SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

-2019 / Haziran

CİLT 2

Kitap Adı	:	**Sağlık Bilimleri Alanında Araştırma ve Değerlendirmeler -2019 / Haziran– Cilt 2**
İmtiyaz Sahibi	:	Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni	:	Doç. Dr. Atilla ATİK
Kapak&İç Tasarım	:	Sevda KIRDAR
Sosyal Medya	:	Arzu ÇUHACIOĞLU
Yayına Hazırlama	:	Gece Akademi Dizgi Birimi
Yayıncı Sertifika No	:	15476
Matbaa Sertifika No	:	34559
ISBN	:	978-605-288-933-6

Editör (ler)

Prof. Dr. Cem EVEREKLİOĞLU
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL
Dr. Cesareddin DİKMETAŞ

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission. Gece Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. Gece Akademi, Gece Kitaplığı'nın yan kuruluşudur.
Birinci Basım/First Edition ©Haziran 2019/Ankara/TURKEY **©copyright**

Gece Publishing
ABD Adres/ USA Address: 387 Park Avenue South, 5th Floor, New York, 10016, USA
Telefon/Phone: +1 347 355 10 70

Gece Akademi
Türkiye Adres/Turkey Address: Kocatepe Mah. Mithatpaşa Cad. 44/C Çankaya, Ankara, TR
Telefon/Phone: +90 312 431 34 84 - +90 555 888 24 26

web: www.gecekitapligi.com —www.gecekitap.com
e-mail: geceakademi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

GEBELİKTE MADDE BAĞIMLILIĞI VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Nazife BAKIR *7*

BÖLÜM 2

PEDİATRİDE ATRAVMATİK BAKIM UYGULAMALARI

Gamze ORAN, Sevda ARSLAN *21*

BÖLÜM 3

TEK SAĞLIK PERSPEKTİFİNDEN PATOJENİK *ESCHERICHIA COLI*

Yasin AKKEMİK *39*

BÖLÜM 4

SÜT SIĞIRLARINDA SICAKLIK STRESİ VE ALINABİLECEK TEDBİRLER

Onur ERZURUM *51*

BÖLÜM 5

FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 21

Gözde Atila USLU *59*

BÖLÜM 6

KALPAİNLER VE AKTİVASYONLARININ DÜZENLENMESİ

Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN *67*

BÖLÜM 7

TÜRKİYE'DE MANEVİ BAKIMIN YÜRÜTÜLDÜĞÜ HİZMET ALANLARI

İlyas KÜÇÜK, Abdullah DADAK *79*

BÖLÜM 8

SERVİKAL KANSER VE KORUNMAYA YÖNELİK TUTUMLAR

İlyas KÜÇÜK, Abdullah DADAK *87*

BÖLÜM 9

PUNICALAGIN: A MIRACLE IN POMEGRANATE

Gülşah CANDAN, Mehmet Şükrü GÜLAY *101*

BÖLÜM 10

İLAÇ DİRENCİ VE VETERİNER HEKİMLİKTE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Hikmet DİNÇ *115*

BÖLÜM 11

HEMŞİRELİKTE BAKIM MODELLERİ

Hatice CEYLAN *123*

BÖLÜM 12

KİŞİYE ÖZEL LİNGUAL ORTODONTİK BRAKET SİSTEMLERİ

Ayşe GÜLŞEN, Merve KURNAZ, Emine KAYGISIZ *147*

BÖLÜM 13

DİNAMİK TESTLER

Onur BOBUŞOĞLU, Şenay BALCI *163*

BÖLÜM 14

DENTAL UYGULAMALARDA KULLANILAN LAZERLER

Fatih AKSOY.....*175*

BÖLÜM 15

BESİNLERİN KURUTULARAK SAKLANMASINA GÜNCEL BİR BAKIŞ

Mehmet Arif İÇER, Sıdıka BULDUK.....*187*

BÖLÜM 16

YENİ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ GLİAL TÜMÖR SINIFLANDIRILMASININ KLİNİK SONUÇLARIMIZLA DEĞERLENDİRİLMESİ VE GLİAL TÜMÖRLERİN İMMÜNOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN MR BULGULARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Burak GEZER.....*203*

GEBELİKTE MADDE BAĞIMLILIĞI VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Nazife BAKIR[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bucak Sağlık Yüksekokulu.

Bağımlılık, çok boyutlu, diğer zihinsel rahatsızlıkların görülmesinde büyük bir risk faktörü olan, kronik ve tekrarlayan bir bozukluktur (1). Başka bir deyişle, bağımlılık kişinin zarar gördüğü halde madde kullanmaya devam etmesi, kullandığı maddeyi uzun süre bırakamaması, sürekli madde arayışı içinde olması ve kullandığı madde dozunu giderek arttırması ile karakterize bir tablodur (2). Madde kullanımının nedenleri, arkadaş grubuna bağlı nedenler ,ebeveyne bağlı nedenler, kişiye bağlı nedenler, biyolojik nedenler, toplumsal, kültürel, sosyal nedenler olarak sınıflandırılabilir (3) .

Alkol ve madde kullanım bozuklukları, kişide fiziksel, ruhsal ve toplumsal sorunlara yol açabilen süreğen bir rahatsızlık durumudur. Vücudun hemen her organını etkileyerek önemli sağlık problemlerine neden olabilir (4).

Gebelikte madde kullanımı ise sadece maternal sağlığı değil aynı zamanda fetal/yenidoğan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Kadın uyuşturucu madde bağımlılarının %90.7'sinin 15-39 yaş arasında olması gebelikte madde bağımlılığı önemli sorun haline getirmektedir (5)

GEBELİKTE SİGARA KULLANIMI

WHO'nun raporuna göre kadınlarda sigara içiciliği prevelansı %18.2'dir (6). Sigara içmek kadın sağlığı açısından akciğer başta olmak üzere gırtlak, ağız, yemek borusu, pankreas, böbrek,mesane,serviks, rahim, mide ve kan kanserleri, akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, felç, arterioskleroz ya da arterlerde daralma ya da sertleşme, dişeti hastalığı, körlüğe yol açabilecek göz hastalıkları, osteoporoz ve kalça kırığı riski artış gibi ciddi sağlık problemlerine neden olur (7).

Gebelikte sigara kullanma, nikotinin uterus damarlarında yaptığı vazokonstrüktif etki ederek fetal kan akımını azaltarak; yatak istirahati gerektirecek, erken doğuma ya da sezeryana neden olabilecek plesanta previa, erken doğuma ya da yenidoğanın ölümüne neden olabilecek ablasyo plasenta, abortus, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, yeni doğanın akciğerlerinin zarar görmesi, ölü doğum ve ani bebek ölümlerine neden olur (7-9).

Sigaranın gebeleri bir diğer etkileme şekli karbonmonoksit inhalasyonu ile gerçekleşendir. Sigara içilen ortamda bulunan yani pasif içicilik de hem anneyi hemde fetüsün sağlığını tehdit etmektedir (9). Pasif olarak sigaraya maruz kalmakta, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve fetal ölüm riskini arttırır (10).

Caspers ve ark. 2013 çalışmasında aktif ve pasif olarak sigaraya maruz kalmanın fetal kol,bacak ve parmak oluşumu üzerine teratojen etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmada folik asit kullanımının bu teratojen etkiyi azaltmada rolü olmadığı belirlenmiştir (11).

Hemşirelik yaklaşımı ;

Sigara kullanımı ovulasyonu ve erkeklerin sperm kalitesini olumsuz olarak etkilediği için gebeliği planlayan bireylere gebelik öncesinde danışmanlık yapılarak sigarayı bırakması önerilmelidir(12).

Eğer kadın gebelik süresince kadın sigarayı bırakamazsa (birçok kadın bırakamaz) günlük içtiği sigara sayısını azaltması önerilerek fetüs üzerinde sigaranın istenmeyen etkilerini azaltılabilir.

Ancak en iyi yol ilk prenatal ziyarette sigaraya devam etmenin fetüs ve kendi sağlığı üzerindeki istenmeyen etkileri hakkında gebeye eğitim verilmesidir. Verilecek eğitim kadının sigarayı bırakması için sağlık kuruluşlarına başvurmasına ya da sigarayı bırakma programlarına katılmasını cesaretlendirme de etkili olabilir.

Ayrıca kadına sigarayı bırakmak için nikotin bantları ya da sakızları kullanmasının fetal sağlığı olumsuz etkileyeceği konusunda bilgi verilmelidir.

Gebeler pasif içicilik yönünden de uyarılarak ne evde ne de iş yerinde pasif içiciliğe maruz kalmamaları önerilir (9-10).

GEBELİKTE ALKOL KULLANIMI

Alkol kullanımı, madde bağımlılığı dışında, yaralanmalar, ruhsal ve davranışsal hastalıklar, gastrointestinal rahatsızlıklar, kanserler, kalp damar hastalıkları, immünolojik bozukluklar, akciğer hastalıkları, kas ve iskelet sistemi rahatsızlıkları, düşük doğum ağırlığı ve artmış düşük riskini içeren üreme ile ilgili bozukluklar ve doğum öncesi hasarlar, gibi 60 değişik hastalık ve rahatsızlığa neden olmaktadır(12). Erkeklerde alkol kullanımı daha fazla miktarda olmakla birlikte kadınların vücut yapısı ve kimyası kadınlarda alkolün daha fazla absorbe edilmesine ve alkolun vücuttan atılma süresinin erkeklere göre daha fazla uzamasına neden olur. Diğer bir deyişle erkeklerle eşit miktarlarda alınan alkol kadınların kanlarında daha yüksek seviyelerde olmakta ve daha çabuk ve daha uzun süre etki göstermektedir. Bu farklılıkta alkolun uzun süreli kullanımında kadınların erkeklere göre sağlıklarının daha fazla bozulmasına yol açar (13).

Gebelikte alkol kullanma oranları %0.2-%14.8 arasında değişmektedir (14). Gebelikte alkol kullanan kadınların kanlarındaki alkol plasenta aracılığıyla fetal dolaşıma geçerek fetüse zarar vermektedir (15). Alkol fetüsün beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Günümüzde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ya da pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması gibi modern tarama yöntemleri kullanılarak gebelik sırasında alkolun fetal beynin kısımları etkileyerek hasar meydana getirdiğini tespit etmek mümkündür. Bir kez beyin hasarı meydana geldiğinde, kadın alkol kullanmayı durursa bile artık bu hasarın geri dönüşümü söz konusu değildir (15).

Ayrıca Gebelik sırasında alkol kullanımı, prenatal-postnatal büyüme geriliği, yüz dismorfolojisi ve santral sinir sistemi anormallikleri ile

karakterize olan Fetal Alkol Sendromu neden olabilir (8). Gebelikte alkol kullanımı fetal alkol sendromu yanı sıra abortus, fetal ölüm, fetal gelişim geriliği, erken doğum, düşük doğum ağırlığına yol açmaktadır.

Doğumdan sonra bebeğin üzerine etkileri şöyle sıralanabilir; öğrenme güçlükleri,düşük akademik başarı, hastalıklara daha kolay yakalanma, davranış sorunları, fiziksel engellilik, psikolojik ve psikiyatrik sorunlar (15).

Gebelik sırasında alkol kullanımı anne de içinde büyük riskler taşımaktadır. Klinik çalışmaların gösterdiğine göre fetal alkol sendromlu çocuk doğuran anneler genellikle çocuklarının büyüdüğünü görmeden ölmektedir (16).

Berg ve ark.(2008) gebeliği boyunca alkol kullanmayan, ilk trimesterde kullanıp sonra bırakan ve gebelik dönemi boyunca alkol kullanan kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada; gebelikleri boyunca alkol kullanan kadınlarda, yenidoğanların doğum ağırlıklarının daha düşük, dismorfi skorlarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada alkol kullanımı ve sigara kullanımı, yenidoğan doğum ağırlığı, yenidoğan dismorfi skoru ve büyükannenin (kadının annesi) alkol kullanım değerleri ile kadınların mortalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (16).

Aliyu ve ark. (2008) gebelikte alkol kullanımı ve ölü doğum riskini araştırdığı çalışmada; Gebelikte alkol tüketilen kadınlar arasında, ölü doğum oranı 1000'de 8.3 olarak belirlenmiştir. Alkol tüketim miktarı arttıkça (haftada 5 ya da daha fazla alkollü içecek tüketen gebelerde, gebelikte alkol tüketmeyenlere göre %70 oranında daha fazla) ölü doğum riskinin arttığı saptanmıştır (17).

Hemşirelik yaklaşımı,

Gebelik öncesi danışmanlığa gelen ya da gebeliği düşündüğünü söyleyen tüm kadınlara, gebelikten önce alkolü bırakması önerilmelidir.

Prenatal takipte hemşire kadının tıbbi geçmişi ve alkol kullanımını da içeren yaşam tarzı hakkında bilgi almalıdır. Ayrıca kadının diyeti, egzersiz yapıp yapmadığı, kullandığı reçeteli ilaçların varlığı ve etkisi, eğlence aktiviteleri, sigara ve başka madde kullanıp kullanmadığı hakkında detaylı bilgi alınmalıdır (15).

Eğer alkol bağımlılığı gebelikte tespit edildiyse en kısa zamansa kadının alkol tedavi programına katılması girişimde bulunulmalıdır. Bu nedenle hemşireler gebeleri ilk prenatal izlemde alkol bağımlılığı yönünden değerlendirmelidir (15).

Metabolizmanın bireye özgü olmasından dolayı alkol kullanımının gebelik boyunca güvenli tüketimi için bir sınırlama yapmak imkansızdır. Bu nedenle kadına alkolü tamamen bırakması önerilmelidir.

Hemşire gebeyi ağır içicilik yönünden alkol tüketim miktarını sorarak araştırmalıdır. Çünkü kadın ağır içiciliği, sosyal içicilik olarak ifade edebilir (9).

Ağır içici olan kadınlara alkolün ani olarak bırakılmasının, deliryum, alkol yoksunluk sendromu vb. yan etkilere neden olabileceği, sağlık profesyonellerinden yardım alınmasının bu olumsuz etkileri yönetmede yardımcı olacağı açıklanmalıdır (15).

Gebelik dönemi boyunca alkol kullanan kadınların yenidoğanları fetal alkol sendromu yönünden taranmalıdır (9).

GEBELİKTE BAĞIMLILIK YAPICI DİĞER MADDELERİN KULLANIMI

Tütün (nikotin) ve alkol dışında, bağımlılık yapıcı maddeler esrar, eroin, kokain gibi reçeteyle verilmeyen yasa dışı maddeler; amfetamin, benzodiazepinler ve opiyadik analjezikler gibi yasal düzenlemeler çerçevesinde reçete ile verilen ilaçlar ya da yasal denetimlere tabi olmayan veya satışlarında kısmi yasal düzenlemeler olan uçucular olarak sıralanabilir (2).

Gebelikte bu maddelerin kullanımı intra uterin gelişim geriliği, düşük doğum ağırlığı, ablasyo plasenta, erkem membran rüptürü, maternal kardiyovasküler/solunum yetmezlik, plasenta previa, preterm eylem, doğum sonu kanama, fetüsün fiziksel sağlığı ve bilişsel yeteneklerinde bozulma, prenatal ve post natal gelişim geriliği, özellikle merkezi sinir sisteminde konjenital anomaliler, fetal distrest neonatal yoksunluk sendromu, ölü doğum, ani yeni doğan ölümü gibi problemlere yol açmaktadır (5,8).

***Neonatal yoksunluk sendromu*;,** uterus içinde bağımlılık yapan maddeye maruz kalmış infantlarda çekilme semptomlarıyla ve fiziksel bağımlılıkla karakterize klinik bir durumdur. En iyi tanı metodu bebeğin ilk mekonyumunda bağımlılık yapan maddenin saptanmasıdır. Neonatal yoksunluk sendromunun ayırıcı tanısında ve tedaviye yanıtta Finnegan ve modifiye Finnegan skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Finnegan skorlama sistemi, bulgu ve semptomların düzenli aralıklarla değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Klinik bulgular doğumu takiben ilk 48-72 saat içerisinde ortaya çıkar. Özellikle anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda bulguların ortaya çıkması birkaç gün gecikebilir. Doğumdan önceki son 24 saat içinde madde alınmışsa yoksunluk sendromu görülme olasılığı artar. Konvülsiyon, tremor ve hiperirritabilite en sık saptanan bulgulardır. Tremorlar ince ve jitterness özelliğinde olabileceği gibi daha kaba ve flapping tremor özelliğinde de olabilir. Ekstermiteler sert, hiperrefleksif ve fleksiyona ve ekstansiyona dirençlidir. Yenidoğandaki nöbetlerden farklı olarak yoksunluk krizi nöbetlerinde huzursuzlukla birlikte istemdışı göz hareketleri, bakışın sabitleşmesi ve kol bacaklarda titreme olmaz. Bazı yenidoğanlarda kol ve bacaklarda genellikle daha abartılı ve kaba hareketler göze çarpar; kolların hareketi titremeden çok, kanat çırpmayı andırır. Bebek çok öfkeli görünür, çoğu zaman oldukça hareketli ve

sıkıntılıdır. Uzun süre uyuyamaz, yüksek ve tiz bir sesle ağlar. Emme içgüdüsü çok fazladır, parmaklarını ve yumruğunu emmesinin önüne geçilemez. Merkezi sinir sistemi bulgularını en sık gastrointestinal sistem bulguları izler. Bunlardan en önemlisi beslenme yetersizliğidir. Bebekte engellenemeyen bir emme hareketi vardır. Ancak bebeğin her öğünden sonra kusması, beslenme probleminin habercisidir. Yenidoğanların %30-50'sinde ishal ve buna bağlı olarak su kaybı ve kan elektrolit düzensizlikleri görülür. Sindirim sistemine ait bu bulgular 5-6. günlerde merkezi sinir sistemi bozukluklarının ardından ortaya çıkar. Bu bulgular yanında miyoklonik jerkler, sık esneme, hapşırma, nazal tıkanıklık ve akıntı, projektil kusma ve sulu dışkılama görülebilir. Yenidoğanda oluşan yoksunluk bulguları %30-80 arasında tedavi gerektirirken; tedaviye yoksunluk bulguları tamamen kaybolana kadar devam edilmektedir. Tedavide opiatlar, benzodiazepinler, fenobarbital ile birlikte yenidoğanın sakin ve sessiz bir ortama alınması ve uyaranların minimuma indirilmesi önemlidir (18).

Tablo 2 Neonatal yoksunluk sendromu değerlendirmesinde modifiye Finnegan skorlama sistemi

Merkezi Sinir Sistemi bulguları		
Yüksek sesli ağlama		2
Devamlı yüksek sesli ağlama		3
Beslenme sonrası uyku	<1 saat	3
Beslenme sonrası uyku	<2 saat	2
Beslenme sonrası uyku	<3 saat	1
Uyarı ile hafif tremor		1
Uyarı ile orta ve ciddi tremor		2
Uyarsız hafif tremor		3
Uyarısız orta ve ciddi tremor		4
Artmış kas tonusu		2
Deride soyulma		1
Myoklonik atım		3
Generalize konvülsiyon		5

Metabolik, vazomotor, solunumsal bulgular

Terleme	1
Ateş (37,5-38,3 Cº)	1
Ateş (≥38,4 Cº)	2
Sık esneme (>3-4 defa)	1
Burun tıkanıklığı	1
Hapşırma (>3-4)	1
Nazal akıntı	2
Solunum hızı >60/dak	1
Solunum hızı>60/dak ve retraksiyonlar	2

Gastrointestinal	***bulgular***
Artmış emme	1
Kötü beslenme	2
Regürjitation	2
Projektil kusma	3
Dışkı kaçırma	2
Sulu dışkılama	3

*Skor >8 ise tedavi gerekli (18).

Pinto ve ark (2010) uyuşturucu bağımlısı olan ve gebelikleri süresince madde kullanan kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada ilaç kullanan grubun gebelik sürelerinin ortalama 10 gün daha kısa olduğu ve yenidoğanlara apgar skorları ya da kord ph değerleri yüzünden acil müdahale gerektiği saptanmıştır. Aynı çalışmada bağımlı olan kadınlarda preterm doğum eylemi, preterm doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı (<2500), ablasyo plasenta, gelişim geriliği insidansının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (5).

Imaz ve ark (2009) çalışmasında gebelikleri süresince madde kullanan kadınların %31'nin ailesinde ve %16'sının kendisinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, %42'sinin kafein,%21.6'sının nikotin, %8'inin alkol ve %0.6 esrar kullandığı saptanmıştır. Doğumdan sonra ilk 5 dk içindeki Apgar skoru <7 olan yenidoğan insidansı %0.4, postpartum major depresyon %.12.7, doğum ağırlığı < 2.5 Kg olan yenidoğan insidansı % 7.3, gebelik süresi <37 hafta olan gebe % 7.3 ve kongenital malformasyon insidansı % 1.4 olarak hesaplanmıştır (19).

Massey ve ark. (2012) çalışmasında gebelikte madde kullanımının bırakılması ve prenatal bakıma erken başlanması ile maternal kimlik arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yine ailede madde kullanım öyküsünün varlığı, gebelik süresince depresyon semptomları ve antisosyal davranışların varlığı ile gebelikte maddeyi bırakma arasında arasında negatif yönlü ilişki olduğu saptanmıştır (20).

Dişsiz'in 2012 çalışmasında Madde bağımlısı kadınların cinsel ilişki yaşının, gebelik yaşının, gebelik sayısının, istenmeyen gebelik oranının ve

kürtaj oranının sağlıklı gruba göre daha fazla olduğu, Madde bağımlısı kadınlarda çok eşliliğin, cinsel yaşamdan memnuniyetsizliğin, adet düzensizliğinin ve etkin olmayan yöntem kullanım oranının sağlıklı gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Gebelikte madde bağımlılığı ruhsal hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bu nedenle madde bağımlısı annenin ruhsal durumu da değerlendirilmelidir (2).

Hemşirelik yaklaşımı

Literatürde doğum öncesi bakım, annelerin ve doğacak bebeklerin sağlıklı olmalarını sağlayan

en etkili sağlık hizmeti olarak tanımlanmıştır. Bağımlı gebenin antenatal bakımı, bağımlı olmayan gebelerde olduğu gibi kadının sağlığını korumak ve sağlıklı bir bebek dünyaya getirmek için uygun koşulları sağlamak gibi aynı temel prensipleri içermektedir. Alkol ve madde bağımlısı kadınlar, yasal olmayan bir maddeyi kullanmaktan kaynaklanan suçluluk, düzensiz yaşam tarzları ve kullandığı maddenin üreme sistemindeki olumsuz etkileri (amenore, menstrual düzensizlik gibi) nedeniyle antenatal takibe çok geç başlamaktalar ya da hiç antenatal bakım alamamaktadırlar (27).

Kapsamlı bir bakım hizmeti sunabilmek hemşire; psikiyatrist, hekim, psikolog, sosyolog, sosyal çalışmacı, eczacı, diyetisyen gibi birçok profesyonelin yer aldığı bir ekipte çalışmalıdır (2).

Hemşireleri maddeyi kötüye kullanan kadınların özelliklerini bilinmesi, risk gruplarının erken tespiti ve müdahaleye başlanması yönünden önemlidir.

Bu özellikler;

*Kendi ebeveynleri ile olumlu ilişki deneyimi olmayan kadınlar, Olumlu ebeveyn rol modeli görmemiş olanlar, aile içi şiddetin uygulandığı bir ortamda yaşamış olanlar, aile ortamında fiziksel, duygusal ve cinsel istismar ve ihmale uğramış olanlar, ebeveynleri madde bağımlısı olanlar, evliliklerinde, eşleri tarafından istismar edilenlerdir.

Madde kullanan kadınların;

*Çoğunluğunun bebek gelişimi ve ebeveynlik bilgisi yetersizdir, bir çok psikososyal problemleri, ciddi depresyon ve güçsüzlük periodları vardır, benlik saygıları düşüktür, sosyal destekleri yetersizdir ve doyum verici ilişkileri sürdürmekte güçlük yaşarlar, genellikle stresle başetmek amacıyla madde kullanımı başlamıştır ve ciddi stres faktörleri ile karşılaştıklarında kriz yaşama riskleri yüksektir, geçmiş deneyimlerinden ders alamazlar, yaşam koşulları düzenli değildir

Bu özellikleri taşıyan kadınlar, toplum taramaları ile tespit edilebileceği gibi, hemşirelerin hizmet vermek üzere karşılaştıkları bireylere yönelik kapsamlı sağlık değerlendirmesi ile de belirlenebilir (21).

Sağlık personeli ev ziyaretleri ile madde kullanımı yönünden riskli aileleri tespit edip destekleyici müdahaleler uygulayabilir. Yanı sıra gebelerin erken dönemde tespiti ve madde kullanan gebelerin yoğun prenatal bakım programına alınmaları, gebelikte madde kullanımının fetüs ve anne üzerine olumsuz etkileri azaltılmasında önemlidir. Madde kullanan kadınların gerek yaşam sitilleri gerekse maddi olanaksızlıkları, sağlıklarını çok yönlü risk altında bırakır. Bu tür kişilerin sağlık hizmetlerinden yararlanma oranları da düşüktür. Tüm bu nedenlerden dolayı, gebelerin prenatal izlem kliniklerine başvuruları genellikle ciddi komplikasyonlar sonucu olur. Komplikasyon nedenlerinin altında madde kullanımının da yatabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (21).

Hemşire/ebenin farklı hizmetlerden bütünleştirerek bakım sağlanmasında yardımcı olmalı, gebeye uygun yaklaşımla kadının diğer sağlık hizmetlerinden yararlanmasında teşvik edici rol üstlenmelidir (22).

Madde kullanan gebe kadınlar sosyal hizmetlerin rolü ve sağlık personelinin tutumları hakkında endişeli olabilir. Birden fazla ekibin bakıma katılımından bunalmış olsalar bile bu kadınlar için gebelik sırasında destekleyici ve koordineli bir bakım şarttır. Madde kullanan kadınlarda bakım engelleri aşmak için sosyal bakım uzmanları ile çalışılabilir (22).

Literaturde madde bağımlılığı sosyal mesafeye ve damgalanmaya maruz kaldıkları görülmektedir (23). Bu nedenle sağlık personeli ve klinik hizmette yer almayan personelin maddeyi kötüye kullanan kadınlarla hassas iletişim kurmaları konusunda bilgi sahibi olmaları ve gebelere hizmet verecek sağlık personellerinin madde kullanan kadınların sosyal ve psikolojik ihtiyaçları hakkında eğitim almış olması verilecek bakım için önem arz etmektedir. Ayrıca bu bireylerin kendilerine güvenlerinin az, başkalarına güvenmelerinin güç olduğu dikkate alınarak, mümkünse aynı personelden hizmet almalarının sağlanması yararlı olur. Böylece bireylerin hizmet alma istekleri güçlendirilebilir. İyi bir antenatal bakım için kurumlar arasında koordine bir ekip çalışması sağlanmalıdır(22).

Madde kullanan gebe kadının bakımını üstlenecek ebe/hemşire kadınla ilk kez karşılaştığında pozitif bir yaklaşımla ve yargılamadan, madde–alkol bağımlılığının fetüs üzerine olan etkileri ve sağlık riskleri hakkında bilgi vererek sağlık davranışlarını geliştirme ve yaşam biçimini değiştirme motivasyonu sağlanmalıdır. Gebenin madde bağımlılığı ile ilgili risk faktörleri (eşin bağımlılık öyküsü, yetersiz destek sistemi, uyumsuzluk, annesi-babası tarafından yetersiz ebeveynlik-korunmama öyküsü, fiziksel ve seksüel istismar gibi) değerlendirilmelidir. Destekleyici danışmanlık sağlayarak, yetersizlik duygusu ile başetme ve benlik saygısını kazanması için hastaya yardım edilmelidir. Kararlarında değişiklik yapması için destek olunmalıdır. Hemşire gebenin madde bağımlılığı nedeniyle kendisini kötü bir anne gibi hissetmesine neden olacak tehdit edici ifadeler kullanmaktan kaçınmalıdır. Eğer mümkünse kadına uygulanabilir tedavi planı, destek grupları, egzersiz, danışmanlık hizmetleri oluşturulmalıdır (27).

Madde kullanan kadınlara yaklaşımda hemşireler için ipuçları

Tüm gebe kadınların madde kullanımı hakkında soru sormasının gerekliliği en önemli noktadır. Hemşireler varsayımda bulunmaktan kaçınıp, madde kullanımını sorular sorarak değerlendirmelidir.

Gebe kadınlar madde kullanımından dolayı damgalanmaktan korktuğu için hemşirelerle konuşmaktan kaçınabilir. Bu nedenle hemşire değerlendirme için özel bir ortam oluşturmalıdır.

1. Madde kullanımının değerlendirmenin bir parçası olarak ev-aile yaşamı, sosyal çevresi de değerlendirilmelidir. Ve veriler raporlanmalıdır.
2. Kadına sorular aşamalı olarak sorulmalıdır örn: "Evinizde sigara dumanınıza maruz kalıyor musunuz?" Daha sonra "Evinizde kimler sigara kullanıyor?,""Siz sigara kullanıyor musunuz?" ve "Kadının ve aile üyelerinin gebelikte sigara kullanımında bir değişiklik olup olmadığı" sorulmalıdır
3. Aynı sıcak ve sakin ses tonuyla alkol ve diğer uyuşturucu madde kullanımı sorgulanmalıdır. Soru sorarken "Diğer uyuşturucu maddeleri kullanıyor musunuz?" gibi genel bir soru sormak yerine Eroin, kokoin, mariuna gibi kullanılan maddelerin isimleri ile sorulmalıdır.
4. Hemşire, gebeye soru sorarken beden diline dikkat etmelidir. Hemşire soruları sorarken, aceleci, endişeli davranıyorsa başını sallıyorsa; gebe hemşirenin cevapları duymaktan rahatsız olduğunu düşünebilir.
5. Eğer kadın gebelik döneminde madde kullandığını itiraf ederse; hemşire gebeye ani ve acil bir yaklaşımla, madde kullanmanın anne ve fetüs üzerindeki etkileri ve madde kullanmayı hemen bırakması gibi tavsiyelerden kaçınmalıdır. Böyle aceleci bir yaklaşım gebeye dışlandığını hissettirebilir ve gebe konuyu tartışmaktan kaçınabilir. İlk itiraftan sonra gebe konuyu tartışmak istemezse, hemşire gebeye samimi bir yaklaşımla; "Bu konuyu benimle paylaştığınız için teşekkür ederim. Bu bilgi bebeğinizin ve kendi sağlığınız için oldukça önemli, bu konuyu daha sonra tekrar tartışalım."diyerek kadını cesaretlendirmelidir.
6. Hemşire zaman içindeki görüşmelerle kadının davranışlarını değiştirmek için kendine güvenini ve öz saygısını yeniden inşa etmeyi amaçlamalıdır. Hemşire samimi yaklaşımla tedavi için kadını cesaretlendirmeli ve destek sağlamalıdır.
7. Hemşireler, kadının ve fetüsün sağlığını koruma ve geliştirmede en etkin kişi olduğunu unutmalıdır. (24).

