelini oluşturuyor (45). İlaç dirençli hücreler tarafından üretilen ekstraselüler veziküllerde (EV'ler) bulunan bazı lncRNA'lar ve miRNA'lar, ABCG2'nin ekspresyonunu kontrol eder, bu nedenle tümör ilaç direncini etkiler. Bu araştırmalar, epigenetik düzenlemenin, ABC taşıyıcı ailesini modüle ederek Over kanseri ilaç direncinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (46,47).

Epigenetik Değişiklikler, DNA Hasarı ve Onarıma Etki Eder

Çoğu kemoterapötik ilaç, DNA hasarına bağlı olarak apoptozis yoluyla hücre ölümünü indükler. Sitotoksik ajanlarla tedavi sonrası, ökaryotik hücreler genellikle apoptozisten kaçınmak için hasar onarımına giderler, bu da ilaç direncine yol açar. Bu nedenle, DNA onarım sisteminin bileşenleri, O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) gibi, kemoterapötik direnci teşvik edebilir. MGMT, O6-metilguanin (O6-MEG) olarak adlandırılan DNA hasarı işaretini temozolomid (TMZ) tarafından oluşturulan bir işaret olan doğrudan çıkarmayı aracılık eder ve böylece melanom hücrelerinde DNA onarımını kolaylaştırır. Diğer TMZ tarafından indüklenen lezyonlar genellikle baz eksizyon onarımı (BER) veya DNA demetilaz ALKBH2/3 tarafından katalize edilen doğrudan çıkarma mekanizmaları ile onarılır (48). Poli-ADP-riboz polimeraz inhibitörleri (PARPi'ler), over kanserini tedavi etmek için onaylanmış en etkili tedavilerdir ve poli-ADP-riboz polimeraz (PAPR) inhibitörleri (olaparib, niraparib ve rucaparib) zaten over kanseri klinik denemelerinde araştırılmaktadır. Aslında, tüm PARPi'ler in vitro ve in vivo olarak radyo- veya kemo-potentizasyon etkileri gösterir, bu da DNA hasar onarımını engelleme yetenekleri ile uyumludur (49).

p53 genindeki mutasyonlar insan tümörlerinin %42'sinde gözlenir. TP53 üzerindeki RNA m6A düzenlemesi, ilaç direncini aşma konusunda aşağıdaki yolları ve DNA hasarı onarımını kontrol ederek başarılı bir terapötik yaklaşım olduğu kanıtlanmıştır (50). Meng ve arkadaşları, TP53 mutasyonlu jinekolojik kanser hücrelerinde AZD1775'in, sadece karboplatin değil, gemcitabin ve olaparib'e olan hassasiyeti arttırabildiğini keşfettiler (51). WEE1, CDK1/cyclin B kompleksini bloke eden bir tirozin kinazdır, CDK1'in tirozin 15 (Y15) pozisyonunda fosforilasyonunu indükleyerek hücre döngüsünü durdurur ve DNA onarımına izin verir (52). AZD1775, TP53 mutasyonlu over kanseri hastalarında karboplatin ile birleştirildiğinde önemli bir antitümör etki gösteren birinci sınıf, güçlü ve seçici bir WEE1 inhibitörüdür (53). Sonuç olarak, epigenetik değişikliklerin

DNA hasarı onarımındaki işlevini etkileyen mekanizmaların ortaya çıkarılması, over kanseri hücrelerini DNA hasarını indükleyicilere duyarlı hale getirmek için yeni stratejiler geliştirmenin kapısını açabilir.

Epigenetik muhtemelen OK'nin kökeninde ve ilerlemesinde rol oynar ve muhtemelen OK için önemli bir tedaviye yardımcı olacaktır ve erken moleküler kanser taraması için önemli bir araç ve yüksek riskli hastalar için ilaç tedavisi protokollerinin seçiminde öngörücü belirteçler sağlayacaktır. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu erken aşamadır ve daha yoğun araştırmalara ihtiyaç vardır. OK hastalığının ilerlemesine ilişkin sınırlı bir anlayış vardır; dolayısıyla epigenetiğin yararlı klinik uygulaması daha fazla araştırmayı gerektirir. OK, çoklu histolojik alt tipler ve karmaşık moleküler ekspresyon modelleri ile sinsi bir başlangıca sahiptir. Bildirilen çalışma numunesi boyutlarının küçük olması ve miRNA'nın hastalık oluşumuyla ilişkisinin nedensel bir ilişkiden yoksun olması ve miRNA analizi için yön sağlayabilecek tanımlanmış spesifik OK biyo-belirteçlerinin bulunmaması nedeniyle mevcut araştırmalarda sınırlamalar vardır. Ayrıca, numune toplama ve RNA ekstraksiyonu için standartlaştırılmış protokollerin olmayışı ve ayrıca bireysel hasta farklılıklarının idealden daha az seçilmesi, rapor edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. LncRNA'lar OC'nin kökeni, istilası ve metastazında rol oynar. LncRNA işlevi, bir dizi karmaşık hücrel ve moleküler aktiviteyle çok yönlüdür. Bazı lncRNA'lar OC'de neredeyse her yerde bulunan etkiler gösterir. ve bunların çoğunun belirli işlevlere sahip olup olmadığını ve lncRNA'ların kanserde ne ölçüde rol oynadığını etkileyip etkilemeyeceğini düşünmek ilginç olacaktır. Anormal DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu, tümörün ilerlemesini ve ilaç toleransını doğrudan etkiler. DNA metilasyonu sıklıkla normal ve OK hücrelerindeki belirli genlerin metilasyon durumunu karşılaştırmak için kullanılır. Bununla birlikte, genom çapında DNA metilasyon durumunun analizi, numune boyutu, doku tipi ve analiz metodolojisinde geniş değişkenlik olması nedeniyle sınırlıdır. Histonla modifiye edilmiş proteinlerin analizi henüz erken bir aşamadır ve inhibitörlerin klinik denemeleri devam etmektedir. DNA metilasyonu sıklıkla normal ve OK hücrelerindeki belirli genlerin metilasyon durumunu karşılaştırmak için kullanılır. Bununla birlikte, genom çapında DNA metilasyon durumunun analizi, numune boyutu, doku tipi ve analiz metodolojisinde geniş değişkenlik olması nedeniyle sınırlıdır. Histonla modifiye edilmiş proteinlerin analizi henüz erken bir aşamadır ve inhibitörlerin klinik denemeleri devam etmektedir. DNA metilasyonu sıklıkla normal ve OK hücrelerindeki belirli genlerin metilasyon durumunu karşılaştırmak için kullanılır. Bununla birlikte, genom çapında DNA metilasyon durumunun analizi, numune boyutu, doku tipi ve analiz metodolojisinde geniş değişkenlik olması nedeniyle

sınırlıdır. Histonla modifiye edilmiş proteinlerin analizi henüz erken bir aşamadır ve inhibitörlerin klinik denemeleri devam etmektedir.

Kemoterapötik direncin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak, tedavi kararları ve yeni antikanser ilaç hedeflerinin keşfi açısından kritik öneme sahiptir. DNMTis ve HDACis veya hatta ikisinin bir kombinasyonu, OK'nin hedefe yönelik tedavisi için büyük potansiyel göstermektedir. Şu anda, DNMT'ler hem klinik öncesi hem de klinik ortamlarda değerlendirilmektedir, ancak sitotoksik yan etkiler şu anda demetilasyon ilaçlarının klinik uygulamasını sınırlamaktadır. DNA Elementleri Ansiklopedisi (ENCODE) (54) ve TCGA Projesi (55) gibi büyük ölçekli genom projelerinin ve sıralama teknolojilerinin geliştirilmesiyle birlikte], tedavi yanıtının mekanik temeline ilişkin anlayışımız daha önemli hale gelecektir. Tümör doku tipinin, tek bir tümörün gen dizisinin ve bağışıklık tümörü mikro ortamının anlaşılması, OK'nin klinik yönetimini iyileştirmek için epigenetik ilaçların, bağışıklık düzenleyicilerin, hedefe yönelik tedavilerin veya bu tedavilerin bir kombinasyonunun kullanılmasına olanak sağlayacaktır.

Gelecekte, tümör karakterizasyonunun biyolojik mekanizmalarını ve klinik sonuçlarını moleküler düzeyde doğrulamak ve bunları klinik uygulamaya koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca kan veya idrardaki tanısal biyobelirteçler gibi invazif olmayan yaklaşımlar, invazif biyopsi prosedürlerinden daha üstündür. Epigenetik bazlı terapötikler kullanılırken immünotoksisite ve diğer reaksiyonlar önemli hususlar olacaktır. Bu nedenle epigenetik çalışmalar, biyolojik fonksiyonların mekanik anlayışı henüz yeni gelişmeye başlasa da OK'nin anlaşılmasına ilave bir karmaşıklık katmanı eklemiştir. OK için uygun tespit sistemlerinin ve terapötik hedeflerin bulunmaması hala büyük zorluklardır.

Önemli Noktalar:

- Her yıl 100,000'den fazla kadın over kanserinden hayatını kaybetmektedir. Bu hastalığın 5 yıllık sağkalım oranı %40'ın altındadır ve bu yüksek ölüm oranının önemli bir nedeni, over kanseri tedavisinde kullanılan platin bazlı ilaçlara karşı sıkça direnç gelişmesidir.
- Platin bileşiklerine karşı direncin mekanizmalarını anlamaya çalışan birçok çalışma, genellikle belirli bir ilaç olan sislpatine odaklanmaktadır.
- Over kanseri hücrelerinin sislpatine karşı direnç geliştirmesinin birkaç yolu vardır ve bu çeşitli mekanizmalar genellikle dört ana kategoriye ayrılabilir: önceden hedeflenmiş, hedef üstü, sonradan hedeflenmiş ve hedef dışı etkiler.

- Önceden hedeflenmiş direnç mekanizmaları, sislpatinin hücre içinde birikmesini önlemek veya hücre içine girdikten sonra nötralize etmek suretiyle çalışır.
- Hedef üstü mekanizmalar, kanser hücresinin sislpatin tarafından neden olan hasarı daha iyi tolere etmesini sağlayarak işlev görür. Bu, DNA onarım süreçlerinin verimliliğini artırarak veya hücrelere sislpatin tarafından neden olan hasara rağmen DNA replikasyonuna devam etmelerine izin vererek elde edilir.
- Sonradan hedeflenmiş direnç mekanizmaları, hücrenin sislpatin tarafından neden olan hasara yanıt olarak programlı hücre ölümü (apoptoz) gerçekleştirmesini etkiler. Bu mekanizmalar genellikle apoptozis yollarındaki proteinleri içerir.
- Hedef dışı mekanizmalar, doğrudan sislpatin metabolizması veya DNA hasar yanıtı ile ilgili proteinleri etkilemez. Bunun yerine, sislpatinin etkilerini diğer yollarla telafi ederler. Örneğin, otaptofaji, epitel-mezenkimal geçiş veya hücrenin “kök hücre” özellikleri gibi değişiklikler, sislpatine karşı direnci etkileyebilir.
- MikroRNA’lar (miRNA’lar), gen düzenlemesinde önemli bir rol oynayan kısa RNA molekülleridir. Protein kodlayan mRNA’ların ifadesini baskılayarak çalışırlar ve sıklıkla kanserde düzensiz hale gelirler.
- Büyük over kanseri hastası verilerinin miRNA direncinin net bir belirtilerini ortaya çıkarmadığı görülmüş olsa da, bireysel çalışmalar belirli miRNA’ların laboratuvar ortamında, yani in vitro veya in vivo olarak manipüle edildiğinde direnci indükleyebileceğini göstermiştir. Bu miRNA’ların sislpatin duyarlılığını değiştirmek için repress ettiği mRNA hedeflerini tanımlayarak, bu miRNA’ların belirli olarak önceden, sonra, üst veya dışı etki mekanizmaları yoluyla işlev gösterip göstermediği belirlenebilir.
- Umut, miRNA’ları, mRNA’ları ve birden fazla direnç yolağında yer alan proteinleri hedefleyen tedavileri bir araya getirerek, kemoterapinin etkinliğini artırabilecek ve over kanseri hastalarının yaşam süresini uzatabilecek kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri oluşturmaktır. Bu yaklaşım, over kanserinde ilaç direncini aşma konusunda daha kapsamlı ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı içerir.

Kaynaklar

1. Chandra A., Pius C., Nabeel M., Nair M., Vishwanatha J.K., Ahmad S., Basha R. Ovarian Cancer: Current Status and Strategies for Improving Therapeutic Outcomes. *Cancer Med.* 2019;8:7018–7031. doi: 10.1002/cam4.2560.
2. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. *Seminars Oncology Nursing*. Volume 35. WB Saunders; Philadelphia, PA, USA: 2019. Ovarian Cancer: An Integrated Review; pp. 151–156.
3. American Cancer Society Key Statistics for Ovarian Cancer. 2022. [(accessed on 16 December 2022)]. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8.
5. Cortez A.J., Tudrej P., Kujawa K.A., Lisowska K.M. Advances in Ovarian Cancer Therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2018;81:17–38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8.
6. Brasseur K., Gévry N., Asselin E. Chemoresistance and Targeted Therapies in Ovarian and Endometrial Cancers. *Oncotarget.* 2017;8:4008–4042. doi: 10.18632/oncotarget.14021.
7. Cornelison R., Llana D.C., Landen C.N. Emerging Therapeutics to Overcome Chemoresistance in Epithelial Ovarian Cancer: A Mini-Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2171. doi: 10.3390/ijms18102171.
8. Holohan C., Van Schaeybroeck S., Longley D.B., Johnston P.G. Cancer Drug Resistance: An Evolving Paradigm. *Nat. Rev. Cancer.* 2013;13:714–726. doi: 10.1038/nrc3599.
9. Gatti L., Zunino F. Overview of Tumor Cell Chemoresistance Mechanisms. *Methods Mol. Med.* 2005;111:127–148. doi: 10.1385/1-59259-889-7:127.
10. Nikolaou M., Pavlopoulou A., Georgakilas A.G., Kyrodimos E. The Challenge of Drug Resistance in Cancer Treatment: A Current Overview. *Clin. Exp. Metastasis.* 2018;35:309–318. doi: 10.1007/s10585-018-9903-0.
11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183–203.
12. Bu H, Chen J, Li Q, Hou J, Wei Y, Yang X, et al. BRCA mutation frequency and clinical features of ovarian cancer patients: a report from a Chinese study group. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(11):2267–74.
13. Klotz DM, Wimberger P. Cells of origin of ovarian cancer: ovarian surface epithelium or fallopian tube? *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(6):1055–62.
14. Karnezis AN, Cho KR, Gilks CB, Pearce CL, Huntsman DG. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(1):65–74.

15. McCluggage W. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420–32.
16. Ivanova V, Dikov T, Dimitrova N. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: selected diagnostic and classification problems in Bulgaria: is low hospital volume an issue? *Tumori*. 2017;103(2):148–54.
17. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2631–42.
18. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(1):3–9.
19. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):385–94.
20. Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer*. 2010;103(8):1139–43.
21. Vella N, Aiello M, Russo AE, Scalisi A, Spandidos DA, Toffoli G, et al. “Genetic profiling” and ovarian cancer therapy (review). *Mol Med Rep*. 2011;4(5):771–7.
22. Sookram J, Zheng A, Linden KM, Morgan AB, Brown SA, Ostrovsky O. Epigenetic therapy can inhibit growth of ovarian cancer cells and reverse chemoresistant properties acquired from metastatic omentum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(2):225–32.
23. Vasconcelos MH, Caires HR, Abols A, Xavier CPR, Linē A. Extracellular Vesicles as a Novel Source of Biomarkers in Liquid Biopsies for Monitoring Cancer Progression and Drug Resistance. *Drug Resist Update* (2019) 47:100647. doi: 10.1016/j.drug.2019.100647
24. Assaraf YG, Brozovic A, Gonçalves AC, Jurkovicova D, Linē A, Machuquero M, et al. The Multi-Factorial Nature of Clinical Multidrug Resistance in Cancer. *Drug Resist Update* (2019) 46:100645. doi: 10.1016/j.drug.2019.100645
25. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular Mechanisms of Cisplatin Resistance. *Oncogene* (2012) 31(15):1869–83. doi: 10.1038/onc.2011.384
26. Morel D, Jeffery D, Aspeslagh S, Almouzni G, Postel-Vinay S. Combining Epigenetic Drugs With Other Therapies for Solid Tumours - Past Lessons and Future Promise. *Nat Rev Clin Oncol* (2020) 17(2):91–107. doi: 10.1038/s41571-019-0267-4

27. Wilting RH, Dannenberg JH. Epigenetic Mechanisms in Tumorigenesis, Tumor Cell Heterogeneity and Drug Resistance. *Drug Resist Update* (2012) 15(1-2):21–38. doi: 10.1016/j.drup.2012.01.008
28. Li B, Jiang J, Assaraf YG, Xiao H, Chen ZS, Huang C, et al. Surmounting Cancer Drug Resistance: New Insights From the Perspective of N(6)-Methyladenosine RNA Modification. *Drug Resist Update* (2020) 53:100720. doi: 10.1016/j.drup.2020.100720
29. Shen DW, Pouliot LM, Hall MD, Gottesman MM. Cisplatin Resistance: A Cellular Self-Defense Mechanism Resulting From Multiple Epigenetic and Genetic Changes. *Pharmacol Rev* (2012) 64(3):706–21. doi: 10.1124/pr.111.005637.
30. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association Between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA* (2012) 307(4):382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
31. Yang Q, Yang Y, Zhou N, Tang K, Lau WB, Lau B, et al. Epigenetics in Ovarian Cancer: Premise, Properties, and Perspectives. *Mol Cancer* (2018) 17(1):109. doi: 10.1186/s12943-018-0855-4.
32. Abbosh PH, Montgomery JS, Starkey JA, Novotny M, Zuhowski EG, Egorin MJ, et al. Dominant-Negative Histone H3 Lysine 27 Mutant Derepresses Silenced Tumor Suppressor Genes and Reverses the Drug-Resistant Phenotype in Cancer Cells. *Cancer Res* (2006) 66(11):5582–91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3575.
33. Zhang X, Xie K, Zhou H, Wu Y, Li C, Liu Y, et al. Role of Non-Coding RNAs and RNA Modifiers in Cancer Therapy Resistance. *Mol Cancer* (2020) 19(1):47. doi: 10.1186/s12943-020-01171-z.
34. Wei L, Sun J, Zhang N, Zheng Y, Wang X, Lv L, et al. Noncoding RNAs in Gastric Cancer: Implications for Drug Resistance. *Mol Cancer* (2020) 19(1):62. doi: 10.1186/s12943-020-01185-7.
35. Berdasco M, Esteller M. Clinical Epigenetics: Seizing Opportunities for Translation. *Nat Rev Genet* (2019) 20(2):109–27. doi: 10.1038/s41576-018-0074-2
36. Bivona TG, Doebele RC. A Framework for Understanding and Targeting Residual Disease in Oncogene-Driven Solid Cancers. *Nat Med* (2016) 22(5):472–8. doi: 10.1038/nm.4091
37. Chen Z, Shi T, Zhang L, Zhu P, Deng M, Huang C, et al. Mammalian Drug Efflux Transporters of the ATP Binding Cassette (ABC) Family in Multidrug Resistance: A Review of the Past Decade. *Cancer Lett* (2016) 370(1):153–64. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.010
38. Qu Y, Dou B, Tan H, Feng Y, Wang N, Wang D, et al. Tumor Microenvironment-Driven Non-Cell-Autonomous Resistance to Antineoplastic Treatment. *Mol Cancer* (2019) 18(1):69. doi: 10.1186/s12943-019-0992-4.