Başlıca Hemşirelik tanıları

. Bağımlılık probleminin inkarı

 Yetersiz beslenme

 Enfeksiyon riski

 Zarar görme riski

 Kendine ve fetüse zarar verme (suicide) riski

 Çevreye zarar verme riski

 Uyku bozukluğu

 Umutsuzluk

 Anksiyete

 Sosyal izolasyon

 Sosyal etkileşimde bozulma

 Aile süreçlerinde değişim

 Benlik saygısında azalma

 Özbakım eksikliği

 Rolleri yerine getirememe

 Yetersiz aktivite düzeyi

 Bireysel baş etmede yetersizlik

 Duyusal-Algısal değişiklikler

Düşünce süreçlerinde değişme

Gebeliğin sonlanma riski ve fetüsün zarar görme/kaybedilme olasılığına bağlı korku

Ebeveyn bebek bağlılığında bozulma riski (25,26,28)

KAYNAKLAR

1. Yeltepe H (2010) Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavisi Gören Yetişkinlerde Düzenli Egzersizin Depresyon Ve Yaşam Kalitesine Etkisi, T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
2. Dişsiz M, 2012 Alkol Ve Madde Bağımlılığının Kadının Yaşam Kalitesi Ve Cinsel Yaşamı Üzerine Etkisi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Sağlığı Ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
3. www.asm.gov.tr/.../egtModul/ruhSag/Alkol_Ve_Madde_Bagimliligi.ppt Erişim tarihi:15.11.2018
4. Can G, 2012 Madde Bağımlılığı Tanısı Alan Bireylerin Sosyal İşlevsellik ve İçselleştirilmiş Damgalanma Düzeyleri, T.C. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Hemşirelik Anabilim Dalı
5. Pinto S.M., Dodd S. , Walkinshaw S.A. , Siney C. , Kakkar P. , Mousa H.A. Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2010; 150 :137–141.
6. World Health Organization and Regional Office for Europe. The European Tobacco Control Report 2007. Copenhagen. World Health Organization
7. Smoking and How To Quit. http://www.womenshealth.gov/smoking-how-to-quit/why-should-i-quit-now/index.html#other
8. Havens J.R.,, Simmonsb, L.A, Shannon L. M., Hansen W. F. Factors associated with substance use during pregnancy: Results from a national sample , Drug and Alcohol Dependence 2009; 99: 89–95
9. Pilitteri A 2010, Maternal&Child Health Nursing; Care of the Childbearing&Childrearing Family, (chapter 12) promoting fetal and maternal health, sixth edition, Lippincott Williams&Wilkins page 207-299
10. Healthy Habits Before, During And After Pregnancy, The Danish National Board of Health and The Danish Committee for Health Education 1st English edition (2010). www.sst.dk/english)
11. Caspers KM, Romitti PA, Lin S, Olney RS, Holmes LB, Werler MM; Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies ,National Birth Defects Prevention Study.,Paediatr Perinat Epidemiol. 2013;27(6):509-520.
12. Baran E Alkol Kullanımı, Aslan D (Ed.) 2009. Halk Sağlığı ile İlgili Güncel Sorunlar ve Yaklaşımlar, Ankara Tabip Odası Grafker Matbaası – Ankara sf:41-43.
13. Excessive Alcohol Use and Risks to Women‟s Health http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/womens-health.htm
14. Kumar M. The epidemiology of substance misuse in pregnancy including physical and psychiatric comorbidity, Abstracts for oral sessions / European Psychiatry 2008; 23 :S 1-S80
15. Alcohol and pregnancy: information for you, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2006
16. Berg J P, Lynch M E, Coles C D., Increased mortality among women who drank alcohol during pregnancy Alcohol 2008; 42: 603-610.
17. Aliyu M. H, Wilson R.E., Zoorob R., Chakrabarty S., Alio A.P., Kirby R.S., Salihu H.M., Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons, Alcohol 42 (2008) 369-374
18. Can E, Bülbül A, Uslu S, Güran Ö, Nuhoğlu A, Neonatal yoksunluk sendromu, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 44, Sayı: 3, 2010 124-127

19. Imaz M., Gelabert E., Navarro P., Sanjuan J., Guillamat R., Gutierrez A.,. Gorneman I, Canellas F., Gratacós M., Costa X., Torrens M., García-Esteve L., Martín-Santos R., Substance Use Durıng Pregnancy, Postpartum Depressıon And Chıld Outcomes: A Longıtudınal Study , European Psychiatry Volume 2009;24: 238
20. Massey S H , Neiderhiser J.M. , Shaw D.S., Leve L.D., Ganiban J.M., Reiss D. Maternal self concept as a provider and cessation of substance use during pregnancy, Addictive Behaviors 37 (2012) 956–961.
21. Cimete G, Gebelikte madde kullanımının anne, fetüs ve yenidogan üzerine etkisi, Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002 (5)1
22. Pregnancy and complex social factors : A model for service provision for pregnant women with complex social factors National Institute For Health And Clinical Excellence, 2010 NICE clinical guideline 110
23. Can G , Tanrıverdi D, Madde Bağımlılığı Tanısı Alan Bireylerin Sosyal İşlevsellik ve İçselleştirilmiş Damgalanma Düzeyleri, II. Uluslar arası ve VI. Ulusal psikiyatri hemşireliği Kongresi 2012 Özet Kitabı Erzurum
24. Littleton LY., Engebretson J Maternal, Neonatal, and Women's Health Nursing, chapter 21 Environmental risks affecting fetal well-being Delmar Thomson Learning six edition, USA (2002) page: 623-625
25. Coşkun S, Bağımlılık Tedavisinde Hemşirelik, http://www.ogelk.net/Dosyadepo//hemsirebolum.pdf Erişim tarihi:12.11.2018
26. Engin, E. Bağımlı Hastalara Bakım Veren Hemşirelerin Standartları. IV. Ulusal Bağımlılık kongresi ve Etkinlik haftası Özet Bildiri Kitabı –(2007). Çeşme. İzmir
27. Dişsiz M, Yeşiltepe Oskay Ü Alkol-Madde Bağımlısı Kadınların Üreme Sağlığı Sorunları Ve Hemşirelik Bakımı 2009 (10) : 2; 97-103
28. Carpenito L J Hemşirelik Tanıları El Kitabı, Erdemir F (Çev.), Nobel Tıp Kitabevleri 2005, II. Baskı

PEDİATRİDE ATRAVMATİK BAKIM UYGULAMALARI

Gamze ORAN [1] , Sevda ARSLAN [2]

[1] Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pediatri Hemşireliği Alanı Yüksek Lisans (Düzce Akçakoca Devlet Hastanesi Hemşire).
[2] Doç. Öğr. Üyesi., Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

GİRİŞ

Günümüzde çocukların sağlığını korumak ve hastalıkları tedavi etmek için uygulanan işlemlerin birçoğu çocuklarda travmaya sebep olmaktadır(1,2,3). Hastanede yatan ya da herhangi bir işlem uygulanan çocuklar ve aileleri karşılaşılan stres, korku, travma ve ağrıya yönelik iyi bir bakım almalıdırlar(1). Pediatri hemşireleri bakımın planlanmasında ve uygulanmasında etkin bir rol oynayarak atravmatik bakıma katkı sağlarlar(1).

Atravmatik bakım sağlık profesyonelleri tarafından terapötik ilkeler bazında, çocuğun maruz kaldığı hastalıkların tedavi edilmesi ve hayatın devam ettirilmesi gibi durumlarda, çocuklar ve ailelerinde oluşan psikolojik, fiziksel ve sosyal streslerin giderilmesini sağlamak için uygulanan bir bakım felsefesidir(1, 2, 4, 5). Çocuk kliniklerinde çalışan hemşireler çocuğun ihtiyacı olan tedavi edici bakımı planlamalı ve uygulamalıdır(1). Çocuğa yapılan uygulamalar çocuğun fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden zarara uğramasını önlemelidir(1,2). Bunları yaparken çocuğa ve aileye sorun yaratacak durumların belirlenmesi, çocuğun aileden mümkün olduğunca ayrılmaması, çocuğun kendi durumu hakkında söz sahibi olmasının sağlanması, işlemlerden kaynaklanan ağrının azaltılması büyük önem arz etmektedir(2,4). Hastanede tedavi alan çocukların gelişiminin sürdürülmesi için hastalıkların ve uygulanan tedavinin oluşturduğu stresin azaltılması gereklidir(2). Çocuğun ve ailenin yaşadığı stresin azaltılmasında sağlık bakımı veren hemşirelerin büyük bir rolü vardır(2). Atravmatik bakım; sağlık profesyonellerinin hastalığın fizyolojik ve psikolojik etkilerinden çocuklarını ve ailelerini nasıl, ne biçimde, ne zaman, hangi durumda koruyacağını ve istenmeyen durumların yok edilmesini ya da azaltılmasını içerir(1).

Atravmatik bakım ilkeleri ise;

- Çocuk ve ailesini yapılacak uygulamalar hakkında bilgilendirmeyi ve uygulanan işleme dahil etmeyi,
- çocuğun ailesinin işlemler sırasında mümkün olduğunca çocuğun yanında bulunmasını sağlamayı,
- ağrıyı ve acıyı azaltmayı ya da dindirmeyi,
- çocuğun kendisine uygulanacak işlemler hakkında söz sahibi olmasını sağlamayı,
- çocuk ve ailesinin kendi aralarında iletişimini devam ettirerek duygu ve düşüncelerini ifade etmelerini kapsar(1, 2, 4).

Atravmatik bakım yöntemlerinin çoğu çocukta işlemler sırasında oluşan ağrının azaltılması ya da dindirilmesine yöneliktir(2). Pediatri hemşireleri atravmatik bakım ilkelerini uygularken atravmatik bakım yöntemlerini kullanılır. Sıklıkla kullanılan atravmatik bakım uygulamaları; kanguru bakımı, oral sükroz uygulaması, masaj uygulamaları ve çocuklarda ve bebeklerde çok kullanılan aile merkezli bakım, terapötik oyun, ilaç uygulamalarında atravmatik bakım gibi atravmatik bakım yöntemleridir. Bu makalenin amacı;

sağlık profesyonellerinin atravmatik bakım yöntemlerini bilmesi ve uygulaması ile bebeklerin ve çocukların daha iyi bir bakım almasına yardımcı olmaktır.

KANGURU BAKIMI

Bebekler doğdukları ilk andan beri anne sıcaklığına ve sevgisine ihtiyaç duyarlar(6). Bu ihtiyaç duyulan sevgi ve ilginin karşılanmasının ve bebeğin rahatlatılmasının sağlanmasının en iyi yollarından biri kanguru bakımıdır(6). Kanguru bakımı gerek bebeği sakinleştirmesi gerekse bebeğin ortama uyumunu sağlayarak onun için önemli olan sağlık bakımını alması açısından atravmatik bakım uygulamaları arasında önemli bir yer tutar(7, 8, 6, 9, 10). Kanguru bakımı; bebeğin doğum sonrası ya da ilerleyen bebeklik döneminde anne ya da baba ile ten tene temasının sağlanmasıdır(6, 9, 10). Kanguru bakımı verilirken bebek annenin ya da babanın göğüsleri arasına yatırılır ve birebir ten teması sağlanır(6). Kanguru bakımının yararları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Bebeğin vital bulgularının stabilleşmesine yardımcı olur.
2. Anne bebek bağlanmasının kolaylaşmasını sağlar.
3. Bebeğin sinir sisteminin gelişiminde önemlidir.
4. Bebeğin hızlı kilo almasını ve düşük doğum ağırlıklı ise normal kilosuna ulaşmasını destekler.
5. Bebeğin ağrısını azaltarak bebeğin rahatlamasını sağlar.
6. Çapraz enfeksiyonların azalması sonucu morbiditenin azalmasına katkıda bulunur.
7. Bebeğin daha rahat ve kaliteli uyumasını sağlar(6, 9, 10).

Çetinkaya ve Ertem (2017) kanguru bakımının anne-prematüre bebek arasındaki uyumu pozitif yönde etkilediği ve invaziv işlemler sırasında ağrıyı azalttığı sonucuna varmıştır(9). Walters ve arkadaşları (2007) kanguru bakımı alan bebeklerde hipoterminin meydana gelmediği ve kanguru bakımıyla sağlanan ten tene temasın vücut sıcaklığını kontrol etmede etkili olduğunu ifade etmiştir(11). Chiu, Anderson ve Burkhammer (2005) kanguru bakımının vücut sıcaklığını korumada etkili olduğunu bulmuştur(12). McCain ve arkadaşları (2005) kanguru bakımının kalp hızına etkisini inceleyen çalışmalarında kanguru bakımının stres azaltan bir uygulama olduğu ve kalp hızını düzenlediğini saptamışlardır(13). Nimbalkar ve arkadaşları (2013) çalışmalarında preterm bebeklerde bir saat süren kanguru bakımı sonrasında annenin tansiyonunun ve bebeğin solunum hızının düzenlendiğini ifade etmişlerdir(14). Feldman ve Eidelman (2003) anneler tarafından verilen kanguru bakımının erken doğan bebeklerde otonomik ve davranışsal olgunlaşmayı hızlandırdığını bulmuştur(15). Boundy ve arkadaşları (2016) kanguru bakımının çok çeşitli olumsuz neonatal sonuçlara ve doğumda oluşabilecek komplikasyonlara karşı koruyucu olduğunu saptamıştır(7). Tully ve arkadaşları (2017) kanguru bakımı uygulayan annelerin kanguru

bakımı uygulamayan annelere göre daha iyi emzirdiklerini bulmuştur(8). Koç ve Kaya (2017) kanguru bakımının bebeklerin kalp atım hızını, solunum hızını, oksijen satürasyonu değerlerini, vücut sıcaklığı ve kan şekeri değerlerini iyileştirdiğini saptamıştır(6). Yapılan farklı çalışma bulgularında görüldüğü üzere kanguru bakımı atravmatik bakım uygulamalarında bebeğin refahı ve iyiliği için büyük önem arz etmektedir(6, 7, 8, 9, 10).

ORAL SÜKROZ UYGULAMASI YOLUYLA ATRAVMATİK BAKIM

Oral sükroz uygulaması ağrının azaltılmasında kullanılan atravmatik bakım yöntemlerinden biridir(5). Sükroz gibi tatlı solüsyonların hastanede yapılan işlemler sırasında oluşan ağrının azaltılmasında tek başına ya da emzikle kullanımının faydalı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(16, 17, 18). Oral olarak uygulanan sükroz solüsyonun endojen opioid salgısını tetikleyerek ağrıyı azalttığı kabul edilmektedir(18). Oral sükroz uygulaması bebeğin sakinleşmesini ve sakin kalmasını sağlamaktadır(5). Oral sükroz uygulaması bebeklerde ağlama süresini kısaltır, kalp hızını ve bebeğin ağrı algısını azaltır(5). Oral sükroz uygulaması bebeğe yapılan topuktan kan alma, aşılama, parenteral uygulamalar sırasında oluşan ağrıyı opioid etkisi göstererek azaltmada ya da gidermede yardımcıdır (16). Yapılan çalışmalarda bebeklerde ağrı tedavisi için sükrozun etkinliğini destekleyen birçok kanıt bulunmuştur(19, 20, 21) İran'da 64 sağlıklı yenidoğan bebekle yapılan bir çalışmada enjeksiyondan önce verilen tatlı solüsyonun ağrıyı azalttığı ifade edilmiştir(20). Türkiye'de 80 yenidoğan bebekle yapılan bir çalışmada intramusküler enjeksiyon öncesi verilen sükroz solüsyonunun ağrıyı azalttığı saptanmıştır(21). Oral sükroz uygulaması ağrının azaltılmasında ve giderilmesinde etkin bir atravmatik bakım yöntemidir.

MASAJ YOLUYLA ATRAVMATİK BAKIM

Çocuklarda atravmatik bakım uygulamalarından biride masajdır. Masaj terapisi en etkili ve yaygın olarak kullanılan alternatif terapilerden biridir(22). Yenidoğan bebeklerde iletişimin ilk aracı dokunmadır(23). Bebek çevresini algılarken dokunma duyusunu diğer duyulardan daha çok kullanır(23). Anne bebek bağlanmasının sağlanıp geliştirilmesinde en iyi dokunma yöntemlerinden biride masajdır(23). Masaj yenidoğanın doğumdan sonra dış çevreye uyumunu kolaylaştıran bir rahatlatma aracıdır(24). Masaj ailelerin erken dönemde bebek bakımına katılımını sağlar(24). Masaj çocuklarda ağrının azaltılması, diş çıkarma, uyku probleminin giderilmesi, ağlamanın durdurulması, gazın çıkartılması gibi birçok durumda çocuğun rahatlamasına yardımcı olur(16). Masajın prematüre bebeklerde stresi azalttığı, büyümeye yardımcı olduğu, uyku düzenini sağladığı, hastane yatış zamanını kısalttığı, annelerdeki postpartum depresyonu azalttığı ve anne bebek bağlanmasını desteklediği ifade edilmektedir(23, 25). Yapılan çalışmalar masajın bebeklerde seratonin düzeyini artırdığını, stres hormonlarını azalttığını, bebeğin fiziksel gelişimini desteklediğini ortaya koymuştur(23). Ağrı çocuğun dış çevreye uyumunu bozan bir durumdur(26). Çocuklara yapılan invaziv işlemler sonrasında ağrının azaltılmasında masaj

etkili bir yöntemdir(26). Masaj çocuğun fiziksel ve ruhsal açıdan rahatlamasını sağlar(16, 23, 24, 27). Masaj uygularken bitkisel yağların kullanılması masajın etkinliğini artırmaktadır(24). Prematüre bebeklerde topuktan kan alınması öncesi yapılan masaj sonucunda bebeğin ağrısının azaldığı saptanmıştır(28). Aşağıda bebek masajı uygulamaları anlatılmıştır.

Yüze masaj uygulama:

- Elin iki başparmağıyla bebeğin alnı iki tarafa doğru hafif bası oluşturulacak şekilde sıvazlanır.
- Aynı sıvazlama hareketi kaşlar içinde yapılır.
- Bebeğin burun dibinden yanaklara doğru ovma hareketi yapılır.
- İki başparmakla alt ve üst dudaklar arasından gülümseme yapıyormuş gibi yukarı doğru sıvazlanır(1, 29).

Göğüse masaj uygulama:

- İki el açık bir şekilde göğüsten omuza doğru sıvazlama hareketi yapılır.
- Eller göğüsten kaldırılmadan göğüs omuz arasında daireler çizilir ve omuz ovulur(1,29).

Kollara masaj uygulama:

- Bebeğin kolları havaya kaldırılarak koltuk altında bulunan lenf düğümleri ovulur.
- Kollar bilek ve omuz arasında dairesel hareketler yaparak sıvazlanır.
- Bebeğin kolu eller arasında yukarı aşağı yapılarak dairesel olarak hareket ettirilir.
- Bebeğin avuç içleri dairesel hareketlerle ovulur.

Karına masaj uygulama:

- Avuç içleri hafifçe kubbeleştirilerek karın kasıklara doğru sıvazlanır.
- Elin dört parmağı karnın sağ tarafına konularak sola doğru, sol tarafına konularak sağa doğru sıvazlama hareketi yapılır.
- Bebeğin karnında eller kaldırılmadan sıvazlamayla I, L, U harfleri yapılır(1,29).

Bacağa masaj uygulama:

- Kollara uygulanan masaj hareketlerinin hepsi bacaklara da uygulanır(1,29).

Sırta masaj uygulama:

- İki elin avuç içleri açık şekilde kalçalardan omuzlara doğru sıvazlama hareketi yapılır ve omuzlardan kalçalara doğru hareket dairesel bir şekilde tekrarlanır.
- Bebeğin sırtı boyundan aşağıya doğru hafif hafif ovulur.

Her gün masaj hangi hareketle bitiriliyorsa o hareketle bitirilmeye özen gösterilir(1,29).

Masaj sevgiyi ifade etmenin önemli araçlarından biridir(1). Çocuğun hastane ortamında yaşadığı stresin azaltılmasında önemli bir yere sahiptir(16, 23, 25). Bu gibi etkileri masajın vazgeçilmez bir atravmatik bakım yöntemi olduğunu kanıtlamıştır.

OYUN YOLUYLA ATRAVMATİK BAKIM

Çocuklar için hastaneye yatma korku, ağrı ve stres kaynağıdır(30). Çocuğun hastaneye uyumunun ve stresinin giderilmesi için oyun etkin bir yoldur(31). Oyun çocuk gelişiminin her döneminde önemli bir yere sahiptir(32). Oyun yetenek ve zeka geliştiren, çocuğun dış dünyayla uyumunu çoğaltan, hoşça vakit geçirmesini sağlayan bir iletişim aracıdır(33,34, 35). Bu nedenle oyun önemli atravmatik bakım uygulamaları içerisinde yer alır(33,36). Hastane içerisinde çocuğa oyun oynama fırsatının verilmesi ve hastanelerde buna yönelik oyun alanı düzenlemelerinin yapılması çocuğun eğlenmesi ve kendini hastane ortamında rahat hissetmesi için önemlidir(31). Oyun çocuğu mutlu etmesinin yanında çocuğun fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak gelişmesine yardımcı olur(33, 37). Oyun çocukların hastaneyle ilgili kötü düşüncelerini açığa vurmalarını sağlar(33). Çocuğun duygu ve düşüncelerini davranışa dönüştürmesinin en basit şekli oyundur (34). Çocuk söyleyerek ifade edemediği duygu ve düşüncelerini oyun yoluyla iletir(31). Çocukların temel gereksinimleri olan giyinme, beslenme, barınma ve uyku gibi oyunda çocuk için gereklidir(35). Çocuğun hastanede olması nedeniyle yaşadığı sosyal sorunlar oyun yoluyla azaltılabilir(38). Oyun aracılığıyla hastane ortamı çocuğa tanıtılır ve korkularını en basit şekliyle ifade etmesi sağlanır(38).

Terapötik Oyun

Terapötik oyun; çocuğun hastaneye yatışıyla ortaya çıkın stres, korku, anksiyetesinin azaltılması, çocuğun evden ayrılmayla beraber oluşan belirsizlik hissinin hafifletilmesi, çocuğun hastane ortamına ve uygulanan tedavilere karşı yanlış anlamalarının değerlendirilmesi, ağrılı işlemlerde ağrısının hafifletilmesi amacıyla kullanılan bir oyun türüdür(31, 33, 36, 38, 39). Çocukla oynanan oyunun telapötik olabilmesi için;

- çocuğun kendi düşüncelerini ifade etmeye teşvik etmesi,
- hastanede yaşadığı durumlar hakkında bilgilendirmesi,

- çocuğa fizyolojik açıdan yarar sağlaması (örneğin balon şişirtilerek akciğer kapasitesinin arttırılması) gerekmektedir(31, 33).

Üç tür terapötik oyun vardır:

a) Enerji Harcamasını Sağlayan Oyun:

Çocuklar duygularını, düşüncelerini, kızgınlıklarını ve öfkelerini fiziksel hareketlerle gösterirler(38). Bu da genellikle bir yerlere yumruk atarak, tekmeleyerek olmaktadır(31, 39). Çocukların kendilerini bu şekildeki fiziksel aktivitelerle ifade edebilmeleri için hastane ortamındaki oyun alanlarının buna uygun oyuncaklarla düzenlenmesi gerekmektedir(31, 33). Fazla enerjisini atan çocuk kendini daha rahat hisseder ve duygularını daha kolay açığa çıkarır(33).

b) Dramatik Oyun:

Dramatik oyun; çocukların farklılaşan duygu durumlarını ve hastane ortamına verdikleri tepkiyi, arzularını, kafalarında kurdukları hayal dünyasını ifade etmelerini sağlayan oyun çeşididir(38). Çocuk bu oyun çeşidinde doktorun ya da hemşirenin rolüne girerek yapılan işlemler hakkında ne hissettiğini açığa vurur. Örneğin hemşire rolüne girip bebeğine iğne yapması ya da doktor rolünde bebeğini muayene etmesi çocuğun yapılan işlemleri nasıl algıladığını gösterir(31,33,39). Dramatik oyunun çocuklar için en büyük faydası pasif durumdan aktif duruma geçerek yapılan işlemlere karşı duygu, düşünce ve davranışlarını göstererek yaşadıkları stresi atmalarıdır(33).

c) Yaratıcı Oyunlar:

Çocuklara yapılan işlemlerden önce ve sonra maket kullanarak açıklama yapılırsa işlem hakkında bilgi almaları sağlanmış olur(30,31,33). Çocukların duygu ve düşüncelerini ifade etmeleri sağlamak için üç çeşit yaratıcı oyun vardır. Bunlar; resim çizme, cümle tamamlama, üç dilek hakkıdır(31, 33, 38, 39). Resim çizme işleminde, çocuktan kendisini hastane ortamında ona yapılan ya da yapılacak olan işlemleri bir kağıda çizmesi istenir. Böylece çocuğun işlemler hakkındaki düşünceleri açığa çıkarılmış olur(31, 33). Örneğin; çocuğun ameliyat sonrası ameliyat olan organını nasıl çizdiği yorumlanarak, ameliyatla ilgili korkularının neler olabileceği tahmin edilebilir (33). Cümle tamamlamada çocuğa yarım cümleler (beni en çok üzen şey…., yapabilsem….) verilir ve bu cümleleri tamamlaması istenir(31). Böylece çocuğa direk soru sorularak alınamayan duyguların ifade edilmesi sağlanmış olur(31). Üç dilek hakkında çocuğa eğer üç dileğin olsaydı ne dilerdin şeklinde sorulur ve verdiği yanıtlarla istekleri, arzuları, beklentileri öğrenilmiş olur(31, 33, 39).

Oyun, hastalığın olumsuz psikososyal etkilerini ve hastaneye yatma sürecini iyileştirmek için gerekli bir kaynak olarak kabul edilir(40). Bir çalışmada oyunun teşvik edilmesine yönelik programın çocukların ağrı algısını azaltabileceği sonucuna varılmıştır(40). Bu sonuç atravmatik bakım uygulamaları içinde oyunun önemini göstermiştir. Literatürde ameliyat

öncesi oyun hamuruyla oynamanın dikkati dağıtarak anksiyeteyi azalttığı ve oral midazolam uygulamasını kolaylaştırdığı saptanmıştır(41, 42). Sousa ve arkadaşları (2015) hastanede yatan çocuklar için oyun odasının önemli bir yere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır(43). Yapılan birçok çalışma terapötik oyunla yapılan müdahalenin, kaygı seviyesinde azalmayı sağladığını ve işbirlikçi davranışı ve invaziv prosedürün kabul edilmesini desteklediğini göstermiştir(44). Oyunun hastaneye yatış sırasında yüksek terapötik değere sahip olduğu ve böylece hem fiziksel hem de duygusal refahı sağladığı ve çocukların iyileşmelerine katkıda bulunduğu saptanmıştır(45). Oyunla tedavi edilen çocuklar hastane müdahaleleri sırasında daha az olumsuz duygular sergilemiş ve normal bakım alan çocuklardan daha az kaygı yaşamışlardır(46). Bu çalışmalarında gösterdiği üzere oyun çocuk yaşamı için bir vaz geçilmezdir ve atravmatik bakım uygulamaları içerisinde önemli bir yere sahiptir(31, 33, 37, 38, 39).

İLAÇ UYGULAMALARINDA ATRAVMATİK BAKIM

Çocuklar herhangi bir hastalığa sahip olmasalar da ilaç uygulamalarıyla karşılaş maktadırlar(47). Çocuklarda ilaç uygulamaları oluşturduğu ağrı, anksiyete ve korku nedeniyle travma oluşturmaktadır(5, 48, 49, 50, 51). Aşılama sırasında oluşan ağrı önemli bir endişe kaynağıdır(52). Çocukluk dönemi aşıları ülkemizde 21 tane olmakla birlikte 19'u parenteral yolla uygulanmaktadır(5, 50). Paranteral yolla uygulanan aşılar çocuklarda ağrıya sebep olmaktadır.(5, 50, 51). Ağrılı ilaç uygulamalarının ise birçok olumsuz sonucu olabilir(50, 51). Bunlar; çocuklarda da korku, anksiyete, anne bebek uyumunun bozulması, gelecekteki paranteral uygulamalara karşı olumsuz tepki oluşturma, çocuğun beslenme düzeninde bozulma, çocuklarda uyku problemlerine neden olma gibi faktörlerdir(48, 49). Olumsuz tahmin edilen ağrı hafızası olan çocuklar zamanla artan ağrı yaşarlar(53). Ağrının çocuğa fizyolojik etkileri; nabız sayısında ve solunum sayısında yükselme, kardiyak outputta artış, oral beslenmede azalma, akciğer perfüzyonunda bozulma, bulantı ve kusmadır. Psikolojik olarak etkileri ise anksiyete, korku, strestir(49). Bu fizyolojik ve psikolojik etkilerin ortadan kaldırılması için ilaç uygulamalarında atravmatik bakım ilkelerine ihtiyaç vardır(5). Birnie ve arkadaşları (2015) çocuklara aşı uygulanırken anne baba yanında uygulanan çeşitli aktivitelerin(nefes egzersizleri, video izletme, müzik dinletme) çocuklarda ve ergenlerde ağrıyı ve ağrıya bağlı oluşan olumsuz ve irrite edici faktörleri azalttığını saptamıştır(54). Taddio ve arkadaşları (2015) aşı uygulaması sırasında oluşan ağrı ve ağrı kontrolü konusunda çocuk, ergen ve anne babaya verilen aile merkezli bakımın anksiyete, korku ve paniği azalttığını bildirmiştir(52). Bir çalışmada çocuklarda ağrıyı azaltmada kullanılabilecek psikolojik atravmatik bakım uygulamalarından bazıları; sözel, video ve müzik yolu ile dikkati farklı yöne çekme tekniklerinin uygulanması ve bir oyuncak ile nefes alma olarak ifade edilmiştir(54). İlaç uygulamaları sırasında atravmatik bakım uygulamalarını kullandığımız zaman çocuklardaki travmatik ilaç uygulamalarının önüne geçebiliriz. İlaç uygulamaları sırasındaki atravmatik bakım yöntemlerini sırayla ele alacak olursak;

1) Oral İlaç Uygulamalarında Atravmatik Bakım Yöntemleri

Oral yolla alınan ilaçların birçok formu olabilir. Bu formlar; tablet, draje, sıvı, toz ya da kapsüldür(55). Bu şekildeki ilaçlar oral olarak alındığında herhangi bir problem oluşturmaması için çocuğun emme yutma refleksinin yerinde olup olmadığına dikkat edilmelidir(1). Çocuğun travma yaşamadan oral ilacı alabilmesi için;

- 0-6 yaş grubundaki çocuklar ilaçları alırken daha rahat yutabilmeleri amacıyla ilaçlar sıvı şeklinde hazırlanmalıdır.
- İlacın tadında çocuğun istemeyeceği bir acılık ve buna bağlı ilacı çıkarma varsa ve ilaç meyve suyuyla etkileşmiyorsa meyve suyuyla karıştırılıp verilebilir.
- İlaçlar süt, süt ürünleri ve temel besin maddeleriyle birlikte verilmemelidir. Çünkü çocuk ilerde bu besinleri almak istemeyebilir.
- Bebeklere ilaç verirken dik pozisyonda verilmelidir. Çünkü bebek ilacı aspire edebilir ve olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir.
- Bebek ağlarken ilaç verilmemeli, bebek sakinleştirildikten sonra ilaç uygulamasına geçilmelidir.
- İşlem sonrasında çocuğa uyumlu olduğu için teşekkür edilmeli ve diğer ilaç uygulamaları için cesaretlendirilmelidir(1, 50, 55).

2) Göze, Kulağa, Buruna İlaç Uygulamada Atravmatik Bakım

Göze, buruna, kulağa ilaç uygulama çocuklar için irrite edici ve korkutucu bir işlemdir. Bu işlemi çocuğun anksiyetesini azaltarak ve atravmatik bakım ilkelerine uyarak yapmak önemlidir(1, 50, 51, 55). Göze, buruna, kulağa ilaç uygulamadaki atravmatik bakım ilkeleri şu şekildedir;

- Çocuğa ve ailesine işlem hakkında bilgi vererek bilinmezlikten kaynaklanan korku giderilmelidir.
- Göze, kulağa, buruna uygulanacak ilaç oda ısısında olmalıdır.
- İlaç göz bebeğine değil de konjonktivaya uygulanmalıdır. Böylece çocuğun ilaçtan irrite olması ve acı duyması engellenmiş olur.
- Çocuğun gözü zorla açılmamalı ve çocukla uyum içerisinde çalışılmalıdır.
- Buruna uygulanan ilaçlarda ilacın doğrudan yutağa girerek yutulmasını önlemek için ilaç damlatılan tarafa doğru çocuk yatırılmalıdır. Böylece ilaçtan yararlanım artırılır ve ilacın mide bulantısı ve kusmaya neden olarak çocuğu olumsuz etkilemesi önlenmiş olur.
- İlaç uygulamaları sırasında çocukların anne ve babasından destek alması sağlanmalıdır(1, 51, 55, 56).

3) İntravenöz, İntramusküler, İntradermal, Subkutan Uygulamalarda Atravmatik Bakım

Hemşirelerin çocukta ağrı ve ağrı kontrolü konusunda bilgi eksiklikleri olduğu ve bağımsız olarak uygulayabilecekleri ağrı kontrol yöntemlerini yeteri kadar uygulamadıkları saptanmıştır(57). Bu nedenle atravmatik bakımın hemşireler tarafından öğrenilmesi gerekmektedir(57). Bebeklerde ve çocuklarda ilaç uygulamalarında en fazla ağrının ve travmanın yaşandığı uygulamalar paranteral uygulamalardır(5, 48, 49, 50, 51). Bu durumunda gösterdiği üzere atravmatik bakımın en etkin şekilde verilmesi gereken uygulamalar arasında paranteral ilaç uygulamaları ilk sırada yer almaktadır(5,50,51). Paranteral ilaç uygulamalarındaki atravmatik bakım ilkeleri şöyledir;

- Bebeklerde aşı uygulaması sırasında bebeğin anne tarafından emzirilmesi sağlanarak korkusu azaltılmalıdır.
- Ağrılı paranteral işlemler sırasında anneyle bebeğin/çocuğun birbirine dokunması sağlanarak bebeğin ağrısı azaltılmalıdır.
- Ağrılı işlemler sırasında dikkati başka yöne çekmek için; video izletme, kitap okuma, müzik dinletme, oyun oynatma, köpük üfleyerek balon oluşturma, girişimle ilgili alakasız şeylerle konuşma, kaleidoskop(çiçek dürbünü), sanal gerçeklik gözlüğü kullanma gibi tekniklerden yararlanılabilir.
- Çocuklara aşı uygulamasından önce kullanılacak lokal anestetik kremler(emla) ağrının azaltılmasında kullanılabilir.
- Aşı uygulamaları sırasında tatlı solüsyonların kullanımı bebeği sakinleştirebilir ve bu nedenle tatlı solüsyonlar bebeğe oral olarak verilebilir.
- Çocuklara intramusküler uygulamalarda z tekniğinin kullanılması ağrıyı azaltıcı atravmatik bir yöntemdir.
- Çocuğa iki farklı enjeksiyon yapılacaksa bu enjeksiyonların aynı anda yapılmasının ileri enjeksiyon korkusunu azalttığı bildirilmiştir.
- Çocuklarda ağrıyı azaltmak için 1 saniyede 0,5 ml ilaç enjekte edilmelidir ve ilaç çok hızlı şekilde kasa verilmemelidir.
- Çocuklar enjeksiyona hazırlanırken yaş grubuna göre değerlendirilmeli ona göre hareket edilmelidir. 1-3 yaş(oyun) ve 3-6 yaş(okul öncesi) gruplarına işlemin yapılacağı 5-10 dakika önceden haber verilmeli ve açıklama yapıldıktan sonra işlem uygulanmalıdır. Enjeksiyon bölgesinin bantla kapatılması bu çocuklarda korkuyu azaltır. 6-12 yaş(okul dönemi) çocuklarda ilacın neden verildiğine dair bilgi verilmeli ve bilinmezliğe karşı olan korkuları giderilmedir. 12-18 yaş(ergenlik) çocuklar tüm işlemler konusunda bilgilendirilmeli ve tedavisine yönelik kararlar almasına izin verilmelidir.

- Çocuğa zarar vermemek ve etkin tedaviyi uygulamak için sekiz doğru ilkesine uyulmalıdır(1, 5, 48, 49, 50, 51, 55, 56).

4) Nebülazatörle İlaç Uygulamada Atravmatik Bakım

Nebülazatörle ilaç uygulamada kullanılan maske çocuklarda strese yol açmaktadır. Bu durumunla başa çıkmak için kullanılacak atravmatik bakım ilkeleri şunlardır;

- Çocuğa ve ailesine işlem hakkında bilgi verilmeli ve bilinmezlikten kaynaklanan korku giderilmelidir.
- Gözlerin ilaçla temasını önlemek ve bu durumda oluşacak rahatsızlığı ortadan kaldırmak için çocuğun yaş grubuna uygun maske tercih edilmelidir.
- Uzun süreli tedavilerde maskenin yüzde yaptığı bası ortadan kaldırılarak çocuk rahatlatılmalıdır.
- Nebülazatör makinesinden gelen sesten çocuk rahatsız olabilir. Bu yüzden çocuğa sesin korku yaratacak bir etken olmadığı açıklanmalıdır(55, 58, 59, 60, 61).

5) Rektal Yolla İlaç Uygulamada Atravmatik Bakım

Rektal yolla ilaç uygulama çocukları mahremiyet konusunda rahatsız etmektedir. Çocuğun yaşadığı stresi en aza indirmek için yapılacaklar şöyledir;

- Rektal yolla uygulanan ilaçlar eğer bölünecek ise dikey şekilde ve kenarları düzgün olarak bölünmelidir.
- İlaç uygulanırken çocuğun mahremiyetine özen gösterilmelidir.
- Aileye ve çocuğa anksiyeteyi azaltmak için bilgi verilmelidir.
- İlaç uygulamalarını mümkünse çocuğun güvendiği bir yakınının yapmasına yardımcı olunmalıdır. Böylece çocuğun psikolojik olarak kendini rahat hissetmesi sağlanmış olur(55).

AİLE MERKEZLİ BAKIM

Atravmatik bakım uygulamalarından biri de aile merkezli bakımdır. Atravmatik bakım sağlık profesyonellerinin tedavi edici kurallar yoluyla bebeklerin ve çocukların hastalıklarının iyileştirilmesi, hayatın sürdürülmesinde aile ve çocuğun üzerinde oluşan fiziksel, psikolojik ve sosyal baskıyı en aza indirmek amacıyla bakım uygulanmasıdır(4, 62). Bu amaçla ailenin de bakıma katılması atravmatik bakımda aile merkezli bakımın temelini oluşturur(4). Aile merkezli bakım; bebeğin ve çocuğun ailesinin çocuğun bakımının planlanmasında ve uygulanmasında etkin rol oynamasıdır(63, 64). Aile merkezli bakım felsefesi; ailenin çocuğun bakımı ve gereksinimleri hakkında görüşlerini bildirmesinin önemli olduğunu ve çocuk için büyük bir öneme sahip aile üyelerinin çocuğun yaşadığı psikolojik,

sosyal, fiziksel streslere ortak olması ve bu olumsuzluklarla baş ederken aldığı bakımın planlanmasında, uygulanmasında, değerlendirilmesinde bakıma dahil edilmesini esas alan yaklaşımdır(62, 65). Aile merkezli bakımın ilkeleri şunlardır;

1. Ailenin çocuk için vazgeçilmez bir bütün olduğunu ve çocuk için önemini kabul etmektir.
2. Ailenin dini, dili, ırkı, kültürü ve sosyoekonomik durumuna saygıyla yaklaşmak ve ailenin bakıma olan yaklaşımını aileyle işbirliği yaparak kolaylaştırmaktır.
3. Çocuğun hastanede yaşadığı travmatik durumlarda bile tüm çocukların ve bütün ailenin güçlü taraflarını bilmek ve desteklemektir.
4. Ailenin çocuğun bakımına olan katkısını ve tedavi konusundaki seçimini desteklemek ve kolaylaştırmaktır.
5. Sağlık hizmetlerinin bütün ailelerin ve çocukların gereksinimlerine, kültürel uygulama ve inançlarına yönelik olması için uygun sağlık politikalarını düzenlemek ve benimsemektir.
6. Ailenin çocuk hakkında doğru ve güvenilir bilgileri sürekli almasını sağlamaktır.
7. Çocuk ve ailesinin gebelik, doğum, bebeklik, çocukluk, ergenlik ve genç yetişkinlik gibi gelişim dönemlerinde gereksinimlerini anlamak ve gerekli yardımı sağlamaktır.
8. Aileler arası iletişim ağını kolaylaştırmak ve bu ağı desteklemektir.
9. Ailelere ve çocuklara içlerinde bulunan gücü ortaya çıkarmaları ve birbirlerine güven duymaları yoluyla kendi sağlıklarıyla ilgili seçim ve tercih yapma yetkisi vermektir(4, 62, 66, 67).

Aile merkezli bakıma ailelerin katılımı 1960 'lı yıllara kadar sağlık profesyonellerinin daha iyi bakım vereceği gerekçesiyle engellenmiştir(4). 1961-1978 yıllarına gelindiğinde anneler çocuklarına bakım verme konusunda desteklenmeye başlanmıştır(4). Dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında İngiltere, Kanada, ABD gibi birçok ülkenin çocuk hastanelerinde aile merkezli bakım verildiği ve aile merkezli bakımın bir hastane politikası olarak benimsendiği anlaşılmıştır(68). Oktay (2009) yaptığı çalışmada; sağlık profesyonellerinin, anneleri çocuğun bakımı konusunda bilgilendirme, uygulanan tedavi ve bakıma ilişkin soru sorma fırsatı verme, annelere ulaşılabilir olma konusunda yetersiz kaldıklarını ortaya çıkarmıştır(69). Boztepe ve Çavuşoğlu (2009) annelerin 24 saat boyunca hastanede çocuklarıyla birlikte kalmalarına rağmen aile merkezli bakım almak istemelerinin arzulanan düzeyde olmadığını belirlemiştir(62). Bir çalışmada hemşirelerin ağrılı işlemler sırasında ailelerin çocuğun yanında olmalarını istemedikleri ortaya çıkmıştır(64). Tosun ve Güdücü Tüfekçi (2015) hastanede çocuklarına refakat eden anneler için aile merkezli bakım

uygulamalarının arzulanan düzeyde olmadığını saptamıştır(63). Yapılan bir çalışmada kalp hastalığı olan down sendromlu bir çocuğun ebeveynlerinin yaşayacakları umutsuzlukla baş etmelerinde aile merkezli hemşirelik yaklaşımının önemli olduğu ortaya çıkmıştır(66). Günay ve Polat (2017) hemşire ve hekimlere aile merkezli bakımın önemi hakkında eğitim vermiş ve eğitim sonucunda aile merkezli bakıma olan uygulama ve görüşlerinin olumlu yönde olduğunu belirlemiştir(65).

SONUÇ

Atravmatik bakım uygulamaları, bebeklerin ve çocukların iyilik halinin sağlanmasında önemli bir yere sahiptir. Çocuğun ağrısının azaltılıp, korkusunun dindirilmesi, çocuğun bakımının vazgeçilmez parçalarından biridir. Hastane ortamı gibi çocuğun ilk kez karşılaştığı ya da daha önceden birçok kez bulunduğu bir ortamda uygulanan işlemler çocuğa büyük stres yaratması ve denge durumunu bozması nedeniyle riskler oluşturur. Oluşan bu travmatik durumların ortadan kaldırılmasında hemşirelere büyük sorumluluklar düşmektedir. Çocuğun ailesiyle bakım almasının sağlanması, fiziksel, psikolojik ve sosyal stres odaklarının yok edilmesi bakımın amaçlarından biri olmalıdır. Çocukların yaşadığı bu gibi sıkıntılara doğru ve güvenilir bir yaklaşım geliştirmek sağlık profesyonellerinin görevidir. Bu nedenle hemşireler tarafından atravmatik bakım yöntemleri bilinmeli ve klinikte uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 1. Ocakçı A, Yiğen E. Çocuk sağlığı ve hastalıklarında atravmatik hemşirelik bakımı (ağrı ve ağrılı uygulamalarda hemşirelik yaklaşımı). Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. 2004; 20(1): 117-126.
2. 2. Teksöz E, Ocakçı AF. Çocuk hemşireliği'nde sanat uygulamaları. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi. 2014; 7(2): 119-123.
3. 3. Algıer L. Çocuklarda palyatif bakım. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2005; 58(3): 132-135.
4. 4. Yavaş Çelik M. Çocuk hastalarda aile merkezli bakım ve hemşirelik. Sağlık ve Toplum Dergisi. 2018; 28(1): 26-31.
5. 5. Pazarcıkcı F, Efe E. Çocukluk dönemi aşı uygulamalarında atravmatik bakım yöntemleri. Uluslararası Hakemli Kadın Hastalıkları ve Anne Çocuk Sağlığı Dergisi. 2017; 9(3): 62-77.
6. 6. Koç S, Kaya N. Doğumda kanguru bakımının sağlıklı yeni doğanların fizyolojik parametrelerine etkisi. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi. 2017; 19(1): 1-13.
7. 7. Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Fawzi WW, Missmer SA, Lieberman E, Kajeepeta S, Wall S, Chan GJ. Kangaroo mother care and neonatal outcomes: a meta-analysis. Official Journal of The American Academy of Pediatrics. 2016; 137(1): e20152238.
8. 8. Tully KP, Holdict-Davis D, White-Traut RC, David R, O'Shea TM, Geraldo V. A test of kangaroo care on preterm infant breastfeeding. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2016; 45(1): 45-61.
9. 9. Çetinkaya E, Ertem G. Ten tene temasın anne-preterm bebek üzerine etkileri: sistematik inceleme. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2017; 14(2): 167-175.
10. 10. Çalık C, Esenay FI, Sezer TA. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin kanguru bakımı uygulama durumları ve engeller. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi. 2015; 17(1): 1-9.
11. 11. Walters MW, Boggs KM, Ludington-Hoe S, Price KM, Morrison B. Kangaroo care at birth for full term infants: A pilot study. MCN Am J Matern Child Nurs. 2007; 32(6): 375-381.
12. 12. Chiu SH, Anderson GC, Burkhammer MD. Newborn temperature during skin-to-skin breastfeeding in couples having breastfeeding difficulties. Birth. 2005; 32(2): 115-121.
13. 13. McCain G, Ludington-Hoe SM, Swinth JY, Hadeed AJ. Heart rate variability responses of a preterm ınfant to kangaroo care. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2005; 34(6): 689-694.
14. 14. Nimbalkar A, Patel D, Sethi A, Nimbalkar S. Effect of skin to skin care to neonates on pulse rate, respiratory rate SPO2 and blood pressure in mothers. Indian J Physiol Pharmacol. 2013; 58(2): 174-177.
15. 15. Feldman R, Eidelman AI. Skin-to-skin contact (Kangaroocare) accelerates auto nomic and neurobehavioural maturation in preterm infants. Dev Med Child Neurol. 2003;45(4):274–281.
16. 16. Sülü Uğurlu E. Çocuklarda girişimsel işlemlerde nonfarmakolojik ağrı giderme yöntemleri. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 4: 198-201.
17. 17. Derebent E, Yiğit R. Yenidoğanda ağrı: değerlendirme ve yönetim. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2006; 10(2): 41-48.
18. 18. Göl İ, Altuğ Özsoy S. Aşı enjeksiyonlarında ağrının azaltılmasına yönelik kanıta dayalı uygulamalar. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi. 2017; 3(1): 39-45.

19. 19. Suhrabi Z, Taghinejad H, Valian K, Sayehmiri K, Taheri S. A comparative study on the efficacy of glucose and sucrose on the vaccination pain: a randomized controlled clinical trial. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8(10): 1-3.
20. 20. Sajedi F, Kashaninia Z, Rahgozar M, Radrazm L. The efficacy of oral glucose for relieving pain following intramuscular injection in term neonates. Acta Medica Iranica. 2006; 44(5): 316-322.
21. 21. Uzelli D, Yapucu Güneş Ü. Oral glucose solution to alleviate pain induced by intramuscular injections in preterm infants. Jonurnal for Specialist in Pediatric Nursing. 2015; 20(1): 29-35.
22. 22. Field T. Massage therapy research review. Complement Ther Clin Pract. 2014; 20(4): 224-229.
23. 23. Höbek Akarsu R, Tuncay B, Yüzer Alsaç S. Anne-bebek bağlanmasında kanıta dayalı uygulamalar. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 6(4): 275-279.
24. 24. Küçük S. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kaliteli uyku. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2015; 8(3): 214-217.
25. 25. Eras Z, Atay G, Durgut Şakrucu E, Bingöler EB, Dilmen U. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişimsel destek. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2013; 47(3): 97-103.
26. 26. Koç Özkan T, Balcı S. Çocuklarda ağrı kontrolünde akupresür. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 7(1): 234-239.
27. 27. Arpacı T, Altay N. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bireyselleştirilmiş gelişimsel bakım: güncel yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi. 2017; 9(3): 245-254.
28. 28. Jain S, Kumar P, McMillan DD. Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. Journal of Pediatrics and Child Health. 2006; 42(9): 505-508.
29. 29. İnal S, Yıldız S. Sağlıklı term bebeklerde düzenli bebek masajının büyüme ve mental-motor gelişime etkisi. İstanbul Üniversitesi Florance Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2005; 13(54): 35-52.
30. 30. Caleffi CCF, Rocha PK, Anders JC, Souza AIJ, Burciaga VB, Serapião LS. Contribution of structured therapeutic play in a nursing care model for hospitalised children. Revista Gaúcha de Enfermagem. 2016; 37(2): e58131.
31. 31. Çelebi A, Aytekin A, Küçükoğlu S, Çelebioğlu A. Hastanede yatan çocuk ve oyun. İzmir Doktor Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi. 2015; 5(3): 156-160.
32. 32. Gül Ö. The effect of game on pre-school period (ages 3-6): a review of study. Turkish Journal of Sport and Exercise. 2015; 17(3): 1-9.
33. 33. Yayan EH, Zengin M. Çocuk kliniklerinde terapötik oyun. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 7(1): 226-233.
34. 34. Aytaş G, Uysal B. Oyun kavramı ve sınıflandırılmasına yönelik bir değerlendirme. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2017; 15(1): 675-690.
35. 35. Bekmezci H, Özkan H. Oyun ve oyuncağın çocuk sağlığına etkisi. İzmir Doktor Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi. 2015; 5(2): 81-87.
36. 36. Gürbüz P, Yetiş G, Yakupoğulları A, Türkmen M. Evde bakım ve terapötik oyun. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi. 2015; 3(1): 14-18.
37. 37. Zengin M, Yayan EH. 3-6 yaş çocukların oyuncak kullanımına ilişkin ebeveyn görüşlerinin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi. 2017; 5(2): 1-12.
38. 38. Kıran B, Çalık C, Esenay FI. Terapotik oyun: hasta çocuk ile iletişimin anahtarı. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013; 2(1-2-3): 1-10.

39. 39. İnci R. Pediatri hemşirelerinin terapötik oyuna yönelik bilgi, görüş ve uygulamaları [Yüksek Lisans Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2017.
40. 40. Ullán AM, Belver MH, Fernández E, Lorente F, Badía M, Fernández B. The effect of a program to promote play to reduce children's post-surgical pain with plush toys, it hurts less. Pain Management. 2014; 15(1): 273-82.
41. 41. Bumin Aydın G, Yüksel S, Ergil J, Polat R, Kavak Akelma F, Ekici M, Sayın M, Odabaş Ö. The effect of play distraction on anxiety before premedication administration: a randomized trial. Journal of Clinical Anesthesia. 2017; 36: 27-31.
42. 42. Silva RDM, Austregésilo SC, Ithamara L, Lima LS. Therapeutic play to prepare children for invasive procedures: a systematic review. Jornal de Pediatria. 2017; 93(1): 6-16.
43. 43. Sousa LC, Vitta A, Lima JM, Vitta FCF. The act of playing within the hospital context in the vision of the accompanying persons of the hospitalised children. Journal of Human Growth and Development. 2015; 25(1): 41-49.
44. 44. Silva RDM, Austregésilo SC, Ithamara L, Lima LS. Therapeutic play to prepare children for invasive procedures: a systematic review. Jornal de Pediatria. 2017; 93(1): 6-16.
45. 45. Koukourikos K, Tzeha L, Pantelidou P, Tsaloglidou A. The importance of play during hospitalization of children. Materia Socio Medica. 2015; 27(6): 438-441.
46. 46. Li WHC, Chung, JOK, Ho KY, Kwok BMC. Play interventions to reduce anxiety and negative emotions in hospitalized children. BMC Pediatrics. 2016; 16:36.
47. 47. Boztepe H, Özdemir H, Karababa Ç, Yıldız Ö. Ağızdan ilaç hazırlama ve uygulama sırasında yaşanan güçlükler. Türk Pediatri Arşivi. 2014; 49(3): 231-7.
48. 48. Erkul M, Efe E. Bebeklerde aşı uygulamaları sırasında oluşan ağrıyı azaltmada emzirme yönteminin kullanılması. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015; 18(4): 296-303.
49. 49. Elçigil A. Çocuğun ağrısının yönetiminde pediatri hemşiresinin karar vermesini etkileyen faktörler. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi. 2011; 4(1): 48-53.
50. 50. Yıldız D, Kızıler E, Eren Fidancı B, Suluhan D. Çocuklara intramusküler enjeksiyon uygulamasında doğrular nelerdir?. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi. 2017; 9(2): 144-152.
51. 51. İnal S, Canbulat N. Çocuklarda işlemsel ağrı yönetiminde dikkati başka yöne çekme yöntemlerinin kullanımı. The Journal of Current Pediatrics. 2015; 13(1): 16-21.
52. 52. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. CMAJ. 2015; 187(15): 975-982.
53. 53. Noel M, Chambers CT, McGrath PJ, Klein RM, Stewart SH. The influence of children's pain memories on subsequent pain experience. The Journal ofhe International Association for the Study of Pain. 2012; 153(8): 1563-72.
54. 54. Birnie KA, Chambers CT, Taddio A, McMurtry CM, Noel M, Riddell RP, Shah V. Psychological interventions for vaccine injections in children and adolescents: systematic review of randomized and quasi-randomized controlled trials. The Clinical Journal of Pain. 2015; 31(10): 72-89.
55. 55. Türkiye Cumhuriyeti Milli Eğitim Bakanlığı Hemşirelik Kitabı. Pediatride ilaç uygulamaları ve özel durumları olan bebekler. Ankara; 2013.
56. 56. Çiftçi B, Aksoy M. Çocuklarda akılcı ilaç kullanımı ve hemşirelerin sorumlulukları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 6(3): 191-194.

57. 57. Göl İ, Onarıcı M. Hemşirelerin Çocuklarda ağrı ve ağrı kontrolüne ilişkin bilgi ve uygulamaları. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2015; 2(3): 20-29.
58. 58. Türk Düdükcü F, Taş Arslan F. Çocuklarda nebülizatör ile ilaç uygulama; problemler ve çözüm önerileri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016; 5(4): 71-77.
59. 59. Kwok PCL, Chan HK. Delivery of inhalation drugs to children for asthma and other respiratory diseases. Advanced Drug Delivery Reviews. 2014; 73(23): 83-88.
60. 60. Alhaider SA, Alshehri HA, Al-Eid K. Replacing nebulizers by MDI-spacers for bronchodilator and inhaled corticosteroid administration: Impact on the utilization of hospital resources. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2014; 1: 26-30.
61. 61. Wilder C, Shiralkar S. Childhood asthma in the emergency department an audit. International Emergency Nursing. 2015; 23(2): 197-202.
62. 62. Boztepe H, Çavuşoğlu H. Bir üniversite hastanesindeki uygulamaların aile merkezli bakım yönünden incelenmesi. Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi. 2009; 11-24.
63. 63. Tosun A, Güdücü Tüfekçi F. Çocuk kliniklerinde aile merkezli bakım uygulamalarının incelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015; 18(2): 131-139.
64. 64. Boztepe H. Pediatri hemşirelerinin ağrılı işlemler sırasında ebeveynlerin bulunması hakkında görüşleri. Ağrı Dergisi. 2012; 24(4): 171-179.
65. 65. Günay U, Polat S. Pediatrik onkoloji kliniğinde verilen aile merkezli bakım eğitiminin değerlendirilmesi: hekim ve hemşire görüşleri. Bozok Tıp Dergisi. 2017; 7(1): 12-21.
66. 66. Çatalbaş M, Manav G, Ocakçı AF. Kalp hastalığı olan down sendromlu çocukların ebeveynlerinin umutsuzluk düzeylerine aile merkezli hemşirelik yaklaşımı. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2015; 5(3): 154-161.
67. 67. Alptekin D. Pansuman işlemi sırasında ebeveynin çocuğun yanında bulunma durumunun ağrı şiddetine etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: Acıbadem Üniversitesi; 2015.
68. 68. Mantha S, Davies B, Moyer A, Crowe K. Providing responsive nursing care to new mothers with high and low confidence. The American Journal of Maternal Child Nursing. 2008; 33(5): 307-14.
69. 69. Oktay H. Bir üniversite hastanesinin çocuk servislerinde verilen bakımın aile merkezli bakım yönünden incelenmesi ve anne görüşlerinin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi.2009; 16(1): 11–24.

TEK SAĞLIK PERSPEKTİFİNDEN PATOJENİK *ESCHERICHIA COLI*

Yasin AKKEMİK [1]

[1] Selçuk Üniversitesi, Karapınar Aydoğanlar Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Konya-Türkiye.

1. Giriş

Escherichia coli, sıcak kanlı hayvanların bağırsaklarında bulunan bir mikroorganizmadır. Çoğu durumda *E. coli,* bulunduğu konakçıya zarar vermeden yaşamını sürdürür. Fakat bazı *E. coli* türleri hayvanlarda hastalığa neden olurken, bazı türleri de insanlarda hastalığa neden olabilir. *E. coli* tipik olarak fekal oral yolla iletilir. Böylece patojenik türleri gıda ve su kaynaklı hastalıklara neden olurlar. Çoğu patojenik *E. coli*'nin türe özgü olduğu düşünülmesine rağmen, hayvanlardan insanlara geçebilen ve hastalığa neden olan *E. coli*, Tek Sağlık perspektifinden bakıldığında, ilgi çekmektedir. *E. coli*'nin hayvanlardan insanlara geçme şekli, direkt temas yada kontamine hayvansal gıdaların tüketilmesi gibi kolay bir şekilde olabilir. Bununla birlikte diğer hayvanların kontamine olması yada çevrenin kontaminasyonuyla da insanlara geçebilir. Bu nedenler *E. coli* Tek Sağlık kavramında önemli bir patojendir.

2. İnsan ve Hayvan Patojenleri Olarak *Escherichia coli*

Çoğu *E. coli* bağırsakta, herhangi bir hastalığa neden olmadan veya konakçılarına zarar vermeden yaşamlarını sürdürürler. Bazı *E. coli* türleri, insan veya hayvanına ait konakçılarına patojeniktir ve ishal gibi mide-bağırsak semptomlarına neden olabilirler. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonları, menenjit ve septisemi gibi hastalıklara da neden olabilirler (Sousa, 2006). İnsanlarda *E. coli*, kendi kendini sınırlayan ishalden kanlı ishal ile ölüme yol açabilecek ciddi komplikasyonlara kadar değişen bağırsak enfeksiyonlarına neden olur. *E. coli*, aynı zamanda, hayvanlarda da hastalıklara neden olduğu için ekonomik kayıplara yol açan, veterinerlik açısından önemli bir patojendir. Sığır ve domuzlarda mastitise (Gerjets & Kemper, 2009) ve kanatlılarda kolibasillozis'e neden olarak verim ve ekonomik kayıplara yol açarlar (Olsen et al., 2011). *E. coli*, köpek ve kedi gibi evcil hayvanlarda da hastalığa neden olabilir (Mainil, 2002).

Virülans faktörleri, klinik semptomları ve serolojisine dayanarak karakterize edilen birçok farklı patojenik *E. coli* tipi vardır (Wasteson, 2002). Enterohaemorajik *E. coli* (EHEC) hariç, çoğu patojenik *E. coli*'nin, konakçı spesifitesinden ötürü ana zoonotik patojenler olduğu düşünülmemektedir. Bununla birlikte, *E. coli* genetik materyali değiştirme kabiliyetine sahiptir. Bu nedenle insanlarda tür engellerini aşabilecek ve hastalığa neden olabilecek yeni patojenik türlerin ortaya çıkma potansiyelleri vardır. Bu patojenik türler, zoonozlar açısından risk oluşturmaktadırlar.

E. coli'nin neden olduğu en yaygın ekstra-enfeksiyonlar, üropatojenik *E. coli* (UPEC) ile ilişkili idrar yollarındaki enfeksiyonlardır. UPEC'in çoğunun, konakçılarının bağırsak kanalından geldiği düşünülse de, hayvanların bu patojenler için potansiyel bir rezervuar olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, hayvanların ekstraintestinal patojenik *E. coli* için önemli bir rezervuar olarak katkısı konusu da net değildir.

Zoonotik transfer için çok az kanıt olmasına rağmen, hem insanlarda hem de hayvanlarda gastrointestinal hastalığa neden olan birkaç önemli patojenik

E. coli grubu vardır. Buna, ısıya dayanıklı ve ısıya dayanıksız toksinler üreten ve sulu bir diyare neden olan enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) de dahildir. ETEC, insanlarda ve yenidoğan hayvanlarda hastalığa neden olabilir, ancak konakçı bağırsaklarına yapışmak için kullandıkları kolonizasyon faktörleri, ETEC'i enfekte eden hayvanlara farklı türler üreten insan izolatlarına özgü türlerdir (Nataro & Kaper, 1998). EPEC gelişmekte olan ülkelerde bebek ishallerinin önemli bir nedenidir ve hayvanlarda da hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. EPEC'nin en önemli özelliklerinden biri, intestinal epitelyal hücrelere bağlanma ve lezyonlara neden olma yetenekleridir. EPEC, mikrovilluslara sıkı bir şekilde yapışır ve sonrasında epitel hücre iskeletindeki değişikliklerin sonucu olarak, bakteriyel bağlanma bölgesinin altında bir lezyona neden olur.

Bazı patojenik *E. coli* gruplarının sadece insanlara özgü olduğu görülmektedir. Enteroaggregative *E. coli* (EAEC), 14 günden fazla süren kalıcı ishalin ve ayrıca gelişmekte olan ülkelere seyahatle ilişkili olan akut ishalin de ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu *E. coli* grubu kötü olarak tanımlanmıştır ve çok farklı yapıda *E. coli* grubu içerir. EAEC'nin bağırsaklara tutunması, yapışma faktörlerinin varlığı nedeniyle, toplayıcı yapışma (aggregative adherence - AA) olarak adlandırılan karakteristik bir "yığma tuğla" yapışma düzeninin oluşturulması seklindedir (Huang et al., 2006). Bu türdeki bir *E. coli*'nin insan konakçısı dışındaki ekolojisi hakkında çok az şey bilinmesine rağmen EAEC için bariz bir hayvan rezervuarı bulunmamaktadır. *Shigella spp.* ile yakından ilişkili ve benzer bir hastalığa neden olan enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), *E. coli*'nin insanlara spesifik patojenik grubu gibi görünmektedir ve hiçbir hayvan kaynağından izole edilmemiştir (Beutin, 1999).

İnsanlarda en ağır hastalığa neden olan patojenik *E. coli* grubu, hayvan rezervuarına sahiptir ve genellikle *Shiga* toksinleri (Stx) olarak bilinen toksin üretme kabiliyeti ile tanımlanan EHEC'dir (Nataro & Kaper, 1998). Bu özelliği, EHEC'i Tek Sağlık perspektifinden en önemli *E. coli* grubu haline getirmiştir. EHEC, ölümle sonuçlanabilecek ciddi insan hastalıklarına neden olabilir. Bazı EHEC türlerinin genç hayvanlarda ishale neden olmasına rağmen, EHEC'nin ana rezervlerinden biri sağlıklı ve yetişkin ruminantlardır (Hornitzky, Mercieca, Bettelheim, & Djordjevic, 2005). EHEC taşıyan hayvanlardan yapılan gıdalar kontamine olabilirler ve tüketilmesi ile büyük salgınlarına neden olabilirler. Bu nedenle *E. coli*, Dünya Sağlık Örgütü tarafından hayvansal üretim ve gıda güvenliği için gelecekteki standartların geliştirilmesinde önceliklendirilmiştir (Knight-Jones, Mylrea, & Kahn, 2010).

3. Patogenez ve Tedavisi

EHEC insanlarda; asemptomatik taşıyıcılıktan, ishale veya kanlı isale (hemorajik kolit, HC), ölümcül olma potansiyeli olan hemolitik uraemik sendromuna (HUS) kadar değişen hastalıklara neden olur (Karmali, 2005). EHEC ile enfeksiyon belirtileri, 1-4 günlük inkübasyan süresinden sonra ortaya çıkabilen karın krampları ve ishaldir, HC de oluşabilir. HUS vakaların yaklaşık %10-25'inde gelişir (Nataro & Kaper, 1998). HUS, ishalden 5-13 gün

sonra ortaya çıkabilir ve idrar atılımını azaltan akut böbrek yetmezliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (küçük kan damarlarının daralması sonucu eritrositlerin parçalanması, hemoliz ve anemi) ve tromobositopaeniye (düşük trombosit seviyeleri) neden olur (Tarr, Gordon, & Chandler, 2005). Çoğu durumda hastalar HUS'tan tamamen iyileşir. Ancak ciddi böbrek hasarı ve diğer komplikasyonlar, vakaların yaklaşık %12-30'unda meydana gelir ve yaklaşık %5'i ölüm ile sonuçlanır (Nataro & Kaper, 1998). Miyokard disfonksiyonu, pankreatit, hepatit, pulmoner ödem ve nörolojik bozukluk şeklinde ek komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Tarr et al., 2005). EHEC enfeksiyonları çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir (Karmali, Gannon, & Sargeant, 2010). Bu durum ölümcül olma potansiyeli nedeniyle EHEC'in önemini daha da artırmıştır.

EHEC enfeksiyonu ile ilişkili en ağır semptomlar *Shiga* benzeri toksin (Stx) salgılanması neticesinde görülür (Nataro & Kaper, 1998). EHEC dışındaki birçok *E. coli* de Stx üretir. Genel olarak Shiga toksijenik E. coli (STEC) olarak bilinir ve hayvanlarda bulunurlar. Ancak hepsinin ciddi insan hastalıklarına neden olduğuna düşünülmemektedir (Karmali, 2005). İki tür Stx vardır. Bunlar Stx1 ve Stx2 olarak adlandırılırlar. Bunlardan ilki *Shigella dysenteriae* tarafından üretilen toksin ile yakından ilişkilidir. Stx, bakteriyel genom içerisine entegre edilmiş bakteriyofajlarda kodlanır ve bağırsakta bulunan bakteriler tarafından üretilir. Toksinler epitel boyunca yer değiştirebilirler ve kan dolaşımına girebilirler. Stx spesifik olarak insan böbreğindeki hücrelerin yüzeylerinde bulunan glikosfingolipid globotriasilseramide (Gb3) bağlanır. Stx, Gb3'e bağlandıktan sonra hücre içerisine girer ve protein sentezi inhibisyonuna neden olur. Sonunda da hücre ölümü gerçekleşir (Pennington, 2010). Bu durum EHEC ve STEC ile ilgili virülens faktörlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzey araştırmaların yapılması gerektiğinin bir göstergesidir.