39. Li W, Zhang H, Assaraf YG, Zhao K, Xu X, Xie J, et al. Overcoming ABC Transporter-Mediated Multidrug Resistance: Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Drug Strategies. *Drug Resist Update* (2016) 27:14–29. doi: 10.1016/j.drup.2016.05.001
40. Fletcher JI, Williams RT, Henderson MJ, Norris MD, Haber M. ABC Transporters as Mediators of Drug Resistance and Contributors to Cancer Cell Biology. *Drug Resist Update* (2016) 26:1–9. doi: 10.1016/j.drup.2016.03.001.
41. Sun NK, Kohli A, Huang SL, Chang TC, Chao CC. Androgen Receptor Transcriptional Activity and Chromatin Modifications on the ABCB1/MDR Gene Are Critical for Taxol Resistance in Ovarian Cancer Cells. *J Cell Physiol* (2019) 234(6):8760–75. doi: 10.1002/jcp.27535
42. Wu DD, Li XS, Meng XN, Yan J, Zong ZH. MicroRNA-873 Mediates Multidrug Resistance in Ovarian Cancer Cells by Targeting ABCB1. *Tumour Biol* (2016) 37(8):10499–506. doi: 10.1007/s13277-016-4944-y
43. Tian J, Xu YY, Li L, Hao Q. MiR-490-3p Sensitizes Ovarian Cancer Cells to Cisplatin by Directly Targeting ABCC2. *Am J Transl Res* (2017) 9(3):1127–38.
44. Wang JM, Liu BQ, Zhang Q, Hao L, Li C, Yan J, et al. ISG15 Suppresses Translation of ABCC2 via ISGylation of Hnrnpa2b1 and Enhances Drug Sensitivity in Cisplatin Resistant Ovarian Cancer Cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* (2020) 1867(4):118647. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118647
45. Calcagno AM, Fostel JM, To KK, Salcido CD, Martin SE, Chewning KJ, et al. Single-Step Doxorubicin-Selected Cancer Cells Overexpress the ABCG2 Drug Transporter Through Epigenetic Changes. *Br J Cancer* (2008) 98(9):1515–24. doi: 10.1038/sj.bjc.6604334
46. Chen Y. Effects of(Linc-VLDLR) Existing in Extracellular Vesicles on the Occurrence and Multidrug Resistance of Esophageal Cancer Cells. *Pathol Res Pract* (2019) 215(3):470–7. doi: 10.1016/j.prp.2018.12.033
47. Dong Y, Lin Y, Gao X, Zhao Y, Wan Z, Wang H, et al. Targeted Blocking of Mir328 Lysosomal Degradation With Alkalized Exosomes Sensitizes the Chronic Leukemia Cells to Imatinib. *Appl Microbiol Biotechnol* (2019) 103(23-24):9569–82. doi: 10.1007/s00253-019-10127-3.
48. Wu S, Li X, Gao F, de Groot JF, Koul D, Yung WKA, et al. PARP-Mediated PARylation of MGMT Is Critical to Promote Repair of Temozolomide-Induced O6-Methylguanine DNA Damage in Glioblastoma. *Neuro Oncol* (2021) 23(6):920–31. doi: 10.1093/neuonc/noab003
49. Calabrese CR, Almassy R, Barton S, Batey MA, Calvert AH, Canan-Koch S, et al. Anticancer Chemosensitization and Radiosensitization by the Novel Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 Inhibitor AG14361. *J Natl Cancer Inst* (2004) 96(1):56–67. doi: 10.1093/jnci/djh005

50. Uddin MB, Roy KR, Hosain SB, Khiste SK, Hill RA, Jois SD, et al. An N-Methyladenosine at the Transited Codon 273 of P53 pre-mRNA Promotes the Expression of R273H Mutant Protein and Drug Resistance of Cancer Cells. *Biochem Pharmacol* (2019) 160:134–45. doi: 10.1016/j.bcp.2018.12.014
51. Meng X, Bi J, Li Y, Yang S, Zhang Y, Li M, et al. AZD1775 Increases Sensitivity to Olaparib and Gemcitabine in Cancer Cells With P53 Mutations. *Cancers* (2018) 10(5):149. doi: 10.3390/cancers10050149
52. Squire CJ, Dickson JM, Ivanovic I, Baker EN. Structure and Inhibition of the Human Cell Cycle Checkpoint Kinase, Wee1A Kinase: An Atypical Tyrosine Kinase With a Key Role in CDK1 Regulation. *Struct (London Engl 1993)* (2005) 13(4):541–50. doi: 10.1016/j.str.2004.12.017
53. Leijen S, van Geel RM, Sonke GS, de Jong D, Rosenberg EH, Marchetti S, et al. Phase II Study of WEE1 Inhibitor AZD1775 Plus Carboplatin in Patients With TP53-Mutated Ovarian Cancer Refractory or Resistant to First-Line Therapy Within 3 Months. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2016) 34(36):4354–61. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5942
54. Davis CA, Hitz BC, Sloan CA, Chan ET, Davidson JM, Gabdank I, et al. The Encyclopedia of DNA elements (ENCODE): data portal update. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D794–d80
55. Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(1a):A68–77.



DEJENERASYON SONRASI İNTERVERTEBRAL DİSK DOKUSUNDAKİ HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Ayşe İKİNCİ KELEŞ¹

¹ Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,

ayseikincikeles@aksaray.edu.tr

1. GİRİŞ

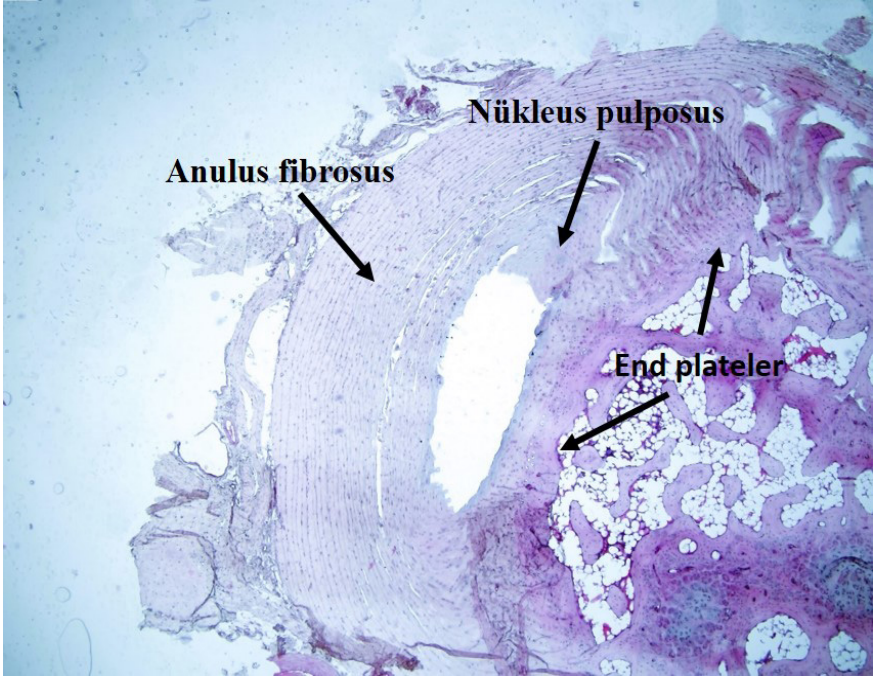
Disk omurlar arasında bulunan ve omurların arasına yastık görevi gören, omurgaya uygulanan basıncı emen yapılardır. Disk dejenerasyonu, birçok nedene bağlı olarak diskslerde yapısal bozulmaya yol açan omurgayı etkileyen progresif bir değişikliktir (Navone, vd., 2017). İntervertebral disk hastalığı, omurganın kemiklerini ayıran bir veya daha fazla diskin çeşitli etkenlere maruz kalması sonucu ortaya çıkan, sırt, boyunda, bacak ve kollarda ağrıya neden olan yaygın bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Disklerde meydana gelen anormal hücreler ve yapısal değişikliklerin sonucunda bir yanıt meydana gelmektedir. Ortaya çıkan bu yanıt ağrı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kol, sırt, boyun gibi ağrılarla karşımıza çıkmasına rağmen, en sık bel ağrısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda bel ağrısı nedenleri incelendiğinde ilk sırayı disk dejenerasyonları almaktadır (Navone, vd., 2017).

Bel ağrısının bireysel ve ekonomik etkileri bulunmaktadır. Bireysel olarak, uzun süreli ağrılar psikolojik sorunlara neden olmaktadır. Bu durum aile yaşantısında oldukça etkili olurken, ekonomik etkisi de bulunmaktadır. Tedavi masraflarının karşılanması için iş gücüne ihtiyaç duyulurken, ağrı nedeni ile iş yapmak sorun olmaktadır. Bu durum ülke ekonomisini de etkileyecektir. Bel ağrısı sonucunda tanı ve tedavi için kullanılan mediyat, ayrıca iş günü kaybı, sigorta bedelleri nedeniyle bu sorun ülkelerin sağlık ve ekonomik sorunlarından biri olmasına neden olmuştur. Özellikle bel ağrısı için yetişkinlerin % 80'inden fazlası yaşam döngüsünün bir yerinde destek almak için sağlık kuruluşlarına başvuru yapmaktadır (Kadow, vd., 2015; Navone vd., 2017). Yapılan bir çalışmada , bel ağrısı çeken kişilerin, sağlık harcamalarını bel ağrısı olmayan kişilere göre yaklaşık %60 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Luo, vd., 2004).

2. İNTERVERTEBRAL DİSK ANATOMİSİ

İntervertebral diskler, omurgada ve omurgayı sabitleştirerek birleştiren esnek kıkırdaklı bir eklemdir. Anatomik olarak üç kısımdan oluşur;

1. **Nükleus pulposus:** diskin iç kısmında bulunur.
2. **Anulus fibrosus:** Nükleus pulposus etrafını saran dış kısımdır.
3. **End plater:** Diskin inferior ve superior yüzleri kondrositik hücreler içeren kısmıdır (Şekil 1) (Twomey ve Taylor, 1987; Roberts vd., 1989).



Şekil 1. Sıçan intervertebral disk dokusunun panoramik görüntüsü (Hemotoksilen&Eozin, X4).

3.İNTERVERTEBRAL DİSK HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İntervertebral disk histolojik olarak incelendiğinde annulus fibröz, nükleus pulposus ve end plateler olmak üzere üç ayrı bölgede incelenmektedir.

Annulus fibröz histolojisi: fibroblast benzeri annulus fibrosus hücreleri içermektedir. İçerisinde bağ dokusu yapısı olarak tip I kollajen bulunmaktadır. Katmanlı kolajenleri, elastinleri, proteoglikanları ve diğer kolajen olmayan proteinleri sentezler. Annulus fibrosus'deki lifli yapılar, jel benzeri nükleus pulposus'u çevreler ve intervertebral diskin esnekliği ve mekanik gücünü sağlar (Whatley, vd., 2012; Moon, vd., 2013; Wang, vd., 2019).

Nükleus pulposus histolojisi: ekstraselüler matriks ve içine gömülü küçük yuvarlak hücreler içeren oldukça hidrate ve jelatinöz bir dokudur. İçerisinde bağ dokusu yapısı olarak tip II kollajen bulunmaktadır. Ayrıca proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşur (Whatley, vd., 2012; Moon, vd., 2013; Wang, vd., 2019).

End plateler histolojisi: sağlıklı bir yetişkinde, intervertebral disk daha yukarıya ve daha aşağıya bağlayan hiyalin kıkırdaktan oluşan diskoid yapılardır. End plateler intervertebral diskin beslenmesinde önemli bir rol oynar (Roberts vd., 1989).

Disk Hücreleri: Diskte hücreler annulus fibröz tabakasında bulunmaktadır. Bu tabakada bulunan hücreler fibroblastlara benzer özelliktedirler. Kollojen liflere paralel olarak uzanırlar. Çekirdekleri başta notokordal'dır daha sonra yuvarlaklaşarak kondrositlere benzerler. Bu hücreler tip I kollojen sentezlerler. Hücre yoğunluğu büyüme sırasında azalmaktadır (Adams ve Roughley, 2006).

4. İNTERVERTEBRAL DİSK EMBRİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İntervertebral disk gelişim anne karnında başlar. Disklerde kanlanma olmaz. Doğumda vertebral disklerin kanlanması meydana gelir. Bu kanlanma hemen komşuluğundaki kemik yüzeyden ve annulus fibrosustan sağlanır. Erişkin çağa ulaşıldığında diskte meydana gelen kanlanma sonlanır. Bu neden ile diskler avasküler yani kanlanmayan yapılardır (Roberts vd., 2006). Yaş ilerlemesi ile boy kısaltmalarının sebebinin bu kanlanmanın azalması ile birlikte disk yüksekliğindeki küçülme sebebi olduğu düşünülmektedir.

5. İNTERVERTEBRAL DİSKTE YAŞ İLE İLGİLİ MEYDANA GELEN HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Erken çocukluk döneminde vertebra uç plakasına kan akışı azalır. Özellikle 15 yaşına gelindiğinde çekirdek ve uç plakada mikro yapısal yarıklar ve yırtıklar yaygın olarak görülme başlar. Yaş ilerledikçe hücre yoğunluğunda azalmalar meydana gelir. Annulus fibrosis kısmında yapısal bozulmaya başlar. Nukleus pulposus, birbirinden ve kıkırdak uç plakasından daha yumuşak bir malzeme ile ayrılmış birkaç fibröz topak halinde yoğunlaşma eğilimindedir. Yaşla birlikte ilk olarak uç plaklar sonra çekirdekler ve son olarakta annulus fibrosis tabakası etkilenir. Bu etkilenmeler farklı disklerde farklı seviyelerde meydana gelebilir (Adams ve Roughley, 2006).

6. İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERAYON SEBEPLERİ

İntervertebral disklerde meydana gelen dejenerasyonların birçok nedeni bulunmaktadır.

1. Yaş: Yaş disk dejenerasyonuna neden olan en büyük sebeptir. Yaşlanmanın bir parçası olarak omurgada ki disklerde progresif değişiklikler meydana gelmektedir (Navone, vd., 2017).

2. Çevresel faktörler: Sigara, obezite, gebelik, yanlış egzersiz, travmatik kazalar, vb. birçok çevresel faktörlerde omurgada dejenerasyonlara neden olmaktadır (Kadow, vd., 2015. Sigara kullanan bireylerde hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini olumsuz etkilemektedir. Bu durum disklerdeki oksijenlenme sorunlarına neden olmakta ve dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır (Jordan vd., 2011).

3. Kalıtım: yapılan son çalışmalarda intervertebral disk dejenerasyonu aile öyküsü olması da dejenerasyon sebeplerinden biri olarak ifade edilmektedir (Feng vd., 2016).

4- İş ve mesleki faktörler: Disk dejenerasyon hastalıklarının nedenlerinde biri ise yapılan iş ve mesleklerdir. Özellikle uzun süre aynı pozisyonda kalma (oturmak, ayakta kalmak gibi) gerektiren işlerde çalışan bireylerde dejenerasyonlar meydana gelmektedir (Jordan vd., 2011).

5- Cinsiyet: Yapılan incelemelerde disk dejenerasyonu üzerine cinsiyetin herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Kadınların daha çok dejeneratif hastalıklarına yakalanıyor gibi görünen algı yanlıştır. Bunun nedeni çevresel faktörlerin olmasıdır (gebelik, kilo vb.) (Camin Willhuber vd., 2017).

7. İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERAYON YÖNTEMLERİ

Disk dejenerasyonu insanlarda histolojik olarak değerlendirmek ve yeni tedaviler uygulamak mümkün değildir. Bu neden ile hayvanlar farklı yöntemler kullanılarak intervertebral disklerde dejenerasyon oluşturulmuştur. Bu yöntemlerden bazıları incelendiğinde;

1. Ovariectomi ile oluşturulan intervertebral disk dejenerasyon yöntemi (Fernández-Susavila, vd., 2018).
2. Sıçankuyruğuna iğne yardımı ile intervertebral disk dejenerasyon oluşturma yöntemi (Issy, vd., 2013).
3. Dedifferentiated Fat (DFAT) hücre nakli ile oluşturulan intervertebral disk dejenerasyon yöntemi (Sugihara ,vd., 1986; Nakayama, vd., 2017; Issy, vd., 2013).
4. Sıçan kuyruğuna matkap yardımı ile intervertebral disk dejenerasyon oluşturma yöntemi (Fernández-Susavila, vd., 2018; Sönmez ve Keleş, 2023).

Yukarıda bahsedilen yöntemlerden herhangi biri kullanılarak oluşturulan intervertebral disk dejenerasyonu yöntemi sonrasında hayvanlardan alınan dokularda histolojik değerlendirmeler yapılabilmektedir.

8. İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERAYONUNDAKİ HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

8.1. Disk dejenerasyonunun değerlendirilmesi

Değerlendirmeler yapılırken insanlarda ve hayvanlarda farklı yöntemler kullanılmaktadır. İnsanlarda MR, tomografi gibi radyolojik tetkikler kullanılarak, uzamn bir birey tarafından değerlendirmeler yapılmaktadır. Bu tür değerlendirmelerde histopatoloji yapmak mümkün değildir.

Hayvan çalışmalarında ise, dejenerasyon yapılan disk çıkarılarak ve histopatolojik değerlendirmeler gerçekleştirilir. Çıkarılan disklerde histolojik prosedürler kullanılarak doku görünür hale getirilir. Daha sonra ışık, elektron mikroskobu ve floresan mikroskobu gibi cihazlar kullanılarak histolojik değerlendirmeler yapılır. Değerlendirmeler yapılırken belli bir standartın sağlanması için daha önce belirlenen puanlama yöntemleri kullanılır. Leteratür çalışmaları incelendiğinde sıklıkla kullanılan Han vd. (2008) ve Nishimura ve Mochida (1998) tespit edilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda dokuda oluşan dejenerasyonlar puanlanarak veriler elede edilir. Disk dejenerasyonunda çevresel yırtıklar veya “delaminasyonlar”, periferik kenar yırtıkları ve radyal çatlaklar olmak üzere üç aşamadan oluşur (Adams ve Roughley, 2006). Her bir aşamanın histolojik puanlaması farklı farklıdır.

8.2. Disk dejenerasyonu histolojik değerlendirme

Disk dejenerasyonunda histolojik değerlendirme tüm histolojik tabakalarda ayrı ayrı yapılmalıdır.

Annulus fibröz tabakasında, boya alma özelliği, genel şeklindeki bozulmalar (yırılma, yuvarlak şeklin bozulması, düzensizlikler), kollajen yapıların genel özellikleri tek tek değerlendirilmelidir.

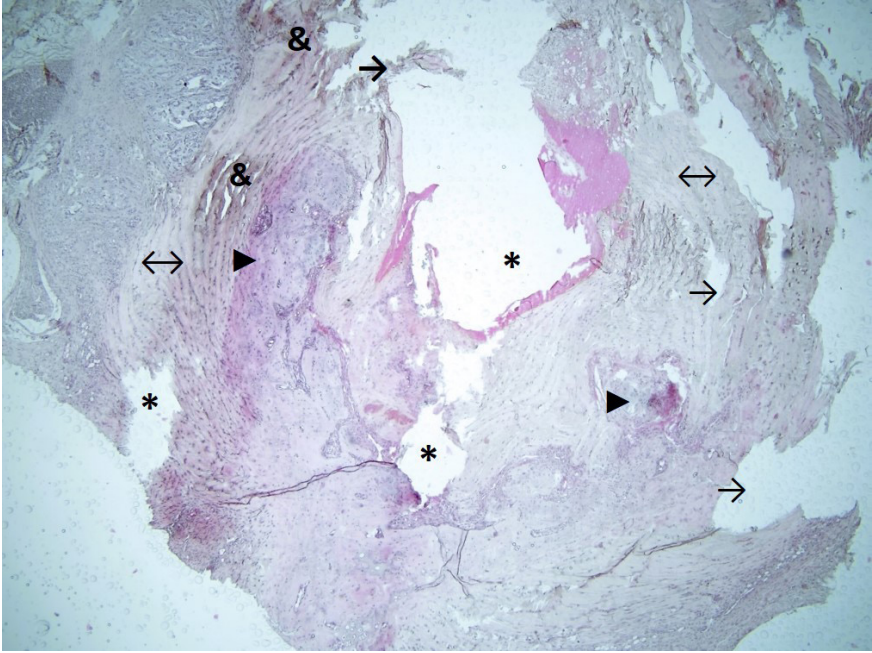
Nükleus pulposus tabakasında, boya alma özelliği, genel şeklindeki bozulmalar (yırılma, yuvarlak şeklin bozulması, düzensizlikler), lamellerin genel özellikleri (Ayrık, iyi organize edilmiş kollajen lamel, şişkinliği, katlama olmadan dışa doğru gibi) değerlendirilmelidir.

Ayrıca annulus fibröz ve nükleus pulposus tabakalarındaki ayırımın yapılıp yapılamadığı (normal, kesintisiz, kesintili, ayırım yok, sınır kaybolmuş gibi) değerlendirilmelidir.

8.3. Disk dejenerasyonunun histolojik bulgular

Yapılan skorlamalar aynı zamanda histopatolojik bulguların ortaya çıkmasını da sağlamaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları incelendiğinde intervertebral disk dejenerasyonunda ortaya çıkan değişiklikler;

1. Disk dokularında daha az boyanma (histolojik boyama teknikleri uygulanan disklerde),
2. Disk şeklinde belirsizlikler,
3. Annulus fibröz, nükleus pulposus yapılarının iç içe girdiği katman ayırımlarının yapılamadığı,
4. Düzensiz kollajen liflerini,
5. Diskte vakuol gelişimini,
6. İnterstisyel ödemi,
7. Nükleus pulposus bölgesinde nekrotik doku döküntüsünü, tespit edilmiştir (Resim 2) (Issy, vd., 2013; Wang, vd., 2019).



Şekil 2. Sıçan intervertebral disk dejenerasyonu oluşturulan dokusunun panoramik görüntüsü (*) Vakuol (▴) disk şeklinde belirsizlikler, annulus fibröz, nükleus pulposus iç içe girmiş, (↔) Düzensiz kollajen lifler, (&) nekrotik doku, (↔) ödem (Hemotoksilen & Eozin, X4).

9. İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERAYON TEDAVİSİ

İntervertebral disk dejenerasyonu tamamen tedavi edilemeyen bir durumdur. Genel olarak aynı anda birçok tedavi birlikte yapılmaktadır. Tedaviler incelendiğinde;

Palyatif tedavi: Palyatif tedavi yatak istirahati, fizik tedavi, hayat boyu devam eden egzersizler, çeşitli özelliklere sahip korseler olarak karşımıza çıkmaktadır (Özcan, 2001).

İlaç tedavisi: İlaç tedavilerinde disk dejenerasyonu semptomlarını hafifletebilen fakat tamamen iyileştirme yapmayan bir grup karşımıza çıkmaktadır. İlaç tedavisi ile birlikte palyatif tedaviler birlikte yapılmaktadır (Özcan, 2001).

Cerrahi tedavi: Bir diğer ve önemli tedavi ise cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrası hastalar hafif veya orta düzeyde bel ve bacak ağrısı, engellilik, aktivite kısıtlaması, iş performansında düşme gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu durumlar görüldüğünde fizik tedavi ile hastalar tedavi edilmektedir (Aldemir ve Gürkan 2018).

Gen tedavisi: Diğer tedavilerin etkinliğinin azalması, geçici çözümlerden daha kalıcı çözümler aramamıza sebep olmuştur. Bu nedenle gen ve kök hücre tedavilerine yönelilmiştir. Çalışmalar hızla devam etmesine rağmen hala kesin sonuçlar elde edilememiştir (Kadow, vd., 2015).