EHEC enfeksiyonları için mevcut tedaviler sınırlıdır ve bir çok tedavi geliştirilme aşamasındadır. Yaklaşımların çoğu, sıvıların ve elektrolitlerin korunmasına yönelik destekleyici tedavilere dayanır (Goldwater & Bettelheim, 2012). EHEC tarafından toksin üretimi, enfeksiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. EHEC bağırsaktan temizlendikten sonra da toksin vücutta dolaşmaya devam edebilir (Nataro & Kaper, 1998). Stx'in bakterilerden salınımını artırabileceği için antibiyotik kullanımı genellikle önlenir (Wong, Jelacic, Habeeb, Watkins, & Tarr, 2000). Stx'in enfeksiyon sırasındaki etkisini azaltmak, sınırlamak ve HUS'a ilerlemesini önlemek için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar, Stx'e özgü antikorların ve diğer toksin bağlayıcı veya nötrleştirici türlerinin kullanılmasını yaklaşımlarını içerir (Goldwater & Bettelheim, 2012). Aşı stratejileri, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda değişken başarı göstermiştir. Ancak insanlarda kullanımı için henüz hazır değildir (Goldwater & Bettelheim, 2012). Enfeksiyonun ilk aşamada önlenmesi, ciddi hastalık gelişimini önlemenin en etkili yoludur.

4. *E. coli* Salgınları ve Hayvanlarla Olan ilişkisi

EHEC, düşük enfeksiyon dozuna sahip bir bakteridir ve 10 bakteriden daha azının yutulması hastalık oluşumuna neden olabilir (Hara-Kudo & Takatori, 2011). Bu nedenle, yalnızca az miktarda kontaminasyona maruz kalmak sağlık riskine neden olabilir. Birçok EHEC enfeksiyonu vakası sporadik seyreder ve belirgin bir gıda yada hayvan kaynağı bulunmayabilir. İnsandan insana bulaşma, özellikle çocuk bakım merkezlerindeki çocuklar arasında salgınlara yol açabilir (Gilbert, Monk, Wang, Diplock, & Landry, 2008). Ancak daha sık görülen salgınlar, özellikle hayvansal kaynaklardan elde edilen gıdalarla ilişkilidir. EHEC, 1992-2008 yılları arasında İngiltere ve Galler'de 84 adet salgına neden olmuştur. Salgınlardan 1168 kişi etkilenmiştir. Salgınlar sonucunda 286 kişi hastaneye kaldırılmış ve 12 kişide ölmüştür. Gıda kaynaklı 44 salgından, %37'si kırmızı et ile %30'u da süt ve süt ürünleri ile ilişkilendirilmiştir. Bunun sonucunda da EHEC ile hayvansal kaynaklar güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Gormley et al., 2011).

Hayvanlarla ve çevreleri ile (Örn; hayvanat bahçeleri, çiftlikler vb.) doğrudan temas, birçok EHEC salgınına neden olmuştur (Lanier et al., 2011). Kanalizasyon, hayvan gübresi ya da toprak ile kontamine olmuş meyvelerden üretilen meyve suları da EHEC salgınları ile ilişkilendirilmiştir (Vojdani, Beuchat, & Tauxe, 2008). Pastörize edilmemiş elma suyu, Amerika'nın batısında ve İngiltere'nin Columbia bölgesinde 70 kişinin etkilendiği E. coli O157:H7 enfeksiyonuna neden olmuştur (Cody et al., 1999). Salgına dair yapılan incelemede, meyvelerin bir kısmının üretildiği bahçelerden, E. coli O157: H7'yi dışkısı ile çevreye yayan geyik popülasyonunun geçtiği, düşen elmanın toprak ve geyik dışkısı ile temasıyla kirlenmiş olduğu sonucuna varılmıştır (Cody et al., 1999). Diğer birçok taze ürünler ile ilişkilendirilmiş salgınlar, bitkilerin dışkılar ve kanalizasyon suyu ile kontaminasyonundan kaynaklandığı görülmüştür (Beuchat, 2006). Çiftliklerden kaynaklanan yayılma, içme suyu kaynaklarını da kirletebilir. Arıtma sistemlerinin yetersiz olması durumunda salgınlara neden olabilir. Hem Campylobacter hem de E. coli O157: H7'nin neden olduğu büyük bir salgın, 2000 yılında Kanada'nın Walkerton kentinde meydana gelmiştir. Salgın, 27 HUS vakası ve yedi ölüm vakası ile sonuçlanmıştır (Hrudey, Payment, Huck, Gillham, & Hrudey, 2003).

5. EHEC Kaynakları ve Rezervuarları

EHEC'in O157: H7 serotipi koyun, keçi, bizon, geyik ve su aygırı gibi birçok hayvandan izole edilmiştir. Ancak en önemli rezervuar sığırlar olarak tanımlanmıştır (Ferens & Hovde, 2011). Ayrıca E. coli O157: H7 domuzlar, köpekler, sıçanlar, tavşanlar, atlar, amfibiler, balıklar, çeşitli kuş ve böcekler (sinekler ve gübre böcekleri) de olmak üzere birçok farklı canlıdan izole edilmiştir. Bu canlılar, *E. coli* O157: H7 için önemli rezervuarı olarak görülmezler, ancak insanlar ve çevre arasındaki aktarımda rol oynayabilirler (Ferens & Hovde, 2011; García, Fox, & Besser, 2010). Sığırlar ve diğer ruminantlar, *E. coli* O157: H7'nin en önemli zoonotik kaynağı olarak kabul edilmektedir. *E. coli* O157: H7 dışındaki EHEC serotipleri (Örn; O111 ve O26), ishalli genç hayvanlar da dahil olmak üzere çeşitli hayvanlardan izole

edilmiştir (Hornitzky et al., 2005; Jenkins, Evans, Chart, Willshaw, & Frankel, 2007).

Birincil rezervuarı sığır olan EHEC, çoğunlukla bağırsakta bulunur ve dışkı ile çevreye yayılır. Ayrıca sığırların ve diğer hayvanların ağızlarında da bulunabilirler (Fegan, Higgs, Vanderlinde, & Desmarchelier, 2005). E. coli O157: H7'nin, rektumun distal bölgesinde, rekto-anal bağlantı noktasının yakınında seçici olarak kolonileştirdiği düşünülmektedir (Sheng, Lim, Knecht, Li, & Hovde, 2006). Bu spesifik doku yönelimi, bağırsak boyunca bulunan diğer EHEC serotipleri için bildirilmemiştir (Aktan, La Ragione, & Woodward, 2007). Hayvanlar tarafından *E. coli* O157: H7'nin dışkı ile dökülmesi değişkenlik gösterir. Genellikle hayvanın yaşına (2 ay ile 2 yaş arası hayvanlarda daha yüksek) ve hava şartlarına (bazı ülkelerde yaz aylarında daha yüksek) bağlıdır (García et al., 2010). Dışkı ile dökülme, bazı hayvanlarda uzun süre devam etmesine rağmen, genellikle kısa sürelidir (Robinson, Wright, Hart, Bennett, & French, 2004). Hayvanların çoğunluğu dışkılarında düşük sayılarda *E.coli* O157: H7 dökmüştür (<1,000 veya 10,000 kob/g dışkı). Ancak bazı hayvanlar daha yüksek sayılarda dökmektedirler ve bunlar üst düzey taşıyıcılar veya süper dökücüler olarak adlandırılmıştırlar. (Low et al., 2005). Bunlar toplam *E. coli* O157:H7 yükünün %96'sından sorumludurlar (Omisakin, MacRae, Ogden, & Strachan, 2003) ve sürülerde bulaşma için en büyük riski oluştururlar (Cobbold et al., 2007). Ayrıca işleme sırasındaki karkasların kontaminasyonuna da neden olurlar (Fegan, Higgs, Duffy, & Barlow, 2009). Süper dökülmenin diğer EHEC serotipleri için de oluştuğuna inanılmaktadır (Menrath et al., 2010). Süper dökülmeyi etkileyen faktörler şu anda bilinmemektedir, ancak bu tür hayvanları kontrol altında tutmak, insanlarda EHEC enfeksiyonları riskini azaltma çabalarında önemli olacaktır (Chase-Topping, Gally, Low, Matthews, & Woolhouse, 2008).

EHEC'nin hayvanlar ve insanlar arasındaki geçiş yolları, direkt temas ile yada dolaylı yollar ile olabilir. EHEC'yi taşıyan hayvanlardan yapılan et ve süt ürünleri, üretim ve işleme sırasında kontamine olabilir ve tüketilirse insan hastalıklarına yol açabilir. Sığırların dışkısı ile çevreye yayılan *E. coli*, çiftlik ortamlarını kirletebilir (Fremaux, Prigent-Combaret, & Vernozy-Rozand, 2008). *E. coli*, toprağın bileşimine girerek uzun süre (birkaç ay veya daha uzun süre) canlı kalabilir. Ancak uygun atık işleme ile *E. coli* yok edilebilir O157: H7 (Ferens & Hovde, 2011; Fremaux et al., 2008). Yağış nedeniyle, *E. coli*, çiftliklerden yakınlardaki su kaynaklarına taşınarak su kaynaklarının kontamine olmasına neden olabilir. Eğer içme suyu olarak ya da taze ürünleri sulamak-yıkamak için kullanılırsa hastalığa neden olabilir (Hrudey et al., 2003). EHEC'nin hayvanlar, çevre ve insanlar arasındaki geçişinde rol oynayan mekanizmaları anlamak ve bu iletimi sınırlandırmak için kontroller geliştirmek, hastalığa neden olan patojenin riskini azaltmak adına büyük önem taşımaktadır

6. Kontrol Önlemleri ve Sonuç

İnsanlarda EHEC enfeksiyonu tedavisi için yapılan uygulamalar yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, organizmanın gıda ile alımının önlenmesi, gıda

üretim sistemleri ve çevrede olabilecek olan patojen yükünü azaltmaya odaklanan etkili kontrol mekanizmalarının uygulanması ve geliştirilmesi, hastalığın önlenmesinde en önemli unsur olarak görülmektedir (García et al., 2010). İnsanlarda EHEC enfeksiyon riskini azaltmada için yapılacak kontroller; hayvanlara, çevrelere, besin zincirine ve insanlara yönelik müdahaleler de dahil olmak üzere, bu organizmaların bulaşmasını neden olan tüm faktörlere odaklanmalıdır. Hasat öncesi yapılan kontrol, EHEC yayılmasını azaltmak için uygulanan çeşitli yaklaşımlardan bir tanesidir. Ayrıca *E. coli* O157: H7'ye karşı aşıların kullanımı, özel olarak *E. coli* O157: H7'yi hedef alan litik bakteriyofajlar, probiyotik kullanımı, diyet manipülasyonu ve yem katkıları da kontrol amacıyla kullanılan yaklaşımlardandır. Ancak tüm bu yaklaşımlar patojeni tamamen ortadan kaldıramamaktadır (Berry & Wells, 2010). Maliyetler, uygulama sıklığı, etkinlik ve yasal şartlar, bu tür kontrollerin gelecekte benimsenmesini etkileyecektir. EHEC'in hayvan dışkıları ile dökülmesinin azaltılması, bu organizmaların hayvansal gıda ürünlerinde ve çevrede görülme sıklığını azaltacaktır. Böylece insanlara bulaşma olasılığını da azaltacaktır. Atık yönetiminin uygun şekilde yapılması, çevre kirliliğini, taze ürün ve su kaynaklarının kontaminasyonunu azaltacaktır. Süt ürünleri üretiminde kullanılan sütün pastörize edilmesi, kesim sırasında karkas kontaminasyonunun engellenmesi ve et işleme sırasında kontrol önlemlerinin uygulanması, gıdalarda EHEC'nin azaltılmasına ve insanlarda enfeksiyon riskinin azalmasın sağlayacaktır (Oliver, Boor, Murphy, & Murinda, 2009; Berry & Wells, 2010). İyi üretim uygulamaları ve gıda üretiminin tüm aşamalarında (çiftlikten çatala kadar) hijyen sağlanması, insanlarda enfeksiyonunun azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Aktan, I., La Ragione, R. M., & Woodward, M. J. (2007). Colonization, persistence, and tissue tropism of Escherichia coli O26 in conventionally reared weaned lambs. *Applied and Environmental Microbiology*, *73*(3), 691–698. https://doi.org/10.1128/AEM.01879-06
2. Askari Badouei, M., Zahraei Salehi, T., Rabbani Khorasgani, M., Tadjbakhsh, H., & Nikbakht Brujeni, G. (2010). Occurrence and characterisation of enterohaemorrhagic Escherichia coli isolates from diarrhoeic calves. *Comparative Clinical Pathology*, *19*(3), 295–300. https://doi.org/10.1007/s00580-009-0873-0
3. Berry, E. D., & Wells, J. E. (2010). Escherichia coli O157:H7. In *Advances in food and nutrition research* (Vol. 60, pp. 67–117). https://doi.org/10.1016/S1043-4526(10)60004-6
4. Beuchat, L. R. (2006). Vectors and conditions for preharvest contamination of fruits and vegetables with pathogens capable of causing enteric diseases. *British Food Journal*, *108*(1), 38–53. https://doi.org/10.1108/00070700610637625
5. Beutin, L. (n.d.). Escherichia coli as a pathogen in dogs and cats. *Veterinary Research*, *30*(2–3), 285–298. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367359
6. Chase-Topping, M., Gally, D., Low, C., Matthews, L., & Woolhouse, M. (2008). Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of Escherichia coli O157. *Nature Reviews Microbiology*, *6*(12), 904–912. https://doi.org/10.1038/nrmicro2029
7. Cobbold, R. N., Hancock, D. D., Rice, D. H., Berg, J., Stilborn, R., Hovde, C. J., & Besser, T. E. (2007). Rectoanal Junction Colonization of Feedlot Cattle by Escherichia coli O157:H7 and Its Association with Supershedders and Excretion Dynamics. *Applied and Environmental Microbiology*, *73*(5), 1563–1568. https://doi.org/10.1128/AEM.01742-06
8. Cody, S. H., Glynn, M. K., Farrar, J. A., Cairns, K. L., Griffin, P. M., Kobayashi, J., … Vugia, D. J. (1999). An outbreak of Escherichia coli O157:H7 infection from unpasteurized commercial apple juice. *Annals of Internal Medicine*, *130*(3), 202–209. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049198
9. Fegan, N., Higgs, G., Duffy, L. L., & Barlow, R. S. (2009). The Effects of Transport and Lairage on Counts of *Escherichia coli* O157 in the Feces and on the Hides of Individual Cattle. *Foodborne Pathogens and Disease*, *6*(9), 1113–1120. https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0338
10. Fegan, N., Higgs, G., Vanderlinde, P., & Desmarchelier, P. (2005). *An Investigation of Escherichia coli O157 Contamination of Cattle during Slaughter at an Abattoir*. *Journal of Food Protection* (Vol. 68). Retrieved from http://members.ync.net/mcuriale/mpn/index.html
11. Ferens, W. A., & Hovde, C. J. (2011). *Escherichia coli* O157:H7: Animal Reservoir and Sources of Human Infection. *Foodborne Pathogens and Disease*, *8*(4), 465–487. https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0673
12. Fremaux, B., Prigent-Combaret, C., & Vernozy-Rozand, C. (2008). Long-term survival of Shiga toxin-producing Escherichia coli in cattle effluents and environment: An updated review. *Veterinary Microbiology*, *132*(1–2), 1–18. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.05.015
13. García, A., Fox, J. G., & Besser, T. E. (2010). Zoonotic enterohemorrhagic Escherichia coli: A One Health perspective. *ILAR Journal*, *51*(3), 221–232. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131723

14. Gerjets, I., & Kemper, N. (2009). Coliform mastitis in sows: A review. *Journal of Swine Health and Production*, *17*(2), 97–105. Retrieved from http://www.aasv.org/shap.html.
15. Gilbert, M., Monk, C., Wang, H.-L., Diplock, K., & Landry, L. (n.d.). Screening policies for daycare attendees: lessons learned from an outbreak of E. coli O157:H7 in a daycare in Waterloo, Ontario. *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne de Sante Publique*, *99*(4), 281–285. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18767271
16. Goldwater, P. N., & Bettelheim, K. A. (2012). Treatment of enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) infection and hemolytic uremic syndrome (HUS). *BMC Medicine*, *10*(1), 12. https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-12
17. Gormley, F. J., Little, C. L., Rawal, N., Gillespie, I. A., Lebaigue, S., & Adak, G. K. (2011). A 17-year review of foodborne outbreaks: describing the continuing decline in England and Wales (1992–2008). *Epidemiology and Infection*, *139*(5), 688–699. https://doi.org/10.1017/S0950268810001858
18. HARA-KUDO, Y., & TAKATORI, K. (2011). Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. *Epidemiology and Infection*, *139*(10), 1505–1510. https://doi.org/10.1017/S095026881000292X
19. Hornitzky, M. A., Mercieca, K., Bettelheim, K. A., & Djordjevic, S. P. (2005). Bovine Feces from Animals with Gastrointestinal Infections Are a Source of Serologically Diverse Atypical Enteropathogenic Escherichia coli and Shiga Toxin-Producing E. coli Strains That Commonly Possess Intimin. *Applied and Environmental Microbiology*, *71*(7), 3405–3412. https://doi.org/10.1128/AEM.71.7.3405-3412.2005
20. Hrudey, S. E., Payment, P., Huck, P. M., Gillham, R. W., & Hrudey, E. J. (2003). A fatal waterborne disease epidemic in Walkerton, Ontario: comparison with other waterborne outbreaks in the developed world. *Water Science and Technology : A Journal of the International Association on Water Pollution Research*, *47*(3), 7–14. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638998
21. Huang, D. B., Mohanty, A., DuPont, H. L., Okhuysen, P. C., Chiang, T., & David Huang, C. B. (2006). A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative Escherichia coli. *Journal of Medical Microbiology*, *55*, 1303–1311. https://doi.org/10.1099/jmm.0.46674-0
22. Jenkins, C., Evans, J., Chart, H., Willshaw, G. A., & Frankel, G. (2007). Escherichia coli serogroup O26 - a new look at an old adversary. *Journal of Applied Microbiology*, *0*(0), 070717025310002–??? https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03465.x
23. Karmali, M. A. (2005). Use of comparative genomics as a tool to assess the clinical and public health significance of emerging Shiga toxin-producing Escherichia coli serotypes. *Meat Science*, *71*(1), 62–71. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2005.03.001
24. Karmali, M. A., Gannon, V., & Sargeant, J. M. (2010). Verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC). *Veterinary Microbiology*, *140*(3–4), 360–370. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.04.011
25. Knight-Jones, T. J. D., Mylrea, G. E., & Kahn, S. (2010). Animal production food safety: priority pathogens for standard setting by the World Organisation for Animal Health. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, *29*(3), 523–535. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309452

26. Lanier, W. A., Hall, J. M., Herlihy, R. K., Rolfs, R. T., Wagner, J. M., Smith, L. H., & Hyytia-Trees, E. K. (2011). Outbreak of Shiga-Toxigenic *Escherichia coli* O157:H7 Infections Associated with Rodeo Attendance, Utah and Idaho, 2009. *Foodborne Pathogens and Disease*, *8*(10), 1131–1133. https://doi.org/10.1089/fpd.2011.0884
27. Low, J. C., McKendrick, I. J., McKechnie, C., Fenlon, D., Naylor, S. W., Currie, C., … Gally, D. L. (2005). Rectal Carriage of Enterohemorrhagic Escherichia coli O157 in Slaughtered Cattle. *Applied and Environmental Microbiology*, *71*(1), 93–97. https://doi.org/10.1128/AEM.71.1.93-97.2005
28. Mainil, J. (2002). Pathogenic Escherichia coli strains from dogs and cats: IV)—general discussion. *Ann Med Vet*, *146*(4), 219–224.
29. Menrath, A., Wieler, L. H., Heidemanns, K., Semmler, T., Fruth, A., & Kemper, N. (2010). Shiga toxin producing Escherichia coli: identification of non-O157:H7-Super-Shedding cows and related risk factors. *Gut Pathogens*, *2*(1), 7. https://doi.org/10.1186/1757-4749-2-7
30. Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic Escherichia coli. *Clinical Microbiology Reviews*, *11*(1), 142–201. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457432
31. Oliver, S. P., Boor, K. J., Murphy, S. C., & Murinda, S. E. (2009). Food Safety Hazards Associated with Consumption of Raw Milk. *Foodborne Pathogens and Disease*, *6*(7), 793–806. https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0302
32. Olsen, R. H., Stockholm, N. M., Permin, A., Christensen, J. P., Christensen, H., & Bisgaard, M. (2011). Multi-locus sequence typing and plasmid profile characterization of avian pathogenic *Escherichia coli* associated with increased mortality in free-range layer flocks. *Avian Pathology*, *40*(5), 437–444. https://doi.org/10.1080/03079457.2011.592822
33. Omisakin, F., MacRae, M., Ogden, I. D., & Strachan, N. J. C. (2003). Concentration and prevalence of Escherichia coli O157 in cattle feces at slaughter. *Applied and Environmental Microbiology*, *69*(5), 2444–2447. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732509
34. Pennington, H. (2010). Escherichia coli O157. *The Lancet*, *376*(9750), 1428–1435. https://doi.org/10.1016/S0140- 6736(10)60963-4, S0140-6736(10)60963-4 [pii]
35. Robinson, S. E., Wright, E. J., Hart, C. A., Bennett, M., & French, N. P. (2004). Intermittent and persistent shedding of Escherichia coli O157 in cohorts of naturally infected calves. *Journal of Applied Microbiology*, *97*(5), 1045–1053. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02390.x
36. Sheng, H., Lim, J. Y., Knecht, H. J., Li, J., & Hovde, C. J. (2006). Role of Escherichia coli O157:H7 virulence factors in colonization at the bovine terminal rectal mucosa. *Infection and Immunity*, *74*(8), 4685–4693. https://doi.org/10.1128/IAI.00406-06
37. Sousa, C. P. (2006). The versatile strategies of Escherichia coli pathotypes: a mini review. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, *12*(3), 363–373. https://doi.org/10.1590/S1678-91992006000300002
38. Tarr, P. I., Gordon, C. A., & Chandler, W. L. (2005). Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*, *365*(9464), 1073–1086. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71144-2
39. Vojdani, J. D., Beuchat, L. R., & Tauxe, R. V. (2008). Juice-associated outbreaks of human illness in the United States, 1995 through 2005. *Journal of Food Protection*, *71*(2), 356–364. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326187

40. Wasteson, Y. (2002). Zoonotic Escherichia coli. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *43*(Suppl 1), S79. https://doi.org/10.1186/1751-0147-43-S1-S79
41. Wong, C. S., Jelacic, S., Habeeb, R. L., Watkins, S. L., & Tarr, P. I. (2000). The Risk of the Hemolytic–Uremic Syndrome after Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *New England Journal of Medicine*, *342*(26), 1930–1936. https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422601

SÜT SIĞIRLARINDA SICAKLIK STRESİ VE ALINABİLECEK TEDBİRLER

Onur ERZURUM[1]

[1] Selçuk Üniversitesi Karapınar Aydoğanlar Meslek Yüksekokulu/Veterinerlik Bölümü, Konya.

GİRİŞ

Sıcaklık stresi, ortamın etkin sıcaklığının hayvanın termo nötr bölgesinden daha yüksek olmasına neden olan çevresel koşulların kombinasyonu ile şekillenir. Bu durumun meydana gelmesinde dört çevresel faktör daha etkin rol oynar:

1) Çevre sıcaklığı,
2) Bağıl nem,
3) Hava hareketi
4) Güneşten veya diğer kaynaklardan gelen radyasyon (Buffington ve ark, 1981; Ghosh ve ark. 2017).

Sıcaklık stresi, çevre sıcaklığının süt ineklerinin termo nötr bölgesinin üstüne çıktığı, özellikle de nemin yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkar. Emziren inekler için en yüksek kritik sıcaklık değerleri 24-27^{0}C arasındadır. Stresin derecesini belirlemek için genellikle sıcaklık nem endeksi (THI) kullanılır. THI 72'yi geçtiği zaman yüksek verimli süt inekleri olumsuz yönde etkilenir (Bianca, 1965; Fuquay, 1981).

Süt inekleri sıcaklık stresine farklı şekillerde tepki verir. Bunlar;

- Yem tüketiminin azalması,
- Su alımının artması,
- Metabolik hızın değişikliğe uğraması,
- Buharlaşma yolu ile atılan sıvı miktarının artması,
- Solunum hızının ve rektal sıcaklığın artması.

Laktasyonun başındaki enerji ihtiyacı, ilerleyen dönemlerde süt üretimi ile birlikte artan enerji ihtiyacının altında kalır. Buna ek olarak yaz aylarında yem tüketiminin de sıcaklık stresi ile azaldığı ya da baskılandığı durumlarda ağırlaşan bir durum ortaya çıkar. Bu iki durumun etkisi, süt üretiminin baskılanmasının yanı sıra sütün bileşiminde görülebilecek değişikliklere neden olur. Bu yüzden, özellikle yüksek verimli hayvanların erken laktasyon döneminde ve laktasyonun ortalarında rasyonun içerdiği enerji yoğunluğu ayarlanmalıdır.

Sıcaklık stresini azaltmak için kullanılacak en basit yöntem olan gölgeleme aynı zamanda sıcak havalarda ineğin ortamını değiştirmenin en ucuz yollarından da birisidir. Gölgelik belirgin bir şekilde hayvanların ısı yükünü azaltır. Ancak gölgelikler ya da sundurmalar tek başına sıcaklık stresi ile başa çıkmak için yeterli olmaz. Fan ve fıskiye formlarında ilave soğutma genellikle gereklidir.

Termal Nem Endeksinin Önemi (THI)

Sıcaklık nem endeksi daha öncede bahsedildiği gibi genellikle süt sığırlarında stres derecesini belirtmek için kullanılır. Bu endeks, ortam sıcaklığı ve bağıl nem değerlerine dayanır. Sıcaklık dalgalanmasının ve stres seviyesinin düşük olduğu barınaklarda, THI stres değerlendirmesinin en basit ölçümüdür (Frazzi, 1989). Bununla birlikte, sıcaklık stresinin etkisinin hesaplanmasında hayvanların strese maruz kalma süresi de dikkate alınmalıdır. Araştırmalarda THI'nın 72'yi aştığı durumlarda süt veriminin, THI'daki birim başına 0,2 kg'lık bir artışla düştüğünü bildirmiş ve THI'nın, ısı stresinin üretimi üzerindeki etkisini tahmin etmek için kullanılabileceği sonucuna varmıştır (Ravagnolo ve ark., 2000). Bu ve benzer çalışmalarda da, THI'nın süt üretimi üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve süt verimi yüksek olan hayvanların düşük olan hayvanlardan daha fazla etkilendiğini ifade edilmiştir. Wiersma ve Armstrong (1983), sıcaklık stresini şu tabloya göre belirlemişlerdir;

THI	Stres Seviyesi
>72	Stres yok
72-78	Hafif
78-88	Orta
>88	Ağır stres/Ölüm

Sıcaklık Stresinin Süt Verimine Etkileri

1)İklim Değişikliğinin Vücut Sıcaklığı ve Süt Verimi Üzerine Etkisi

Holstein sığırlarının sabit vücut sıcaklığını koruyabilecekleri ortam sıcaklıklarının üst sınırı 25-26^{0}C'dir. Bu yüzden vücut sıcaklığındaki artışı en aza indirmek için yapılacak uygulamaların 25^{0}C'nin üzerinde başlatılması gerekmektedir (Berman ve ark., 1985). Ayrıca çevre sıcaklığının yüksek olması solunum hızını ve su tüketimini de arttırmaktadır.

Ravagnolo ve arkadaşları (2000), maksimum sıcaklık ve minimum bağıl nemin, sıcaklık stresini ölçmek için en kritik değişkenler olduğunu ve her iki değişkenin de THI ile rahatlıkla birleştirilebileceğini söylemişlerdir. West ve arkadaşları da (2003), iki gün önceki ortalama THI'nın süt verimi üzerinde en büyük etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

2)Farklı Soğutma Sistemleri Kullanılmasının Süt Verimine Etkisi

Barınaklar güneş ışınları ile oluşacak olan ısı birikimini azaltmasına rağmen, hava sıcaklığını veya bağıl nemi etkilememektedir. Süt ineklerinin

süt verimlerinin iyileştirilmesi için sıcak ve nemli bir iklimde ilave soğutmaya ihtiyaç vardır. Emziren süt ineklerinde konveksiyon, iletme, radyasyon ve buharlaşma yöntemlerinin kombinasyonlarını temel alan bir dizi soğutma seçeneği mevcuttur. Hava hareketi (fanlar), ineği ıslatmak, havayı soğutmak için buharlaşma ve güneş ışınlarının yayılmasını en aza indirmek için sundurma kullanılabilir. Etkili olacak herhangi bir soğutma sistemi tasarlanırken yoğun güneş ışınımı, yüksek ortam sıcaklığı ve geceleri neredeyse maksimuma ulaşan yüksek bağıl nem dikkate alınmalıdır. Bu faktörler, soğutma sisteminin ineğin vücut sıcaklığını normal sınırlar içinde tutulmasını sağlar.

Sıcaklık Stresinden Korunmak için Alınabilecek Tedbirler

1)Gölgelikler

Sıcaklık stresinin önlenmesi için süt ineklerine uygulanabilecek en etkili ve en basit yöntem gölge alanların tasarlanmasıdır. Süt ineklerinin direkt olarak güneş ışığına maruz kalması ineğe çok fazla ısı yüklemektedir. Barınak yapısının uygun olmaması da (zeminlerin beton olması gibi) güneş ışınlarının depolanmasına neden olmaktadır. Gölgeliklerin inekler üzerindeki etkileri;

- Sıcaklığın düşmesi
- Rektal sıcaklığın düşmesi
- Solunum sayısının azalması
- Yem tüketiminin artması şeklindedir.

Gölgelikler tasarlanırken yön kavramına da dikkat edilmelidir. Kuzey-Güney yönünde kurulan gölgelikler yaz aylarında, Batı - Doğu yönünde kurulanalar ise kış aylarında güneş ışığının daha fazla etkilemesine neden olur (Keown ve Grant, 1993; Chase ve Sniffen, 1988). Doğu - Batı boyunca uzanan gölgelik, Kuzey-Güney yönelimli olandan daha serin bir ortam sağlar (Kelly et al, 1950).

2)Barınak Yapısı

Sıcak ve kuru iklimde, hayvanlar için gerekli olan minimum taban alanından biraz daha fazla gölgeli alan bulunmalıdır. Alan ihtiyacı buzağı için 1,5 - 2 m^2, yetişkin erkek 7,0 m^2 ve yetişkin dişi için 4,0 - 5,0 m^2'dir. Geniş barınaklar daha düşük zemin sıcaklığı sunar ve böylelikle zeminden hayvana yansıyacak olan ısı miktarı azalır. Barınağın uzunluğu ise şartlara göre değişkenlik göstermektedir. Sıcak iklimlerde barınak yüksekliği 3-5 m arasında olmalıdır. Barınak yüksekliğinin 3,0 metreden daha az olması, hayvanlardan kaynaklanan konvektif ısı kaybının azalmasına yol açan havalandırmayı etkiler. Yükseklik gölge boyutunu etkilenmez, çünkü ne kadar yüksek olursa o kadar çabuk gölge oluşur. Barınak çatısının şekli düz, eğimli veya "A" şeklinde olabilir. "A" şeklindeki kurulan çatı, sıcak iklimdeki düz çatıdan daha iyi sonuç verir (Belsare ve Pandey, 2008).

3)Soğuk Su Temini

Su, süt içeriğinin yaklaşık yüzde 85'inden fazlasını oluşturan temel besin maddesidir. Ayrıca, ineğin su ihtiyacı, ortam sıcaklığı arttıkça önemli ölçüde artar. Sıcaklık/nem endeksinin yüzde 80'in üzerine çıktığı durumlarda su tüketimi de artar. Yüksek sıcaklık dönemlerinde ineklere soğuk su temini son derece önemlidir. Ayrıca, inekler, sıcak bir ortamda su için çok uzak mesafelere gitmek istemezler, bu yüzden gölgeye yakın bir yerde suya sahip olmaları önemlidir. Su, sağımhaneden uzak, ancak ahır çıkış yoluna ve ineklerin beslenme yerlerine yakın ve her zaman taze olmalıdır.