10. SONUÇ

Disk dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan durumlar, her bireyin mutlaka yaşadığı bir sorundur. Diskte omurlar arasında bulunan bir yapıdır. Çeşitli nedenlere bağlı olarak dejenerasyon meydana gelebilir. Dejenerasyon meydana geldiğinde ağrı ile kendini göstermeye başlar. Bu durumda çeşitli tanımlayıcı protokoller uygulanarak tanı konur ve tedaviye başlanır. Bu yazımızda tedavi yöntemlerini desteklemek için kullanılan hayvan çalışmalarında disk dejenerasyonu sonrası meydana gelen histolojik değişiklikler üzerinde durmaya çalıştık. Bir yapıdaki değişikliği tespit edebilmek için şüphesiz önce sağlıklı görüntüsünü bilmek gerekmektedir. Daha sonra oluşan dejenatif değişiklikler tespit edilerek farklı yöntemler ile tedaviler denenebilecektir.

İncelenen histolojik değerlendirmelerde, uygulanan histolojik boyamalar sonucunda diskin daha az boyandığı, disk yapısının bozulduğu, bölgeler arası düzenin ortadan kalktığı, liflerin düzensiz dizildiği, vakoel ve intestisyel ödemlerin geliştiği, dejenerasyon bölgesinde nekrotik dokuların olduğu ifade edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Adams, M.A., Roughley, P.J. (2006). What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976)*, 31; 2151:2161.
- Aldemir, K., Gürkan, A. (2018). Lumbar Disk Cerrahi Sonrası Rehabilitasyon ve Hemşirenin Rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1(2);63-71.
- Camin Willhuber, G., Kido, G., Mereles, M., Bassani, J., Petracchi, M., C., Elizondo, C., et al.(2017). Factors associated with lumbar disc hernia recurrence after microdiscectomy. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 61(6):397- 403.
- Fernández-Susavila, H., Pardo-Seco, J.P., Iglesias-Rey, R., Sobrino, T., Campos, F., Díez-Ulloa, M.A. (2018). Model of disc degeneration in rat tail induced through vascular isolation of vertebral endplates. *J Invest Surg*, 31(4); 265:274.
- Feng, Y., Egan, B., Wang, J. (2016). Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes Dis*, 3(3);178-185.
- Han, B., Zhu, K., Li, F-C., Xiao, Y.X., Feng, J., Shi, Z.L., Lin, M., Wang, J., Chen, Q.X. (2008). A simple disc degeneration model induced by percutaneous needle puncture in the rat tail. *Spine*, 33(18);1925-1934.
- Issy, A.C., Castania, V., Castania, M., Salmon, C.E.G., Nogueira-Barbosa, M.H., Del, Bel. E.,Defino, H.L.A. (2013). Experimental model of intervertebral disc degeneration by needle puncture in Wistar rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 46; 235:244.
- Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. (2011). Herniated lumbar disc. *BMJ Clin Evid*. 6; 11-18.
- Kadow, T., Sowa, G., Vo, N., Kang, JD. (2015). Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions? *Clin Orthop Relat Res*, 473; 1903:12.
- Luo, X., Pietrobon, R., Sun, S., Liu, G., Hey, L. (2004). Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*, 29; 79:86.
- Moon, M., Yoder, J.H., Wright, A.C., Smith, L.J., Vresilovic, E.J., Elliott, D.M. (2013). Evaluation of intervertebral disc cartilaginous endplate structure using magnetic resonance imaging. *Eur Spine J*, 22(8);1820-8.
- Nishimura, K., Mochida, J. (1998). Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus. An experimental study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 23;1531-1538.
- Navone, SE., Marfia, G., Giannoni, A., Beretta, M., Guarnaccia, L., Gualtierotti, R., Nicoli, D., Rampini, P., Campanella, R. (2017). Inflammatory mediators and signalling pathways controlling intervertebral disc degeneration. *Histol Histopathology*, 32; 523:542.

- Nakayama, E., Matsumoto, T., Kazama, T., Kano, K., Tokuhashi, Y. (2017). Transplantation of dedifferentiation fat cells promotes intervertebral disc regeneration in a rat intervertebral disc degeneration model. *Biochem Biophys Res Commun*, 493(2); 1004:1009.
- Özcan, E. (2001). Bel Ağrısında İlaç Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation*, 1; 10:4.
- Roberts, S., Menage, J., Urban, J.P.G. (1989). Biochemical and structural properties of the cartilage end-plate and its relation to the intervertebral disc. *Spine*, 1989; 14: 166-174.
- Roberts, S., Evans, H., Trivedi, J., Menage, J. (2006). Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 88; 10-4.
- Sönmez OF, Keleş Aİ. (2023). Experimental intervertebral disc degeneration models. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 40(1): 150-152. doi: 10.52142/omujecm.40.1.29.
- Twomey, L.T., Taylor, J.R. (1987). Age changes in lumbar vertebrae and intervertebral discs. *Clin Orthop*, 224: 97-104.
- Wang, X. , Sun, J., Tan, J., Fang, P., Chen, J., Yuan, W., Chen, H., Liu, Y. (2019). Effect of sIL-13R α 2-Fc on the progression of rat tail intervertebral disc degeneration. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14:386.
- Whatley, B.R., Wen, X. (2012). Intervertebral disc (IVD): Structure, degeneration, repair and regeneration. *Mater Sci Eng C*, 32(2):61–77.



**BAL ARILARININ FUNGAL HASTALIKLARI
VE GÜNCEL TEŞHİS YÖNTEMLERİ:
ASCOSPHAERA APIS VE *ASPERGILLUS SPP.***

Saliha BEDİZ ŞAHİN¹

¹ Saliha BEDİZ ŞAHİN, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1963-8958>

1. GİRİŞ

Bal arıları ekosistemin bir parçası olarak tozlaşma faaliyetlerini sağlamaktadırlar. Bal arıları en iyi bilinen tozlayıcı insektlerdir ve tozlaşmanın iş gücü olarak kabul edilirler (Aryal, Ghosh, & Jung, 2020; Miglani, Parveen, Bisht, & Verma, 2020). İnsan tüketimi için gerekli olan bitkisel ürünlerin büyük çoğunluğu arı kolonileri tarafından tozlaştırılmaktadır, bu da onları dünyanın en çok kullanılan tozlaştırıcıları yapmaktadır (Klein et al., 2006). Tarımda kullanılan bal arıları aynı zamanda biyolojik kontrol ajanlarının kovanlardan çiçeklere taşınmasında faydalı mikroorganizmalar için vektör olarak da kullanılmaktadır (Thomson et al., 2003). Tozlaşmadaki bu etkileri göz önüne alındığında avcı hayvanların, patojenlerin ve zararlıların arılar üzerindeki yüksek etkisi nedeniyle, dünya çapında bal arılarındaki mevcut azalmanın nedenlerini belirlemek için arı kolonisi sağlığına zarar veren başlıca zararlılara ve hastalıklara ışık tutmak çok önemli olmaktadır. Bal arılarındaki hastalık krizleri son yıllarda yoğunlaşmış ve koloni kayıplarında ciddi kayıplar yaşanmıştır (Kim et al., 2023). Bal arıları bireyler arasındaki yakın genetik akrabalık ve kompakt bir yuva ortamında aynı ve farklı nesillerin üyeleri arasındaki yakın temas oranları nedeniyle hastalık bulaşmasındaki yüksek riske karşı savunmasızdırlar (Wilson-Rich, Spivak, Fefferman, & Starks, 2008). Bu nedenle virüsler, bakteriler, mikrosporidialar, mantarlar ve akarlar dahil çok sayıda zararlı ve hastalık arı kolonilerine zarar verebilir (Parveen et al., 2022).

Mantarlar, bir zamanlar bitki krallığının eski üyesi olarak kabul edilen, ancak hayvanların bağışıklık durumuna bağlı olarak hayvanlarda fırsatçı patojenler haline gelen çok hücreli, ökaryotik, heterotrofik organizmalardır (Kashyap, Pandey, Jaiswal, & Mishra, 2019). Son yıllarda, fırsatçı mantar infeksiyonları ve bunlara yol açan stres faktörlerinin birleşiminin sonucu olarak bal arılarında ciddi popülasyon düşüşleri olduğu rapor edilmiştir (Miller Delaney, Smith Eric, & Newton Irene, 2021). Bal arılarını infekte ederek kireç hastalığı ve taş hastalığına neden olan iki mantar cinsi *Ascosphaera* ve *Aspergillus*dur. Her ikisi de *Eurotiomycetes* içinde yer alan *ascomyetes*lerdir (Jensen et al., 2013). Kireç hastalığı, kolonilerde yıllarca devam edebilen ve hem yavru hem de bal üretimini azaltan kronik bir hastalıktır. Taş hastalığı ise bal arıları dışındaki konakçıları da etkileyen ve muhtemelen böcek konakçıları dışında da hayatta kalabilen nadir bir fakültatif patojendir (Vojvodic, Jensen, James, Boomsma, & Eilenberg, 2011). Bu mantar cinsleri larvalara yerleşir ve her ne kadar hemşire arıların hijyenik davranışlarıyla temizlenerek sınırlanmaya çalışılsa da infeksiyon gelişebilir (Miller Delaney et al., 2021).

2. KİREÇ HASTALIĞI

Kireç hastalığı *Ascospaera apis*'in neden olduğu bal arısı larvalarının mantar hastalığıdır. Hem arı sayısı hem de koloni verimliliği açısından önemli kayıplara neden olan bu hastalık, her bir larva için ölümcül olmasına rağmen genellikle tüm arı kolonisini yok etmemektedir (Aronstein & Murray, 2010; Jensen et al., 2013).

Bal arılarındaki kireç hastalığı 1913 yılında Maassen tarafından tanımlanmıştır. 20. yüzyılın son yarısına kadar Avrupa dışında yaygın olarak görülmemiştir (Aronstein & Murray, 2010). Türkiye'de ilk defa 1988 yılı Mayıs ayında Kahramanmaraş'taki bulaşık petek örneklerinden izole edilmiştir (Tutkun, Maden, Inci, & Yilmaz, 1993). Borum ve Ulgen tarafından yapılan bir çalışmada Türkiye'nin kuzeybatısında klinik semptom gösteren tüm kovanlardan izole edilen *A. apis*'in en yaygın mantar olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda hastalığın özellikle Mart-Mayıs aylarında yaygın olduğu belirlenmiştir (Borum & Ulgen, 2008). Hastalık WOAHA (Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü, World Organisation for Animal Health) Karasal Kod (Terrestrial Code) listesinde yer almadığından hastalığı taşıyan arıların uluslararası ticareti konusunda kısıtlama bulunmamaktadır (Evison, 2015).

Kireç hastalığının etkisini azaltmak için etkili yaklaşım güçlü, sağlıklı, kalabalık kolonileri korumak, kraliçe arıdan etkilenen kolonileri genç çiftleşmiş kraliçe ile yeniden düzenlemek, hijyenik davranış için seçilen arı stoklarını kullanmak ve arı kovanlarını iyi havalandırılmış tutmaktır (Chen & Evans, 2021).

2.1. Etiyoloji ve Patogenez

A. apis heterotalliktir, yani sporlar sadece iki farklı miselyum süşunun birbirine temas ettiği yerlerde oluşur. Oluşan sporlar çok dirençlidirler ve en az 15 yıl boyunca infektif kalırlar. Özellikle başka patojenler ile infekte ölmek üzere olan larvalarda çoğaldığından larvaların ikincil istilacı olarak hareket eden bir saprofit olabileceği düşünülmektedir (Bailey & Ball, 1991).

Larvaların oral yolla aldıkları sporlar muhtemelen dokulardaki CO₂ ile aktive edilerek bağırsak lümeninde vejetatif hale geçerler (Heath & Gaze, 1987). *A. apis* tarafından üretilen birkaç enzim tanımlanmıştır. Bu enzimlerin etkenin orta bağırsak peritrofik membranına nüfuz etmesinde rol oynayarak patogenezi etkilediği ortaya konmuştur (Theantana & Chantawannakul, 2008). Ölüm ise mekanik ve enzimatik hasar, hemolenf sirkülasyonunun bozulması ve genel toksikozların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Gliński & Buczek, 2003).

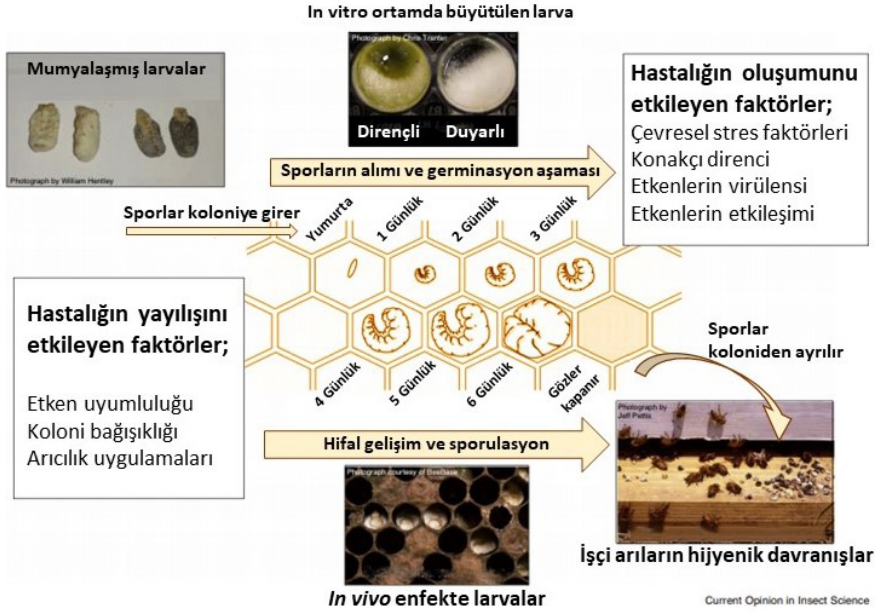
Larva bağırsağındaki sıcaklık ve pH, mantar sporlarının canlılığı ve vejetasyonu üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir (Bamford & Heath, 1989). İnfekte bir larvada, hifalar bağırsak duvarına nüfuz ettikten sonra vücut boşluğunda miselyum gelişir. Birkaç gün sonra, miselyum larvaların arka ucundan baş kısmını etkilemeden ayrılır. *A. apis*'in vejetatif büyümesi, arka uçtan larvanın ön ucuna kadar uzanır ve larvayı kalın beyaz bir miselyum tabakasıyla kaplar. (Aronstein & Murray, 2010). Daha sonra kadavralar kurur ve ascospor bulunup bulunmamasına bağlı olarak beyaz ya da siyah olan mumyaları oluştururlar (Hornitzky, 2001). Ascosporları içeren meyve gövdeleri ölü larvaların dışındaki hava hifalarında oluşurlar (Jensen et al., 2013). Gri veya kahverengi olan meyve gövdeleri kese benzeri spor topları içermektedir. Spor topları büyük miktarlarda üretilir ve olgunlaştıklarında beyazdan kahverengiye dönüşürler, en sonunda da siyah renk alırlar. Kalın ve şeffaf bir tabaka ile kaplıdırlar ve çok sayıda ribozom ve mitokondri içeren sporoplazmaya sahiptirler (Bissett, 1988). Bunlar, aşırı sıcaklıklara, UV radyasyonuna ve çeşitli dezenfeksiyon ürünlerine karşı büyük direnç sağlamakta, bu da uzun yıllar boyunca çevrede hayatta kalmalarını sağlamaktadır (Aronstein & Murray, 2010).

2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın gelişiminde çok sayıda predispoze faktör bulunmaktadır (Şekil 1). Bunlar, soğuk ve nemin yüksek olduğu iklim şartları; açlık, kovanların nakli, kolonilerin birleştirilmesi gibi stres faktörleri; diğer hastalık ve zararlıların bulunması, sporların dayanıklılığı nedeniyle eski peteklerin kullanımı, hava-çevre kirliliği ve antibiyotik kullanımı nedeniyle doğal floranın bozulması, bahar aylarında aşırı şurup kullanımı nedeniyle nem miktarının artması, hijyenik davranışlarda bozulma gibi faktörlerdir. Çevresel koşulların yanı sıra etkenin suşlarındaki farklılıklar ve arıların genetik geçmişi gibi biyotik faktörler arasındaki etkileşimler hastalığın insidansını ve şiddetini etkileyebilmektedirler (Aronstein & Murray, 2010). Bu hastalıkla ilişkilendirilen arılar, hasta yavrularla koku uyarılarına karşı duyarlıdır (Wilson-Rich et al., 2008). Kireç hastalığının gelişimi predispozan faktörler gerektirmekte; yalnızca *A. apis* sporlarının varlığı hastalığı indüklemek için yeterli olmamaktadır (Heath, 1982; Puerta, Flores, Bustos, Padilla, & Campano, 1994). Kolonideki mantar sporlarının yüksek konsantrasyonu infeksiyon olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır (Flores, Spivak, & Gutiérrez, 2005). Altı yıl boyunca veri tabanı ve izleme üzerine yapılan bir çalışmada, ilkbaharda yüksek sayıda *Varroa* akarı veya *Nosema ceranae* infeksiyonu bulunan kovanlarda kireç hastalığı salgını olasılığının arttığı gösterilmiştir (Hedtke, Jensen, Jensen, & Genersch, 2011).

Sporların vejetatif hale gelmesi için larvaların duyarlı oldukları dönem, araştırmacılara göre değişkenlik göstermekle birlikte ilk 1-4 günlük dö-

nemdir (De Jong, 1976; Martha Gilliam, Taber III, & Joan, 1978; Jensen, Pedersen, & Eilenberg, 2009). *A. apis*, kuluçkada kenara yakın bulunan larvaların ortamı daha soğuk olduğu için daha iyi gelişmektedir. Erkek arı larvaları ise kuluçkanın kenar kısımlarında yer aldıklarından daha hassastırlar (FAO, 2018). Kuluçka soğuması, soğuk bölgelerde sonbahar veya kış mevsimleri başladığında ya da ani sıcaklık düşüşü olduğunda doğal olarak meydana gelebildiği gibi kraliçenin çok sayıda yumurta bıraktığı ve kuluçkayı sıcak tutmak için ısı üretecek kadar yeterli işçi arının olmadığı ilkbaharda da meydana gelebilmektedir (Morawetz et al., 2019). Ölen ve kist üreten her larva yaklaşık olarak 10^8 - 10^9 spor oluşturmaktadır (Bailey & Ball, 1991). Bunların birçoğu hemşire arılar tarafından temizlenirken bir kısmı ise yine hemşire arılar tarafından sağlıklı larvalara taşınır ve özellikle kuluçka gözlerinde kalırlar (Koenig, Boush, & Erickson, 1986).



Şekil 1. Kireç hastalığının kolonide oluşumu ve yayılışı (Evison, 2015).

Mantar sporları bal, erimiş balmumu ve depolanmış poleni de kirletebilirler (Castagnino et al., 2020). Temel petekte bulunan *A. apis* sporları, sağlıklı arı kolonileri için kireç hastalığının kaynağı olabilir, ancak bu sporların hastalığın bulaşması için önemli bir risk olmadan balmumu ile sınırlı kalması da mümkün olmaktadır. Deneysel olarak kontamine edilmiş temel petek içerisine soğutulmuş hassas kuluçka konulmuş ve yapılan analizler sonucunda kontamine petek tabanının larvaların hastalığa yakalanma riskini artırdığı gözlemlenmiştir (Flores et al., 2005). Yetişkin arılar bu patojene duyarlı olmasalar da hastalığı koloni içinde ve kovanlar arasında iletebilirler. İnfeksiyöz materyallerin koloni içindeki yetişkin arılar

arasında bulaşmasının gıda paylaşımı yoluyla olduğu görülmektedir. Aynı zamanda yönetilen kovanlar arasındaki iletim, kirlenmiş materyaller nedeniyle çoğunlukla arıcı tarafından gerçekleştirilmektedir (M. Gilliam & Vandenberg, 1997).

2.3. Kireç Hastalığının Teşhisi

Klinik Bulgular

Başlangıçta kabarık beyaz bir kılıfla kaplanan ölü larvalar, altıgen biçimdeki yavru gözünün şeklini alarak şişerler. Daha sonra kuruma ve ardından mumyalaşma gerçekleşir. Eğer spor kistleri oluşursa da gri/siyah bir renk alırlar (Bailey & Ball, 1991; Heath, 1982).

Hastalıktan etkilenmiş bir kolonide tipik belirti petek üzerine dağılmış kapaksız yavru gözlerinin görülmesidir. Ayrıca kapaklar üzerinde de küçük delikler görülebilmektedir. Sahadaki teşhis genellikle kurumuş farklı renkli mumyalaşmış larvaların görülmesidir (Jensen et al., 2013). Beyazdan siyaha kadar değişen renklerde oluşan mumyalaşma belirgin klinik belirtilerdir (Şekil 2) (Aronstein & Murray, 2010). Çerçeveyi sert bir yüzeye vurularak mumyalaşmış larvalar kuluçka hücrelerinden kolayca çıkarılabilirler. İnfekte olmuş larva kalıntılarının bu kolay uzaklaştırılması aynı zamanda bu hastalığı Amerikan yavru çürüklüğü (AYÇ), tulumsu yavru çürüklüğü, taş hastalığı ve Avrupa yavru çürüklüğü (AvYÇ) gibi diğer yavru hastalıklarından ayırmaktadır (Chen & Evans, 2021).

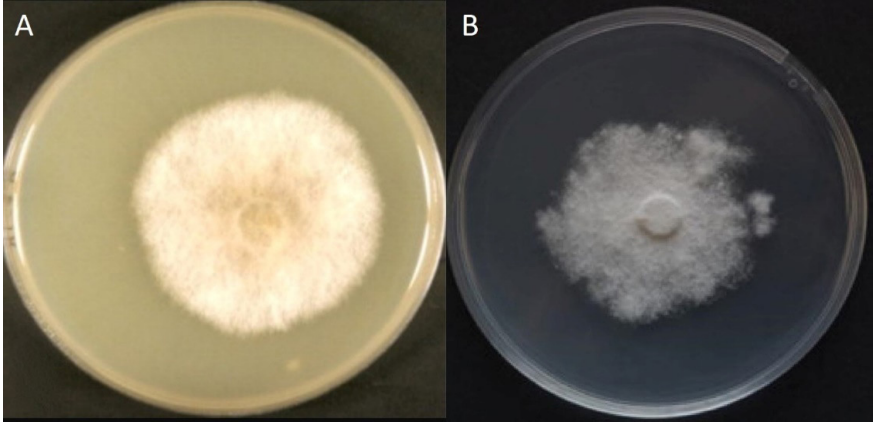


Şekil 2. Kireç hastalığı olan larvaların farklı renklere sahip görünüşleri (Aronstein & Murray, 2010).

Laboratuvar Teşhisi

Direkt Mikroskopi: Sahada teşhisi takiben lam yayma tekniği ile sporlar bir damla distile su ile mikroskop lamına sabitlenir ve 100-400X büyütme ile incelenebilir (Jensen et al., 2013).

Etken İzolasyonu: Kültürde *A. apis* izolatları, patates-dekstroz agar (PDA), maya-glukoz-niştasta agar (YGPSA) (Şekil 3) ve Sabouraud dekstroz agar (SDA) gibi birçok farklı ortamda büyüebilirler (Anderson & Gibson, 1998; Bailey & Ball, 1991; Heath, 1982; Hornitzky, 2001). 30-34°C'de 2-4 gün inkubasyon sonrası hifal büyüme görülmektedir (Jensen et al., 2013). *A. apis* çeşitli ortamlarda çiftleşir, ancak % 20 dekstroz agar (MY20) ile malt mayasında spor verimi artmaktadır (Ruffinengo, Peña, Clemente, Palacio, & Escande, 2000).



Şekil 3. Karışık *A. apis* idiomorfları 35 °C'de %6 CO₂ altında katı YGPSA kültür ortamı (Aronstein & Murray, 2010) (A). *A. apis*'in (+) çiftleşme tipinin 35 °C'de PDA üzerindeki 15 günlük yavaş ve düzensiz radyal büyüyen saf kültürü (Mráz et al., 2021) (B).

Moleküler Tanı (PCR ve PCR Tabanlı Tanı Testleri): Nükleer rRNA tekrar ünitelerinin internal ara bölgeleri (Internal transcribed spacer, ITS) mantar türlerinin moleküler tanımlanması için en sık kullanılan lokustur (Nilsson, Kristiansson, Ryberg, Hallenberg, & Larsson, 2008)te> ve genel mantar barkod markeri olarak kabul edilmektedir (Schoch et al., 2012). Bu lokusta *A. apis* türleri arasında neredeyse hiç varyasyon tespit edilmemiştir (Anderson & Gibson, 1998). Anderson and Gibson (1998) tarafından bildirilen DNA dizilerinin korunmuş bölgelerinden türetilen James and Skinner (2005) tarafından gerçekleştirilen PCR ile tasarlanan 3-F1 ve 3-R1 primer çifti kullanılarak ilgili amplicon çoğaltılabilir.

LAMP yönteminin temel olarak üç özelliği bulunmaktadır: Tüm reaksiyonlar izotermal koşullarda gerçekleştirilir. Yüksek düzeyde hassasiyet

için PCR analizleriyle karşılaştırıldığında pahalı ekipman ihtiyacı yoktur ve daha az hazırlık aşaması bulunmaktadır (Ushikubo, 2004). İkincisi amplifikasyon verimliliği yüksek olduğundan her reaksiyon beklenen miktarda amplifikasyon ürünü üretebilmektedir (Yamazaki, Seto, Taguchi, Ishibashi, & Inoue, 2008). Üçüncüsü ise reaksiyon yüksek düzeyde spesifiktir (Yamazaki et al., 2009). Jun, Hong, Fu, and Qin (2016) LAMP'ın duyarlılığını normal PCR ile karşılaştırılarak değerlendirmişler ve 10 kat seri olarak seyreltilmiş *A. apis* DNA şablonlarını içeren $0.2231-0.2231 \times 10^{-8} \mu\text{g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 'lik konsantrasyonları aralığındaki DNA şablonlarını kullanarak analiz işlemini gerçekleştirmişlerdir. Pratik güvenilirlik, klinik denemelerde sağlanmış ve LAMP'in, *A. apis*'in DNA şablonu dışında hiçbir DNA şablonuyla tipik merdiven benzeri bantlar üretmediği görülmüştür. Duyarlılık testleri, PCR'ın $0.2231 \times 10^{-5} \mu\text{g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 'lik DNA şablonlarını tespit edebildiğini, LAMP'in ise $0.2231 \times 10^{-6} \mu\text{g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 'lik DNA şablonlarını 10 kat daha düşük bir duyarlılıkla tespit edebildiğini gösterdi. Araştırmacılar LAMP'in, bal arısındaki kireç hastalığının tespitinde etkili, basit ve zaman tasarrufu sağlayan bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (Jun et al., 2016).

Çoklu tanı yöntemi olarak ise Garrido Bailón et al. (2013) tarafından AYÇ etkeni *Paenibacillus larvae* ve AvYÇ etkeni *Melissococcus plutonus*'un 16S rRNA genini ve de *A. apis*'in 5.8S rRNA genini eş zamanlı yükseltmek için çoklu patojeniteleri tespit edebilen multipleks PCR yöntemi geliştirilmiştir.

Diğer Tanı Yöntemleri: Li et al. (2020) tarafından bal arılarının bağırsak dokularındaki antioksidan enzimlerin spesifik aktivitelerindeki değişiklikleri ve metabolomik profillerini belirlemek için enzim bağlı immün assay (ELISA) ve sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS) bazlı hedefsiz metabolomik analiz kullanılarak yapılan deneysel çalışmada 5-okso-ETE düzeyleri infekte olmuş larvalarda kontrol grubundaki larvalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle yüksek 5-okso-ETE düzeylerinin kireç hastalığının tanısı için potansiyonel bir metabolik biyobelirteç görevi görebileceğini belirtmişlerdir.

Değişen bağırsak mikrobiyotası bal arılarının patojenlere ve çevresel stres faktörlerine karşı duyarlılığını artırabilir. Kim et al. (2023) kireç hastalığı ile infekte olmuş bal arılarının bağırsaklarında bakteri bileşiminin önemli ölçüde farklılaştığını ve *Firmicutes*'lerin önemli miktarda artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca *Gilliamella*, *Frischella*, ve *Snodgrassella* cinslerinin bal arılarındaki *A. apis* enfeksiyonlarından önemli ölçüde etkilendiğini öne sürmüşlerdir. Bu mikrobiyota değişiklikleri ileri çalışmalarda hastalığın tanısı için umut vadetmektedir.

3. TAŞ HASTALIĞI

Taş hastalığı, *Aspergillus* mantarlarının neden olduğu bal arısı larvalarının bir hastalığıdır. *Aspergillus* spp. mantarlar her yerde bulunur ve birçok böcek, bitki, hayvan ve insanda hastalık ile ilişkilidirler. İnfeksiyon oluşturmak için immun yetmezliği olan konakçılara gereksinim duyan fırsatçı patojenler olarak kabul edilirler (Foley, Fazio, Jensen, & Hughes, 2014). Ölümden sonra larvalar siyaha döner ve ezilmesi zorlaşır, küçük taşlara benzer bir görünüm alırlar. Bu görüntüleri nedeniyle de taş hastalığı olarak adlandırılmışlardır (Seyedmousavi et al., 2015).

Aspergillus varlığıyla ilgili en büyük endişe, insanlar tarafından solunduğunda akciğer dokularında alerjik bronkopulmoner aspergilloz, pulmoner aspergilloma ve hatta invazif aspergilloza yol açabilen havadaki konidilerin üretimidir (Jensen et al., 2013).

3.1. Etiyoloji

Hastalık ilk kez Massen tarafından 1906 yılında tanımlanmıştır (Kashyap et al., 2019). *Aspergillus flavus* en fazla bildirilen türdür onu *Aspergillus fumigatus* izlemiştir. Aynı zamanda *Aspergillus niger* ve diğer türler de bal arılarında ölümlere neden olabilirler (M. Gilliam & Vandenberg, 1997). Bu *Aspergillus* türleri sıklıkla toprakta bulunan kozmopolit filamentli mantarlardır ve aynı zamanda yetişkin arılar ve pupalar için de patojendirler (M. Gilliam & Vandenberg, 1997).

Aspergillus'larda spor oluşturan yapılar olan ve türden türe farklılık gösteren konidioforlar, hifalar üzerinde bulunur ve bir vezikülde sonlanırlar. Vezikül üzerinde bulunan fialidler ise radyal zincirler oluşturan konidiaları üretirler. *A. flavus* sarı-yeşil, *A. fumigatus* mavi-griye yakın yeşil, *A. niger* siyah renkli konidialara sahiptirler (Jensen et al., 2013).

3.2. Patogenez

Arı larvası tarafından alınan konidia, bağırsakta açıldıktan sonra hızlıca büyüyerek başın yakınında tasma benzeri bir halka oluşturur. Daha sonrasında larvaların vücut dışına patlayarak çıkar ve "sahte bir cilt" oluşturur (Seyedmousavi et al., 2015). Larvalar genellikle kapalı hücrede mantarın ürettiği toksinlerden (aflatoksinler) ölürler (Chen & Evans, 2021).

3.3. Epidemiyoloji

Aspergillus'lar taş hastalığına sporların yutulması ve kütikül yoluyla neden olmaktadır. Bu nedenle larvaları ve yetişkin arıları infekte edebilmektedirler. Bu mantar tarafından üretilen aflatoksinler, yutulduğunda veya solunduğunda kanserojen özellikler göstermekte olup, arılarda ortaya çıktığında, arıcıların ve tüketicilerin korunması için bazı önlemlerin alın-

ması gerekmektedir (Lopes, Quatrin, De Souza, De Almeida Vaucher, & Vianna Santos, 2015).

Canlı konidia yoğunlukları, belirli bölgelerde yüksek oranda kümenmiş bir dağılım göstermektedir. Larvalar genellikle yetişkin arı bağırsak örneklerinden daha yüksek konidia yükleri taşırlar. Bu kısmen, larva örneklerine kütikül yüzeyinin dahil edilmesi ve pupa öncesi ilk dışkılama olayına kadar konidiaların larva bağırsağında tutulmasıyla açıklanabilmektedir (Foley et al., 2014).

Larvalar ile yapılan *in vitro* analizlerde, *Ascospaera* ile karşılaştırıldığında *Aspergillus* virulansının hem mortalite hızı hem de sporulasyon açısından yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak *A. apis*'e göre çok daha az hastalık salgınlarına neden olduğu görülmektedir (Foley et al., 2014). Deneysel olarak larvalara mantar etkenleri inokule edilmiş ve inokulasyondan sonra uygulanan 24 saatlik soğutma dönemi kireç hastalığında larva mortalitesini artırırken, bu sürenin taş hastalığı enfeksiyonu sonrası mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiştir (Vojvodic et al., 2011).

Hastalık kovandaki arılar tarafından kovan dışına yayılmaktadır. Ayrıca arı yetiştiricileri tarafından alet-ekipmanlar yoluyla ya da etkeni içeren temel peteklerin tekrar kullanımıyla sağlıklı kovanlara bulaştırılabilmektedir (Sarwar, 2016). Arı popülasyonunun gücünü en üst düzeye çıkaran herhangi bir arıcılık uygulaması, arı kolonilerindeki taş hastalığı enfeksiyonunun temizlenmesine yardımcı olacaktır (Chen & Evans, 2021). Beslenme kısıtlamaları, özellikle de karahindiba eksikliği ve polifloral polen eksikliği *Aspergillus* 'lara karşı bal arısı larvalarının duyarlılığını önemli ölçüde artırabilmektedir (Foley, Fazio, Jensen, & Hughes, 2012).

3.4. Taş Hastalığının Teşhisi

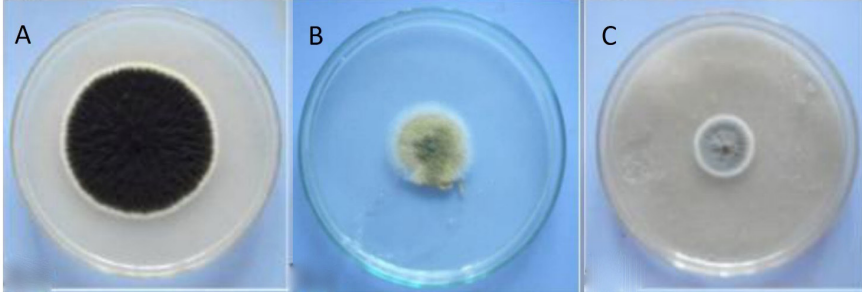
Klinik Bulgular

Çerçevelerde “mumyalar” olarak da adlandırılan infekte olmuş larvalar görülebilir (Seyedmousavi et al., 2015). Mumyalaşmış larvaların yavru gözlerinden forseps ile veya işçi arılar tarafından çıkarılması zordur. Taş hastalığı morfolojik olarak kireç hastalığına benzemektedir. İnfekte olan larva, etkenin türlerine bağlı olarak sarı, kahverengi, yeşil veya siyah mantar sporları ile kaplanmaktadır (Jensen et al., 2013).

Yetişkin arılarda davranışsal bozukluk, halsizlik, felç, kovandan uçmama ve şişmiş karın ve ardından mumyalama gibi morfolojik değişiklikler gözlemlenir (FAO, 2017)

Laboratuvar Teşhisi

Etken İzolasyonu: *Aspergillus* türleri SDA, PDA gibi birçok standart ortamda kolayca büyürler. Ancak karbon kaynağı olarak sükröz ve azot kaynağı olarak da nitrat içeren ve de maya özütü ilave edilen Czapek-Dox medyumunun kullanılması önerilmektedir (Jensen et al., 2013). *Aspergillus* türleri farklı morfolojik özellikler sergilemektedir (Gautam & Bhadauria, 2012) (Şekil 4). *A. flavus* izolatlarında miseller beyaz renkte, koloniler yeşil, arka taraf sarı-yeşil, konidial baş gri-yeşil renk alabilir ve agarda gri-sarı-yeşil renk gösterebilir (Saif, Yaseen, Alameen, Mane, & Undre, 2021). *A. fumigatus* tipik kadifemsi, gri-mavi-yeşil koloniler ve tek sıralı konidial başlar, agarda hızlı bir şekilde 24-48 saat içinde gelişir (McClenney, 2005). *A. niger* genellikle pamuksu bir görünüme sahiptirler. Beyazdan sarıya ve daha sonra siyaha dönüşebilirler (Toma et al., 2021).



Şekil 4. *Aspergillus* türlerinin Czapek-Dox agardaki morfolojik karakterizasyonu ve yüzey renkleri (Gautam & Bhadauria, 2012). *A. niger* (A), *A. flavus* (B) ve *A. fumigatus* (C).

Moleküler Tanı (PCR ve PCR Tabanlı Tanı Testleri): J.-S. Lee, Yong, Lim, and Yoon (2015) *A. flavus*'un tespit edilmesinde kolaylık sağlamak için etkene özel döngü aracılı isothermal amplikasyon tespit yöntemi (*A. flavus*-LAMP) geliştirmiştir. *A. flavus*-LAMP, *A. flavus* 18 S rRNA geninde altı farklı genetik sekansı tanıyan Bst DNA polimeraz ve özel olarak tasarlanmış primer setleri (*A. flavus*-LAMP F3, B3, FIP ve RIP) kullanılmıştır. İzotermal koşullar altında *A. flavus* nükleik asitleri 59°C'de 1 saat içinde çoğaltılarak *A. flavus*-LAMP ürünleri elektoroferez olmadan floresan boya, SYBR Green I veya Gene finder™ eklenerek çıplak gözle sahada gözlem yapılması sağlanmıştır.

J. S. Lee, Luong, and Yoon (2016) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise *A. flavus*'a özgü LAMP için optimum koşullar spesifik primer setleri (RT-*A. flavus*-F3, B3, FIP1, BIP2) kullanılarak oluşturulmuş ve bal arısı genomik DNA'sı arasından *A. flavus* varlığı 27 dakika içerisinde tespit edilmiştir. Bu çalışmada floresan boya (SYBR Green I) ve floresan dedektör sistemi kullanılmıştır.

Wang, Min, Lim, and Yoon (2016) tarafından *A. flavus* ve *A. apis*'i 18S rRNA'sına göre bağımsız olarak tespit eden spesifik primer setleri seçilerek Ultra hızlı PCR (UF-PCR) kullanılmıştır. Bu sayede minimal tanı süresi *A. flavus* için 8 dakika 38 saniyeye ve *A. apis* için 12 dakika 57 saniyeye kadar azaltılmıştır. Spesifik UF-PCR'ler sadece çıplak gözle patojen tespitini doğrulamak için değil, aynı zamanda mobil bir PCR cihazını sahada kullanmak için de yararlı olabilmektedir.

S. J. Lim, Min, Wang, and Yoon (2016) tarafından yapılan bir çalışmada 6 major patojenin multipleks tanısı için PCR-chip tabanlı ultra hızlı multiplex PCR sistemi geliştirilmiştir. Bal arısının önemli infeksiyöz patojenleri *P. larvae*, *M. plutonius*, *A. apis*, *A. flavus*, *Nosema apis* ve *Nosema ceranae*'yi içeren tanı için spesifik primer çiftleri seçilmiştir. Ultra hızlı PCR sistemi ile tek PCR-chip'te sırasıyla *P. larvae* 10^3 , *M. plutonius* 10^3 - 10^2 , *A. apis* 10^2 , *A. flavus* 10^3 , *N. ceranae* 10^2 , *N. apis* 10^1 'e kadar çoğaltılmış ve minimum çalışma süresi 10 dakika kadar sürmüştür. S. Lim, Kim, Lee, and Yoon (2017) tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, geliştirilen PCR-chip tabanlı ultra hızlı multiplex PCR sisteminde, tüm PCR saptamasının 12 dakika 57 saniye sürdüğü hesaplanmıştır. Bu yöntemin %100'e yakın doğruluk gösterdiği belirtilmiştir. Bu yeni yöntemlerin laboratuvar ortamının ötesinde, arılıklarda patojenlerin hızlı bir şekilde tespiti için uygulanması öngörülmektedir (S. Lim et al., 2017; S. J. Lim et al., 2016).

KAYNAKLAR

- Anderson, D. L., & Gibson, N. L. (1998). New species and isolates of spore-cyst fungi (Plectomycetes: *Ascosphaerales*) from Australia. *Australian Systematic Botany*, 11(1), 53-72.
- Aronstein, K. A., & Murray, K. D. (2010). Chalkbrood disease in honey bees. *Journal of Invertebrate Pathology*, 103, S20-S29.
- Aryal, S., Ghosh, S., & Jung, C. (2020). Ecosystem services of honey bees; regulating, provisioning and cultural functions. *Journal of Apiculture*, 35(2), 119-128.
- Bailey, L., & Ball, B. (1991). *Honey bee pathology*. London, UK: Academic Press.
- Bamford, S., & Heath, L. A. F. (1989). The effects of temperature and pH on the germination of spores of the chalkbrood fungus, *Ascosphaera apis*. *Journal of Apicultural Research*, 28(1), 36-40.
- Bissett, J. (1988). Contribution toward a monograph of the genus *Ascosphaera*. *Canadian Journal of Botany*, 66(12), 2541-2560.
- Borum, A. E., & Ulgen, M. (2008). Chalkbrood (*Ascosphaera apis*) infection and fungal agents of honey bees in North-West Turkey. *Journal of Apicultural Research*, 47(2), 170-171.
- Castagnino, G. L. B., Mateos, A., Meana, A., Montejo, L., Zamorano Iturralde, L. V., & Cutuli de Simón, M. T. (2020). Etiology, symptoms and prevention of chalkbrood disease: a literature review. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, 21.
- Chen, Y., & Evans, J. D. (2021). Honey Bee Fungal Diseases. In *Honey bee medicine for the veterinary practitioner* (pp. 295-305).
- De Jong, D. (1976). Experimental enhancement of chalk brood infections. *Bee World*, 57(3), 114-115.
- Evison, S. E. F. (2015). Chalkbrood: epidemiological perspectives from the host-parasite relationship. *Current Opinion in Insect Science*, 10, 65-70.
- FAO. (2017). Chalkbrood and stonebrood. Retrieved from <https://www.fao.org/3/ca4052en/ca4052en.pdf>. Retrieved 15.12.2023
- FAO. (2018). *Main bee diseases: Good beekeeping practices*. Rome, Italy: FAO.
- Flores, J. M., Spivak, M., & Gutiérrez, I. (2005). Spores of *Ascosphaera apis* contained in wax foundation can infect honeybee brood. *Veterinary Microbiology*, 108(1), 141-144.
- Foley, K., Fazio, G., Jensen, A. B., & Hughes, W. O. H. (2012). Nutritional limitation and resistance to opportunistic *Aspergillus* parasites in honey bee larvae. *Journal of Invertebrate Pathology*, 111(1), 68-73.
- Foley, K., Fazio, G., Jensen, A. B., & Hughes, W. O. H. (2014). The distribution of *Aspergillus* spp. opportunistic parasites in hives and their pathogenicity to honey bees. *Veterinary Microbiology*, 169(3), 203-210.