4)Serinletme Yöntemleri

İneklere duş veya yağmurlama ile birlikte hava hareketinin sağlanması etkili bir yöntemdir. Yapılacak gölgeliklere ilave olarak fanlarla yapılan serinletmenin ya da yağmurlama ile yapılacak serinletmenin süt verimini arttırdığı bildirilmektedir. Tercih edilen yöntem hangisi olursa olsun yemleme alanlarına yakın yerlerde kullanılmalıdır. Dikkat edilmesi gereken nokta suyun yemlere temasının önlenmesidir (Shearer ve Beede, 1990).

Harris (1992) yaptığı çalışmada, 2 yıl boyunca sadece gölgelik kullanımının süt veriminde yaklaşık %10'luk bir artış sağladığını ifade etmiştir. Bir diğer çalışmada da Johnson ve Vanjonak (1976), süt verimlerinin ortalama 20-25 kg olan ineklerde fan ve duş kullanımının günde 0.66-1.90 kg oranında süt verimini arttırdığını bildirmiştir.

Buharlaşmalı soğutulmuş hava ile soğutma, düşük nemli alanlarda etkili olmuştur. Daha nemli bölgelerde bile, gündüz nemi genellikle yararlı soğutma için yeterince düşüktür. Sis sisteminde, ince sis parçacıkları havada asılı kalır ve zeminde birikmeden önce buharlaşarak çevreleyen havayı soğutur. Ancak, fanlar önemli miktarda hava hareketi sağladığı sürece, uygun şekilde tasarlanmış sis sistemleri süt sığırları için çevreyi etkili bir şekilde iyileştirebilir.

Sonuç

Sıcaklık stresi, süt üretimindeki düşüşten ve ekonomik kayıplardan dolayı büyük bir endişe haline gelmiştir. Yüksek çevre sıcaklığına sahip bölgelerde kurulan işletmelerde süt ineklerinde oluşabilecek sıcaklık stresine karşı önlemlerin alınması son derece önemlidir. İneklerin yaşayacağı sıcaklık stresi hem süt verimini hem de verim ile ilgili diğer parametreleri olumsuz yönde etkileyecektir. Bu etkiler düşünüldüğünde hayvancılık işletmelerinde ciddi boyutlara ulaşabilecek bir ekonomik kayıp meydana gelebilir. Sıcaklık stresi nedeni ile oluşabilecek kayıpları önlemek için duş ve fan kullanımı işletmeler için olumlu etkiler sunabilecek uygulamalardır. Bu uygulamaların işletmelerde kuruluş yerlerinin doğru seçilmiş olması ve zamanlanın doğru yapılması ile istenilen etki gerçekleşecektir. Gelecek zamanlarda yapılacak araştırmalar, çevre sıcaklığının yüksek olduğu ortamlarda daha fazla dayanıklılığa sahip sığır ırklarının benimsenmesi olasılığını incelemelidir.

KAYNAKLAR

1. Berman, A., Folman, Y., Kaim, M., Mamen, M., Herz, Z., Wolfenson, D., Aireli, A., Garber, Y., Upper critical temperature and forced ventilation effects of high yielding dairy cows in a subtropical climatic. J. Dairy Sci., 68:1488-1495 (1985).
2. Belsare, V.P., Pandey, V., Management of heat stress in dairy cattle and buffaloes for optimum productivity. Journal of Agrometeorology (Special issue - Part 2): 365-368 (2008).
3. Bianca, W., Reviews of the progress of dairy science. Physiology of cattle in a hot environment. J. Dairy Res., 32:291-345(1965).
4. Buffington, D.E., Collazo-Arocho, A., Canton, G.H., Pitt, D., Thatcher, W.W., Collier, R.J., Black globe humidity index (BGHI) as comfort equation for dairy cows. Trans. ASAE., 24(4):711-714 (1981).
5. Chase, L. E., Sniffen, C. J., 1988. Feeding and managing dairy cows during hot weather Feeding and Nutrition. http://www.inform.umd.edu/Edres/ Topic/Agric. Eng.
6. Frazzi, E., Observations and suggestions with regard to the definition of environmental parameters for housing for dairy cows. Genio-Rurele., 52(9):74-79. (Cited: Dairy Sci. Abstr., 1990. 52(7):4712) (1989).
7. Fuquay, J.W., Heat stress as it affects animal production. J. Anim. Sci., 52:164-174 (1981).
8. Ghosh, C.P., Kesh, S.S., Tudu, N.K., Datta, S., Heat Stress in Dairy Animals - Its Impact and Remedies: A Review. Int. J. Pure App. Biosci. 5 (1): 953-965 (2017).
9. Harris, B.Jr, Feeding and managing cows in warm weather. Http://hammock.ifas.ufl.edu /txt/fairs/2939 (1992)
10. Jhonson, H.D., Vanjonack, W.J, Effects of environmental and other stressors on blood hormone patterns in lactating animals. Jour. Dairy Sci. 59: 1603-1617 (1976)
11. Keown, F.J., Grant, R.G., How to reduce heat stress in dairy cattle. http://www.unl.edu/IANR/PUBS/extnpubs/dairy/1063htm (1997)
12. Kelly, C.F.; Bond, T. E, and Ittner N. R. (1950). Thermal design livestock sheds. Agric. Engg., 36, 173- 80.
13. Ravagnolo, O., Misztal, I. and Hoogenboom, G., Genetic component of heat stress in dairy cattle, development of heat index function. J. Dairy Sci., 83:2120-2125 (2000).
14. Shearer, J.K. and Beede, D.K., Effects of high environmental temperature on production, reproduction and health of dairy cattle. Agri. Pract., 11: 6 (1990).
15. Smith, J.F, Armstrong, D.V., Correa, A., Avendeno, L., Rubio, A. and Dexlise, S.K. Effects of spray and fan system on milk production and reproduction efficiency in a hot-arid climate. J. Dairy Sci., 76 (Suppl.1): 240 (Abstr.) (1993).
16. Stott, G.H., Wiersma, F., Menefce, B.E. and Radwanski, Influence of environment on passive immunity in calves. J. Dairy Sci., 59: 1306-1311 (1972).
17. Taylor, S.E., Buffington, D.E., Collier, R.J. and Delorenzo, M.A., Evaporative cooling for dairy cows in Florida. ASAE. Paper no. 86-4022. St. Joseph (1986).
18. West, J.W., Mullinix, B.G., Bernard, J.K., Effects of hot humid weather on milk temperature, dry matter intake and milk yield of lactating dairy cows. J. Dairy Sci.,86: 232-242 (2003).
19. Wiersma, F., Armstrong, D.V., Cooling dairy cattle in holding pen. ASAE. Paper No: 83-4507, Am. Soc. Agric. Eng., St. Joseph, MI. (1983).

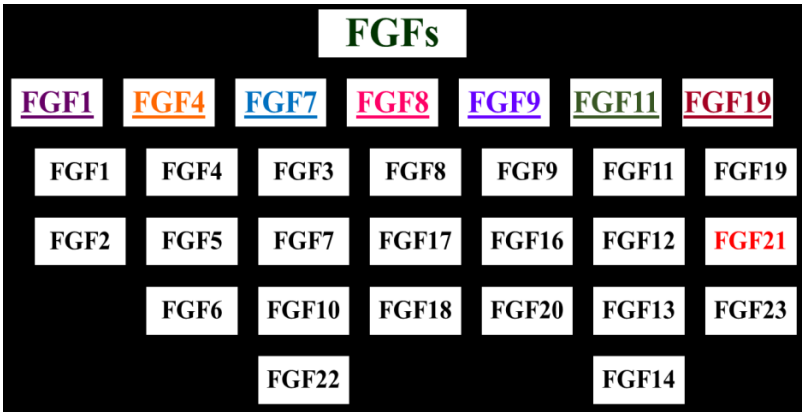
FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 21

Gözde ATİLA USLU[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi.

GİRİŞ

Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs), çeşitli metabolik olaylarda kilit rol oynayan önemli medyatörlerden olup, 17 ile 34 kDa aralığında moleküler kütleye sahip, polipeptit yapısındaki büyüme faktörlerindendir. Toplamda, insan-farede FGFs'nin 22 üyeden oluştuğu, insanlardaki FGF19'un farelerdeki FGF15'in ortolojik olarak aynı olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle insan ve farelerde FGF1-FGF23 arasında faktör tanımlansa da 22 üyesi bulunmaktadır (1,2). Yapılan filogenetik analizler sonucunda insan FGF gen familyasının, FGF1 (FGF1, FGF2), FGF4 (FGF4, FGF5, FGF6), FGF7 (FGF3, FGF7, FGF10, FGF22), FGF8 (FGF8, FGF17, FGF18), FGF9 (FGF9, FGF16, FGF20), FGF11 (FGF11, FGF12, FGF13, FGF14) ve FGF19 (FGF19, FGF21, FGF23) olmak üzere yedi alt familyaya ayrıldığı tespit edilmiştir (1).



Şekil 1. İnsan FGFs gen familyasının üyeleri

FGF19 alt familyası üyelerinden 210 amino asitten oluşan FGF21'in, beyaz yağ dokusunda lipolizin düzenlenmesinde ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun artmasında etkili olduğu belirlenmiş olup, ağırlıklı olarak karaciğer tarafından üretildiği aynı zamanda da beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu, iskelet kası ve pankreas gibi diğer dokular tarafından da üretildiği belirtilmektedir. Ayrıca FGF21'in glukoz homeostazı, insülin duyarlılığı ve ketogenez kontrolünde de rol oynayan metabolik bir regülatör olduğu ifade edilmiştir (3-6). FGF21'in etki ettiği sinyal yolu belirsizliğini korusa da, FGF21'in FGF reseptörlerinden FGFR1 ve FGFR2'nin tirozin fosforilasyonunu uyarmasının yanı sıra, FGFR substrat-2 (FRS-2) ve mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) 3T3-L1 adipositlerinde fosforilasyonu uyardığı ancak 3T3-L1 preadipositlerinde FGF-21'e bağlı fosforilasyonun saptanmadığı bildirilmiştir (7).

FGF21 - Karbonhidrat Metabolizması

FGF21'in karaciğerde açlık durumunda peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma koaktivatör protein-1'in (PGC-1) ekspresyonunu uyardığı ve PGC-1'in yağ asidi oksidasyonu, trikarboksilik asit döngüsü, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve glukoneogenezdeki etkilerine aracılık ettiği belirtilmektedir (8). Ayrıca FGF21 uygulamasının 3T3-L1 adipositlerinde GLUT1 mRNA ve protein ekspresyonunda artış meydana getirdiği ancak GLUT4 ekspresyonunda etkili olmadığı ve böylece insülinden bağımsız glikoz alımını uyardığı tespit edilmiştir (7). FGF21'in insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcut olup, FGF21 uygulamalarının adipositlerde adiponektinin hem ekspresyonunu hem de salgılanmasını arttırdığı, adiponektin knockout farelerde FGF21'in obezite ile ilişkili hiperglisemi, hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hepatik steatozun hafifletilmesi de dahil olmak üzere çeşitli terapötik etkilere cevap vermediğini tespit etmişlerdir (9). Ancak başka bir çalışma da obez ve tip 2 diyabetik hastalarda serum FGF21 düzeylerinin yükseldiği, serum FGF21 konsantrasyonları ile insülin duyarlılığı kontrol indeksi ve HDL kolesterol arasında negatif korelasyon olduğu ayrıca serum adiponektin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir (10). Bu durum ise FGF21'in adiponektin üretiminin tek düzenleyicisi olmadığı, obezite gelişimi sırasında adipoz dokularda, proinflamatuar sitokinler, endoplazmik retikulum stresi ve oksidatif stres gibi salgılanmayı olumsuz etkileyen birçok faktörün etkili olduğu farklılığın bundan kaynaklı olabileceği ifade edilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise tip 2 diyabetli hastalarda plazma FGF21 düzeylerinin arttığı ve açlık insülini ile beden kitle indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu, dahası FGF21'in iskelet kasında glikoz alımını arttırmada doğrudan etkili olduğu bildirilmektedir (11). Coskun ve ark. (12) diyetle obezite oluşturulan farelerde FGF21'in, hem glikoz hem de insülin seviyelerini düşürdüğünü ve insülin duyarlılığında bir iyileşme görüldüğünü bildirmektedirler. Emanuelli ve ark. (13) da FGF21'in hepatik insülin direnci durumunda bile glisemiyi normalleştirebildiğini ayrıca FGF21 ile insülinin birlikte kullanılmasının tip 2 diyabetinde dahil olduğu birçok metabolik bozukluğun tedavisi için güçlü bir kombinasyon oluşturduklarını ileri sürmektedirler. Yilmaz ark. (14) karaciğer rahatsızlığı derecesi ile artan FGF21 seviyeleri arasında yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki olduğunu hatta FGF21 ve hepatik yağlanma derecesi arasındaki ilişkinin insülin direnci, BKİ, bel çevresi ve metabolik sendromdan bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir.

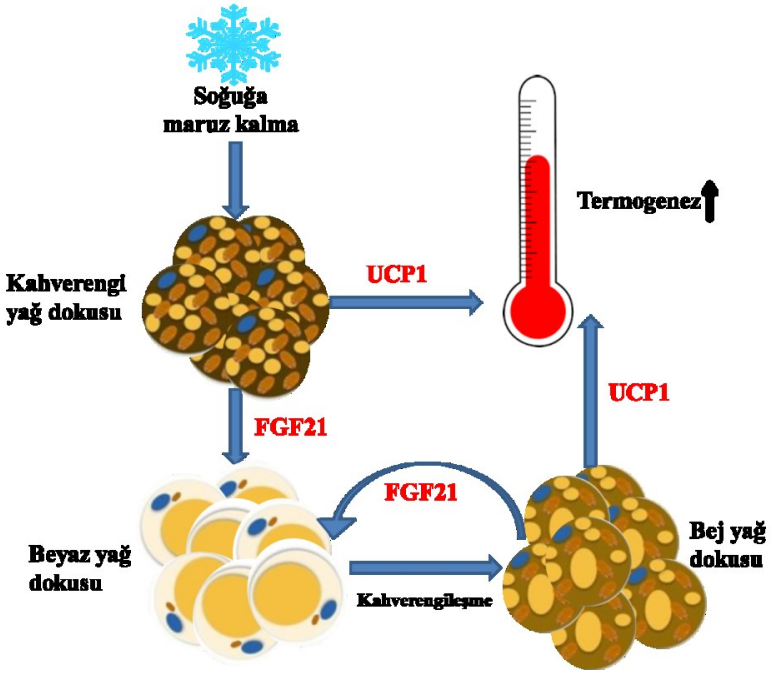
FGF21 - Lipit Metabolizması

FGF21'in, lipoprotein lipaz, pankreatik lipaz, pankreatik lipaz ile ilgili protein 2 ve karboksil ester lipaz dahil olmak üzere lipit metabolizmasında yer alan genlerin hepatik ekspresyonunu indüklediği tespit edilmiştir (3). Ek olarak FGF21'in, beyaz yağ dokusundaki lipolizin modülasyonunda ve kahverengi yağ dokusunda termogenezde rol oynadığı bildirilmektedir (15). Yapılan başka bir çalışmada da lösin aminoasiti eksikliğinde FGF21'in karaciğerde ve beyaz yağ dokusunda lipojenik genlerin ekspresyonunu

baskıladığı ve beyaz yağ dokusunda hormona duyarlı lipaz fosforilasyonunu uyardığı tespit edilmiş olup, bu bulgular neticesinde FGF21'in lösin eksikliği sırasında lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (16). Ayrıca obez ve diyabetli kemirgenlere ve primatlara rekombinant FGF21 uygulanmasının, vücut ağırlığında, plazma glukoz ve trigliserit düzeylerinde azalma gibi çeşitli olumlu metabolik etkiler meydana getirdiği ileri sürülmektedir (17,18). Yapılan başka bir çalışmada FGF21'i aşırı eksprese eden transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmada FGF21'in diyete bağlı obeziteden koruduğu ayrıca bu hayvanların daha küçük adipositlere ve daha fazla kahverengi adipoz dokuya sahip olduğu belirtilmiştir (7). Yapılan başka bir çalışmada FGF21 uygulamasının diyabetik maymunlarda lipit metabolizmasının faydalı şekilde etkilediğini (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün azalmasına ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün artmasına) bu nedenle de damar disfonksiyonu riskini en aza indirmede faydalı olabileceğini tespit etmişlerdir (17). Badman ve ark. (4) açlık ve yüksek yağ / düşük karbonhidrat diyeti ile indüklenen ketojenik durumda karaciğerden FGF21 ekspresyonunun indüklendiğini belirlemişlerdir. Her iki durumda da FGF21'in hepatik metabolik olayların düzenlenmesinde kritik bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir.

FGF21 - Termogenez

Termojenik aktivasyondan sonra kahverengi yağ dokusunun sistemik bir FGF21 kaynağı haline geldiği ve FGF21 gen transkripsiyonunun regülasyonunun siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılı yolakla gerçekleştiği belirtilmektedir. Ayrıca norepinefrinin beta-adrenerjik yol aktivasyonu ile cAMP'nin aracılık ettiği protein kinaz A ve p38 MAPK'nin mekanizmalarını uyararak FGF21 gen transkripsiyonunun ve kahverengi adipositlerde FGF21 salınımının indüklendiği ifade edilmektedir (19). β3-adrenerjik reseptör agonistlerinin hem kemirgenlerde hem de insanlarda soğuğa maruz kalma sonucunda enerji harcamalarında artışa neden olduğu tespit edilmiş olup (20), başka bir çalışmada da β3 agonisti CL316243 ile farelerin ya da kahverengi adiposit hücre hattının uyarılmasının FGF21 ifadesi üzerinde soğuğa maruz kalma ile aynı etkiye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca soğuğa maruz kalma ve β-adrenerjik uyarıma yanıt olarak kahverengi yağ dokusunda FGF21 mRNA ekspresyonunun indüklendiğini ancak bu uyarmanın beyaz yağ dokusu ve karaciğerde indüksiyona neden olmadığını belirtmişlerdir (21). Fisher ve ark. (22) FGF21 tedavisinin hem kahverengi yağ dokusu hem de beyaz yağ dokusunda UCP1 gen ekspresyonunu uyardığını ayrıca deri altı beyaz yağ dokusunda kahverengi benzeri adipositlerin görünümünde çarpıcı şekilde artış olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, FGF21'in adipoz dokuların soğuğa maruz kalması sonucunda meydana gelen hücresel ve moleküler adaptasyon sürecinde önemli bir rol oynayabileceğini ifade etmektedirler.



Şekil 2. FGF21'in termogenez mekanizması

KAYNAKLAR

1. Itoh N, Ornitz D M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. Trends in Genetics. 2004;20(11): 563-569.
2. Ornitz D M, Itoh N. Fibroblast growth factors. Genome Biol. 2001;2(3): 3005.1–3005.12.
3. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist J K, Gerard R D, Burgess S C, Hammer R E, Mangelsdorf D J, Kliewer S A. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab. 2007;5: 415-425.
4. Badman M K, Pissios P, Kennedy A R, Koukos G, Flier J S, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. Cell Metab. 2007;5: 426-437.
5. Gälman C, Lundåsen T, Kharitonenkov A, Bina H A, Eriksson M, Hafström I, Dahlin M, Åmark P, Angelin B, Rudling, M. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARα activation in man. Cell metabolism, 2008;8(2): 169-174.
6. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression. 2000;1492(1): 203-206.
7. Kharitonenkov A, Shiyanova T L, Koester A, Ford A M, Micanovic R, Galbreath E J, Sandusky G E, Hammond L J, Moyers J S, Owens R A, Gromada J, Brozinick J T, Hawkins E D, Wroblevwski V J, Li D S, Mehrbod F, Jaskunas S R, Shanafelt A B. FGF-21 as a novel metabolic regulator. The Journal of clinical investigation. 2005;115(6): 1627-1635.
8. Potthoff M J, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, Mohammadi M, Finck B N, Mangelsdorf D J, Kliewer S A, Burgess S C. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. PNAS. 2009;106: 10853-10858.
9. Lin Z, Tian H, Lam K S, Lin S, Hoo R C, Konishi M, Itoh N, Wang Y, Bornstein S R, Xu A, Li X. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. Cell metabolism. 2013;17(5): 779-789.
10. Zhang X, Yeung D C, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z G, Liu F, Wong R L, Chow W S, Tso A W, Lam K S, Xu A. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. Diabetes. 2008;57: 1246-1253.
11. Mashili F L, Austin R L, Deshmukh A S, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, Zierath J R, Chibalin A V, Moller D E, Kharitonenkov A, Krook, A. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. Diabetes/metabolism research and reviews. 2011;27(3): 286-297.
12. Coskun T, Bina H A, Schneider M A, Dunbar J D, Hu C C, Chen Y, Moller D E, Kharitonenkov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. Endocrinology. 2008;149(12): 6018-6027.
13. Emanuelli B, Vienberg S G, Smyth G, Cheng C, Stanford K I, Arumugam M, Michael M D, Adams A C, Kharitonenkov A, Kahn C R. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. The Journal of clinical investigation. 2014;124(2): 515-527.
14. Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Aktas B, Celikel C A, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalaycı C, Avsar E. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. European journal of clinical investigation. 2010;40(10): 887-892.

15. Hondares E, Rosell M, Gonzalez F J, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. Cell Metab. 2010;11: 206-212.
16. De Sousa-Coelho A L, Relat J, Hondares E, Pérez-Martí A, Ribas F, Villarroya F, Marrero P F, Haro D. FGF21 mediates the lipid metabolism response to amino acid starvation. Journal of lipid research. 2013;54(7): 1786-1797.
17. Kharitonenkov A, Wroblewski V J, Koester A, Chen Y F, Clutinger C K, Tigno XT, Hansen B S, Shanafelt A B, Etgen G J. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. Endocrinology. 2007;148: 774-781.
18. Yu H, Xia F, Lam K S, Wang Y, Bao Y, Zhang J, Gu Y, Zhou P, Lu J, Jia W, Xu, A. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. Clinical chemistry. 2011;57(5): 691-700.
19. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez F J, Giralt M, Mampel T, Villarroya F. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(15): 12983-12990.
20. Lowell B B, Spiegelman B M. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. Nature. 2000;404: 652-660.
21. Chartoumpekis D V, Habeos I G, Ziros P G, Psyrogiannis A I, Kyriazopoulou V E, Papavassiliou A G. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. Mol Med. 2011;17: 736-740.
22. Fisher F M, Kleiner S, Douris N, Fox E C, Mepani R J, Verdeguer F, Wu J, Kharitonenkov A, Flier J S, Maratos-Flier E, Spiegelman B M. FGF21 regulates PGC-1 and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. Genes Dev. 2012; 26: 271-281.

KALPAİNLER VE AKTİVASYONLARININ DÜZENLENMESİ

Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN [1]

1

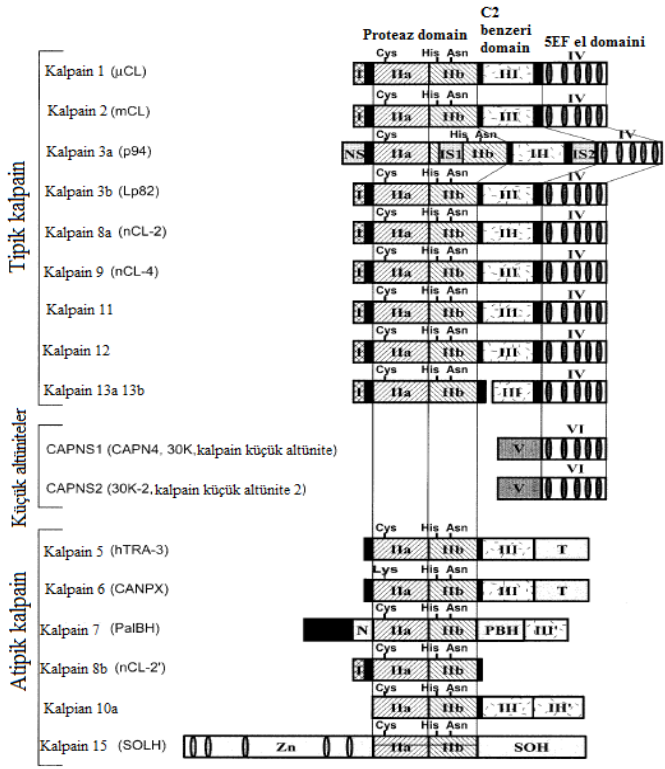
1. GİRİŞ

Kalpainler kalsiyum ile aktive olan sistein proteazlardır. Hücre iskeleti ve sinyal iletiminde görev alan proteazlar olup ayrıca hücre döngüsü regülasyonu, apoptoz, musküler distrofiler, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi diğer fizyolojik ve patofizyolojik proseslerde de yer alırlar. Kalpainler, nekroz ve apoptoz gibi hücre ölümü ile sonuçlanan olaylarda kaspazlarla da ortak görevler yüklenebilirler. Hücre ölümünün istenmediği durumlarda kalpain inhibitörleri kullanılarak apoptoz engellenebilir. Bu nedenle kalpain inhibitörleri ile yapılan çalışmalar çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik çalışmalara öncülük edebilir.

2. KALPAİNLER

Kalpainler (E.C. 3.4.22.17), aktivite olmaları için kalsiyum iyonları gerektiren sistein proteazlardır. Kalpainler ilk olarak 1964 yılında Gordon Gurof tarafından sıçan beyin ekstratında gözlemlenmiştir (Sorimachi, Hata & Ono, 2011). Kalpainler, "cal" ekini kalsiyum bağlayıcı bölge olarak calmoduline sahip olduğundan, "pain" ekini papain benzeri sistein proteaz özelliği gösterdiğinden alarak "kalpain" olarak isimlendirilmiştir (Binen, 2011). Kalpainler hücre iskeleti ve sinyal iletiminde görev almalarının yanı sıra hücre döngüsünün düzenlenmesi, apoptozis, musküler distrofiler, kataraktogenezis, Alzheimer, Parkinson hastalıkları, travmatik beyin hasarı, serebral iskemi de dahil olmak üzere bir dizi başka fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alırlar (Ray, Hogan & Banik, 2003). Bugüne kadar memelilerde 16 çeşit kalpain izoform geni tanımlanmıştır. En iyi karakterize edilen izoformları mikro(μ)-kalpain (kalpain 1) ve milli (m)-kalpaindir (kalpain 2) (Pandurangan, Hwang, Orhirbat, Jieun & Cho, 2014). m kalpainler milimol seviyelerinde Ca^{+2} konsantrasyonlarında aktiflenirken, μ kalpainler mikromol düzeylerinde Ca^{+2} konsantrasyonlarında aktiflenirler (Kuralay & Çavdar, 2006).

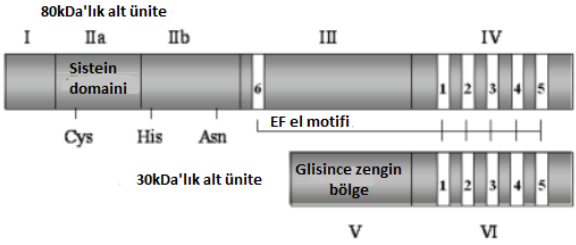
Kalpainler, karboksil uçta EF el motifine sahip olup olmamalarına göre tipik ve atipik kalpainler olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. Tipik kalpainler, karboksil uçta Ca^{+2} bağlayan EF el motif yapısına sahiptirler. Kalpain 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 12, 13 ve küçük alt ünite II tipik kalpainlerdir. Atipik kalpainler, terminal uçta 4. bölgedeki EF el motifine ve kalsiyum bağlayıcı bölgeye sahip değillerdir. Kalpain 5, 6, 7, 10, 14, 15 bu ailenin üyesidir. Atipik kalpainlerin aktiviteleri için kalsiyuma gerek duyup duymadıkları tam olarak bilinmemektedir (Binen, 2011) (Şekil 1).



Şekil 1: Kalpainlerin sınıflandırılması
(Suzuki, Hata, Kawabata & Sorimachi, (2004).

Tipik kalpainler 80kDa'lık "katalitik" alt ünite ve 30kDA'lık "düzenleyici (regülatör)" alt üniteden oluşan heterodimerlerdir. Katalitik alt ünite izoforma spesifiktir ve atipik kalpainlerde 73 kDa (kalpain 5 için) ile 117 kDa (kalpain 15 için) arasında değişir (Harwood, Yaqoob & Allen, 2005). 80kDa'lık katalitik alt ünite dört domainden (dI, dII, dIII, dIV), 30 kDa'lık düzenleyici alt ünite ise iki domainden (dV, dVI) oluşur. Domain I, katalitik alt birimin N-terminal bölgesidir ve kalpain kalsiyum tarafından aktifleştirildiğinde otolitik bölünmenin gerçekleştiği bölgeyi içerir. Domain II, IIa ve IIb olamk üzere iki alt alandan oluşur. IIa'daki aktif bölgesindeki sistein (Cys), hem substrat hem de kalpastatinin inhibe edici bölgesi ile etkileşime girer. Domain III'ün tam işlevi bilinmemektedir. Domain IV, büyük alt birimin C-terminal ucudur. Yapısında beş Ca^{+2} bağlanma yeri vardır ve EF el motifine sahiptir. Diğer bir EF el motifi domain III'ün başında yer alır. Domain V, düzenleyici alt birimin N-terminal bölgesidir ve glisin kümelemesi nedeniyle hidrofobiktir, bir membran bağlayıcı olarak işlev görebilir. Domain VI, küçük

alt ünitenin C-terminal ucudur ve Ca^{+2} bağlayıcı bölgedir (Momeni, 2011) (Şekil 2).

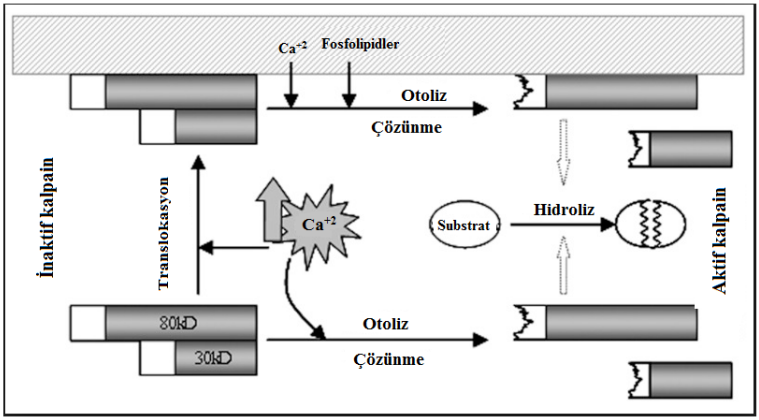


Şekil 2: Kalpain alt ünitelerinin domain yapısı (Momeni, 2011).

3. KALPAİN AKTİVASYONU

Kalpain, hücre içi serbest Ca^{+2} konsantrasyonunun normal aralıkta olduğu istirahat halindeki hücrelerde sitozolde aktif olmayan bir proenzim olarak bulunur. Hücre içi serbest Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış kalpainlerin aktivasyonunu tetikler (Momeni, 2011). Fizyolojik koşullar altında kalpain aktivasyonu sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonundaki geçici artışlarla aktive edilir ve endojen bir inhibitör protein olan kalpastatin varlığı ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Patolojik durumlarda hücre içi serbest Ca^{+2} 'daki yükselmeler nedeniyle kalpain aktivitesinin düzenlenmesi bozulabilir (Ryu & Nakazawa (Ed), 2014).

Kalpainlerin in vivo aktivasyonunu açıklamak için iki mekanizma önerilmiştir. İlk mekanizmada, hücre içi serbest Ca^{+2} konsantrasyonundaki bir artış, her iki alt birimin N-terminal propeptid proteinlerinin otolizine neden olur bu da molekülde bir konformasyon değişiklik meydana gelir ve kesilen alt birimlerin ayrılması ile enzim aktivasyonu gerçekleşir. Aktive edilen kalpain daha sonra substrat proteinlerini birbirinden ayırır. İkinci mekanizm da, hücre içi yüksek Ca^{+2} konsantrasyonunun inaktif kalpaini sitozolden membrana translokasyonunu tetiklediğini önerilmektedir. Membranda, Ca^{+2} ve fosfolipidler gibi membran efektörleri varlığında kalpain aktive edilir. Domain I'in otokatalitik hidrolizi aktivasyon sırasında meydana gelir ve bu, 30 kD'lık düzenleyici alt ünitenin 80 kD'luk katalitik alt üniteden ayrılmasına neden olur. Aktive edilen kalpain, membranda veya membrandan salındıktan sonra sitozolde substrat proteinlerini hidrolize eder. Kalpainin membranda translokasyonu, kalpainin endojen inhibitörü olan kalpastatin'den ayırmak için önemli adımlardan birisidir (Momeni, 2011) (Şekil 3).