- Garrido Bailón, E., Higes, M., Martínez Salvador, A., Antúnez, K., Botías, C., Meana, A., . . . Martín Hernández, R. (2013). The prevalence of the honeybee brood pathogens *Ascosphaera apis*, *Paenibacillus* larvae and *Melissococcus plutonius* in Spanish apiaries determined with a new multiplex PCR assay. *Microbial Biotechnology*, 6(6), 731-739.
- Gautam, A., & Bhadauria, R. (2012). Characterization of *Aspergillus* species associated with commercially stored triphala powder. *African journal of Biotechnology*, 11(104), 16814-16823.
- Gilliam, M., Taber III, S., & Joan, B. (1978). Chalkbrood disease of honey bees, *Apis mellifera* L.: a progress report. *Apidologie*, 9(1), 75-89.
- Gilliam, M., & Vandenberg, J. D. (1997). Fungi. In R. A. Morse & K. Flottum (Eds.), *Honey bee pests, predators, and diseases* (3 ed., pp. 81-110). Ohio: Al root.
- Gliński, Z., & Buczek, K. (2003). Response of the Apoidea to fungal infections. *Apiacta*, 38, 183-189.
- Heath, L. A. F. (1982). Development of Chalk Brood in a Honeybee Colony: A Review. *Bee World*, 63(3), 119-130.
- Heath, L. A. F., & Gaze, B. M. (1987). Carbon dioxide activation of spores of the chalkbrood fungus *Ascosphaera apis*. *Journal of Apicultural Research*, 26(4), 243-246.
- Hedtke, K., Jensen, P. M., Jensen, A. B., & Genersch, E. (2011). Evidence for emerging parasites and pathogens influencing outbreaks of stress-related diseases like chalkbrood. *Journal of Invertebrate Pathology*, 108(3), 167-173.
- Hornitzky, M. (2001). Literature Review of Chalkbrood. A Report for the RIRDC, Publication No. 01/150.
- James, R. R., & Skinner, J. S. (2005). PCR diagnostic methods for *Ascosphaera* infections in bees. *Journal of Invertebrate Pathology*, 90(2), 98-103.
- Jensen, A. B., Aronstein, K., Flores, J. M., Vojvodic, S., Palacio, M. A., & Spivak, M. (2013). Standard methods for fungal brood disease research. *Journal of Apicultural Research*, 52(1), 1-20.
- Jensen, A. B., Pedersen, B. V., & Eilenberg, J. (2009). Differential susceptibility across honey bee colonies in larval chalkbrood resistance. *Apidologie*, 40(5), 524-534.
- Jun, X. W., Hong, L. J., Fu, C. D., & Qin, L. (2016). Diagnosis of the *Ascosphaera apis* by the Loop-Mediated Isothermal Amplification. *Scientia Agricultura Sinica*, 49(4), 765-774.
- Kashyap, D., Pandey, H., Jaiswal, K., & Mishra, S. (2019). Fungal diseases of honey bees: Current status and future perspective. In A. Gupta & N. P. Singh (Eds.), *Recent developments in fungal diseases of laboratory animals* (pp. 7-27). Cham: Springer International Publishing.

- Kim, D. Y., Maeng, S., Cho, S.-J., Park, H. J., Kim, K., Lee, J. K., & Srinivasan, S. (2023). The *Ascosphaera apis* Infection (Chalkbrood Disease) Alters the Gut Bacteriome Composition of the Honeybee. *Pathogens*, *12*(5). doi:10.3390/pathogens12050734
- Klein, A. M., Vaissière, B. E., Cane, J. H., Steffan Dewenter, I., Cunningham, S. A., Kremen, C., & Tscharntke, T. (2006). Importance of pollinators in changing landscapes for world crops. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *274*(1608), 303-313.
- Koenig, J. P., Boush, G. M., & Erickson, E. H. (1986). Effect of type of brood comb on chalk brood disease in honeybee colonies. *Journal of Apicultural Research*, *25*(1), 58-62.
- Lee, J.-S., Yong, S.-J., Lim, H.-Y., & Yoon, B.-S. (2015). A Simple and Sensitive Gene-Based Diagnosis of *Aspergillus flavus* by Loop-Mediated Isothermal Amplification in Honeybee. *Journal of Apiculture*, *30*(1), 53-59.
- Lee, J. S., Luong, G. T. H., & Yoon, B. S. (2016). Development of in-field-diagnosis of *Aspergillus flavus* by Loop-Mediated Isothermal Amplification in Honeybee. *Journal of Apiculture*, *31*(1), 25-30.
- Li, Z., Hou, M., Qiu, Y., Zhao, B., Nie, H., & Su, S. (2020). Changes in Antioxidant Enzymes Activity and Metabolomic Profiles in the Guts of Honey Bee (*Apis mellifera*) Larvae Infected with *Ascosphaera apis*. *Insects*, *11*(7).
- Lim, S., Kim, J., Lee, C., & Yoon, B. (2017). Development of ultra-rapid multiplex PCR detection against 6 major pathogens in honeybee. *Korean Journal of Apiculture*, *32*(1), 27-39.
- Lim, S. J., Min, S. H., Wang, J., & Yoon, B. S. (2016). The Development of Ultra-Rapid Multiplex Detection Method for 6 Species Major Pathogens of Honeybee. *Korean Beekeeping Society Conference*, 102-102.
- Lopes, L. Q. S., Quatrin, P. M., De Souza, M. E., De Almeida Vaucher, R., & Vianna Santos, R. (2015). Fungal infections in honey bees. *Fungal Genomics Biol*, *4*, 118.
- McClenny, N. (2005). Laboratory detection and identification of *Aspergillus* species by microscopic observation and culture: the traditional approach. *Medical Mycology*, *43*(Supplement_1), S125-S128.
- Miglani, R., Parveen, N., Bisht, S. S., & Verma, A. (2020). Pesticide toxicity to insect pollinators with concern to declining population of honey-bees (Insecta: Hymenoptera). *Experimental Animal Science-Birds and Insects*, 247-255.
- Miller Delaney, L., Smith Eric, A., & Newton Irene, L. G. (2021). A bacterial symbiont protects honey bees from fungal disease. *mBio*, *12*(3), 10.1128/mbio.00503-00521.

- Morawetz, L., Köglberger, H., Griesbacher, A., Derakhshifar, I., Crailsheim, K., Brodschneider, R., & Moosbeckhofer, R. (2019). Health status of honey bee colonies (*Apis mellifera*) and disease-related risk factors for colony losses in Austria. *PLoS One*, 14(7), e0219293-e0219293.
- Mráz, P., Hýbl, M., Kopecký, M., Bohatá, A., Konopická, J., Hoštičková, I., . . . Čurn, V. (2021). The Effect of Artificial Media and Temperature on the Growth and Development of the Honey Bee Brood Pathogen *Ascosphaera apis*. *Biology*, 10(5). doi:10.3390/biology10050431
- Nilsson, R. H., Kristiansson, E., Ryberg, M., Hallenberg, N., & Larsson, K.-H. (2008). Intraspecific ITS variability in the kingdom fungi as expressed in the international sequence databases and its implications for molecular species identification. *Evolutionary Bioinformatics*, 4, EBO.S653.
- Parveen, N., Miglani, R., Kumar, A., Dewali, S., Kumar, K., Sharma, N., & Bisht, S. S. (2022). Honey bee pathogenesis posing threat to its global population: a short review. *Proceedings of the Indian National Science Academy*, 88(1), 11-32.
- Puerta, F., Flores, J., M., Bustos, M., Padilla, F., & Campano, F. (1994). Chalkbrood development in honeybee brood under controlled conditions. *Apidologie*, 25(6), 540-546.
- Ruffinengo, S., Peña, N. I., Clemente, G., Palacio, M. A., & Escande, A. (2000). Suitability of culture media for the production of ascospores and maintenance of *Ascosphaera apis*. *Journal of Apicultural Research*, 39(3-4), 143-148.
- Saif, F. A., Yaseen, S. A., Alameen, A. S., Mane, S. B., & Undre, P. B. (2021). Identification and characterization of *Aspergillus* species of fruit rot fungi using microscopy, FT-IR, Raman and UV-Vis spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 246, 119010.
- Sarwar, M. (2016). Fungal diseases of honey bees (Hymenoptera: Apidae) that induce considerable losses to colonies and protocol for treatment. *International Journal of Zoology Research*, 1(1), 8-13.
- Schoch, C. L., Seifert, K. A., Huhndorf, S., Robert, V., Spouge, J. L., Levesque, C. A., . . . Schindel, D. (2012). Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 6241-6246.
- Seyedmousavi, S., Guillot, J., Arné, P., de Hoog, G. S., Mouton, J. W., Melchers, W. J. G., & Verweij, P. E. (2015). *Aspergillus* and aspergilloses in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. *Medical Mycology*, 53(8), 765-797.
- Theantana, T., & Chantawannakul, P. (2008). Protease and β -N-acetylglucosaminidase of honey bee chalkbrood pathogen *Ascosphaera apis*. *Journal of Apicultural Research*, 47(1), 68-76.

- Thomson, S., Boland, G., Brewer, G., Broadbent, A. B., Kevan, P., Sutton, J., & Tam, L. (2003). *Using pollinators to deliver biological control agents against crop pests*. USA: ASTM International.
- Toma, M. A., Nazir, K., Mahmud, M. M., Mishra, P., Ali, M. K., Kabir, A., . . . Alim, M. A. (2021). Isolation and identification of natural colorant producing soil-borne *Aspergillus niger* from bangladesh and extraction of the pigment. *Foods*, 10(6).
- Tutkun, E., Maden, S., Inci, A., & Yilmaz, B. (1993). General situation of chalkbrood disease in honeybees in Turkey. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 17(2), 65-68.
- Ushikubo, H. (2004). Principle of LAMP method-a simple and rapid gene amplification method. *Uirusu*, 54(1), 107-112.
- Vojvodic, S., Jensen, A. B., James, R. R., Boomsma, J. J., & Eilenberg, J. (2011). Temperature dependent virulence of obligate and facultative fungal pathogens of honeybee brood. *Veterinary Microbiology*, 149(1), 200-205.
- Wang, J. H., Min, S. H., Lim, S. J., & Yoon, B. S. (2016). The development of rapid detection method against *Ascospaera apis* and *Aspergillus flavus* for on-site diagnosis of chalkbrood and stonebrood in honey bee. *Korean Journal of Apiculture*, 31(1), 31-39.
- Wilson-Rich, N., Spivak, M., Fefferman, N. H., & Starks, P. T. (2008). Genetic, Individual, and Group Facilitation of Disease Resistance in Insect Societies. *Annual Review of Entomology*, 54(1), 405-423.
- Yamazaki, W., Seto, K., Taguchi, M., Ishibashi, M., & Inoue, K. (2008). Sensitive and rapid detection of cholera toxin-producing *Vibrio cholerae* using a loop-mediated isothermal amplification. *BMC Microbiology*, 8(1), 94.
- Yamazaki, W., Taguchi, M., Ishibashi, M., Nukina, M., Misawa, N., & Inoue, K. (2009). Development of a loop-mediated isothermal amplification assay for sensitive and rapid detection of *Campylobacter fetus*. *Veterinary Microbiology*, 136(3), 393-396.



NÖROPLASTİSİTE: DEĞİŞİMİN SÜREKLİLİĞİ

Doç. Dr. Aslı GİRAY¹

Dr. Sevda ALTUN²

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik

Bölümü, asli.giray@alanya.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-5374-3727>.

² Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik

Bölümü, sevda.altun@alanya.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-9719-3053>.

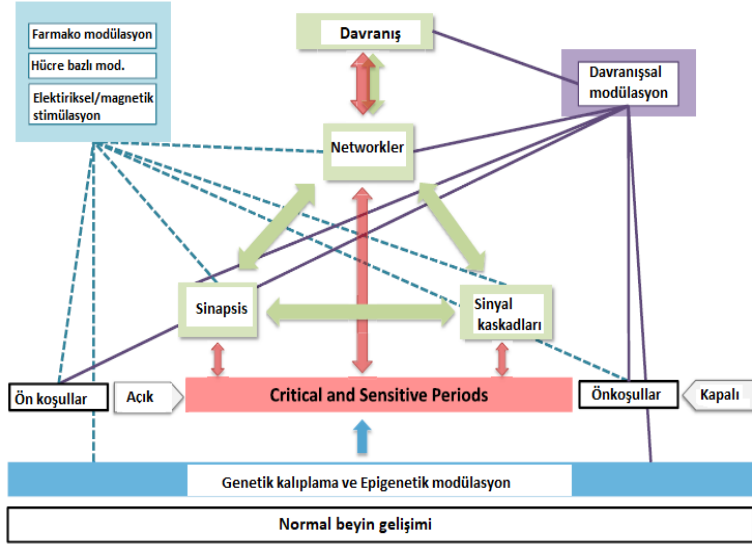
1. Giriş

Nöroplastisite veya beyin plastisitesi olarak da bilinen nöroplastisite, sinir sisteminin yapısını, işlevlerini veya bağlantılarını yeniden düzenleyerek içsel veya dışsal uyaranlara yanıt olarak aktivitesini değiştirme yeteneği olarak tanımlanabilir. Beyindeki adaptif yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içeren bir süreçtir ve beynin yeni durumlara daha iyi uyum sağlamak amacıyla yeniden şekillenmesi ve yeniden organize olması durumudur. Nöroplastisite kavramı sinir bilimindeki en önemli keşiflerden biridir. Gerçek şu ki, sinir ağları sabit değildir, deneyimlere bağlı olarak tüm yaşamımız boyunca dinamik olarak oluşmakta ve yok olmaktadır. Bir hareket dizisi veya bir matematik problemi gibi bir aktiviteyi tekrar tekrar uyguladığımızda, nöronal devreler oluşmaktadır ve bu da çalışılan görevi daha az enerji israfiyla daha iyi yerine getirme becerisine yol açar. Belirli bir aktiviteyi yapmayı bıraktığımızda, beyin bu nöron devrelerini çok bilinen bir 'kullan ya da kaybet' ilkesine göre yeniden yönlendirmektedir. Nöroplastisite, alışkanlık, belirli bir pozisyona duyarlılık, ilaç toleransı, hatta beyin hasarı sonrası iyileşme gibi birçok farklı olaya yol açar (Demarin ve ark., 2014).

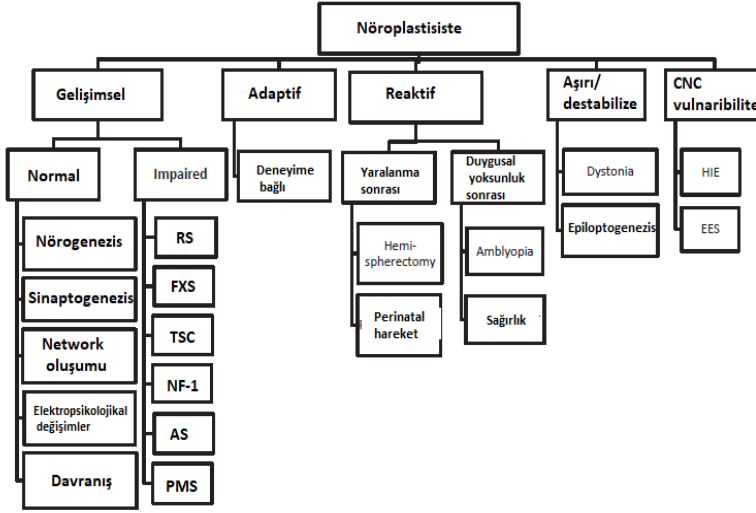
Nöronların temel bir özelliği, tipik olarak sinaptik plastisite olarak adlandırılan çeşitli aktiviteye bağlı mekanizmalar yoluyla sinaptik iletimin gücünü ve etkinliğini değiştirme yeteneklerine sahip olmasıdır. Geçtiğimiz yüzyılda yapılan araştırmalar, sinirsel esnekliğin böceklerden insanlara kadar tüm türlerdeki sinir sistemlerinin temel bir özelliği olduğunu göstermektedir. Aslında, sinaptik plastisite ile ilgili çalışmalar sadece sinirbilim araştırmalarında önemli bir itici güç olmakla kalmıyor, aynı zamanda toplumlarımızın refahına da katkıda bulunuyor çünkü bu fenomen öğrenme ve hafıza, beyin gelişimi ve homeostazis, duyuşsal eğitim ve beyin lezyonlarının iyileşmesi ile ilgilidir. Bununla birlikte, sinaptik plastisiteyi yöneten mekanizmalar üzerine yapılan yoğun araştırmalara rağmen, plastisitenin beyin morfolojisini ve fizyolojisini nasıl şekillendirdiği hala tam olarak açık değildir. Bu nedenle, eğer beynin nasıl çalıştığını tam olarak anlamak istiyorsak, sinaptik plastisitenin incelenmesi hala önemlidir.

Sinir sisteminin, felç veya travmatik beyin hasarı gibi yaralanmalardan sonra yapısını, işlevlerini veya bağlantılarını yeniden düzenleyerek içsel veya dışsal uyaranlara yanıt olarak aktivitesini değiştirme yeteneği olarak da tanımlanana nöroplastisite, beyin deneyime bağlı olarak değişme ve uyum sağlama yeteneğidir (Mateos ve Rodríguez, 2019). Beynin sinir ağlarını değiştirme, yeniden düzenleme veya büyütme yeteneğini ifade eden bir şemsiye terimdir. Bu, beyin hasarına bağlı işlevsel değişiklikleri veya öğrenmeye bağlı yapısal değişiklikleri içerebilir.

Nöroplastisite, doğum öncesi ve sonrası beyin gelişiminin zamana duyarlı dönemlerinde artan ve daha az derecede de olsa ergenlik ve yetişkinlik boyunca devam eden karmaşık bir süreçtir. Nöroplastisite, merkezi sinir sisteminin olgunlaşmaya uğraması, deneyime yanıt olarak yapısal ve işlevsel olarak değişmesi ve yaralanma sonrasında uyum sağlaması için doğal olarak dinamik biyolojik kapasitesini ifade eder. Bu işlenebilirlik, sinaptik bağlantıların dinamiklerini ve davranış veya fonksiyon kazanımı veya kaybıyla sonuçlanan sinir devre oluşumunu etkileyen genetik, moleküler ve hüresel mekanizmaların alt kümelerinin modüle edilmesiyle elde edilir. Ancak plastisitenin son noktası her zaman faydalı değildir ve nöropatojenik sürecin doğasına ve kapsamına, nörogelişimin gerçekleştiği aşamaya ve homeostatik düzenleyici mekanizmaların bütünlüğüne bağlı olarak önemli uyumsuz sonuçlara yol açabilir (Johnston ve ark., 2009; Dennis ve ark.2013).



Şekil 1. Genç beyindeki nöroplastisitenin zaman duyarlılığı ve çok düzeyli entegrasyonu ile nöromodülasyonun potansiyel etkileri arasındaki ilişki.



Şekil 2. Gelişmekte olan beyindeki nöroplastisite kalıpları. RS: Rett Sendromu; FXS: Fragile X Sendromu, TSC: Tuberoskleroz Sendromu; NF-1: Nörofibromatozis Sendromu; AS: Angelman Sendromu; PMS: Phelan-McDermid Sendromu. HIE: Hipoksik İskemik Ensefalopati; EES: Epileptik Ensefalopati Sendromları.

1.1. Nöroplastisitenin tarihsel kökleri

“Plastik” terimi, Latince “plastikus” kelimesinden gelir ve bu kelime, aslında “kalıplanmış, biçimlendirilmiş” anlamına gelen Yunanca “plastikós” veya “plastos” teriminden gelir. Yaklaşık 120 yıl önce William James, “Psikolojinin İlkeleri” adlı eserinde nöroplastisite teorisini orataya atan ve insan beyninin sürekli işlevsel değişiklikler gösterdiği konusunda bir kabiliyeti olduğunu öne süren ilk kişiydi (James, 1890). Modern sinir biliminin temelleri ancak 1800’lerin sonu ve 1900’lerin başında atıldı. O dönemlerin sonunda nöronu, sinir sisteminin anatomik, fizyolojik, genetik ve metabolik birimi olarak ilk kez tanımlayan İspanyol Nöroanatomist Santiago Ramon Cajal da dahil olmak üzere birçok bilim adamı, sinaptik plastisite hakkındaki modern anlayışımıza önemli katkılarda bulunmuşlardır. Cajal’ın beyin plastisitesi hakkındaki fikirleri, plastisite kavramının gelişimi için hayati önem taşıyordu. 1890 ile 1894 yılları arasındaki çeşitli yayınlarda ve konferanslarda Cajal, beyin jimnastiği hipotezinin ana hatlarını çizdi ve bağlantı sayısını artırarak beynin kapasitesinin artırılabilirliğini öne sürdü.

Polonyalı sinir bilimci Jerzy Konorski, 1948 yılında ‘nöroplastisite’ terimini ilk kez tanımladı. Konorski, aktif bir sinir devresinin yakınlığı-

la harekete geçen nöronların değişip kendilerini bu devreye dahil ettiğine dair bir teori ortaya atmıştır. Yirminci yüzyılda, bilginin beyinde nasıl depolandığı sorusu, sinaptik iletimin özelliklerine odaklanan çok sayıda çalışmayı teşvik etti. Kanadalı Psikolog Donald Olding Hebb, 1949'da "Davranışın Organizasyonu" kitabının yayınlanmasıyla, öğrenme ve hafızanın olası sinirsel mekanizmalarına ilişkin bir teori ortaya koydu (Hebb, 1949). Bu teoriye göre, bir nörondaki biyokimyasal süreçlerde meydana gelen değişikliklerin, eşzamanlı olarak etkinleşen komşu sinapsları uyurabileceğini ima ediyordu; bu, sinaptik plastisitenin temel ilkesidir. Paul Bach Rita, nöroplastisiteyi gerçek vakalarda gösteren ilk kişi olup, beynin sağlıklı bölgelerinin, hasarlı olan kısımların işlevlerini üstlenebileceğini iddia etmiştir (Demarin ve ark., 2014).

1960'lı yıllara kadar araştırmacılar beyindeki değişikliklerin ancak bebeklik ve çocukluk döneminde gerçekleşebileceğine inanıyorlardı. Erken yetişkinlik döneminde beynin fiziksel yapısının çoğunlukla kalıcı olduğu düşünülüyordu. Psikiyatrist ve psikanalist Norman Doidge, ilk teorilere tarihsel bir bakış sunan 2007 tarihli "Kendini Değiştiren Beyin: Beyin Biliminin Sınırlarından Kişisel Zafer Hikayeleri" adlı kitabında, beynin değişmediğine dair inancın öncelikle beynin olağanüstü bir makineye benzediğine, şaşırtıcı şeyler yapabildiğine, ancak büyüyüp değişmediğine dair eski inanışlar, beynin mikroskobik aktivitelerinin gerçekten gözlemlenememesi ve ciddi beyin hasarına uğrayan kişilerin çoğu zaman iyileşemedikleri gibi üç ana kaynaktan kaynaklandığını ifade etmektedir.

1.2. Nöroplastisite nasıl çalışır?

Bir çocuğun yaşamının ilk birkaç yılı beyin gelişiminin hızlı olduğu bir dönemdir. Doğumda, serebral korteksteki her bir nöronun tahminen 2.500 sinaps veya sinir uyarılarının iletildiği nöronlar arasında küçük boşluklar vardır. Üç yaşına gelindiğinde bu sayı, nöron başına 15.000 sinaps gibi devasa bir sayıya ulaşmaktadır. Ancak ortalama bir yetişkinde bu sayıdaki sinaps sayısı yalnızca yarısı kadardır. Yeni deneyimler kazandıkça bazı bağlantılar güçlenirken bazıları yok olmaktadır. Bu işleme sinaptik budama adı verilmektedir. Sıklıkla kullanılan nöronlar daha güçlü bağlantılar geliştirmekteyken, nadiren veya hiç kullanılmayanlar ölmektedir. Beyin, yeni bağlantılar geliştirerek ve zayıf olanları budayarak değişen çevreye uyum sağlayabilir. Beyin nöroplastisitesinin birçok faydası vardır. Beynin uyum sağlamasına ve değişmesine izin vermek, yeni şeyler öğrenme yeteneği, mevcut bilişsel yetenekleri geliştirme yeteneği, felç ve travmatik beyin yaralanmalarından iyileşme fonksiyonun kaybolduğu veya azaldığı alanların güçlendirilmesi, beyin sağlığını artırabilecek iyileştirmeleri gibi durumların geliştirilmesine yardımcı olur:

Plastisite yaşam boyunca ortaya çıkarken, belirli türdeki değişiklikler belirli yaşlarda daha baskındır. Beyin, yaşamın ilk yıllarında, örneğin olgunlaşmamış beyin büyüyüp kendini organize ettikçe büyük ölçüde değişme eğilimindedir. Genel olarak genç beyinler, yaşlı beyinlere göre deneyimlere karşı daha duyarlı olma eğilimindedir. Ancak bu, yetişkin beyinlerinin uyum sağlayamayacağı anlamına gelmez. Çevre ve genetik arasındaki etkileşim de beyin esnekliğinin şekillenmesinde rol oynamaktadır (Johnson ve Xue, 2018).

Plastisite yaşam boyunca devam etmektedir ve glial ve vasküler hücreler de dahil olmak üzere nöronlar dışındaki beyin hücrelerini de kapsamaktadır. Öğrenme, deneyim ve hafıza oluşumu sonucu oluşabileceği gibi beyinde hasar oluşması sonucu da ortaya çıkabilir. Felç gibi beyin hasarı durumlarında, beyinin belirli işlevlerle ilişkili alanları yaralanabilir. Sonunda beyinin sağlıklı kısımları bu işlevleri devralabilir ve yetenekler geri kazanılabilir (Dabrowski ve ark., 2019).

1.3. Nöroplastisitenin nörobiyolojik temeli

Moleküler düzeyde nöroplastisiteye bakıldığında, tüm sinaptik plastisite türleri, tek bir sinaps seviyesinde veya daha büyük bir nöron ağı arasında nörotransmitter ekzositoz modülasyonunu paylaşır. Sinaptik esneklik esas olarak nörotransmitterleri bağlayan reseptörlere bağlıdır. Zihinsel olaylar, DNA ve RNA'ya atıfta bulunan düzenleyici faktörler de dahil olmak üzere geniş bir sinirsel moleküler kademeyi etkinleştirir. Sinaps içindeki uzun vadeli değişiklikler üzerine yapılan araştırmalar, farklı mekanizmalara dayalı farklı hafıza türlerini dikkate almaktadır. Glutamat en önemli uyarıcı nörotransmitter olduğundan korteks içinde glutamat reseptörleri, anahtar rolü oynar. Eğer komşu nöronlardan çok sayıda uyarı gelirse çok kısa sürede metabotropik glutamat reseptörlerinin (NMDA) aktivasyonu meydana gelir. Bu durum protein sentezine katılan ve postsinaptik nöronu kalıcı olarak değiştiren kalsiyum akışını sağlamaktadır.

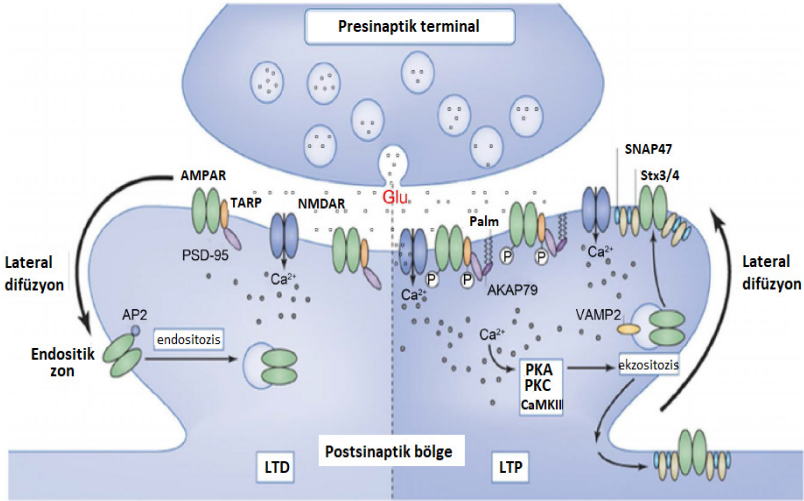
1.4. Nöroplastisite türleri

1.4.1. Sinaptik nöroplastisite

Sinaptik nöroplastisite, nöronların bağlantılarının gücünü değiştirme yeteneğini ifade eder ve beyin ağlarının gelişimi ve hasardan sonra yeniden düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir nörofizyolojik süreçtir (Abraham, 2008; Jones ve ark., 2013; Malhotra, 2013). Nöronlar, anti-homeostatik ve homeostatik mekanizmalar dahil olmak üzere farklı sinaptik plastisite biçimleri yoluyla sinaptik bağlantıların etkinliğini değiştirebilir (Bassi ve ark., 2019). Sinaptogenez,

bir sinapsın veya sinaps grubunun bir sinir devresinde oluşması ve yerleştirilmesi anlamına gelir. Nörogenez ve nöronal göçü de içeren gelişimsel plastisite olarak da adlandırılır. Nöronal göç, nöronların fetal ventriküler veya subventriküler bölgedeki ‘doğum yerlerinden’ kortekste son konumlarına doğru seyahat ettikleri bir süreçtir. Nörogenez yeni nöronların oluşmasıdır. Her ne kadar son on yılda yetişkin beyinde de nörojenez bulunmuş olsa da bu, esas olarak beyin gelişimi sırasında gerçekleşen bir süreçtir. Öte yandan, beyin hasarı veya programlanmış hücre ölümü nedeniyle yaşam boyunca nöron ölümü meydana gelmektedir. Yapısal nöroplastisitenin diğer formları, manyetik rezonans ile görselleştirilebilen beyaz veya gri madde yoğunluğundaki değişiklikleri içermektedir (Demarin ve ark., 2014).

Uzun süreli kuvvetlendirme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD), bellekle ilişkili sinaptik plastisite örnekleri olarak kabul edilir. LTP ve uzun vadeli sinaptik depresyon (LTD) gibi deneyime bağlı sinaptik plastisite biçimleri, yaygın olarak öğrenme ve hafızanın hücresel mekanizmaları olarak kabul edilir. LTP, sinaptik güçteki bir artışı yansıtır ve glutamat reseptörlerinin veya diğer reseptör alt tiplerinin aktivasyonunu gerektirir. LTP'nin aksine LTD, sinaptik güçte kalıcı bir azalmayı yansıtır (Şekil 3) (Kania ve ark., 2017).



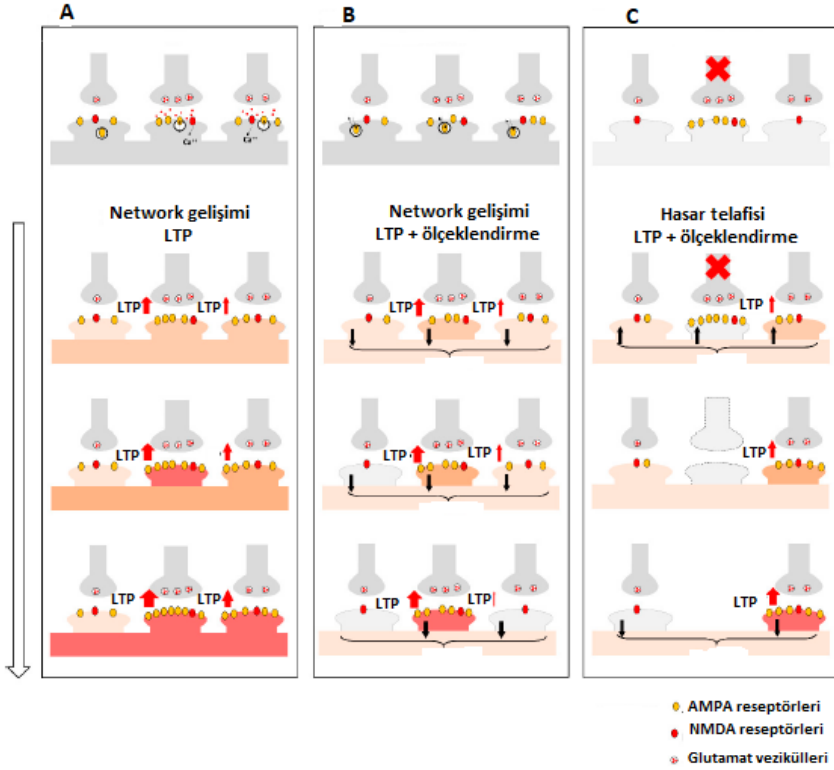
Şekil 3. Beyindeki Glu/ATP tarafından modüle edilen sinaptik nöroplastisitenin induksiyon anahtar rollerinde yer alan pre- ve postsinaptik elemanların ve varsayılan glutamaterjik (Glu)/purinerjik sinyal yolunun varsayımsal diyagramı. Nöronun presinaptik terminalleri, ekzositoz yoluyla hem presinaptik terminallerden hem de glia hücrelerinden Glu'nun salındığını veya Glu'nun

ve diğer transmitterlerin eşzamanlı salınımını göstermektedir. Presinaptik terminallerden, astrosit ve mikroglıadan salınan glutamat, AMPA'lar ve NMDAR'lar üzerinde postsinaptik olarak etki eder, Ca^{2+} 'yi sinaptik yarığa salar, AMPAR'ların fosforilasyonuna yol açar ve postsinaptik nöronda LTP'nin indüksiyonuna yol açar (detaylar metinde). Kısaltma: AKAP79—Bir sinyal kompleksi AKAP79/150 olarak bir kinaz bağlama proteini AKAP79, Ser845 fosforilasyonunu kolaylaştırabilir); AMPAR—a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptörü; TARP-transmembran AMPA düzenleyici protein; NMDAR-N-metil-D-Aspartat Reseptörü; PSD-95-; Ca^{2+} —kalsiyum iyonu, P-; SNAP-47—QGc SNARE ailesi sinaptozomal ilişkili protein 47'nin yeni üyesi; Stx3/4-sintaksin 3/4 (taşıma vezikülleri için hücrese reseptörler - retrograd için yeni bir düzenleyici) sinyalizasyon); VAMP2 — vezikülle ilişkili membran proteini 2 (synaptobrevin2); PKA—protein kinaz A (NMDAR'ların kalsiyum geçirgenliğini düzenler. PKA, hipokampal-kollateral-CA1 sinapslarında NMDAR'lara bağımlı LTP'nin erken fazını artırarak LTP'nin indüksiyonunu düzenler); PKC—protein kinaz C (nörotransmitter keseciklerin ekzositozunu ve endositozunu modüle etme yeteneğine sahiptir); CaMKII— Ca^{2+} bağımlı CaMKII— Ca^{2+} /kalmolulin bağımlı protein kinaz II, öğrenme ve hafızanın önemli bir aracı olan Ca^{2+} /kalmolulin kompleksi tarafından düzenlenen serin/treonin spesifik bir protein kinazdır; LTP—uzun vadeli güçlenme; LTD—uzun süreli depresyon; PSD—95-ostsinaptik yoğunluk proteini 95 (sinaptik olgunlaşma ve esneklik için gereklidir); AP2—adaptin kompleksi AP2 (integral membran pproteinlerinin klatrin kaplı çukurlara toplanması için kritik öneme sahiptir).

Uzun süreli kuvvetlendirme (LTP), sinaptik plastisitenin en çok çalışılan biçimlerinden biridir ve öğrenme ve hafıza süreçlerinin yanı sıra beyin hasarından sonra klinik iyileşmeyle ilişkilendirilmektedir. LTP, hipokampal nöronlarda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve hem presinaptik hem de postsinaptik terminalde meydana gelen yapısal yeniden düzenlemenin eşlik ettiği, sinaptik uyarılabilirliğin kalıcı olarak artırılmasından oluşmaktadır. LTP indüksiyonu, artan omurga hacmi, stabilite ve kümelenme dahil olmak üzere dendritik dikenlerin yeniden şekillenmesiyle ilişkilidir. LTP, n-metil-d-aspartat reseptörlerinin (NMDARs) aktivasyonuna bağımlıdır ve sinaptik plastisitenin bu formunun bazı temel özellikleri, doğrudan bu reseptörün fonksiyonel özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Çoklu sinapsların eş zamanlı aktivasyonu sinaptik plastisitenin bu formunun indüklenmesini desteklediği için LTP işbirlikçidir. Üstelik LTP'nin birleştirici bir özelliği bulunmaktadır, yani zayıf bir uyarıcı güçlü bir uyarıcıyla ilişkilendirilirse güçlendirilebilir. LTP aynı zamanda girdiye özgüdür, çünkü yalnızca bir nörondaki etkinleştirilmiş sinapslar potansiyelizasyona uğrar. LTP artan nöronal uyarılabilirlik ile ilişkilidir ve bu da LTP'nin pozitif bir geri besleme döngüsünde daha fazla uyarılmasını kolaylaştırarak LTP'yi anti-homeostatik bir fenomen haline getirmektedir. Bununla birlikte NMDAR'ların aktivasyonunun, sinaptik uyarılabilirlikte kalıcı bir

azalmayla ilişkili olan uzun vadeli depresyon (LTD) ile temsil edilen farklı bir anti-homeostatik plastisite biçimini de indükleyebileceğini belirtmek önemlidir. Ayrıca, LTD indüksiyonu, dendritik dikenlerin ortadan kaldırılmasına yol açan belirgin omurga büzülmesi de dahil olmak üzere, dendritik omurga morfolojisindeki değişikliklerle ilişkilidir. Özellikle, LTD'nin neden olduğu omurga retraksiyonu, sonraki LTP ile tersine çevrilebilir. Zıt etkilerle de olsa LTP ve LTD, gelişim sırasında sinirsel bağlantıları iyileştirmek ve bilişsel süreçleri düzenlemek için karşılıklı olarak etkileşime girer.

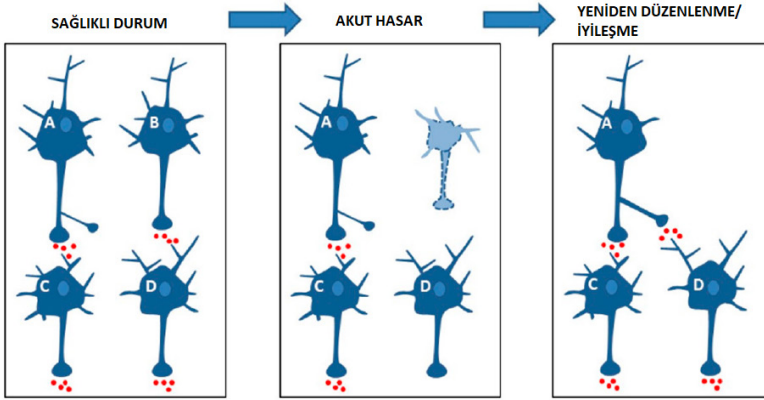
Anti-homeostatik plastisite tek başına nöronal uyarılabilirliğin kontrolsüz artışlarına veya azalmalarına yol açabilir (Şekil 4A). Bir nörona yönelik uyarıcı dürtünün toplam miktarı sıkı bir şekilde düzenlenmelidir; eğer sinapslar bağımsız olarak değiştirilirse bunu elde etmek zordur; bu nedenle nöronal aktiviteyi stabilize etmek için başka mekanizmalara ihtiyaç vardır. Kalıcı artış veya nöronal uyarılabilirlik azalması telafi edici sinaptik ölçeklendirme ile ilişkilidir (Şekil 4B). Uyarıcı sinapsların sinaptik ölçeklendirmesi, NMDAR'lar tarafından düzenlenmez ve esas olarak a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörlerinin (AMPAR'lar) aktivitesine dayanır. AMPAR'ların ekspresyonundaki ve kümelenmesindeki değişiklikler, sinaptik uyarıcı girdilerin gücündeki zıt değişikliklere yanıt olarak nöronal uyarılabilirlikte bir artışa (ölçek yükseltme) veya azalmaya (ölçek küçültme) neden olur. Yüzey AMPAR'larının ticareti Arc/Arg geninin ekspresyonu ile düzenlenir. LTP'den farklı olarak sinaptik ölçeklendirme, homeostatik bir negatif geri besleme mekanizmasıdır ve girdi spesifikliğinden yoksun olduğu ve belirli bir nöronun tüm sinapslarını kapsadığı için bir tür hetero-sinaptik plastisiteyi temsil eder.



Şekil 4. Sinaptik plastisitenin farklı formları, nöronal aktiviteyi düzenlemek için iş birliği halindedir. (A) LTP yalnızca aktif sinapsları içerdiğinden girdiyi özgüdür. NMDA aracılı plastisitenin bu formu, sinaptik sonrası terminale kalsiyum girişi anlamına gelir; bu da AMPA reseptörlerinin güçlendirilmiş ekspresyonunu ve sinaptik uyarılabilirliğin artışı indukleterek daha fazla LTP ekspresyonunu destekler. LTP, plastisitenin antihomeostatik bir şeklidir ve sinaptik aktivitenin kontrolsüz bir şekilde artmasını teşvik edebilir; bu da beyin ağlarının gelişimi sırasında nöronların aşırı uyarılmasına ve ağ istikrarsızlığına yol açabilir. (B) Sinaptik ölçeklendirme, NMDA reseptörlerinin aktivasyonundan bağımsız bir homeostatik plastisite şeklidir; tüm sinapsları içerir ve AMPA reseptörlerinin artmasına veya azalmasına neden olur. Anti-homeostatik ve homeostatik plastisite arasındaki denge, potansiyelleştirilmiş ve sessiz sinapsların bir arada bulunmasıyla, spesifik ve ayrılmış bilgiyi işleyerek, genel uyarılabilirliğin aşırı artışı önleyerek, verimli bilgi işlemeye ilişkin optimal ağ organizasyonunu destekleyebilir. (C) Beyin hasarı, nöronları sinaptik girdilerinden mahrum bırakan akut bağlantı kesilmesine neden olur. Sinaptik ölçeklendirme ve LTP, nöronal uyarılabilirliği yeniden sağlamak için iş birliği yaparak başlangıçtaki aşırı uyarılabilirliği teşvik edebilir.

Homeostatik ve anti-homeostatik plastisite, uygun nöronal aktiviteyi sürdürmek için iş birliği yapabilir, aşırı hipoeksitabiliteyi önleyebilir ve beyin hasarından sonra nöronal aktivitenin yeniden kurulmasına katkıda bulunabilir (Şekil 3C). LTP indüksiyonu, genel nöronal uyarılabilirlikten etkilenebilir, böylece sinaptik yükselme veya inhibitör dengedeki değişiklikler, LTP ekspresyonu lehine sinaptik aktiviteyi artırabilir. Buna göre, beyin hasarından sonra, çevredeki nöronlarda azalan GABAerjik iletiminin fonksiyonel bir şekilde yeniden organizasyonunu destekleyebilir. Ayrıca, uyarıcı sinapsların boyutunun küçültülmesi, kronik aşırı uyarılmayı önlemek ve LTP ile uyumlu olarak sinaptik aktivitenin seçici artışını teşvik etmek açısından önemlidir.

Hem beyin ağı mimarisi hem de sinaptik plastisite, beyin hasarının klinik olarak telafi edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sinaptik plastisite beyin ağının hasar sonrasında yeniden düzenlenmesini desteklemektedir (Şekil 5). Beyin ağı organizasyonunun spesifik özellikleri rastgele meydana gelen hasara karşı yüksek direnç sağlamaktadır. Özellikle anti-homeostatik ve homeostatik plastisitenin her ikisi de beyin hasarından sonra etkili bir ağ yeniden yapılanmasının desteklenmesinde rol oynayabilir. Deneysel çalışmalar sinaptik plastisitenin ve özellikle de LTP'nin etkinliğinin klinik iyileşmeyi kritik derecede etkilediğine işaret etmektedir. Özellikle sinaptik etkinliği artıran LTP, beyin hasarından sonra ağın yeniden şekillenmesinde son derece önemli bir faktördür (Desai ve ark., 2002; Turrigiano, 2012).



Şekil 5. Sinaptik plastisite, sinir hasarından sonra iyileşmeyi destekler. Sağlıklı durum: nöronal uyarıcı bağlantıları temsil eden şematik bir model. Nöron C ve D, sırasıyla nöron A ve B'den sinaptik uyarıcı girdiler alır. Akut hasar: B nöronundaki hasar, nöron D'yi uyarıcı sinaptik girdiden mahrum bırakır, bu da bağlantının kesilmesine ve semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Yeniden düzenlenme/iyileşme: klinik iyileşme, LTP aracılığıyla gizli sinaptik bağlantıları ortaya çıkaran ve nöron D'nin sinaptik aktivitesini geri yükleyen, hayatta kalan nöronun artan uyarılabilirliği ile ilişkilidir (Centonze ve ark., 2007).