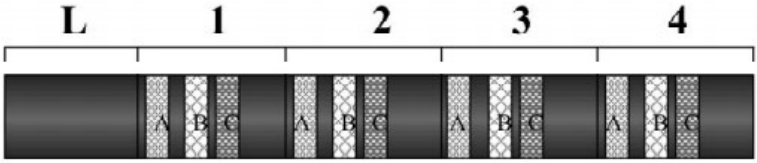
Şekil 3: Kalpain aktivasyonunun şematik mekanizması (Momeni, 2011).

4. KALPAİN AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ

Kalpain aktivitesi endojen ve eksojen kalpain inhibitörleri ile düzenlenir.

4.1. Endojen Kalpain İnhibitörleri

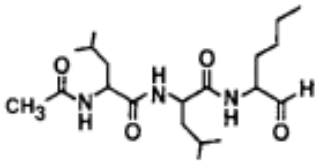
Kalpastatin: 110 kDa ağırlığına sahip kalpainin endojen inhibitör proteinidir. Kalpain haricinde diğer proteazları inhibe etmez. Kalpastatin, sitozolde ve membranda bulunur. Bir inhibitör olmayan N-terminal domain L ve tekrarlanmış asit kalıntısından oluşan dört inhibitör alt domain içerir. Bu inhibitör bölgelerden her biri bağımsız bir şekilde kalpain inhibe eder böylelikle 1 molekül kalpastatin 4 molekül kalpaini inhibe eder (Ray vd., 2003). Tekrarlayan inhibitör domainler A, B ve C bölgelerinden oluşur (Brix, K. & Stöcker W. (Ed.) (2014). B bölgesi, kalpain domain II 'ye bağlanırken, A ve C bölgeleri sırasıyla kalpain domain IV ve VI'ya bağlanır. Kalpastatinin kalpain ile bu moleküler etkileşimi, otolitik formun oluşumunu önler ve sonuç olarak kalpainin katalitik aktivitesini inhibe eder (Şekil 4) (Ray vd., 2003).



Şekil 4: Kalpastatinin yapısı (Ray vd., 2003)

4.2. Ekzojen Kalpain İnhibitörleri

Kalpain İnhibitör I (N-Asetil-Lösin-Lösin-Norlösinal): Hücre geçirgenliği olan aldehid peptit kalpain inhibitörüdür. Kalpainin aktif bölgesini bloke eder (Şekil 5) (Kaya, 2005). Katarakt, romatizmal artrit, felç ve miyokart infarktüsü gibi çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde kalpainlerin aşırı aktivasyonunu araştırmak amacıyla kullanılır (Chatterjee vd., 2001).



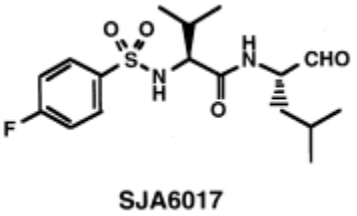
Şekil 5: Kalpain inhibitör 1'in yapısı (Kaya, 2005).

Kalpain İnhibitör II (N-Asetil-Leu-Leumetioninal)**:** Peptidil kalpain inhibitörüdür. Hücre geçirgendir (Zhu & Uckun, 2000).

Kalpain İnhibitör III (MDL 28170, Z-L-Val-L- phenylalaninal)**:** Hücre membranlarını ve kan-beyin bariyerini (BBB) geçen en iyi inhibitördür ve tripsin, plazmin, kaspaz-1 ve katepsin D'ye göre kalpain için yüksek bir seçiciliğe sahiptir. Bu profille uyumlu olarak, MDL-28170'in omurilik zedelenmesi, yenidoğan hipoksi-iskemi ve fokal beyin iskemisi dahil olmak üzere çok sayıda rodent nörotravma modelinde nöroprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir (Thompson vd., 2010).

Kalpain İnhibitör III (MDL 28170 Z-L-Val-L- phenylalaninal)**:** Hücre membranlarını ve kan-beyin bariyerini geçen en iyi inhibitördür ve tripsin, plazmin, kaspaz-1 ve katepsin D'ye göre kalpain için yüksek bir seçiciliğe sahiptir. Omurilik zedelenmesi, yenidoğan hipoksi-iskemi ve fokal beyin iskemisi dahil olmak üzere çok sayıda rodent nörotravma modelinde nöroprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir (Thompson vd., 2010).

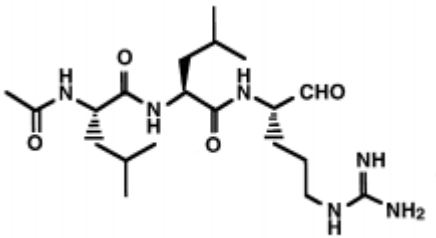
Kalpain İnhibitör VI (SJA6017, N - 4-fluorofenilsülfonil - Ž . L-valil-L-lösinal): Peptid aldehit inhibitörüdür (Fukiageab vd., 1997). SJA6017, Fukiage ve arkadaşları tarafından ortaya çıkartılan güçlü ve geri dönüşümlü bir kalpain inhibitörüdür. Araştırmacılar, SJA6017'nin in vitro ve in vivo terapötik etkinliğini araştırmış ve bu molekülün, kalpain aktivitesini inhibe ederek apoptozun önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (Akdemir vd., 2008) (Şekil 6).



SJA6017

Şekil 6 : SJA6017'nin yapısı (Fukiageab vd., 1997).

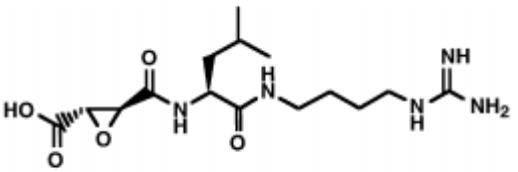
Leupeptin (Ac-Leu-Leu-argininal)**:** Peptid aldehit yapısındadır. Aldehit uç grubu, enzimin aktif bölgedeki sisteinin sülfhidril grubuna bağlanır. Bu bağlanma Ca^{+2} bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Ancak leupeptinin hücre geçirgenliği düşüktür (Fukiageab vd., 1997).



Leupeptin

Şekil 7: Leupeptinin yapısı (Fukiageab vd., 1997).

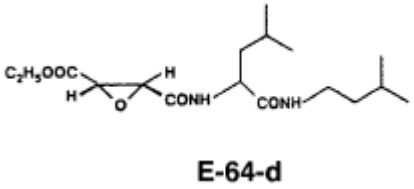
E64 (N-(N-(L-3-Trans-karboksiran-2-karbonil)-L-lösil)-agmatin)**:** Yaygın olarak kullanılır, kalpainin aktif bölgesindeki sülfidril grubuna kovalent olarak bağlanır ve bu bağlanma geri dönüşümsüzdür. E64'ün membran geçirgenliği oldukça azdır (Fukiageab vd., 1997) (Şekil 8).



E-64

Şekil 8: E64'ün yapısı (Fukiageab vd., 1997).

E64-d: Karboksil grubunun esterleştirilmesi ve guanidinobutan grubunun bir alkil grubuna modifikasyonu ile E-64'ten türetilir, hücre geçirgendir (Ray vd., 2013) (Şekil 9).



E-64-d

Şekil 9 : E-64-d'nin yapısı (Ray vd., 2013)

SNJ-1945: (1S)-1-((((1S)-1-benzil-3-siklopropilamino-2,3-di-okzopropil) amino) karbonil)-3-metilbutil) karbamik asit 5-methoksi-3-okzaapentil esterdir. Hücresel geçirgenliği ve metabolik kararlılığı yüksek bir ajandır, in vivo ve in vitro olarak retinal hücre ölümünü azaltma potansiyeline sahiptir. 4-florofenilsülfonil-Val-Leu-CHO (SJA6017) gibi diğer kalpain inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, SNJ-1945 kolayca oral yoldan deney hayvanlarına verilebilir (Ryu vd., 2014). SNJ-1945 diğer kalpain inhibitörlerine göre suda daha fazla çözünür ve düşük toksisite gösterir (Trager vd., 2014).

KAYNAKLAR

1. Akdemir, O., Uçankale, M., Karaoğlan, A., Barut, Ş., Sağmanligil, A., Bilguvar, K., Çirakoğlu, B., Sahan, E., Çolak, A. (2008). Therapeutic efficacy of SJA6017, a calpain inhibitor, in rat spinal cord injury, *Journal of Clinical Neuroscience*,15, 1130–1136, doi:10.1016/j.jocn.2007.08.011.
2. Binen, M. (2011). Kalpain İnhibitörü Olan Ak295'in Sıçanlarda Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarında Kaspaz 3'e Olan Etkisinin Araştırılması. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Malatya.
3. Brix, K. & Stöcker W. (Ed.) (2014). Proteases: Structure and Function, 395-430.
4. Chatterjee, P. K., Brown, P. A. J., Cuzzocrea, S., Zacharowski, K., Stewart, K. N., Mota-Filipe, H., Mcdonald, M. C., Thiemermann, C. (2001). Calpain inhibitor-1 reduces renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Kidney International*, 59, 2073–2083.
5. Fukiageab, C., Azumaab, M., Nakamurab, Y., Tamadab, Y., Nakamurac, M., Shearera, R,S. (1997). SJA6017, a newly synthesized peptide aldehyde inhibitor of calpain: amelioration of cataract in cultured rat lenses. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1361, 3, 24, 304-312, doi.org/10.1016/S0925-4439(97)00043-4.
6. Harwood, S.M., Yaqoob, M.M., Allen, D.A. (2005). Caspase and Calpain Function in Cell Death: Bridging The Gap Between Apoptosis and Necrosis, *Annals of Clinical Biochemistry,* 42, 415–431, doi.org/10.1258/000456305774538238.
7. Kaya, M. (2005). Bir Kalpain İnhibitörü Olan Ak295'in Nöroprotektif Etkilerinin Deneysel Spinal Kord Travması Modelinde İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, İstanbul.
8. Kuralay, F., Çavdar, Z. (2006). İnflamatuar Medyatörlere Toplu Bir Bakış, *Genel Tıp Dergisi*, 16, 3, 143-152.
9. Momeni, H.R. (2011). Role of Calpain in Apoptosis. *Cell Journal(Yakhteh)*,13, 2.
10. Nakazawa, T., Kitaoka, Y., Harada, T. (2014). *Neuroprotection and Neuroregeneration for Retinal Diseases.* Morin Ryu and Toru Nakazawa (Ed). Chapter 2, doi: 10.1007/978-4-431-54965-9_2.
11. Pandurangan, M., Hwang, I., Orhirbat, C., Jieun, Y., Cho, S.H. (2014). The Calpain System And Diabetes. *Pathophysiolog,* 21 161–167. doi.org/10.1016/j.pathophys.2014.01.003.
12. Ray, S.K., Hogan, E.L., Banik, N.L. (2003). Calpain in The Pathophysiology of Spinal Cord İnjury: Neuroprotection With Calpain İnhibitors. *Brain Research Reviews*, 42, 169-185. doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00152-8
13. Sorimachi H, Hata S, Ono Y. (2011). Calpain chronicle—an enzyme family under multidisciplinary characterization, *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences*, 87,6. doi: 10.2183/pjab.87.287.
14. Suzuki, K., Hata, S., Kawabata, Y., Sorimachi, H. (2004). Structure, Activation, and Biology of Calpain. *Diabetes*, 53, 1, doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S12.
15. Thompson, S.N., Carrico, K.M., Mustafa, A.G., Bains, M., Hall, E.D. (2010). A Pharmacological Analysis of the Neuroprotective Efficacy of the Brain- and Cell-Permeable Calpain Inhibitor MDL-28170 in the Mouse Controlled Cortical Impact Traumatic Brain Injury Model, *Journal of Neurotrauma*, 27, 12, 2233–2243, doi: 10.1089/neu.2010.1474.

16. Trager, N., Smith, A., Wallace, G., Azuma, M., Inoue, J., Beeson, C., Haque, A., Banik N.L. (2014). Effects of a novel orally administered calpain inhibitor SNJ-1945 on immunomodulation and neurodegeneration in a murine model of multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 130, 268—279, doi:10.1111/jnc.12659.
17. Zhu, D.M., Uckun, F.M. (2000). Calpain Inhibitor II Induces Caspase-dependent Apoptosis in Human Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Cells as Well as Some Solid Tumor Cells. *Clinical Cancer Research*, 6, 2456–2463.

TÜRKİYE'DE MANEVİ BAKIMIN YÜRÜTÜLDÜĞÜ HİZMET ALANLARI

İlyas KÜÇÜK [1] , Abdullah DADAK [2]

[1] Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakım Programı.
[2] Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı.

1.1. Manevi Bakım

Dinden bağımsız olarak veya dini kavramlardan ayrılmış olarak maneviyat anlayışının kavranmasıyla birlikte, bu alanda oluşan farkındalık kendisini farklı alanlarda da göstermeye başlamıştır (Karagül, 2012). Çeşitli alanlarda uygulanan manevi bakımın bireylere olumlu şekilde etki etmesi manevi bakımın günümüzde ki değerini artırmıştır.

Manevi bakım, bireylerin dini ve hayata bakış açılarına dair düşünceleriyle ilişkili kişinin yaşadıklarını anlamlandırma sürecinde profesyonelce bir yardım ve uzmanca bir destek olarak güvenilir bir uygulama mahiyetinde yapılan danışmanlıktır (Karagül, 2012).

Manevi bakım, psikolojik ve sosyal rehabilitasyon sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Bakıma muhtaç bireylerin kişisel gelişimlerini, morallerinin yüksek tutulmasını, hayata olan bağlılıklarının artırılmasını, manevi dünyalarıyla olan ilişkilerini canlı tutmalarını, manevi sıkıntı ve korkularını gidermeyi amaçlayan sosyal nitelikte ve bireyi merkeze alan bakım hizmetlerini kapsamaktadır (Başar, 2007).

1.2. Manevi Bakım Uzmanı

Ülkemizde sağlık alanında ki manevi bakım hizmetleri; Diyanet İşleri Başkanlığı ile Sağlık Bakanlığı arasında, hastanelerde manevi destek ve dini rehberlik kapsamında "Hastanelerde Manevi Destek Sunmaya Yönelik İşbirliği Protokolü" 07.01.2015 tarihinde imzalanarak bu konuda uzmanlık eğitimi verilmeye başlanmıştır (Diyanet İşleri Başkanlığı, 2015).

Bu imzalanan protokol sonrasında pilot bölgelerde uygulanmaya başlanan manevi destekler için belirtilen şartlar; sağlık kurum ve kuruluşlarının imkanları doğrultusunda hastalara dini vazifelerini serbestçe yerine getirebilmeleri için gerekli önlemler alınarak, kurum hizmetlerinde olumsuzluklara sebebiyet verilmeden, başkalarını rahatsız etmeden ve sağlık personeli tarafından devam ettirilen tıbbi tedaviye hiçbir şekilde müdahale edilmemek şartı ile hastalara dini konulardan bahsederek ve bireyleri manevi açıdan desteklemek üzere hastaların talep etmeleri halinde dini inançlarına uygun olan din görevlileri hastaneye davet edilebilir şeklindedir.

Manevi bakım uzmanı, bireylere güven duygusu vermeli, bireyleri yargılamadan düşüncelerini rahatça ifade etmelerine olanak sağlamalı, bireylerin yaşamış oldukları sıkıntılara onların durduğu yerden empatik bir yaklaşım içerisinde ve tutarlı olmalıdır (Mollaoğlu, 2013).

Manevi bakım, ülkemizde pilot bölgelerde uygulanan dini ve sağlık alanlarında eğitim almış kişilerin uygulayacağı uzmanlık gerektiren bir alan haline gelmiştir. Hastanelerde sağlık çalışanları tarafından uygulanan girişimler manevi bakım değil manevi destek olarak adlandırılmakta ve manevi bakım sadece dini ve sağlık alanlarında eğitim almış kişilerce uygulanmaktadır.

1.3. Hastane Hizmetlerinde Manevi Bakım

Kişilerin kendilerini çaresiz hissettikleri ve desteğe en çok ihtiyaç duydukları yer olan hastaneler, manevi destek hizmetlerinin uygulanması gereken öncelikli yerler arasında yer almaktadır. Hastalık sürecini stressiz, daha rahat geçirebilmek amacıyla maneviyatın ve manevi bakımın uygulamalara dahil edilmesiyle birlikte hastalar, hasta yakınları ve hastane personellerinin olaylara olumlu bir bakış açısı kazandırılması önemlidir. Hastane kapsamında hastalar, hasta yakınları ve hastane personelleri; her biri ayrı olarak zorlu süreçler yaşamaktadırlar. Hastaların hastalık seviyelerine göre ya da kişilerin hayata ve olaylara bakış açılarına göre bu süreç şekillenmekte, çevresinde ki aile ve dostlarından ilgi ve sevgi, hastane personellerinden umut ve anlayış gibi manevi destek ihtiyaçları beklemektedirler (Esendir, 2016).

Manevi bakım ve destek, hastanelerde hasta ve hasta yakınları için bir ihtiyaç olmasına rağmen mevcut uygulamalarda bu ihtiyaçlar karşılanamamaktadır.

Manevi bakım, tıbbi ve alternatif bakım hizmetlerinin önemli bir parçasını meydana getirmektedir. Özellikle kronik hastalığı olanların, kalıcı sakatlığı olan hastalara ve yaşlılığın meydana getirdiği sağlık sorunlarına yönelik bakımın önemli bir paçasıdır (Mollaoğlu, 2013).

Ülkemizde yapılan iki araştırmaya göre, hastane ortamında hasta ve hasta yakınları için manevi bakım ve destek konusunda ihtiyaç duyulmakta fakat bu ihtiyaç karşılanamamaktadır (Ergül ve Bayık, 2004; Sülü, 2006).

Ülkemiz din görevlilerinin hastanelerdeki görevleri hastane mescitlerinde namaz kıldırmak ve ölüm sonrası hizmet vermekle sınırlı kalmıştır. Hastalar için moral gibi hizmetlerin sunulmasında rol almamaşlardır. 7 Ocak 2015 tarihinde Sağlık Bakanlığı ile Diyanet İşleri Başkanlığı tarafından imzalanan "Hastanelerde Manevi Destek Sunmaya Yönelik İşbirliği" protokolü ile birlikte belirli bir eğitime tabi tutulan din görevlileri tarafından yatan hastalar ve yakınlarına yönelik manevi destek dönemi uygulaması başlamıştır.

İmzalanan protokole göre hastanelerde uygulanması planlanan durumlar;

1. Talepte bulunan hastalara, hasta yakınlarına ve sağlık çalışanlarına içinde bulundukları şartları göz önünde bulundurarak moral, motivasyon ve manevi destek sağlamak, dini ve manevi konularda manevi danışmanlık ve rehberlik hizmetleri sunmak ve çalışma usullerini belirlemek.
2. Hasta ve yakınlarının yapacakları ibadetler için ibadethanelerin erişebilir ve ulaşılabilir hale getirilmesi konusunda çalışmak.
3. Kurumlarda öncelikle milli ve dini günler başta olmak üzere ihtiyaç duyulduğunda ahlaki, dini ve milli duyguları geliştirmeye yönelik faaliyetleri planlamak ve yürütmektir (Diyanet İşleri Başkanlığı, 2015).

Hastanelerde manevi bakım ve manevi destek için yapılacak uygulamaları şu şekilde sıralayabiliriz;

1. Hasta bireylerin hayatın anlamını ve hayattaki amaçlarının bulunmasına yardım etmek,
2. Hastanın yaşadıklarını değerlendirebilmesi açısından bireylere onları cesaretlendirecek telkinlerde bulunmak,
3. Hastayı sabırla ve etkin bir şekilde dinlemek,
4. Hastaların, inançlarına uygun yapacakları uygulamaları desteklemek ve ibadetlerini yapabilmeleri için onlara yardımcı olmak,
5. Hastalara güven duygusu kazandırmak,
6. Hastaların manevi açıdan çektikleri sıkıntılarını endişelerini ve huzursuzluklarını gidermelerine yardımcı olmak,
7. Hastaların sabretmelerini ve şükretmeleri için onlara telkinde bulunmak,
8. Hastaların yaşamış oldukları sıkıntılara odaklanmaları yerine, hastalıktan çıkaracaklarına odaklanarak, hayata karşı pozitif bir düşünce geliştirmelerine yardımcı olmak.

1.4. Cezaevlerinde Manevi Bakım

Cezaevlerinde mahkumlara öncelikle önem verilmesi gereken husus onlara farkındalık kazandırabilmektir. Bu sayede işledikleri suç ile bağlantılı olarak affetmeyi öğrenebilmelerinin ve daha sonrasında hayata olumlu yönde katkı sağlayacak bir bakış açısı kazanabilmeleri önem arz etmektedir. Mahkumları yeniden topluma katılımlarını sağlayabilmek için etkili bir manevi danışmanlık hizmetlerinin yürütülmesi bireylerin pişmanlık yaşamasına ve sorumluluk duygularını tekrar kazanmalarına yardımcı olacaktır (Özdemir, 2006).

Cezaevlerinde bulunan mahkumların rehabilite edilebilmesi, cezaevlerini girmelerine neden olan kötü alışkanlıklarının ortadan kaldırılması önem arz etmektedir. Bu kapsamda yapılacak uygulamalar uzmanlık gerektirmekte ve önemli bir yer tutmaktadır (Özdoğan, 2010).

Cezaevlerinde uygulabilecek olan manevi bakım ve destekleri şu şekilde sıralayabiliriz;

1. Mahkumların, cezaevlerinde inanışlarına uygun dini ibadetlerini kurum düzenini etkilemeden ve serbestçe yerine getirebilmelerini sağlamak.
2. İbadetlerinde kullanabilmeleri için dini inanışları için zorunlu olan kitap ve eşyaların temin edilmesini ve muhafaza edilmesini sağlama,
3. Mahkumların, inandığı dinin görevlilerince ziyaret edilebilmeleri ve onlarla iletişim kurmalarına kurum güvenliğini tehlikeye atmamak koşuluyla izin verilmesinin sağlanması olarak sıralayabiliriz (Esendir, 2006).

1.5. Huzurevlerinde Manevi Bakım

Ülkemizde farklı standartlarda huzurevleri yer almaktadır. Bunlar özel standartlarda olan huzurevleri, belediyelere bağlı olan huzurevleri, vakıf ve derneklere bağlı olan huzurevleri, azınlıklara bağlı olan huzurevleri ve Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'na (SHÇEK) bağlı huzurevleri şeklindedir. Farklı standartlarda olmalarından dolayı farklı yönetmeliklere bağlı olarak kurum işleyişlerini devam ettirmektedirler. Bu nedenle manevi bakım ve destek hizmetlerinin huzurevlerinde uygulanması özel sebeplerden dolayı uygulanmakta veya uygulanmamaktadır. SHÇEK'e bağlı olan huzurevlerinde Diyanet İşleri Başkanlığı ve SHÇEK arasında imzalanan protokol kapsamında manevi bakım ve destek uygulanmaktadır (Özdemir, 2012).

Yaşlılara yönelik uygulanan manevi bakım hizmetlerinde yaşlı bireylerin manevi gereksinimleri göz önüne alınarak bireylerin kendilerini daha iyi hissetmelerine katkı sağlayacak dini ve manevi uygulamalar; örneğin, kişileri dikkatli bir şekilde dinleme, dini gün ve gecelerin büyük katılımlı programlar ile icra edilmesi, dini içerikli sohbetlerin huzurevlerinde düzenlenmesi, dini açıdan önemli mekanların ziyaret edilmesi gibi uygulamalar örnek gösterilebilir (Çelebi ve Yüksel, 2014). Bu ve benzeri girişimlerle yaşlıların daha fazla sosyalleşmesine ve rehabilitasyon süreçlerine pozitif katkı sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. BAŞAR, S. (2007). Diyanet İşleri Başkanlığı'nın Yürüttüğü Cami Dışı Din Hizmetleri Kapsamında Hastanelerde Din Hizmeti İhtiyacı, I. Din Hizmetleri Sempozyumu.
2. ÇELEBİ, Ç.D. ve YÜKSEL, M.Y. (2014). Yaşlılık ve Yaşlılara Sunulan Psikolojik Danışma ve Rehberlik Uygulamalarına Bir Bakış, Kalem Eğitim ve İnsan Bilimleri Dergisi, 4 (2).
3. DİYANET İŞLERİ BAŞKANLIĞI. (2015). http://www.diyanet.gov.tr (Erişim Tarihi: 04.05.2019).
4. ERGÜL, Ş., BAYIK, A. (2004). Hemşirelik ve Manevi Bakım, Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 8 (1):37 45.
5. ESENDİR, N. (2016). Sağlık Çalışanlarının Maneviyat ve Manevi Bakım Algısı, İstanbul Örneği, Yüksek Lisans Tezi. Onsekiz Mart Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Felsefe Ve Din Bilimleri Anabilim Dalı, Çanakkale.
6. KARAGÜL, A. (2012). Manevi Bakım: Anlamı, Önemi, Yöntemi ve Eğitimi (Hollanda Örneği). Dini Araştırmalar Dergisi, Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi, Ocak- Haziran; Cilt 14, Sayı 40, ss. 5-27.
7. MOLLAOĞLU, H. (2013). Hastane Hizmetleri Bağlamında Manevi Bakım ve New York Healthcare Chaplaincy Örneği, Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Sosyal Bililmler Enstitüsü Felsefe ve Din Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara.
8. ÖZDEMİR, S. (2012). Dini Sosyal Hizmetlerin Temelleri, SDÜ Fen Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi Mayıs, Sayı:25, ss. 125-138.
9. ÖZDOĞAN, Ö. (2010). İsimsiz Hayatlar, Manevi ve Psikolojik Yaklaşımla Öze Dönüş, Ankara:Özdenöze.
10. SÜLÜ, E. (2006). Yoğun Bakımda Yatan Çocuk Hastaların Annelerinin Manevi Bakım (Spiritüel Bakım) Gereksinimleri, Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

SERVİKAL KANSER VE KORUNMAYA YÖNELİK TUTUMLAR

Abdullah DADAK [1] , İlyas KÜÇÜK [2]

[1] Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı.
[2] Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakım Programı.

GİRİŞ

Servikal kanser, dünyada morbidite ve mortalite oranı ile önemli bir kadın sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Önlenebilir sağlık sorunlarından biri olan rahim ağzı kanseri, yaklaşık olarak yılda 300 bin kadının ölümünden sorumludur ve bu ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Servikal kanser kadın kanserleri arasındaki sıralamada tüm dünyada 3. sırada (World Health Organization, 2018), Türkiye'de ise kadın kanserleri arasında 10. sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017).

Serviks kanseri risk faktörlerine bakıldığında, erken yaşta cinsel aktivite (<16), çok eşlilik, ilk gebelik ve doğum yaşının 20 ve altında olması, doğum sayısının üç ve üzeri olması, cinsel yolla geçen hastalığa sahip olmak (özellikle Human Papilloma Virüs tip 16-18, Herpes Simpleks tip II ve HIV), yaş (35-55), ırk (Siyah kadınlar), immunosupresyon, sigara, düzenli, 15 yaştan önce menarşın başlaması, anne ya da kız kardeşte servikal kanser öyküsü, sebze-meyveden fakir beslenmek, kötü hijyen koşulları, düşük sosyo ekonomik düzey, beş yıldan daha uzun süredir doğum kontrol hapı kullanmak, papsmear testi yaptırmamaya bağlı geç tanı ve gibi nedenler yer almaktadır (U.S. Department of Healthand Human Services, 2015; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; National Cancer Institute 2016; American Cancer Society, 2016; WHO, 2018). Yaşam tarzı değişiklikleri ile bu risk faktörlerinden bazıları kontrol edilebilir. Rahim ağzı kanserinde karsinojenik dönemin uzun olması, preinvaziv dönemde tarama ve erken tanı ile hastaların yakalanıp etkin tedavi edilebilmesine olanak sağlamaktadır.

Pap-smear taraması ile erken tanı imkanı ile servikal kanserde mortalite ve morbitite oranını azaltmak ve yaşam süresini uzatmanın en etkili yoludur. Tarama sayesinde servikal kanserin %90'ı erken dönemde teşhis edilmekte ve tedavi şansını neredeyse %100'e çıkarırken, servikal kanser ile ilgili ölümleri %50 oranında azaltmaktadır (Taşkın, 2011). Özellikle gelişmiş ülkelerde tarama testlerinin etkili kullanılması ve halka tanıtılması ile servikal kanserden ölüm ilk sırada iken, günümüzde 13. sıraya gerilemiştir. Ancak düzenli taramanın olmaması ve kadınların yeterli bilgi sahibi olmaması nedeniyle ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (Kög ve ark., 2012; American Cancer Society, 2016; WHO, 2018). Oysaki on yılda bir yapılacak tarama ile dahi serviks kanseri insidansının %64 azaltılabileceği belirtilmektedir (Soler, Gaffıkın ve Blumenthal, 2000). Bu değerler servikal kanser tarama programlarının bu kanserin görülme sıklığını ve bu kanser nedeniyle ölüm oranlarını azaltmakta ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser taraması yaptıranların oranı çok düşük iken gelişmiş ülkelerde kadınların %63'ünün serviks kanseri taraması yaptırdığı görülmektedir (Gakidou, Nordhagen ve Obermeyer, 2008).

Human Papillomavirus (HPV) çift sarmallı, 72 kapsomerden oluşan zarfsız bir DNA virüsü olup, 150'den fazla değişik tipi tanımlanmıştır. . İnsanlarda 70' den fazla HPV tipi mukozal ve genital bölgeye infekte

etmektedir. Anogenital bölgeye yerleşen HPV tiplerinin bir kısmı genital siğillere, diğer kısmı da genital kanserlere yol açmaktadır. HPV tipleri onkojenik özelliklerine göre, Yüksek Riskli (High Risk - HR), Orta Riskli (Pr High Risk-PrHR) ve Düşük Riskli (Low Risk-LR) olarak sınıflandırılmaktadır. (American Cancer Society, 2016). Serviks kanserli olguların %99,7'sinde HPV DNA tespit edilmiş olması HPV ile serviks kanseri arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. HPV virüsü genellikle cilt teması ve mukozal membrandaki sıvılar ile oral-genital, manuel-genital, genital-genital ve vertikal yollarla bulaşabilmektedir (Kanbur ve Çapık 2011; Avcı ve Bozdayı 2013; Şahiner ve Şener 2013; American Cancer Society 2016). HPV virüsü en etkili ve çok olan cinsel temas yoluyla bulaşır. Bu nedenle hem kadınlar hem de erkekler için enfeksiyon kapmanın en yoğun zamanı cinsel olarak aktif hale geldikten sonradır. (World Health Organization, 2018).

Türkiye'de serviks kanseri konusunda yapılan çalışmalarda, kadınların serviks kanserinden korunma konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları, istenilen düzeyde erken tarama programlarına katılmadıkları, HPV aşısı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları belirlenmiştir (Akyüz, Güvenç, Yavan, Çetintürk ve Kök, 2006; Pınar, Algıer, Doğan ve Kaya, 2008; Ak, Canbal, Turan ve Gürbüz, 2010, Koyun ve Dadak, 2018). Servikal kanserin önlenmesi için, erken tanı testlerine katılım konusunda bir kadının kararını etkileyen tutumlarının anlaşılması önemlidir (Güvenç, Akyuz ve Açikel, 2010). Tutum, herhangi bir olay veya durum karşısında davranış biçimini oluşturma eğilimi olarak alırsak, bireyin her türlü davranışının kaynağında (olumlu veya olumsuz) tutum yer aldığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle tutum, davranış bilimlerinin anahtar kavramlardan biridir. Demografik özellikler ve sosyo-kültürel çevre arasında ilişki olduğu kadar, psikolojik faktörler de tutumu etkilemektedir. Bireyin psikolojik olarak kişilik yapısını oluşturan bilişsel, duygusal ve davranışsal öğeler arasındaki ilişki, tutumu yönlendirmekte ve etkilemektedir. Bireyin servikal kanserle ilgili risk faktörlerinin, belirti ve bulgularının, erken tarama (Pap test) ve korunma (HPV aşı, kondom) yolları ile ilgili bilgi sahibi olması, o konuyla ilgili utanma (Pap test ile mahrem yerlerin görülmesi), korku (pap-testin acı vereceği düşünülmesi) ve anksiyete (kendisinde de kanser çıkabileceği) gibi duyguları (olumlu, olumsuz veya nötr) ona karşı nasıl bir tavır koyacağını belirler (Lookwood, 2004; İnceoğlu, 2010). Ak ve arkadaşlarının (2010) çalışmasına katılan kadınların eğitim düzeyi arttıkça Pap smear testi duyma oranı da artmaktadır. Aynı şekilde Gökgöz ve Aktaş'ın (2015) çalışmasında da eğitim seviyesi Pap smear test yaptırma davranışı üzerinde etkisinin olduğu görülmesi bilgi düzeyi artıkça tutumlarda değişmektedir. Koyun ve Dadak (2018) çalışmasında; kadınların %30'u düzenli olarak muayene yaptırdıkları saptanmıştır. Düzenli jinekolojik muayene yaptıran kadınların servikal kanserden korunmaya yönelik tutum puanları daha yüksek bulunmuştur. (Gökgöz ve Aktaş, 2015; Koyun ve Dadak, 2018).