1.4.2. Gelişimsel nöroplastisite

Gelişimsel nöroplastisite, içsel homeostatik mekanizmalar tarafından yakından düzenlenen ve dışsal çevresel deneyimlerden etkilenen karmaşık, genetik olarak kodlanmış, zamana bağlı ve sıralı bir olgunlaşma sürecidir. Gelişimsel plastisite, bir organizmanın yaşam süresi boyunca benimsediği gelişimsel yörüngedeki, dış çevresel faktörlerden veya diğer iç fizyolojik faktörlerden etkilenen ve gen-çevre etkileşimleri yoluyla meydana gelen kalıcı davranışsal, anatomik veya fizyolojik değişiklikleri tanımlar. Gelişimsel nöroplastisite, nörojenez, nöronal hücre migrasyonu, sinaps oluşumu ve yapısal ve fonksiyonel nöronal ağların uzmanlaşmasındaki temel değişiklikleri içeren, motor ve motor dışı gelişimsel kilometre taşlarının davranışsal olarak edinilmesine ve öğrenme ve hafıza yoluyla sürekli değişen bir ortama uyum sağlamaya yol açan kapsayıcı bir terimdir. Gelişimsel plastisite, yaşam boyunca meydana gelebilecek geçici, geri döndürülebilir davranış değişikliklerini tanımlayan davranışsal esneklikle karşılaştırılabilir. Gen-çevre etkileşimleri, gen ifadesinde çevresel olarak tetiklenen değişiklikleri içerir. Bu mekanik olarak mümkündür çünkü çevresel faktörler (hem dış hem de iç ortam dahil), protein üretimini aktive etme veya baskılama işlevi gören epigenetik süreçlerde biyokimyasal değişikliklere yol açabilir. Bu gelişimsel geçişlerin eşikleri, çevresel ipuçlarına verilen tepkileri etkiler ve doğası gereği genetikdir. Dolayısıyla doğal seçim, çevresel etkiler için genetik olarak kontrol edilen eşikleri uyarlanabilir bir şekilde modüle edecek şekilde hareket edebilir.

Gelişmekte olan beyinde nöral plastisite ve homeostaz arasındaki karmaşık dengeye çeşitli mekanizmalar katkıda bulunmaktadır ve sinapsların ve ağ stabilitesinin makul derecede işlevsel “ne çok katı, ne de çok esnek” derecesinde olmasına olanak tanır (Johnston, 2004). Biyolojik açıdan bakıldığında nörojenez, sinaptogenez ve sinaptik budama, CNS plastisitesinin yapı taşlarını temsil eder. Bu biyolojik süreçler, beynin değişime en yatkın olduğu, kritik veya hassas dönemler olarak adlandırılan, genetik olarak programlanmış, zamanla sınırlı dönemlere tabidir.

İnsan beyni yaklaşık 100 milyar nörondan oluşmaktadır. İlk araştırmacılara göre, nörojenez veya yeni nöronların oluşmasının, doğumdan kısa bir süre sonra durduğu rapor edilmektedir (Herculano, 2012). Günümüzde beynin nöroplastisitesinin, yolları yeniden düzenlemesine, yeni bağlantılar oluşturmaya ve hatta bazı durumlarda yeni nöronlar yaratmasına olanak tanıdığı anlaşılmıştır.

Beynimiz yaşam boyunca sürekli değişmektedir. Fetal gelişim sırasında, nörojenez ve nöronların göçü gibi yapısal değişiklikler baskınken, yetişkin beyinde baskın nöroplastisite türü işlevseldir ve beynin sürekli olarak çevreye ve yaralanmaya uyum sağlamasına olanak tanır. Gelecekte

nötrörehabilitasyon için en büyük zorluk, majör ve minör sinir yollarını bulup tanımlamak ve ardından telafi edici sinir devrelerinin nöroplastisitesini desteklemeyi hedeflemektir.

KAYNAKLAR

- Abraham, W.C. 2008. Metaplasticity: Tuning Synapses and Networks for Plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 387-399. <https://doi.org/10.1038/nrn2356>.
- Centonze, D.; Rossi, S.; Tortiglione, A.; Picconi, B.; Prosperetti, C.; De Chiara, V.; Bernardi, G.; Calabresi, P. 2007. Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Neurobiol. Dis.* 27, 44–53.
- Dabrowski J, Czajka A, Zielinska-Turek J, et al. 2019. Brain functional reserve in the context of neuroplasticity after stroke. *Neural Plasticity*. 9708905. doi:10.1155/2019/9708905.
- Dennis M, Spiegler BJ, Juranek JJ, Bigler ED, Snead OC, Fletcher JM. A2013. Age, plasticity, and homeostasis in childhood brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 37(10):2760e73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.010>.
- Demarin V, Morovic S, Bene R. 2014. Neuroplasticity. *Periodicum biologorum*, 116 (2), 209-211.
- Desai, N.S.; Cudmore, R.H.; Nelson, S.B.; Turrigiano, G.G. 2002. Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 783–789.
- Hebb, D. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York, NY: Wiley.
- Herculano-Houzel S. 2012. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *PNAS*. 109(Suppl 1);10661-8. doi:10.1073/pnas.1201895109.
- Kania, B., Wrońska, D. and Zięba, D. (2017) Introduction to Neural Plasticity Mechanism. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 7, 41-49. doi: 10.4236/jbbs.2017.72005.
- James W. 1890. *The principles of psychology* (Vol. 1). Holt, New York.
- Johnson AK, Xue B. 2018. Central nervous system neuroplasticity and the sensitization of hypertension. *Nature Rev Nephrol.* 14:750-66. doi:10.1038/s41581-018-0068-5.
- Jones, O.D., Hulme, S.R. and Abraham, W.C. 2013. Purinergic Receptor- and Gap Junction-Mediated Intercellular Signalling as a Mechanism of Heterosynaptic metaplasticity. *Neurobiology of Learning and Memory*, 105, 31-39.
- Johnston MV, Ishida A, Ishida WN, Matsushita HB, Nishimura A, Tsuji M. 2009. Plasticity and injury in the developing brain. *Brain Dev.* 31(1):1e10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.03.014>.
- Johnston MV. 2004. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev.* 26(2):73e80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00102-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00102-5).

- Malhotra, M. 2013. Physical Exercise and Neuroplasticity. Examining the Role of Exercise on Long-Term Brain Function. *Physical Therap@rehab Medicine*.
- Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. 2019. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 13:66. [PMCfree article: PMC6400842] [PubMed: 30873009].
- Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Gilio L, Centonze D, Buttari F. 2019. Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. *Int J Mol Sci*. 8;20(24):6193. doi: 10.3390/ijms20246193. PMID: 31817968; PMCID: PMC6940892.
- Turrigiano, G. 2012. Homeostatic synaptic plasticity: Local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold. Spring Harb. Perspect. Biol*. 4, a005736.



SAĞLIK ORGANİZASYONLARINDA AKREDİTASYON SİSTEMLERİ VE HEMŞİRELİK

Aysun TÜRE¹

Melek ÖZTÜRK GÜL²

1 Doç. Dr. Aysun TÜRE Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Yönetimi Anabilim Dalı, ature@ogu.edu.tr 0000- 0003-2513-0904

2 Yüksek Lisans Öğrencisi Melek ÖZTÜRK GÜL Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, melek.oz-turk50@gmail.com 0000-0003-3620-2555

1. Giriş

Dünyada yaşanan endüstriyel gelişmeler, küreselleşme ve artan rekabetle tüm organizasyonlarda kalite kavramı ortaya çıkmıştır (Cengiz vd., 2019). Kalite bir ürün veya hizmetin müşteri beklenti ve gereksinimlerini karşılama yeteneğine dayanan özelliklerin toplamıdır (ISO, 9001). Günümüzde sağlık alanında meydana gelen bilimsel, teknolojik gelişmeler ve insanlığa verilen önemin artmasıyla sağlık hizmetlerinde kalite kavramı etkili olmaya başlamıştır. Sağlık otoriteleri ülkelerin sağlık politikalarını, kalite iyileştirme faaliyetlerini geliştirmeye zorlamaktadır (Poortaghi vd., 2020; Bıyık & Türe, 2020; Jaggi vd., 2021). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bütün üye ülkelerden, ulusal politikalar ve stratejiler oluşturmasını istemiş ve kalitenin geliştirilmesini desteklemeye vurgu yapmıştır (WHO, 2000). Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kurumları kalite düzeylerine göre sınıflandıran, bir referans veya standartlara dayalı, öğrenmeyi teşvik eden programların benimsenmesini önermektedir (Manzo vd., 2012b)

Toplumun yaşadığı değişimlere uyum sağlamak ve artan sağlık gereksinimlerini karşılamak isteyen ülkeler, sağlık hizmetlerinde kaliteyi yükseltmek ve geliştirmek amacıyla birçok yöntem ve yaklaşım geliştirmiştir (Manzo vd., 2012a). Sağlıkta akreditasyon çalışmaları bunlardan biridir. Sağlık hizmetlerinin akreditasyonu, önceden kabul edilmiş standartlar aracılığıyla bakım kalitesini garanti altına almak için profesyonellerin sürekli eğitimiyle birlikte periyodik, gönüllü, rasyonel ve düzenli bir şekilde kurumsal kaynakların değerlendirilmesi prosedürüdür (Manzo vd., 2012a; Poortaghi vd., 2020). Bu doğrultuda akreditasyon çalışmaları iki boyutta sağlanmaktadır. Birincisi, sağlık çalışanlarının kalite kültürünü edinmeleri için eğitilmesi, ikincisi standartlara uygun hizmetin sağlanması, değerlendirilmesi ve belgelendirilmesi sürecidir (Manzo vd., 2012a; Jaggi vd., 2021).

Kalitenin sağlanması için köklü değişiklikler gerektiğinden, sağlık profesyonelleri sürecin sağlanması ve sürdürülmesinde önemli bir role sahip olmaktadır. Sağlık profesyonellerinin önemli bir üyesi olan hemşireler; doğrudan bakım uygulamalarından sorumlu olmasının yanı sıra karar verme sürecine, stratejilere ve uygulamalara aktif katılımları nedeniyle, akreditasyon programlarının geliştirilmesinde kilit rol oynamaktadır (Atapour & Nayeri, 2021). Bu sebeple hemşirelik mesleği akreditasyon programlarının uygulanmasından ve değerlendirilmesinden birincil derecede etkilenen mesleklerdendir (Manzo vd., 2012a; Manzo vd., 2012b; Güdük & Kılıç, 2017). Akreditasyon programlarının uygulanması hemşirelik bakımının sistematik hale getirilmesini sağlamaktadır (Costa vd., 2016). Akreditasyon programlarının, bakım sunumunun yapı, süreç ve sonuç alanlarını etkilediğini ve klinik sonuçları iyileştirdiğini gösteren çok sayıda kanıtlar bulunmaktadır (Alkhenizan & Shaw, 2011; Alotaibi, 2023). Hemşirelerin

bakım uygulamalarında uluslararası standartların belirlenmesi ve akreditasyon programlarıyla sistematik bir şekilde değerlendirilmesi hizmet kalitesinin ve hasta memnuniyetinin artmasını sağlar (Alkhenizan & Shaw, 2011; Ören vd., 2016).

Kurumların uyguladığı akreditasyon programları bakım sunumunun süreçlerini ve sonuçlarını ölçülebilir hale getirir. Hemşirelerin bakım uygulamalarının sonuçlarından kalite çıktıları etkilenmektedir. Akreditasyon programları sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılmasına yönelik bir araç olarak desteklenmeli ve geliştirilmelidir (Alkhenizan & Shaw, 2011).

2. Akreditasyon Kavramı

Kalite, tüm organizasyonlarda verimliliği artırmak adına bir yönetim modeli olarak belirlenmiştir. Üretilen ürün, hizmet ve süreçlerin kalitesinin belirlenmesi için kalite iyileştirme ve değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Kalite standartlarının belirlenmesi, kalite iyileştirme araçlarındandır. Kalite standartları mevcut performansı değerlendirmek, iyileştirilmesi gereken alanları saptamak ve süreçlerdeki değişimlerin performansa nasıl etki ettiğini belirlemek için kullanılmaktadır. Sistemin izlenebilirliğinin sağlanması gereksiz ve hatalı yapılan işlemlerin düzeltilmesi için yöneticilere ve çalışanlara yardımcı olmaktadır. Bu süreçte belirlenen kalite hedeflerine ulaşıp ulaşılmaması sunulan hizmet kalitesinin düzeyini gösterecektir (Ekici, 2013).

İlk kez 1992 yılında Uluslararası Standartlar Örgütü'nün (ISO) organizasyonlara rehberlik etmek için yayınladığı standartlar kalite değerlendirme araçlarındandır. ISO Standartlarının yayınlamaya başlamasıyla birlikte kalite algısında ciddi bir değişim başlamıştır (Türkoğlu & Gün, 2006). ISO kalite standardizasyonu tüm alanlarda ulusal ve uluslararası düzeyde gönüllü olarak yapılan bir değerlendirmedir. ISO kalite standartları herhangi bir sektördeki kalite yönetim sistemleri için genel bir standarttır ancak akreditasyon standartları sağlık sektörüne özel standartları içermektedir (Shaw vd., 2014).

Akreditasyon; sağlık ve sosyal bakım hizmetlerinde hasta güvenliğini artırmaya yönelik bilimsel olarak kanıtlanmış, ulusal ve uluslararası düzeyde kullanılan bir kalite iyileştirme ve geliştirme aracıdır (Jaafaripooyan vd., 2011). Akreditasyon; öz değerlendirme, dış değerlendirici görüşmeleri, belge inceleme, ekipman kontrolü, yönetsel veya klinik veri göstergelerinin incelenmesi gibi çeşitli yöntemler yoluyla daha önceden kararlaştırılmış standartlara karşı organizasyonel ve klinik performans değerlendirmesini içermektedir (Güdük & Kılıç, 2017). Akreditasyon gönüllü veya hükümet düzeyinde zorunlu olarak hastanenin tüm bölümlerinin kalite ve güvenlik yönetimi sistemlerine odaklanan standartlara göre harici

bir ziyaretçi veya ekip tarafından değerlendirilmesidir (Shaw vd., 2014). Bir sağlık kuruluşunun, önceden belirlenmiş ve yayınlanmış standartlara uygunluğunun, bir dış değerlendirme mekanizması tarafından değerlendirilip onaylandığı resmi bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Çizmeçi Şenel, 2019; Jaggi vd., 2021). Akreditasyon sistemlerinin temel amaçları; (Shaw, 2004).

- Sağlık hizmetlerinin kalitesini geliştirmek,
- Sağlık hizmetlerinin karşılanmasında en uygun başarı hedeflerini belirleyerek iyileştirmek,
- Sağlık hizmetlerinin entegrasyonunu ve yönetimini teşvik etmek ve geliştirmek;
- Sağlık hizmetlerinin verimliliğini ve etkinliğini artırmaya odaklanarak sağlık bakım maliyetlerini azaltmak;
- Sağlık kuruluşlarına, yöneticilerine ve sağlık personeline eğitim ve danışmanlık sağlamak
- Halkın sağlık hizmetlerinin kalitesine olan güveni güçlendirmektir (Shaw, 2004).

Sağlık hizmetlerinde akreditasyon ilk kez Amerika’da 1913 yılında “Amerikan Cerrahlar Koleji”nin (ACS-American College of Surgeons)” geliştirdiği “Minimum Standards for Hospital” adı ile yayınlanan hastane standartları ile başlamıştır. 1950 yılında “The American College of Physicians”, “The American Hospital Association”, “The American Medical Association” ve “Canadian Medical Association” kuruluşlarının ortak çalışmasıyla hastaneler için ilk akreditasyon kuruluşu olan, kâr amacı gütmeyen, bağımsız bir organizasyon olan “Joint Commision for Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO)” kurulmuştur. 1994 yılında ise “The Joint Commission Accreditation For Health Care Organizations” tarafından uluslararası alanda hizmet vermek için “Joint Commission International (JCI)” kurulmuştur (Güdük & Kılıç, 2017). Akreditasyon programları 1960’larda Kanada ve Avustralya’da, 1980’lerde Avrupa’da kullanılmaya başlamıştır. 1990’lı yıllarda tüm Dünyaya yayılmıştır.

Türkiye’de ise “Sağlıkta Dönüşüm Programının” açıklanmasının ardından kalite ve akreditasyon hedeflerine ulaşmak amacıyla 2007 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde “Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı” kurulmuştur. 2012 yılında “Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı” olarak yeniden adlandırılmıştır. 2014 yılında ise tüzel kişiliğine, bilimsel ve idari özerkliğe sahip, özel bütçeli bir kuruluş olan “Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB)” kurulmuş ve bünyesinde “Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitü-

sü” (TÜSKA)” kurulmuştur. TÜSKA, akreditasyon programlarının ortaya konulmasına yönelik olarak; ülkenin ihtiyacına ve hazır bulunuşluk durumuna göre çeşitli akreditasyon programlarını hazırlayarak geliştirmekte, bu programlara başvuruların alınması, değerlendirilmesi ve yürütülmesi faaliyetlerini gerçekleştirmektedir. TÜSKA tarafından hayata geçirilen ilk akreditasyon programı olan “Hastane Akreditasyon Programı’nda” “The International Society for Quality in Health Care (ISQua)” tarafından akredite edilen “Sağlıkta Akreditasyon Standartları (SAS) Hastane” seti kullanılmaktadır (Cengiz vd., 2019).

3. Sağlık Hizmetlerinde Akreditasyon Sistemleri

3.1. Joint Commission International (JCI)

“Joint Commission International (JCI)” Dünya çapındaki hastaneleri akredite eden ve sertifikalandıran ABD merkezli bir kuruluştur. Misyonu, çeşitli performansa dayalı standartlara uyumu güçlendirerek hasta güvenliğini teşvik etmek ve sağlık kuruluşlarının kalitesini artırmaktır. Vizyonu, tüm insanların her zaman, güvenli, kaliteli, en yüksek değerde sağlık bakımını tüm sağlık bakımı seviyelerinde almasını sağlamaktır. JCI akreditasyon gereklilikleri arasında, uluslararası hasta güvenliği hedeflerine ulaşmak için sürekli kalite iyileştirmeyi vurgulamaktadır. JCI, “International Evaluation Association for Quality in Healthcare (IEEA)” tarafından akreditasyon sürecinden geçmiş ve onaylanmıştır. IEEA, Dünya çapında sağlık ve sosyal bakım dış değerlendirme kuruluşlarına ve standartları geliştiren kuruluşlara üçüncü taraf dış değerlendirme hizmetleri sağlamaktadır. JCI akreditasyonunu ortağı olarak belirleyen kuruluşlar, daha fazla hastayı çekmeye ve kuruluşlarını küresel çapta yükseltmeye yardımcı olacak bakım hizmetlerinde mükemmellik taahhüdü almak için seçmektedirler (Donahue ve Vanostenberg, 2000).

Uluslararası akreditasyon standartlarının oluşturulması amacıyla on altı üyeli bir ekip çalışmaktadır. Bu ekip çeşitli uluslardan gelen alanında deneyimli ve uzmanlık sahibi hekimler, hemşireler ve idarecilerden oluşmaktadır. Bu ekibi Asya ve Pasifik ülkeleri, Güney Amerika ve Karayipler, Ortadoğu, Batı Avrupa ve Afrika, Orta ve Doğu Avrupa’dan gelen üyeler oluşturur. Uluslararası Standartlar Komitesi çalışmalarını sürdürmekte ve standartların çağdaş uygulamayı devamlı yansıtması için gerekli güncellemeler ve geliştirmeler hakkında önerilerde bulunmaktadır. JCI, en iyi uygulama standartlarını oluşturmakta ve her dönem versiyonlarını yenilemektedir. Standartlar, sağlık hizmeti sunan tüm kuruluşları için ortak olan önemli nitelikler etrafında tasarlanmıştır (JCI, 2002). JCI, uluslararası düzeyde yaptığı çalışmalarla sağlık alanındaki hizmetlerin kalitesinin iyileş-

tirilmesi ve hasta güvenliğinin sağlanması için altyapı oluşturur (Mehta vd., 2017).

JCI uygulama standartlarını “Hasta Odaklı Standartlar” ve “Organizasyon Odaklı Standartlar” olarak ikiye ayırmıştır. Hasta Odaklı Standartlar; uluslararası hasta güvenliği hedefleri, bakıma erişim ve bakımın sürekliliği, hasta odaklı bakım, hastaların değerlendirmesi, hastaların bakımı, anestezi ve cerrahi bakım ve ilaçların yönetimi ve kullanımınıdır. Organizasyon Odaklı Standartlar; kalite iyileştirme ve hasta güvenliği, enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü, yönetim, liderlik ve yönlendirme, tesis yönetimi ve güvenliği, çalışan nitelikleri ve eğitimi ve bilgi yönetimidir (JCI, 2002). JCI standartlarının geliştirilmesinde ISQua tarafından geliştirilen standartlara ilişkin ilkeler izlemiştir. JCI standartları hastaya odaklanır ve standartlar iyi klinik bakım ile iyi organizasyon yönetiminin arayüzünü tanımlar ve klinik uygulamadaki varyasyonun azaltılması için uygulama kılavuzlarının ve diğer araçların kullanımını benimsemektedir (Donahue & Vanostenberg, 2000).

3.2. European Foundation For Quality Management (EFQM)

Kalite iyileştirme süreçlerini yürütmek için kullanılan bir diğer uluslararası akreditasyon modeli ise Avrupa Kalite Yönetimi Vakfı (EFQM) Mükemmellik Modelidir. EFQM, Avrupalı on dört çok uluslu kuruluş tarafından 1988 yılında Avrupa komisyonunun onayıyla kurulmuştur. Bu model son yıllarda Avrupa’da kamu sektöründe oldukça kabul görmüştür. EFQM Mükemmellik Modeli, kuruluşların kalite yönetimindeki boşlukları fark etmelerine ve iyileştirmelerine yardımcı olan bir öz değerlendirme aracıdır. Kriterlerin yol gösterici ilkelerini kullanarak güçlü ve zayıf yönlerin tespit edilmesiyle öz değerlendirmeyi vurgulamaktadır. Bir sağlık kuruluşunun tüm düzeylerinde “Kalite Ödülü” bir denetim aracı olarak kullanılmaktadır.

EFQM Mükemmellik Modeli, dokuz mükemmellik kriterine dayanan çok boyutlu bir modeldir. Kriterlerden beşi ‘kolaylaştırıcıları’ (liderlik, insanlar, politika ve strateji, ortaklık ve kaynaklar ve süreçler) ve kriterlerin dördü ‘sonuçları’ (insan sonuçları, müşteri sonuçları, toplum sonuçları ve temel performans sonuçları) ifade etmektedir. Kolaylaştırıcılar ile sonuçlar arasında dinamik bir ilişki vardır çünkü kolaylaştırıcıların mükemmelliği sonuçlarla görülebilmektedir (Sanchez vd., 2006; Yousefinezhadi vd., 2015).

4. Akreditasyon Sistemlerinin Organizasyonlara Etkileri

Kaliteli sağlık bakım hizmetinin sağlanması ve sürekli iyileştirilmesi için akreditasyon sistemleri benimsenmelidir. Akreditasyon sistemlerinin

kullanması hastanelerde yönetim, sağlık personeli organizasyonu, hemşirelik hizmetlerinin organizasyonu, fiziksel tesisler, güvenlik, hastane rol tanımları ve planlama gibi önemli alanlarda gelişme sağladığı bildirilmiştir. (Greenfield & Braithwaite, 2008).

Akreditasyon bilinçli karar almayı, iyileştirilmiş hasta odaklılığı, lojistik ve yönetim süreçlerini, hasta/personel güvenliğini ve memnuniyetini iyileştirebilmektedir. Aynı zamanda organizasyonlarda maliyetleri azaltarak dengeyi ve sistematik bütünlüğü sağlayabilmektedir (Poortaghi vd., 2020). Akreditasyon hasta güvenliği, liderlik ve kanıta dayalı bakım sunum yöntemlerinin kullanımını desteklemektedir. (Shaw vd., 2014). Tüm bu değişimler hemşire devir hızının azaltılmasına ve çalışanların iş performansının artırılmasına yardımcı olmaktadır (Poortaghi vd., 2020).

Akreditasyon sistemlerinin çalışanlar üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Akreditasyon, çalışan memnuniyeti, mesleki gelişim ve prestij sağlayarak çalışanlarına fayda sağlayabilir. Hemşireler akreditasyon sürecinin; profesyonellik sağladığını, organizasyon ortamını geliştirdiğini ve ilişkileri güçlendirdiğini belirtmişlerdir (Manzo vd., 2012b; Algunmeeyn, & Mrayyan, 2022). Akreditasyonun standartlarının kullanıldığı organizasyonlarda ekip çalışması ve kurum içi uyumun artırılmasıyla meslek grupları, yöneticiler ve klinisyenler arasında daha fazla iş birliği elde edilmektedir. Bu kurumlarda sağlık profesyonelleri rutinlerinin standartlaştırılması ve daha iyi organizasyon için en nitelikli malzeme, teknik ve insan kaynaklarının sunulması nedeniyle mesleki güvenlik hissetmektedir (Manzo vd., 2012b; Shaw, 2004). Ayrıca hemşireler kalite standartlarına uygun hizmet sunumu sırasında bazı zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Bu zorluklar; zaman eksikliği, hemşire sayısının yetersizliği ve akreditasyon konusunda hemşirelerin eğitiminin ve bilgi düzeyinin sağlanamamasıdır (Silveira vd., 2015).

5. Hemşirelik Uygulamaları ve Akreditasyon Sistemleri

Sağlık profesyonelleri olarak hemşireler, hemşirelik uygulamalarının kalitesinden ve sistematik olarak iyileştirilmesinden sorumludur. Hemşirelik uygulamalarının kalitesinin değerlendirilmesi ilk olarak Florence Nightingale tarafından yapılmıştır. Nightingale ilk kez 1854 yılında Kırım Savaşı sırasında yapılan bakım ve hasta sonuçları arasındaki ilişkileri belirleyerek kanıta dayalı bakım uygulamalarını başlatmıştır. Nightingale edindiği deneyimleri bakım uygulamalarında kullanmaya devam ederek hastalık ve ölüm oranlarında büyük düşüşler yaşandığını belirlemiştir. Bu sayede hemşirelik uygulamalarındaki ilk kalite iyileştirme faaliyetleri olarak bakım kalitesinin artırılmasını sağlamıştır (Taşkiran & Temel, 2017). 1960'larda Donabedian sağlık hizmetlerinde kaliteyi değerlendirilmek için, sağlık bakımını bir sistem olarak ele almış ve yapı, süreç ve sonuç

standartları üzerinden tanımlamıştır. Bu kavramsal model hemşirelik bakımının kalitesini üç boyutta tanımlayarak bakıma klasik çerçeve sunmaktadır. Donabedian'a (1988) göre iyi çıktılarda elde edilmesi için uygun yapının ve etkili süreçlerin devamlılığı kaliteyi belirlemektedir (Donabedian, 1988; Bıyık & Türe, 2020).

Günümüzde Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) hemşirelikte kaliteyi, hastaya mümkün olabilecek en iyi hemşirelik bakımını sağlamada yer alan uygulamaların tümü olarak tanımlamaktadır. Bu nedenle ANA tarafından ortak dil oluşturulması amacıyla sistematik bakım anlayışı geliştirilmiştir (ANA, 2004). Bakım kalitesi, hemşirelik uygulama ilkeleriyle bireysel farklılıklardan korunarak sistematize edilmiştir. Profesyonel mesleki standartların kullanılması; hemşirelik uygulamalarının temel unsurlarının belirlenmesini ve bakımın tutarlı hale getirilmesini sağlamaktadır (Hinchliff vd., 2008). Geliştirilen bakım uygulamaları, hasta sonuçlarını iyileştirmek için hemşirelerin rol ve sorumluluklarını nicelleştirmekte ve bakımın ölçülmesinin gerektiğini belirtmektedir. (Türkoğlu & Gün, 2006).

Bilimsel alanda hastanelerin kurumsal performanslarını iyileştirmek için kalite standartlarından ve programlarından yararlanması önerilmektedir (Türkoğlu & Gün, 2006; Patrician vd., 2010; Doran vd., 2011). Sağlık kurumlarında akreditasyon programlarının işlevsel hale getirilmesinin ilk adımı, hemşirelik bakım standartlarının uygulanmasıdır (Poortaghi vd., 2020). Hemşirelik mesleki standartları; kurumsal standartların ve kalite programlarının altyapısı olarak tanımlanmaktadır (Hinchliff vd., 2008). Hemşireler hasta güvenliği müdahaleleri ve stratejileri yoluyla kalite programlarının uygulanması için kilit konumdadır. Saadati (2018) çalışmasında; akreditasyon standartlarının uygulanmasında hemşirelerin diğer meslek gruplarına göre daha fazla role sahip olduğunu göstermiştir (Saadati vd., 2018). Bu nedenle akreditasyon süreçleri hemşirelik eylemlerinden etkilenir aynı zamanda hemşirelik uygulamalarının işleyişinde önemli etkilere sahiptir (Manzo vd., 2012b). Standartlara uygun uygulamalar hemşirelik bakımının kalitesini artırmaktadır (Fisher, 2017; Saadati vd., 2018). Hemşirelerin kalite standartlarını analiz ederek hemşirelik uygulamalarında geliştirilmesi gereken kritik noktaları veya hataları görebilmesi mümkün olabilmektedir. Akreditasyon uygulamaları esnasında fırsatların ve risklerin belirlenmesiyle hemşirelik bakımı ve uygulamaları gelişim gösterebilmektedir (Silveira vd., 2015). Ayrıca hemşireler akreditasyon sürecinde bilimsel nitelikte eylemler gerçekleştirmektedir. Hemşirelerin hem araştırmanın geliştirilmesine hem de hastalarla yapılan klinik tartışmalara katılımı, bakım kalitesinin artırılması açısından önemlidir (Feldman & Cunha, 2006).

Manzo ve arkadaşlarının (2012) akreditasyon sürecinde hemşireliğin rolünü ve etkisini araştırdığı çalışmasında; hemşirelik ekibi kalite göstergelerin sürekli iyileştirilmesi için temel hemşirelik bakım standartlarını

uygular ve hizmetin kalitesini kontrol eder. Hemşireler akreditasyon sürecinde bakım, yönetim, liderlik, öğretim ve araştırma boyutlarına yönelik eylemleri gerçekleştirir. Hemşirelerin uygulamalarının sonuçları daha kısa süre hastanede kalış, daha düşük maliyetle daha iyi bakım standartlarının sağlanmasıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir (Manzo vd., 2012b).

Yıldız ve Kaya'nın (2014) hemşireler ile yaptığı çalışmada; akreditasyonun hastalara verilen bakım kalitesi ve hasta memnuniyeti üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (Yıldız & Kaya, 2014).

Pourrabia ve arkadaşlarının (2018) çalışmada; hemşirelerin akreditasyon standartlarına uygun uygulamalar gerçekleştirmesinin bakım kalitesi ve kalite sonuçlarının iyileştirilmesiyle anlamlı bir ilişkisi bulunmaktadır (Pourrabia vd., 2018).

Hussein ve arkadaşlarının (2021) çalışmada; hastane akreditasyon programlarının uygulanmasıyla, bakım kalitesinin artırılması, güvenlik kültürünün geliştirilmesi, süreçle ilgili performans ölçümlerinin iyileştirilmesi, verimlilik artışı ve hastanede kalış süresinin azalması üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu görülmüştür (Hussein vd., 2021).

Sonuç ve Öneriler

Sağlık hizmetlerinin temel amacı toplumun ihtiyaç duyduğu çeşitli sağlık hizmetlerini kaliteli düzeyde, yeterli d, zamanında ve mümkün olan en düşük maliyetle sunmaktır. Sağlık kuruluşlarında sağlanan hizmet kalitesinin ölçülüp değerlendirilmesi ve sınırlı olan hastane kaynaklarının etkin kullanılması için kalite standartlarının belirlenmesi ve bu standartlar doğrultusunda sağlık hizmetinin sağlanması gerekmektedir.

Hemşirelik hizmetleri ve uygulamaları sağlık hizmetlerinin çoğunu oluşturmaktadır. Organizasyonlarda kullanılan akreditasyon sistemleri hemşirelik uygulamalarının kalitesini etkilemektedir. Bu sebeple hemşirelerin standartlar doğrultusunda eğitilmesi ve geliştirilmesi akreditasyon sistemlerine uyum sağlanmasında etkili olacaktır. Yönetici hemşirelerin standartlara uygun hemşirelik bakımını belirleme ve sunma konusunda hemşireleri destekleyen stratejiler geliştirmesi kaliteli sağlık hizmetinin sunulması için önemlidir. Yönetici hemşirelere kalite ve akreditasyon uygulamaları konularında geliştirilen standartlar ile ilgili düzenli hizmet içi eğitimlerin verilmesi ve yönetici hemşirelerin üst yönetimler tarafından desteklenmesi süreçlerin aktif çalışması için gereklidir.

Kaynakça

- Algunmeeyn, A., & Mrayyan, M. T. (2022). Understanding the factors influencing the implementation of accreditation in Jordanian Hospitals: the nurses' view. *BMJ open quality*, 11(3), e001912. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-001912>
- Alotaibi S. Y. (2023). Accreditation of primary health care centres in the KSA: Lessons from developed and developing countries. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 18(4), 711–725. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.12.012>
- Atapour, M., & Nayeri, N. D. (2021). Explanation of nursing experiences of hospital accreditation implementation. *Research Square*, 10.
- Bahadori, M., Teymourzadeh, E., Ravangard, R., & Saadati, M. (2018). Accreditation effects on health service quality: nurse viewpoints. *International journal of health care quality assurance*, 31(7), 697–703. <https://doi.org/10.1108/IJHCQA-07-2017-0126>
- Beason C. F. (2005). A new role in accreditation activities offers expanded horizons for registered nurses. *Journal of professional nursing: official journal of the American Association of Colleges of Nursing*, 21(3), 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2005.04.002>
- Bıyık, M., & Türe, A. (2021). Hemşirelikte Kalite Göstergelerinin Kullanımı ve Önemi. *The Journal of Academic Social Science*, (108), 418-433. <http://dx.doi.org/10.29228/ASOS.44499>
- Burhans, L. M., & Alligood, M. R. (2010). Quality nursing care in the words of nurses. *Journal of advanced nursing*, 66(8), 1689–1697. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05344.x>
- Cengiz, C., Beylik, U., & Kayral, İ. (2019). Öz Değerlendirmeden Denetim: Hastanelerin Akreditasyon Yolculuğu. *Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi*, 2(2), 1-6.
- Costa, F. M., Souza, I. D., Monteiro, M. I., Lopes, M. H., & Greco, R. M. (2016). Quality Program: what influences the opinion of nursing team. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 14(4), 547–552. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016GS3615>
- Çizmeçi Şenel, F. (2019). «Sağlık Hizmetleri Akreditasyonu: Faydası, Önemi ve Etkisi Nedir?» Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 4 (2): 221-234.
- Donabedian, A. (1988). “The Quality of Care: How Can It Be Assessed?” *Journal of the American Medical Association*, 260:1743–1748.
- Donahue, K. T., & VanOstenberg, P. (2000). Joint Commission International accreditation: relationship to four models of evaluation. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 12(3), 243–246. <https://doi.org/10.1093/intqhc/12.3.243>

- Doran, D., Mildon, B., & Clarke, S. (2011). Towards a national report card in nursing: a knowledge synthesis. *Nursing leadership (Toronto, Ont.)*, 24(2), 38–57. <https://doi.org/10.12927/cjnl.2011.22464>
- Ekici, D. (2013). Sağlık Hizmetinde Toplam Kalite Yönetimi. Ankara, Sim Matbaacılık Ltd. Şti. s:77-78.
- Feldman, L. B., & Cunha, I. C. (2006). Identificação dos critérios de avaliação de resultados do serviço de enfermagem nos programas de acreditação hospitalar [Identification of result evaluation criteria for nursing service in hospital accreditation programs]. *Revista latino-americana de enfermagem*, 14(4), 540–545. <https://doi.org/10.1590/s0104-11692006000400011>
- Fisher, M. (2017). Professional standards for nursing practice: How do they shape contemporary rehabilitation nursing practice? *Journal of the Australasian Rehabilitation Nurses Association*, 20, 4.
- Greenfield, D., & Braithwaite, J. (2008). Health sector accreditation research: a systematic review. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 20(3), 172–183. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzn005>
- Güdük, Ö., & Kılıç, C. H. (2017). Sağlık Hizmetleri Akreditasyonu ve Türkiye’de Gelişimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2), 102-107.
- Hinchcliff, R., Greenfield, D., Westbrook, J. I., Pawsey, M., Mumford, V., & Braithwaite, J. (2013). Stakeholder perspectives on implementing accreditation programs: a qualitative study of enabling factors. *BMC health services research*, 13, 437. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-437>
- Hussein, M., Pavlova, M., Ghalwash, M., & Groot, W. (2021). The impact of hospital accreditation on the quality of healthcare: a systematic literature review. *BMC health services research*, 21(1), 1057. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07097-6>
- International Organization for Standardization. *ISO 9001: 2000, Quality Management Systems-Requirements*. Geneva: ISO; Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=21823.
- Jaafari-pooyan, E., Agrizzi, D., & Akbari-Haghighi, F. (2011). Healthcare accreditation systems: further perspectives on performance measures. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 23(6), 645–656. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzr063>
- Jaggi, P., Tomlinson, R., McLelland, K., Ma, W., Manson-McLeod, C., & Bullard, M. J. (2018). Nursing duties and accreditation standards and their impacts: The nursing perspective. *Applied nursing research*. 40, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.12.009>

- Lucero, R. J., Lake, E. T., & Aiken, L. H. (2010). Nursing care quality and adverse events in US hospitals. *Journal of clinical nursing*, 19(15-16), 2185–2195. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03250.x>
- A) Manzo, B. F., Brito, M. J., & Corrêa, A.dosR. (2012). Implicações do processo de Acreditação Hospitalar no cotidiano de profissionais de saúde [Implications of hospital accreditation on the everyday lives of healthcare professionals]. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*, 46(2), 388–394. <https://doi.org/10.1590/s0080-62342012000200017>
- (B)Manzo, B. F., Ribeiro, H. C. T. C., Brito, M. J. M., & Alves, M. (2012). Nursing in the hospital accreditation process: practice and implications in the work quotidian. *Revista latino-americana de enfermagem*, 20, 151-158.
- Mehta, A., Goldstein, S. D., & Makary, M. A. (2017). Global trends in center accreditation by the Joint Commission International: growing patient implications for international medical and surgical care. *Journal of travel medicine*, 24(5), 10.1093/jtm/tax048. <https://doi.org/10.1093/jtm/tax048>
- Nabitz, U., Klazinga, N., & Walburg, J. (2000). The EFQM excellence model: European and Dutch experiences with the EFQM approach in health care. European Foundation for Quality Management. *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care*, 12(3), 191–201. <https://doi.org/10.1093/intqhc/12.3.191>
- Ören, B., Zengin, N., & Yıldız, N. (2016). Hastaların hemşirelik bakımı ve ilgili hastane hizmetlerine ilişkin algılarını ölçmeye yönelik ölçeğin Türkçe uyarlaması: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *İstanbul Kuzey Klinikleri*, 3, 187–193. <https://doi.org/10.14744/nci.2016.42650>
- Patrician, P. A., Loan, L., McCarthy, M., Brosch, L. R., & Davey, K. S. (2010). Towards evidence-based management: creating an informative database of nursing-sensitive indicators. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, 42(4), 358–366. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2010.01364.x>
- Poortaghi, S., Salsali, M., Ebadi, A., & Pourgholamamiji, N. (2020). Accreditation of nursing clinical services: Development of an appraisal tool. *Nursing open*, 7(5), 1338–1345. <https://doi.org/10.1002/nop2.505>
- Pourrabia, P., Bahadori, M., Hosseini, S. M., & Ravangard, R. (2018). The Effects of Implementing an Accreditation Process on Health Care Quality Using Structural Equation Modeling. *The health care manager*, 37(4), 317–324. <https://doi.org/10.1097/HCM.0000000000000229>
- Saadati, M., Bahadori, M., Teymourzadeh, E., Ravangard, R., Alimohammadzadeh, K., & Mojtaba Hosseini, S. (2018). Accreditation in one teaching hospital: a phenomenology study among Iranian nurses. *International journal of health care quality assurance*, 31(7), 855–863. <https://doi.org/10.1108/IJHCQA-08-2017-0150>

- Sánchez, E., Letona, J., González, R., García, M., Darpón, J., & Garay, J. I. (2006). A descriptive study of the implementation of the EFQM excellence model and underlying tools in the Basque Health Service. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 18(1), 58–65. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi077>
- Shaw C. (2004). *Toolkit for Accreditation Programmes: Some Issues in the Design of External Assessment and Improvement Systems*. Dublin: IS-Qua, ALPHA Council for the World Bank; Accessed June 6, 2019. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.495.1428.andrep%4arepl.andtype%4pdf>.
- Shaw, C. D., Braithwaite, J., Moldovan, M., Nicklin, W., Grgic, I., Fortune, T., & Whittaker, S. (2013). Profiling health-care accreditation organizations: an international survey. *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care*, 25(3), 222–231. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzt011>
- Shaw, C. D., Groene, O., Botje, D., Sunol, R., Kutryba, B., Klazinga, N., Bruneau, C., Hammer, A., Wang, A., Arah, O. A., Wagner, C., & DUQuE Project Consortium (2014). The effect of certification and accreditation on quality management in clinical services in European hospitals. *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care*, 26(1), 100–107. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzu023>
- Silveira, T. V., Prado Júnior, P. P., Siman, A. G., & Amaro, M.deO. (2015). Opinião dos enfermeiros sobre a utilização dos indicadores de qualidade na assistência de enfermagem [The importance of using quality indicators in nursing care]. *Revista gaucha de enfermagem*, 36(2), 82–88. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2015.02.47702>
- Taşkiran, G., & Temel, A. B. (2017). Tutkulu Bir İstatistikçi: Florence Nightingale. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 10(2), 113-120.
- Türkoğlu, N., & Gün, S. (2006). Uluslararası akreditasyon standartlarına göre yoğun bakım ünitelerinde hemşirelik hizmetleri kalite yönetimi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 10(1), 14-18.
- Twigg, D. E., Gelder, L., & Myers, H. (2015). The impact of understaffed shifts on nurse-sensitive outcomes. *Journal of advanced nursing*, 71(7), 1564–1572. <https://doi.org/10.1111/jan.12616>
- Yıldız, A. ve Kaya, S. (2014), «Akreditasyonun bakım kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin hemşirelerin algıları: Türkiye'deki bir hastanede bir araştırma», *Clinical Governance: An International Journal* , Cilt. 19 Sayı 2, s. 69-82. <https://doi.org/10.1108/CGIJ-07-2013-0021>

- Yousefinezhadi, T., Mohamadi, E., Safari Palangi, H., & Akbari Sari, A. (2015). The Effect of ISO 9001 and the EFQM Model on Improving Hospital Performance: A Systematic Review. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(12), e23010. <https://doi.org/10.5812/ircmj.23010>