Serviksin Anatomisi ve Histolojisi

Uterus mons pubis ve mesanenin arkasında, rektumun önünde bulunan dört bölümden oluşan içi boş bir organdır. Fundus, tuba uterinaların açıldığı uterusun en üst kısmıdır. Korpus, fundus ile istmus arasındaki yer alan orta kısımdır. İstmus, uterusun aşağı doğru daralan uterus kısmıdır. Serviks ise istmus uteri ile vajina arasında yer alan uterusun alt seğmenti olup vajinaya doğru çıkıntı yapar. Vajina içinde kalan bu bölüme ektoserviks, ortasında bulunan servikal kanal sayesinde uterusun endometriyal kavite ile vajenin bağlantısını sağlar. Ektoserviksin dış kısmı, vagina epiteli gibi çok katlı yassı epitel (skuamöz epitel) ile servikal kanal ise silindirik epitel (glandüler epiteli) ile kaplıdır (ACS, 2016). Intrauterin dördüncü ayda kolumnar epitel-skuamöz epitelinin karşılaştığı sınıra orijinal skuamö-kolumnar junction (SCJ) denir. Bu sınır sabit bir yer olmayıp tam aksine çeşitli uyarılara yanıt veren dinamik bir noktadır. Puberte ile birilkte hormonal değişikliklere yanıt olarak serviksin hacmi artarak büyür ve gelişir. Kolumnar epitel vajenin asit pH'ına maruz kalarak metaplazi değişikle silindirik epitelinin yerini çok katlı yassı epitel hücreler alır. Bu metaplaziye skuamöz metapazisi denir. Skuamöz metaplazisi geri dönüşsüz olup epitel bir daha kolumnar epitele dönüşmez. Böylece yeni oluşan skuamöz metaplazi ile kolumnar epiteli sınırına fizyolojik SCJ denir. Menopaza yaklaştıkça fizyolojik SCJ eksternal osa doğru yaklaşır ve östrojenin azalması sonucu serviks kısalır. Sonuçta fizyolojik SCJ endoservikal kanal içerisine girer. Metaplastik değişikliğe giden epitel bölgesine transformasyon zonu denir. Bu bölgenin mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsiyojenik etkilere çok duyarlıdır. Prekanseröz lezyonların %90'ı bu bölgede oluştuğu bu nedenle Pap-smear tarama testlerinde örneklemin alındığı yerdir (Güner ve Taşkıran, 2007; Batmaz, 2008)

Orijinal SCJ ile fizyolojik SCJ arasında metaplastik değişikliğe giden epitel bölgesine transformasyon zonu denir. Transformasyon zonu bölgesinin mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsiyojenik etkilere çok duyarlıdır. Prekanseröz lezyonların %90'ı bu bölgede oluştuğu düşünülmektedir (Kaya, 2009).

Serviks Kanserinin Risk Faktörleri

Bireyin, servikal kansere neden olan risk faktörlerini bilmesi bireyi bu konuda bilinçlendirilmesi açısından önemli bir konudur. Önlenebilir ya da değiştirebileceğimiz (sigara içme, vajinal siğiller) risklerin üzerine düşmek, değiştiremeyeceğimiz (yaş vb.) riskler üzerine odaklanmaktan daha iyidir. Ancak değiştiremediğimiz risk faktörleri bilmek, bu risklere sahip kadınların rahim ağzı kanseri erken teşhis için düzenli pap-testi yaptırmaları açısından önemlidir (Kanbur ve Çapık, 2011; ACS, 2016). Servikal kanserin nedeni, serviksin çoğul olarak hasar ve yaralanması ile bağlantılı olduğu gözlenmektedir. Bu tip kanser büyük oranla cinsel yönden aktif olan kadınlarda görülür (Oats ve Abraham, 2005).

Servikal kanser, büyük çoğunlukla cinsel ilişkisi aktif olan kadınlarda risk faktörü olarak en başta yer almaktadır. Bakirelerde servikal kansere neden olan ajanın (HPV) rastlanmaması bunun cinsel ilişki ile geçen bir etken olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda da servikal kanserin cinsel yolla bulaşan bir hastalık olduğu rastlanmaktadır (Açıkgöz ve ark., 2011; ACS, 2016). İlk evlenme yaşı ile servikal kanser riski ters orantılıdır. 16 yaşından önce evlenen kadınlarda kanser görülme sıklığı, 20 yaşından sonra evlenen kadınlara göre iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (Tehneldere, 2008).

Kadınların yaşam boyunca ilişkiye girdiği partner sayısı ve bu partnerin çok sayıda kadınla ilişki kurması, servikal kanser riskini artırmaktadır. Tek eş ile üç veya daha fazla eş durumu karşılaştırıldığında risk sekiz kat artmaktadır. (ACS, 2016).

Doğum kontrol haplarının uzun süreli (özellikle beş yıldan daha fazla) kullanımı servikal kanser riskini artırmaktadır. Vessey ve Painter'in (2006) 23-39 yaş arası 17 032 kadın üzerinde yaptığı bir çalışmada, doğum kontrol hapları ile servikal kanser sıklığı arasında kuvvetli bir bağ olduğu kanıtlanmıştır (Vessey ve Painter, 2006).

Tablo 1. HPV Tiplerinin Risk Dağılımı ve Oluşturduğu Lezyonlar

Oluşturduğu Lezyonlar		**HPV DNA Tipleri**
SERVİKAL KANSER	Düşük Riskli Tipler	6, 11, 42, 43, 44
	Yüksek Riskli Tipler	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
	Olası Yüksek Riskli Tipler	26, 53, 66
Deri Siğilleri		26, 28,29, 41
Larinks karsinoması		30
Ağız boşluğu lezyonları		13, 32, 57
Basit el siğilleri		2
Düz Siğiller		26, 28, 29, 41
Bowen hastalığı		34
Epidermoid kist		60

HPV tipleri servikal kansere neden olma oranlarına göre, Yüksek Riskli (High Risk - HR) ve Düşük Riskli (Low Risk - LR) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Düşük riskli HPV tipleri olan 6 ve 11, servikal kanserle nerdeyse hiç ilişkisi olmayıp, daha çok genital siğillere neden olmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri olan 16, 18, 31, 33, 35, 45 ve 58; tüm dünyadaki servikal kanser vakalarının yaklaşık %95'inden sorumludur (ACS, 2016). Yüksek riskli HPV tipi olan 16 ve 18, karsinomlara ve şiddetli dizplazilere neden olan tiplerin en başında gelmekte olup, servikal kanserin yaklaşık %62-83'ünde tespit edilmiştir (Ceyhan, 2007). HPV tip 16 daha çok skuamöz hücreli

karsinomlarda, HPV tip 18 ise daha çok adenokarsinomlarda görülür. Ancak genel popülasyonda HPV 16'nın prevelansı %52-58 arasında, HPV 18 prevelansı ise %13-22 arasındadır (Clifford ve ark., 2003; Ferris ve Litaker, 2005). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC - The International Agency for Research on Cancer) tarafından 11 farklı ülkeden yapılan çalışmada, 2 500 olguda HPV tipleri araştırılmış ve skuamöz hücreli kanserlerin %70'nin, adenokanserlerde %86'sının HPV 16 ve 18 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Herrero et al., 2005). Kanıta dayalı çalışmalar, HPV ile serviks kanseri arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Serviks kanserli olguların %99,7'sinde HPV DNA içermektedir. Servikal kanser için HPV varlığının gerekli olduğu ancak yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Servikal kanser riskini arttıran yardımcı etkenlerden bazıları; sigara içimi, immun sistem, oral kontroseptif kullanımı, multiparite, hormonal sistem, genç yaş, ilk cinsel yaşın küçük olması (16 yaş veya daha genç), cinsel partner sayısının artmasıdır. HPV virüsü genellikle cilt teması ve mukozal membrandaki sıvılar ile geçer. En etkili ve çok olan bulaşma yolu, cinsel temastır. Genital bölge HPV tipleri deride ve tırnakta da saptanmıştır. Buradaki geçişler penetre olmadan gerçekleşen genital temas ile gerçekleşir fakat prevelansı çok düşüktür. Cinsel yönden aktif olamayan kadınlarda görülme oranı, %2'den daha azdır. Cinsel yönden aktif olan yetişkinlerin %50'si hayatlarının bir döneminde HPV ile enfekte olmuştur. HPV en sık cinsel yönden aktif 15-25 yaş grubu kadınlarda görülürken, orta yaş grubunda azalmaktadır (%5). Özellikte cinsel yönden aktif adölesanlarda HPV riski çok yüksektir (Pınar, 2008, ACS, 2016).

Servikal Kanserde Erken Tanı Ve Yöntemleri

Pap-smear test ilk kez Dr. George Papanicolaou tarafından 1928 yılında Kanser öncülerini saptamak için servikal kanaldan dökülen hücrelerden örnek alınarak incelenme esasına dayanan bir testtir. Çok basit ve seçicilik duyarlılık yönünden yeterince başarılı olan bu işlem, çok kısa süre içinde ağrı oluşturmadan küçük bir fırça ile rahim ağzından sürüntü örneği alınır, hücreler lam üzerine yayılır, çeşitli solüsyonlarla hücre yapısı bozulmayacak şekilde sabitlenir daha sonra bu hücreler laboratuvara gönderilerek anormal hücre varlığı yönünden incelenir. Servikal kanser taraması için kullanılabilecek en uygun ve en yaygın kabul görmüş yöntemi pap-smear testidir (Bal, 2014; Nazilli ve Beydağ, 2016). Pap-smear testi henüz belirti vermemiş olan preinvaziv ve erken invaziv servikal lezyonları saptayarak, servikal kanser insidansını %70 kadar azaltmış ve son beş yılda servikla kanser mortalitesini %70 düşürmüştür. Testin ortaya çıkışı ve yaygın kullanımından beri, ABD'de serviks kanserinden ölümler %75 oranında azalmıştır (Gümüş ve Çam, 2011). Yeni yayınlanan servikal kanser tarama kılavuzları geçmişe göre daha kanıta dayalı ve kapsamlıdır. Bütün kadınlar pap-smear testi ile taranmalı ancak çok yüksek maliyet ve organizasyon gerektiği için ACOG, Amerikan Kanser Derneği (ACS), Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetleri yüksek risk ve düşük risk grupları olarak ayırıp pap-smear tarama sıklığını buna göre belirlemiştir (ACS, 2016; ACOG, 2016).

Tablo 2. Servikal Kanser Tarama Klavuzu

Pap-Smear Tarama Klavuzu		2015 ACS	2016 ACOG	Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetleri	2012 T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi
Taramaya Başlama Zamanı		21 yaş	21 yaş	21 yaş	30 yaş kadınlar
Tarama Aralığı	Klasik Pap-Smear	3 yıl arayla	3 yıl arayla	3 yıl arayla	
	HPV DNA Test	HPV ve sitoloji negatif çıktıysa 5 yılda bir taranmalı	HPV ve sitoloji negatif çıktıysa 5 yılda bir taranmalı		5 yılda bir
Taramanın Sonlandırılması		Son 5 yıl 3 negatif sitoloji sonucu veya son 10 yıl HPV negatif sonucu ise 65 yaş	Son 5 yıl 3 negatif sitoloji sonucu veya son 10 yıl HPV negatif sonucu ise 65 yaş	İyi taranmış ve düşük risk 65 yaş	Son iki testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlar

Servikal kanser ile ilgili sitolojik tarama kılavuzu Tablo 2'e baktığımızda kurumların önerileri birbirleri ile uyuşmaktadır. Genellikle ilk tarama başlangıcı 21-29 yaşlar arasında olup, 30 yaşına kadar 3 yıllık aralıkla takip, 30-65 yaş arasında 5 yılda bir HPV-DNA testi yapılmalı, eğer tek başına sitoloji yapılacaksa 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Üst sınır olarak ise 65-70 yaşları kabul edilmektedir (ACOG, 2016).

HPV-DNA testi, servikal kanser taramalarında HPV DNA'sının bulunup bulunmadığını anlamaya yöneliktir Serviks kanserli hastaların %99,7 HPV DNA'sı saptanması ikili arasında ilişki olduğunu kanıtlamıştır. Ancak HPV DNA'sı bakılan kişilerin anormal hücre olup olmadığı anlaşılması için ileri tetkik gerekmekte ve rutin HPV DNA testi bakılması yüksek maliyet olması nedeniyle tek başına tarama testi olması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Kjaer ve arkadaşları (2006), 30 ve üzeri yaş 213 000 kadında HPV pozitif prevelansı %6,5 ve bu HPV pozitif olan kadınların %58'i normal sitolojiye sahip olduğu bulunmuştur. Sitoloji ve HPV DNA testi birlikte

yapıldığında güvenirlik oranı %99-100 ulaşmaktadır. ACOG (2005) yayınladığı bültende, HPV DNA ve pap-smear birlikte yapıldığında, her iki test sonucu negatif çıktığında kişide CIN II, III ya da servikal kansere yakalanma riski yaklaşık %0,1 olduğu ve bunun A düzeyde bilimsel kanıt olduğu yayınlanmıştır (Gökaslan ve Uyar, 2004; Kjaer ve ark., 2006; ACOG, 2016).

Servikal Kanserden Korunma ve HPV aşısı

Serviks kanseri önlenebilir birçok risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanı ve tarama imkânının olması ile engellenebilir nadir kanserlerden biridir. Serviks kanserinden birincil, ikincil ve üçüncül korunmaya yönelik faaliyetler mevcuttur (Güvenç, 2008).

Birincil koruma, serviks kanserine neden olan risk faktörleri hakkında bilgi sahibi olma ve kaçınma, sağlığı geliştirmeye yönelik davranışları kazanmayı içerir. Servikal kanser ve pap smear taramasına yönelik toplumda ve sağlık personeline eğitimler verilmelidir. Adölesan ve kadınların, erken yaşta cinsel ilişkiden kaçınmak, tek eşlilik, cinsel partner sayısının azaltılması, yüksek riskli cinsel davranışlardan kaçınma gibi cinsel sağlık yönünden dikkatli olunması gerektiği anlatılmalıdır. Bağışıklık sistemi etkilediği ve servikal kanser riskini artırdığı için sigara içmekten kaçınılması, A vitamini, C vitamini, Betakaroten ve folik asit gibi dengeli beslenmenin önemi anlatılmalıdır. Servikal kanserin en önemli etkeni olan HPV virüsüne karşı geliştirilen HPV aşısı tanıtılmalıdır (Seyhun, 2008; Güvenç, 2008).

HPV virüsü 10 gen içermekte bunların sekizi erken (E-eraly), ikisi ise geç (L-late) gen olarak adlandırılmaktadır. HPV virüsünün en büyük viral kapsid geni L1 olup protein antijenidir ve bu sayede hücresel antikor üretimine sebep olur. L1 geni alınarak maya hücrelerinden ya da Baculovirus'la enfekte böcek hücrelerinden elde edilmiş boş plazmalara yerleştirilir, buna VLP denir. VLP morfolojik olarak virüse benzediği gibi hücre yüzeyine yapışabilmektedir ancak DNA içermedikleri için onkolojik özellikte olmayıp enfeksiyon oluşturmazlar. Virüs benzeri parçacıklar, yüksek titrede serviks sekrasyonunda nötralizan antikor (özellikle skuamokolumnar bölgede IgG) oluşumunu sağlayarak virüsün içeri girmesi önlenmiş olur (Camcıoğlu, 2008). İlk profilaktik aşı, HPV 16 tipi için yapılmıştır. Çalışma ABD'de yaşayan 16-23 yaş arası bekar, en fazla beş partneri olan 786 kadına 0., 2. ve 6. ayda HPV 16 L1 VLP içeren monovalan aşı intramuskuler (IM) 3 kez uygulanmış ve 48 aylık izlem sonunda aşı etkinliği %100 bulunmuştur. Ancak daha çok HPV tipi olması sonucu çalışmalar devam etmiş ve günümüzde VLP profilaktik HPV aşısının üç tipi bulunmaktadır. HPV 16 ve 18 VLP L1 içeren bivalan aşı CERVARİX adıyla piyasaya sunulmuştur. GARDASİL adıyla piyasaya sunulan kuadrivalan aşı ve HPV 16, 18, 6 ve 11 VLP L1 içermektedir. 2014'de onay alan bunlara ilave olarak beş yüksek riskli HPV 31, 33, 45, 52, 58 tipini içeren dokuzlu aşı GARDASİL9 geliştirilmiştir. Gardasil, Cervarix ve Gardasil 9 9-26 yaş arasındaki kadınlara ve erkeklere önerilmektedir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin HPV aşısını 11-12 yaş arasındaki kız ve erkek çocuklara

başlanmasını ve 13-26 yaş arasındaki aşılanmamış kadın ve erkeklere HPV aşısını 0., 2., ve 6. aylarda üç doz halinde yapılmasını önermektedir. Kişinin cinsel ilişkiye başlamadan ve HPV'ye maruz kalmadan aşının yapılması önemlidir. Aşı programları başlatılsa ve geniş düzeye ulaşsa bile, servikal kanser taramaları kesilemez. Sadece HPV aşısına dayalı koruma yüzde yüz olmadığından servikal kanser olgularını yok edemeyeceği bildirilmiştir HPV aşısı ile beraber taramaların birlikte yürütülmesi en iyi maliyet-yarar sağlanacağı saptanmıştır (MerckVaccines Gardasil 9, 2014; ACS, 2016; ACOG, 2016).

İkincil korunma, servikal kanserin belirti ve bulguların ortaya çıkmadığı sağlam kişilere erken tanı ve taramanın (Jinekolojik muayene ve pap-smear test) yapılmasıdır.

Üçüncül koruma, servikal kansere ait belirti ve bulguların ortaya çıktığı dönemde hastalığın kapsamlı tedavisi, komplikasyonların önlenerek yaşam kalitesinin yükseltilmesi, tıbbı ve sosyal rehabilitasyonu kapsamaktadır (Güvenç, 2008; Pınar, 2008).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kadınların serviks kanseri hakkında bilgisi (belirti-bulgu, tedavi vb.), düzenli jinekolojik muayene durumları, Pap smear testinin niçin yapıldığının bilgisi, eğitim durumu, sigara kullanma durumu, yerleşim yeri, gebelik sayısı, HPV ve HPV aşısı hakkında bilgi düzeyi gibi faktörler servikal kanserinden korunmaya yönelik tutumları etkilemektedir. Bu kapsamda konuyla ilgili toplumsal farkındalık oluşturulmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Sağlığı koruyucu tutumların oluşturulması için, serviks kanseri, HPV aşısı ve erken tanısına yönelik bilgilendirme eğitimlerinin yaygınlaştırılması ve sürekliliğinin sağlanması, medyada tarama programlarına daha geniş yer verilmesi, yerel yönetimlerin programlara dâhil edilmesi, özellikle sağlık çalışanlarının etkinliğinin artırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Açıkgöz, A., Çehreli, R., Ellidokuz, H. (2011). Kadınların Kanser Konusunda Bilgi ve Tutumları ile Erken Tanı Yöntemlerine Yönelik Davranışları. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, **25 (3):** 145-154 .
2. Ak, M., Canbal, M., Turan, S. Gürbüz, N. (2010). Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Kadınlarda Pap smear Testinin Farkındalığının Değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi; 2(2): 1-4.
3. Akyüz, A., Güvenç, G., Yavan, T., Çetintürk, A., Kök, G. (2006). Kadınların Pap Smear Yaptırma Durumları ile Bunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. Gülhane Tıp Dergisi, 48: 25-29.
4. American Cancer Society (ACS) (2016).What Are the Risk Factors for Cervical Cancer Erişim Adresi: (https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks prevention/riskfactors.html) Erişim Tarihi: 2 Ocak 2019
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2016). Erişim Adresi: (https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq163.pdf?dmc=1&ts=20170301T1513463090) Erişim Tarihi: 2 Ocak 2019
6. Avcı, GA. Bozdayı, G. (2013). İnsan Papilloma Virüsü Human Papillomavirus. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 3(3): 36-144.
7. Bal, M. (2014). Kadınların Pap Smear Testi Yaptırma Durumlarının Sağlık İnanç
   Modeli Ölçeği ile Değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4 (3)
8. Batmaz, G. (2008) . Servikal Sitolojileri Anormal Ve Normal Saptanan Hastalarda Yapılan Hpv Dna Testi Nin Servikal İntraepitelyal Neoplazileri Belirlemedeki Önemi. Uzmanlık Tezi. T.C Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği.
9. Camcıoğlu, Y. (2008). Adolesan Çağında Yeni Bir Aşı; Human Papillomavirus Aşısı.
   İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı II Sempozyum Dizisi, 63: 117-124
10. Ceyhan, M. (2007). İnsan Papilloma Virusu (Hpv) Aşısı Uygulamasında Ülkemizde Mevcut Problemler. Ankem Dergisi, 21: 102-104.
11. Clifford, G.M., Smith, J.S., Plummer, M., Munoz, N., Franceshi, S. (2003) Human Papilloma Virus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. British Journal of Cancer; 88(1):63-73.
12. Ferrıs, D.G., Lıtaker, M. (2005). Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. Journal of Low Genital Tract Disease, 9-29.
13. Gakidou, E., Nordhagen, S., Obermeyer, Z. (2008). Coverage of cervicalcancerscreening in 57countries: low average levels and large inequalities. PLoSMed, 5: 132.
14. Gökaslan, H., Uyar, E. (2004). Pap Smear ile Servikal Kanser Taraması. Türk Aile Hekim Dergisi, 8(3):105-110.
15. Gökgöz, N., Aktaş, D. (2015). Kadınların Serviks Kanseri ve Pap Smear Testi Yaptırma Durumlarına Yönelik Farkındalık Düzeylerinin Belirlenmesi. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E-Dergisi, 3 (2).
16. Gümüş, A., Çam, O. (2011). Kadınların Serviks Kanseri İçin Erken Tanı Tutumları İle Benlik Saygısı, Beden Algısı Ve Umutsuzluk Düzeyleri Arasındaki İlişkiler. Nobel Med, 7(3): 46-52.
17. Güner, H., Taşkıran, Ç. (2007). Serviks Kanseri Epidemiyolojisi ve Human Papillomavirüs. Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Dergisi, 4(1): 11-19.

18. Güvenç, G. (2008). Serviks Kanseri Hakkında Farkındalık Artırmaya Yönelik Geliştirilen Yöntemin Kadınların Pap Smear Yaptırmalarına Etkisi, Doktora tezi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara.
19. Güvenç, G., Akyuz, A., Açikel, C.H. (2010). HealthBelief Model Scalefor Cervical Cancer and Pap Smear Test: psychometric testing. Journal of Advanced Nursing, 67(2): 428 437
20. Herrero, R., Castle, P.E., Schiffman, M., Bratti, M.C., Hıldesheim, A., Morales, J,Alforo M., Sherman, M.E., Wacholder, S., Chen, S., Rodrıgues, A.C., Burk, R.D. (2005). Epidemiyolojik profile of type-specific HPV and cervical neoplasia in Guanacaste, Costra Rica. J İnfect Dis, 191(11) : 1796- 807
21. İnceoğlu, M. (2010). Tutum Algı İletişim. 5. baskı. Beykent Üniversitesi Yayınevi. İstanbul.
22. Kanbur, Aga. Çapık, Yddc. (2011). Servikal Kanserden Korunma, Erken Tanı-Tarama Yöntemleri ve Ebe/Hemşirenin Rolü. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 18(1): 061- 072.
23. Kaya, M. (2009). Halk Sağlığı Yaklaşımı ile "Servikal Kanser"(Ed.A.Akın). HÜKSAM, Ankar.a
24. Kjaer, S., Hogdall, E., Frederıksen, K., Munk, C., Van Den, B.A., Svare, E. (2006). The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res. 66:10630-6
25. Koyun, A. Dadak, A. (2018). Evaluation of attitudes towards early detection of cervical cancer. Contemporary Educational Researches Educational And Human Rights. Poland, 380-390.
26. Kög, İ., Turan, T. Karabük, E., Karayünlü, B., Özgül, N., Köse, MF., Demir, OF., Gökçin, H., Yeşiltepe, C. (2012). Etlik KETEM grubunun serviks ve meme kanseri tarama programı sonuçları. TAF Preventive Medicine Bulletin, 11(2):145-152.
27. Lookwood-Rayermann, S. (2004). Characteristics of participation in cervical cancers creening. Cancer Nurs, 27: 353-363.
28. Merck Vaccines Gardasil 9 (2014). Prescribing Information. Erişim Adresi: (http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_9/gardasil_9_pi.pdf). Erişim Tarihi: 30 Ocak 2019
29. Nazilli, B., Beydağ, K. (2016). Hemşire Ve Ebelerin Rahim Ağzı Kanseri Ve PapSmear Testi İle İlgili Sağlık İnançları. 1. Uluslararası Kadın Çocuk Sağlığı ve Eğitim Kongresi, sy. 121-122
30. National Cancer Institute (NCI) (2016). Cervical Cancer Prevention: Health Professional Version. (https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical preventionpdq#link/_344_toc) Erişim Tarihi: 28.Aralık.2018
31. Oats, J., Abraham, S. (2005). Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology, 8rd Ed. Elsevıer Science, 297-305.
32. Pınar, G., Algıer, L., Doğan, N., Kaya, N. (2008). Jinekolojik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi. UHOD, 18(4): 208-216.
33. Pınar, G., Topuz, Ş., An, Ş., Doğan, N., Kaya, N., Algıer, L. (2010). Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran kadınların HPV aşısı ve serviks kanseri ile ilgili bilgi düzeyleri. Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 11-8.
34. Seyhun, A. (2008). Kadınların Kabusu Human Papilloma Virus Enfeksiyonları. İzmir Sağlık Dergisi, 8(2): 46-49
35. Soler, M.E., Gaffikin, L., Blumenthal, P.D. (2000). Cervical cancers creening in developing countries. Prim Care Update Obgyns, 7(3):118-123.

36. Şahiner, F.; Şener, K. (2013). Human Papilloma Virüs Enfeksiyonları, Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler. TAF Preventive Medicine Bulletin, 12(6): 715-722.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı (2017). 2014 Yılı Birim Faaliyet Raporu. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf]. Erişim tarihi: 12.05.2019.
38. Taşkın, L. (2011). Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Ankara, PalmeYayıncılık
39. TEHNELDERE, S. (2008). Kolposkopi Ünitemizde Değerlendirdiğmiz Anormal Servikal Smear Sonuçlu Hastaların Risk Faktörleri, HPV DNA Prevalansı ve HPV DNA'nın Risk Faktörleriyle Birlikteliği Yönünden Analizi, Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
40. U.S. Departmentof Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (2015). Cervical Cancer. [http://www.cancer.gov/types/cervical]. Erişim tarihi: 23.1.2019.
41. Vessey, M., Painter, R. (2006). Oral contraceptive use and cancer, findings ın a large cohort study, 1968-2004. British Journal of Cancer, 95(3): 385-389.
42. World Health Organization (2018). Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. (https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus (hpv)-and-cervical-cancer) Erişim tarihi: 12.05.2019

PUNICALAGIN: A MIRACLE IN POMEGRANATE

Gülşah CANDAN [1] , Mehmet Şükrü GÜLAY [2*]

[1] Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversity, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology
[2] Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversity, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology
[*] Corresponding Author

1.GİRİŞ

Fenolik bir bileşik olan punikalajin çok güçlü antioksidan özellklere sahip bir ellagitanendir. Alfa ve beta formları halinde bulunan punikalajinin en önemli kaynakları olarak nar'ın (Punica granatum) yanında, *Combretaceae* ailesine ait *Terminalia catappa, Terminalia myriocarpa, ve Combretum molle* bitkileri gösterilebilir. Nar, boyu 5-10 m arasında değişen, Lythraceae ailesinde ait, meyveli ve yaprak döken küçük bir ağaçtır. Nar meyvesinin kabuk kısımları da (perikarp) yüksek oranda fenolik punikalajin içerir. Ayrıca nar bitkisinin yaprakları, gövde kabukları, kökleri ve kabuğunda punikalajin bulunmaktadır (Martel ve ark., 2016). Meyve suyu işleme sırasında, nar meyvesi bütün olarak preslendiğinden, ellagitanninler önemli miktarlarda nar suyuna geçer (2 g/L) (Gil ve ark., 2000). Muz, mango ve hindistancevizi gibi diğer meyve kabukları arasında nar kabuğu, *in vitro* olarak en yüksek antioksidan kapasitesine sahiptir (Okonogi ve ark., 2007).

Terminalia catappa, başta Asya, Afrika ve Avustralya'nın tropikal bölgelerinde yetişen büyük bir tropikal ağaçtır. Yaygın olarak Hint bademi, deniz bademi veya tropikal badem olarak isimlendirilmektedir. *Terminalia myriocarpa*, Güneydoğu Asya'da bulunan, yaprak dökmeyen ve Doğu Hint bademi olarak isimlendirilen bir ağaç türüdür. *Combretum molle* ise batı, doğu ve Güney Afrika'da bulunan, 3-13 m yüksekliğinde küçük, ve yaprak döken *Combretum* cinsinde bir ağaçtır. Bu ağaçları yaprak ve gövdelerinde punikalajinin bulunduğu tespit edilmiştir (Marzouk ve ark., 2002).

2. PUNİKALAJİN

2.1. Punikalajinin Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri

Punikalajin; punikalin, ellagik asit ve gallagik asit adı verilen tananleri içeren ellagitannin ailesinin bir parçasıdır. Bir polifenol olan punikalajin yapısında bir gallik asit ve glukoza bağlı bir elagik asit bulundurur. Dolayısı ile, punikalajin dahil olmak üzere, tüm bu ellagitaninler ellagik aside hidrolize olma yeteneğine sahiptir. Bu sayede ellagik asidin kana uzun süre salınmasına neden olur (Cerda ve ark.2003). Punikalajin bilinen en büyük polifenollerden biridir. Moleküler ağırlığı 1084.722 g/mol olan punikalajinin moleküler formülü $C_{48}H_{28}O_{30}$'dur. Toplamda 16 adet ayrışabilir –OH grubuna sahip olması sebebiyle güçlü bir antioksidan özelliğe sahiptir. Doğada birbirlerine dönüşebilen α ve β anomerleri şeklinde bulunur. Yağda kolay erimeyen punikalajin, mililitrede 5 mg dozunda metanolde eriyerek berrak bir çözelti oluşturur. Rengi soluk sarıdan koyu sarıya değişebilir ve suda kolayca erir (Sohrab ve ark., 2014).

2.2. Punikalajin Metabolizması

Hidrolizi sonrası gallik ve ellagik asite ayrılan punikalajinin emilimini ve metabolizmasını anlamak, bu ellagitanenin sağlık üzerindeki potansiyel tıbbi etkilerini değerlendirmek için gereklidir. Ellagitanninlerin genel olarak tek midelilerin midesindeki fizyolojik koşullara dayanıklı olduğu gözlenmiştir.

Midede bulunan asidik koşullar (pH 1.8-2.0) ve mide enzimleri, ellagitanninleri parçalayamaz ve ellagik asit dönüşümüne izin vermez (Tomas-Barberan ve ark., 2014). Dolayısı ile mide ellagik asit için ilk emilim yeri olsa da, ellagitenler buradan emilemezler. Bununla birlikte, ince barsakta bulunan fizyolojik ortamlarda ellagitanninlerden serbest ellagik asit dönüşümünün olduğu anlaşılmaktadır. Bu hidroliz, pankreas enzimlerinin ve safra tuzlarının etkisinden ziyade, pH koşullarına (hafif alkalin, pH, 7.0–7.3'e) ve bakterilere bağlı gibi görünmektedir (Larrosa ve ark., 2006).

İnsan gastrointestinal ve kolon hücreleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda ellagitanninlerin bu hücreler tarafından emilmediği gözlenirken, ellagik asitin hızlı bir şekilde bu hücrelerden emildiği ve katekol-O-metil transferaz enzimi ile hızlı bir şekilde metil konjigasyona uğradığı anlaşılmaktadır. Bu enzim ellagik asitte bulunan fenolik hidroksil gruplarına bir veya iki metil grubunu eklemekte ve ellagik asitin monometil ve dimetil eter'lerini oluşturmaktadır. Ayrıca, *in vitro* ortamda aynı hücrelerde glukuronik asit ile konjigasyon da gözlenmiştir. Punikalajinin kolon hücre kültürlerinde ellagik asite hidrolize olduğu ve ellagik asit formunda emildiği tespit edilmiştir (Larrosa ve ark., 2006). Bu hücrelerden ilk görülen ellagik asit metaboliti, katekol-O-metil transferaz enzimi tarafından dönüştürülen dimetil-ellagik asit olmuştur. Daha sonra kolon hücreleri tarafından glukuronik asitle konjigasyon sonucu en fazla bulunan metabolit olan dimetil-ellagik asit glukuronit oluşmaktadır. Küçük miktarlarda dimetil sülfatlar da üretilmektedir (Larrosa ve ark., 2006).

Hayvanlarda yapılan çalışmalar ellagik asitin sıçanlarda hızlı bir şekilde emilip metabolize olduğunu göstermiştir (Doyle ve Griffiths, 1980). Bu çalışmada punikalajinin antioksidan etkisinden sorumlu oldukları düşünülen ürolitin A ve B metobolitleri hem gayta hem de idrarda bulunmuştur. İnce barsakta anaerobik bakteriler tarafından başlatılan mikrobiyal transformasyon, hidroksil grupların ürolitin A ve B'ye ayrılması ile devam etmektedir. Ürolitin A ve B'nin yanı sıra ürolitin C ve D formları da barsaklarda bulunabilir. Ürolitin A ve B metobolitleri bünyelerinde hiç bir mikroorganizma barındırmayan sıçanlarda oluşmadığından, bu metabolitlerin mikroflora tarafından oluşturulduğu anlaşılmaktadır. Ürolitinlerin büyük ölçüde barsaktan emildiği ve ince barsakta glukuronize edildiği gözlenmiştir.

Farelerde yapılan başka bir çalışmada, hayvanların idrar, safra ve kanlarında ellagik asit ve bazı konjugatlarına (sülfat esterleri, glukronit ve glutatyon gibi) rastlanmıştır (Teel ve Martin, 1988). Ellagik asit emilimi oral yolla alımdan sonra 2 saat içerisinde oluşmuştur. Sıçanlarda nar kabuğuyla yapılan bir çalışmada bu hayvanlara diyetlerinin % 6'sı oranında ellagitanen verilmiştir (Cerda ve ark., 2003). Oral yolla alınan punikalajinin % 3-6'sının metabolitler şeklinde idrar ve gayta yoluyla atıldığı belirtilmiştir. Bu kadar az miktarda punikalajinin atılıyor olması, ellagitaninlerin ya dönüştürüldüğü ya da dokularda biriktiği anlamına gelmektedir. Gaytada punikalajinin, kolonda bulunan mikroflora tarafından ellagik asit ve gallagik asit gibi hidroliz ürünlerine ve ürolitine dönüştürüldüğü anlaşılmıştır. Plazmada yaklaşık 30

µg/mL civarında punikalajine rastlanmıştır ve punikalajin gibi büyük bir molekülün emildiğini göstermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada plazmada ellagik asitin glukuronit ve metil eter konjugatları da tespit edilmiştir.

2.3. Punikalajinin Sağlık Üzerine Etkileri

2.3.1. Antioksidan etkiler: Polifenoller, metal şelatlama, serbest radikal süpürme, enzim modülasyonu, hücre sinyali ve moleküler transkripsiyonu gibi çok geniş bir alanda oksidatif stresten koruyucu eylemlerden sorumludur (Heim ve ark., 2002; Williams ve ark. 2004). Bu bağlamda, yapısında bulundurduğu ayrışabilir hidroksil grupları, punikalajinin kuvvetli bir antioksidan kapasitesine sahip olmasını sağlamaktadır (Kulkarni ve ark., 2007). Punikalajin ayrıca singlet oksijeni ve lipit peroksidasyonunu baskılayıcı etkisinden dolayı kuvvetli bir serbest radikal süpürücüsüdür ve doku hasarlarına karşı koruyucu rol oynayabilir (Vora ve ark., 2015).

Bu özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, punikalajinin akciğer ve karaciğer dokusundaki etkilerini inceleyen çalışmalara rastlamak mümkündür. Dişi sıçanların akciğer dokusundaki endojen bir antioksidan olan glutatyon düzeyleri, 19 gün boyunca 1500 ppm dozunda yeme ilave edilen punikalajin grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Aqil ve ark., 2012). Ayrıca punikalajinin koruyucu etkisine karaciğer dokusunda da rastlamak mümkündür. Lin ve arkadaşlarının (1998), yapmış olduğu bir çalışmada erkek sıçanlarda intraperitonal yolla, 12,5 mg/kg dozda punikalajin uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada, *Terminalia catappa* L. yapraklarından izole edilen punikalajinin karbontetraklorid (CCl_4) ile oluşturulan karaciğer hasarını önlemede etkili olduğu ortaya konmuştur (Lin ve ark., 1998). Erkek sıçanlarda yapılan farklı bir çalışmada, asetominofen ile oluşturulan karaciğer harabiyeti neticesinde artan serum ALT ve AST seviyelerinin intraperitonal olarak 5 mg/kg dozunda verilen punikalajin uygulamalarını takiben azaldığı gözlenmiştir. Punikalajinin antioksidan özelliği sayesinde histopatolojik olarak karaciğer dokusunda belirli oranda bir iyileşmeye yol açtığı da anlaşılmıştır. Bunlara ilaveten, punikalajin uygulamalarının karaciğer dokusundaki CAT ve GPx enzim aktivitesini de artırdığı görülmüştür (Lin ve ark., 2001).

Kimyasalların antioksidan kapasitesini ölçmek için kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Gıdalardaki antioksidan kapasiteyi ortaya koymak için kullanılan yöntemlerden bir tanesi, hızlı, basit ve ucuz bir yöntem olan, 2, 2-Diphenil-1 - picrylhydrazyl (DPPH) serbest radikali kullanımıdır. DPPH yöntemi, kararlı bir serbest radikal olan DPPH'nin indirgenmesine dayanır. Antioksidanlar, kararlı bir serbest radikal olan DPPH ile reaksiyona girdiğinde, bir hidrojen donörü varlığında eşlenir ve DPPH-H'ye düşürülür ve sonuç olarak absorbans azalır (Shekhar ve Anju, 2014). Yine farklı kimyasalların antioksidan kapasitelerini analiz etmede kullanılan başka bir yöntem ise hidrojen peroksit (H_2O_2) süpürücü etkidir. Antioksidan moleküller, H_2O_2'ye bir elektron vererek, bu radikali suya (H_2O) dönüştürmektedir. Punikalajinin farklı dozları ile yapılan bir çalışmada (0,05,

0,1 ve 0,15 mg/mL) bu polifenolün DPPH ve H_2O_2 üzerine etkisi incelenmiştir. Punikalajinin hem DPPH hem de H_2O_2 üzerine doza bağlı artan oranlarda güçlü bir baskılayıcı etkisi olduğu gözlenmiştir (Li ve ark., 2007). Punikalajinin DPPH süpürücü etkisi sentetik bir antioksidan olan bütil hidroksi toluen'e (BHT; $C_{15}H_{24}O$) eş değer olarak bulunmuş, doğal bir antioksidan olan troloks'tan ise az da olsa düşük bulunmuştur. Punikalajinin H_2O_2 süpürücü etkisi DPPH'ye benzer şekilde BHT'ye oranla yüksek olarak bulunurken, troloks ile arasında bir fark gözlenmemiştir. (Aloqbi ve ark. 2016; Sun Yq ve ark 2017)

2.3.2. Antibakteriyel etki: Nar bitkisinin antibakteriyel etkisine dair kullanımına çok eski zamanlardan beri rastlanmaktadır. Eski Mısırlılar nar meyvesinden, meyve kabuklarınından ve nar ağacının kabuklarından elde edilen sıvıları farklı hastalıkların tedavisi için kullanmışlardır. Özellikle meyve kabuğundan elde edilen ve punikalajanin gibi tanenlerce zengin metanol ekstraktlarının *E. coli*, *Salmonella* türleri, *Staphilococcus* türleri, *Streptococcus* türleri ve *Listeria monocytogenes* gibi bir çok patojene karşı baskılayıcı özelliğinden bahsedilmektedir (Foss ve ark., 2014).

Nar özütlerinin enterik bakteriler üzerine etkileri üzerine farklı çalışmalar yapılmıştır. Hemorajik ishale neden olan enterohemorajik *Escherichia coli* O157:H7 (*E. coli*) de dahil olmak üzere birçok gıda kaynaklı bakteri ciddi gastrointestinal enfeksiyonlara neden olabilir. Tayland'da yapılan iki farklı çalışmada, *E. coli* O157: H7 suşları da dahil olmak üzere farklı *E. coli* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi için nar özütleri test edilmiştir (Voravuthikunchai, 2004; Voravuthikunchai ve Limsuwan, 2006). Bu çalışmalarda nardan elde etanol özütlerinin *E. coli* O157:H7'ye karşı *in vitro* minimum baskılayıcı konsantrasyonu (MIC) ve başlangıçtaki bakteri popülasyonunu % 99.99 oranında azaltabilen minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBC) üzerine son derece etkili olduğu gözlenmiştir. Bu ekstraktın, hem bakteriyostatik hem de bakterisidal faaliyetler sergilediği ve *E. coli* O157:H7 enfeksiyonu için etkili bir yardımcı tedavi olabileceği sonucuna varılmıştır.

Sanayileşmesi az olan ülkelerde daha yaygın olarak rastlanan ve hayatı tehdit eden enterik bir enfeksiyona sebep olan *Salmonellat typhi* (S. Typhi), enfekte bir kişinin dışkısı ile kontamine olmuş yiyecek veya içme suyunun tüketilmesi ile bulaşabilir. Nar meyvesi özütleri ve metanol özütleri ile yapılan iki farklı çalışmada, *S. Typhi*'ye karşı güçlü bir antibakteriyel aktiviteye rastlanmıştır (Perez ve Anesini, 1994).

Et yüzeylerinin dekontaminasyonu ve gıda kalitesini korumak için yapılan çalışmalarda, 250 µg/mL dozundaki nar kabuğu özütünün, et yüzeylerinde bulunan antibiyotiğe dirençli *Salmonella tifimurium* (*S. Tifimurium*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) suşlarınına karşı etkili olduğu anlaşılmıştır (Tayel ve ark., 2012). Çiğ tavuk göğüs etlerinin % 0,02'lik nar suyuna daldırılmasından sonra, uygulamanın depolanmayı takiben (12 gün boyunca 4 ^{o}C'de), protein oksidasyonunun azalttığı ve mikrobiyal büyümeyi baskıladığı gözlendi (Hayounive ark., 2011). Başka bir çalışmada, % 80'lik metanolik nar kabuğu özütü uygulaması, 4 °C'de depolama sırasında

balıklarda *Listeria. monositogenes* seviyelerinde azalmaya neden oldu (Al-Zoreky, 2009).

Narın yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada nar kabuğunun özütleri (%5'lik metanolik ekstrakt) merhem şeklinde gine domuzlarında oluşturulan yaralara 12 gün boyunca uygulanmıştır (Hayouni ve ark., 2011). Bu tedavi, yara bölgesindeki kollajen, DNA ve protein sentezini artırmış ve *S. typhimurium, S. aureus, E. coli, Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Salmonella anatum* gibi yara bakterilerine karşı antibakteriyal etki göstermiştir. Wistar sıçanlardaki farklı bir çalışmada da antibakteriyel bir pomadla kıyaslandığında, yara iyileşmesine karşı nardan elde edilen merhemin daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Murthy ve ark., 2004).

Çalışmalar, patojen diş bakterilerinin azaltılması ve önlenmesinde, plak, diş eti iltihabı ve periodontal hastalık riskini azaltmada nar özütlerinin etkili bir rol alabileceğini önermektedir. Nar özütlerinin *Prevotella intermedia, P. gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (S. J. Bhadbhade ve ark.,2011), *Proteus* türleri, *E. col, ve Klebsiella* gibi periodontal bakteriler üzerine etkili olduğu belirtilmiştir (Menezes ve ark., 2006). Karbopol, su ve trietanolamin ile birlikte kurutulmuş nar kabuk özünden yapılmış oral bir jelin *Streptococcus sanguis, Streptococcus mitis* ve *S. mutans'a* karşı antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır (Vasconcelos ve ark., 2006). Bu çalışmanın sonuçları, kullanılan jelin ağız boşluğunda farklı bakterilerin kontrolünde yararlı olabileceğini göstermektedir. Benzer bir *in vitro* çalışmada, nar etanol ve su özlerinin *S. mutans* ve *Porfiromonas gingivalis'e* (*P. gingivalis*) karşı inhibitör etkilere sahip olduğu gözlenmiştir (Rosas-Pinon ve ark.,2012). Ayrıca, metanolik nar kabuğu özütlerinin 12 mg/mL'lık dozunun *S. epidermidis, S. aureus, L. acidophilus, S. salivarius* ve *S. mutans*'a karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Abdollahzadeh ve ark., 2011).

2.3.3. Antiviral etki: Nar ve özlerinin antiviral etkileri üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Nar özütlerinin influenza virüsü, herpes virüsü, poxvirüsü ve HIV-1 virüsü üzerine antiviral etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Haidari ve ark., 2009; Kotwal, 2008). Punikalajinin hepatit C virüsü, kızamık virüsü, dang virüsü, solunum sinsisyal virüsü ve sitolemegalovirüs gibi patojenler tarafından oluşturulan enfeksiyonlar üzerine olumlu etkilerinden bahsetmek de mümkündür (Lin ve ark., 2013). Ayrıca, punikalajin'in influenza virüsü üzerinde inhibitör etkileri olduğu gösterilmiştir (Kasimsetty ve Bialonska, 2009). Başka bir çalışmada, punikalajinin enterovirusa karşı antiviral etkisi ortaya konmuştur. Bu çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında punikalajin grubundaki viral RNA replikasyonunun önemli ölçüde baskılandığı gözlenmiştir (Yang ve ark., 2012). Punikalajinin herpes simpleks-1 virüsünün hücre içine girişini durdurduğu rapor edilirken (Lin ve ark., 2011), çinko sülfat-nar kabuğu ekstraktı kombinasyonunun herpes simpleks-1 ve herpes simpleks-2 virüslerine karşı kuvvetli bir antiviral etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Houston 2017). Ayrıca, nar suyu ve özütlerinin enfekte gıda ürünleri ve

vücut sıvıları yoluyla bulaşan virüsleri baskılamada yararlı olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, nar polifenollerinin gıda kaynaklı viral patojenlerden feline calicivirus, murine norovirus ve bakteriyofaj MS2'ye karşı önemli antiviral etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Su ve ark.,2010).

2.3.4. Antikarsinojenik etki: Dünya çapında ikinci ölüm sebebi olarak gösterilen kanserin vakalarının görülme sıklığı giderek artmaktadır (Turrini ve ark., 2015). Her yıl ortalama 14.1 milyon yeni kanser vakası teşhis edilmekte ve 8.2 milyon insan kanser yüzünden ölmektedir. Dünya üzerinde, yaklaşık 32.6 milyon insan kanserden etkilenmektedir (Ferlay ve ark., 2015). Bugüne kadar kanser tedavisinde kullanılan yaygın kemoterapötik ilaçların oluşturduğu tutarsız klinik yanıtlar, olumsuz yan etkiler ve direnç gelişimi, bu korkunç hastalıkla mücadele etmek için toksik olmayan, uygun fiyatlı, kolayca erişilebilen ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yeni çalışmaların yapılmasına sebep olmaktadır (Bordoloi ve ark., 2016). Son yıllarda yapılan kapsamlı araştırmalar, meyve ve sebzelerden zengin diyetlerin, içerdikleri fitokimyasal maddelerden dolayı, kanser riskinin azalmasıyla güçlü bir şekilde bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur (Karak, 2019). Meyve-sebzelerde bulunan polifenoller ve flavonoid bileşiklerin tümör büyümesi ve ilerlemesinden sorumlu olan çeşitli genlerin, proteinlerin ve sinyal kaskadlarının ekspresyonunu azaltma yeteneği olduğuna dair alınan sonuçlar, bu polifenolleri kanser hastaları için potansiyel tedavi edici ajanlar arasına koymuştur (Turrini ve ark., 2015; Ko, ve ark.,2017). Bu bağlamda, nar meyvesi ve kabuğunda bulunan polifenoller potansiyel antikarsinojenik maddeler olarak ele alınabilir. Geleneksel olarak, çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılan nar meyvesinde bulunan punikalajin ve punikalajinden dönüşen ellagik asitin güçlü bir antikanserojenik ajan olma potansiyeli bulunmaktadır. Bu bitkiden elde edilen özütler, tümör hücresi proliferasyonunu baskılar ve çeşitli transkripsiyon faktörleri ile sinyal yollarını etkileyerek apoptozisi uyarabilir (Khwairakpama ve ark., 2018). Bu nedenle, bu bitkiden elde edilen özütlerin farklı kanser tipleri üzerine etkilerini araştıran çalışmalara rastlamak mümkündür.

Farklı çalışmalar, nar özütlerinin hücre döngüsünde önemli rol oynayan siklin bağımlı kinazı (cdk), WAF1/p21 ve KIP1/27 ekspresyonunu artırarak baskıladığını göstermiştir (Naiki-Itove ark., 2014; Malik ve ark., 2005; Malik ve Mukhtar, 2006). Ayrıca hücre döngüsünün önemli regülatörlerinden siklin D1, siklin D2, siklin D3, cdk2, cdk4, ve cdk6'nın da baskılanmasında rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır (Naiki-Ito ve ark., 2014; Sadik ve Shaker, 2013; Li ve ark., 2015). Meme kanserinde kullanılan nar ekstraktlarının pro-inflamatuvar interlökinlerden IL-1β, 2, 6, 8, 12, ve 17 ile makrofaj inflamatuvar protein-1α (MIP-1α), induced protein 10 (IP-10), tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in önemli ölçüde baskılanmasına yol açtığı gözlenmiştir (Costantini ve ark., 2014; Wang ve ark., 2011). Ayrıca bitki ekstraktlarının heat shock protein-70 (HSP-70), heat shock protein-90 (HSP70-90), uyarılabilen nitrik oksit sentaz (iNOS), ve nükleer faktor kappa beta (NF-κB) gibi inflamatuvar ajanların ekspresyonunu baskıladığı da tespit edilmiş ve farklı kanser türlerinde nar polifenollerinin etkileri araştırılmıştır (Bishayee ve ark., 2013).

Ölümcül bir kanser türü olan idrar kesesi kanseri üzerine nar polifenollerinin etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Lee ve arkadaşlarının bir çalışmasında (2013) narın etanol ekstraktlarının idrar kesesi urotelyal karsinoma tümör hücrelerinin (UBUC) çoğalmasını durdurduğunu ortaya koymuştur. Narın etanol ekstraktı bu etkisini tümör hücresinde, hücre bölünme dögüsünün S fazında cdk-1'i baskılayarak yapmaktadır. Aynı çalışmada ekstraktın endoplazmik stres belirteçleri olan ve Bip ekspresyonunu da artırdığı gözlenmiştir (Lee ve ark., 2013). Ekstraktın PTEN/AKT/mTORC1 yolağını baskılayarak anti-proliferatif ve apoptotik aktivite gösterdiği de anlaşılmaktadır (Wu ve ark., 2016).

Nar polifenolleri kadınlarda ölüme sebebiyet veren en önemli ikinci kanser türü olan meme kanserinde de olumlu sonuçlar vermiş, pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-8, RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted), ve PDGFB (trombosit kökenli büyüme faktörü alt ünite B) ekspresyonunu baskılamıştır (Rocha ve ark., 2012). Ayrıca, hücre bölünme döngüsünü TGF-β/Smad (transforme edici büyüme faktörü beta/Smad) yolağı üzerinden G0/G1 fazında durdurmuştur (Chen ve ark., 2015). Nar ellagitaninleri anti-aromataz aktivite göstermiş ve testosteron tarafından uyarılan MCF-/ hücre çoğalmasını da baskılamıştır. Bunlara ilaveten nar ellagitaninlerinin östrojen reseptör-pozitif meme tümörlerinin büyümesini engellediği de bildirilmiştir (Sreejave ark., 2012).

3. SONUÇ

Oksidatif stres günümüzde ciddi bir sorundur. Oksidatif stres, kanser, inflamasyon, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma gibi faktörlerin gelişiminde kritik bir adımdır. Canlılar oksidatif stresle başa çıkabilmek için çeşitli stratejilere sahiptir. Bunlar içerisinde süperoksit dismütaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle askorbik asit, α-tokoferol ve punikalajin gibi eksojen ajanlar sayılabilir. Punikalajin gibi eksojen kaynaklı antioksidanlar diyet tarafından temin edilebileceğinden, beslenme ve antioksidan savunma sistemi arasındaki birbirlerini destekleyen bir ilişki bulunur. Bu iki sistemin koordinasyonu, birbirlerinin antioksidan seviyelerini ayarlayarak, oksidatif stres olaylarına karşı koruma sağlayabilir. Bu sayede diyet ile alınacak bu eksojen antioksidanlar olası oksidatif hasarı önlemeye yardımcı olabilir. Bilimsel kanıtlar, punikalajinin çağımızda sıklıkla rastlanan birçok sağlık probleminin görülme riskini azaltmada rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu gerçek, punikalajinin de arasında bulunduğu, potansiyel doğal antioksidan kaynaklarının olası etkilerinin araştırılması için önemli bir sebep oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. A Aloqbi, U Omar, B Erguen, B Nitzsche, M Höpfner, K Jung, A Rabien "Antioxidant activity of pomegranate juice and punicalagin". *Natural Sci.,* 8(6), 235-236, 2017.
2. A Bishayee, RJ Thoppil,AS Darvesh, V Ohanyan, JG Meszaros, D Bhatia "Pomegranate phytoconstituents blunt the inflammatory cascade in a chemically induced rodent model of hepatocellular carcinogenesis". *J. Nutr. Biochem.,* 24(1), 178–187, 2013.
3. A Malik, F Afaq, S Sarfaraz, VM Adhami, DN Syed, H Mukhtar "Pomegranate Fruit Juice for Chemoprevention and Chemotherapy of Prostate Cancer". *J. Urol*., 175(3), 1171, 2005.
4. A Malik, H Mukhtar "Prostate Cancer Prevention Through Pomegranate Fruit". *Cell Cycle.,* 5(4), 371–373, 2006.
5. A Naiki-Ito, T Chewonarin, M Tang, P Pitchakarn, T Kuno, K Ogawa, S Takahashi "Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis". *The Prostate,* 75(2), 151–160, 2014.
6. A Rocha, L Wang, M Penichet, M Martins-Green "Pomegranate juice and specific components inhibit cell and molecular processes critical for metastasis of breast cancer". *Breast. Cancer Res. Treat*., 136(3), 647–658, 2012.
7. A Vora, V Londhe, N Pandita " Herbosomes enhance the in vivo antioxidant activity and bioavailability of punicalagins from standardized pomegranate extract". *J. Funct. Foods,* 12, 540–548, 2015.
8. AA Tayel, WF El-Tras, SH Moussa, SM El-Sabbagh " Surface Decontamination and Quality Enhancement in Meat Steaks Using Plant Extracts as Natural Biopreservatives". *Foodborne Pathолog. Dis.*, 9(8), 755–761, 2012.
9. AD Khwairakpam, D Bordoloi, KK Thakur, J Monisha, F Arfuso, G Sethi, AB Kunnumakkara "Possible use of Punica granatum (Pomegranate) in cancer therapy". *Pharmacological Research*, 133, 53–64, 2018.
10. AP Kulkarni, HS Mahal, S Kapoor, SM Aradhya "In Vitro Studies on the Binding, Antioxidant, and Cytotoxic Actions of Punicalagin". *J. Agric. Food Chem.,* 55(4), 1491–1500, 2007.
11. B Cerdá, JJ Ceron, FA Tomás-Barberán, JC Espín "Repeated Oral Administration of High Doses of the Pomegranate Ellagitannin Punicalagin to Rats for 37 Days Is Not Toxic". *J. Agric. Food Chem.,* ,51(11), 3493-3501,2003.
12. B Doyle, LA Griffiths "The metabolism of ellagic acid in the rat". *Xenobiotica,* 10 (4), 247-256, 1980.
13. C. Perez ve C. Anesini "In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against Salmonella typhi". *J. Ethnopharmacol.,* 44(1), 41–46, 1994.
14. CC Lin, YF Hsu, TC Lin, FL Hsu, HY Hsu "Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Punicalagin and Punicalin on Carbon Tetrachloride-induced Liver Damage in Rats". *J. Pharm. Pharmacol.*, 50(7), 789–794, 1998.
15. CC Lin, YF Hsu, TC Lin, HY Hsu "Antioxidant and hepatoprotective effects of punicalagin and punicalin on acetaminophen-induced liver damage in rats". *Phytotherapy Research,* 15(3), 206–212,2001.
16. DK Bordoloi, N Roy, J Monisha, GB Padmavathi, A Kunnumakkara "Multi-Targeted Agents in Cancer Cell Chemosensitization: What We Learnt from Curcumin Thus Far. *Recent Pat". Anticancer Drug Discov.,* 11(1), 67–97, 2016.
17. DMJ Houston,B Robins, JJ Bugert, SP Denyer, CM Heard CM "In vitro permeation and biological activity of punicalagin and zinc (II) across skin and mucous membranes prone to Herpes simplex virus infection". *Europ. J. Pharma. Sci*., 96, 99-106, 2017.

18. E Turrini, L Ferruzzi, C Fimognari "Potential Effects of Pomegranate Polyphenols in Cancer Prevention and Therapy". *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015, 1–19, 2015.
19. EA Hayouni, K Miled, S Boubaker, Z Bellasfar, M Abedrabba, H Iwaski, M Hamdi "Hydroalcoholic extract based-ointment from Punica granatum L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds". *Phytomedicine*, 18(11), 976–984, 2011.
20. EA Hayouni, K Miled, S Boubaker,Z Bellasfar, M Abedrabba, H Iwaski, M Hamdi "Hydroalcoholic extract based-ointment from Punica granatum L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds". *Phytomedicine*, 18(11), 976–984, 2011.
21. F Aqil, R Munagala, MV Vadhanam, H Kausar, J Jeyabalan, DJ Schultz, RC Gupta "Anti-proliferative activity and protection against oxidative DNA damage by punicalagin isolated from pomegranate husk". *Food Res. Int..,* 49(1), 345–353, 2012.
22. F Martel, M Guedes, E Keating "Effect of polyphenols on glucose and lactate transport by breast cancer cells". *Breast Cancer Res. Treat*., 157(1), 1–11, 2016.
23. FA Tomás-Barberan, RG Villalba, AG Sarrias, MV Selma, JC Espin "Ellagic asid metabolism by human gut microbiata: consistent observation of three urolitin phenotypes in intervetion trials, Independent of Food Source, Age and Health Status". *J.Agric. Food. Chem.*, 62(28), 6535-6538, 2014.
24. G Sohrab, J Narollahzadeh, H Zand, Z Amiri, M Tohidi, M Kimiagar "Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial". *J Res Med Sci.* 19(3), 215-20, 2014.
25. GJ Kotwal GJ "Genetic diversity-independent neutralization of pandemic viruses (e.g. HIV), potentially pandemic (e.g. H5N1 strain of influenza) and carcinogenic (e.g. HBV and HCV) viruses and possible agents of bioterrorism (variola) by enveloped virus neutralizing compounds (EVNCs)". *Vaccine*., 26(24), 3055–3058, 2008.
26. H Li, T Tanaka, YJ ZhangJ, CR Yang, I Kouno "Rubusuaviins A—F, Monomeric and Oligomeric Ellagitannins from Chinese Sweet Tea and Their α-Amylase Inhibitory Activity". *Chem. Pharm. Bull.,*55 (9), 1325–1331, 2007.
27. HS Chen, MH Bai, T Zhang, GD Li, M Liu "Ellagic acid induces cell cycle arrest and apoptosis through TGF-β/Smad3 signaling pathway in human breast cancer MCF-7 cells". *Int. J. Oncol.*46(4), 1730–1738, 2015.
28. J Ferlay, I Soerjomataram, R Dikshit, S Eser, C Mathers, M Rebelo, DM Parkin, D Formaün, F Bray "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012". *Int. J. Cancer*., 136(5), E359-E386, 2015.
29. JH Ko, G Sethi, JY Um, MK Shanmugam, F Arfuso, AP Kumar, A Bishayee, KS Ahn KS "The role of resveratrol in cancer therapy". *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (12), 2589, 2017.
30. K Karak "Biological activities of flavinoids: An overwiew". *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 10(4), 1567-1574, 2019.
31. KE Heim, AR Tagliaferro, DJ Bobilya "Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships". *J. Nutr. Biochem..,* 13(10), 572–584, 2002.
32. KN Chidambara Murthy, VK Reddy, JM Veigas, UD Murthy "Study on Wound Healing Activity of Punica granatum Peel". *J.Med. Food*,7(2), 256–259, 2004.
33. L Wang, A Alcon, H Yuan, J Ho, QJ Li, M Martins-Green "Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells". *Integr. Biol.*, 3(7), 742, 2011.

34. LCS Vasconcelos, FC Sampaio, MCC Sampaio, MSV Pereira, JS Higino, HP Peixoto "Minimum inhibitory concentration of adherence of Punica granatum Linn (pomegranate) gel against S. mutans, S. mitis and C. Albicans". *Braz. Dent. J.*, 17(3), 223–227,2006.
35. LT Lin, TY Chen, CY Chung, RS Noyce, TB Grindley, C McCormick, TC Lin, GH Wang, CC Lin, CD Richardson "Hydrolyzable Tannins (Chebulagic Acid and Punicalagin) Target Viral Glycoprotein-Glycosaminoglycan Interactions To Inhibit Herpes Simplex Virus 1 Entry and Cell-to-Cell Spread". *J. Virology,* 85(9), 4386–4398, 2011.
36. LT Lin, TY Chen, SC Lin, CY Chung, TC Lin, GH Wang, R Anderson, CC Lin, CD Richardson "Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry". *BMC Microbiology,* 13(1), 187, 2013
37. M Haidari, M Ali, S Ward Casscells, M Madjid " Pomegranate (Punica granatum) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir". *Phytomedicine,* 16(12), 1127–1136, 2009.
38. M Larrosa, FA Tomás-Barberán, JC Espín "The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway". *J. Nutr.Biochem.,* 17(9), 611-625, 2006.
39. MI Gil, FA Tomás-Barberán, B Hess-Pierce, DM Holcroft, AA Kader "Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing". *J. Agric. Food Chem..,* 48(10), 4581-4589, 2000.
40. MSA Marzouk, SAA El-Toumy, FA Moharram, NM Shalaby, AA Ahmed "Pharmacologically Active Ellagitannins from Terminalia myriocarpa". *Planta Medica.,* 68 (6),523–527, 2002.
41. NAH Sadik, OG Shaker "Inhibitory Effect of a Standardized Pomegranate Fruit Extract on Wnt Signalling in 1, 2-Dimethylhydrazine Induced Rat Colon Carcinogenesis". *Dig. Dis. Sci.*, 58(9), 2507–2517, 2013.
42. NS Al-Zoreky "Antimicrobial activity of pomegranate (Punica granatum L.) fruit peels". *Int J. Food Microbiol.,* 134(3), 244–248,2009.
43. RJ Williams, JP Spencer, C Rice-Evans "Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?" *Free. Radic. Biol. Med.,* 36(7), 838–849, 2004.
44. RW Teel, RM Martin "Disposition of the plant phenol ellagic acid in the mouse following oral administration by gavage". *Xenobiotica.,* 18(4), *397–405, 1998.*
45. S Costantini, F Rusolo, V De Vito, S Moccia, G Picariello, F Capone, M Volpe "Potential Anti-Inflammatory Effects of the Hydrophilic Fraction of Pomegranate (Punica granatum L.) Seed Oil on Breast Cancer Cell Lines". *Molecules*, 19(6), 8644–8660, 2014.
46. S Okonogi, C Duangrat, S Anuchpreeda, S Tachakittirungrod, S Chowwanapoonpohn "Comparison of antioxidant capacities and cytotoxicities of certain fruit peels". *J. Food Chem.,* 103(3), 839–846, 2007.
47. S Sreeja,TR Santhosh Kumar, BS Lakshmi, S Sreeja "Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation". *J. Nutr. Biochem*., 23(7), 725–732, 2012.
48. S Voravuthikunchai, A Lortheeranuwat, W Jeeju, T Sririrak, S Phongpaichit, T Supawita " Effective medicinal plants against enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7". *J. Ethnopharmacol.,* 94(1), 49–54, 2004.
49. SG Kasimsetty, D Bialonska, MK Reddy, C Thornton, KL Willett, D Ferreira "Effects of Pomegranate Chemical Constituents/Intestinal Microbial Metabolites on CYP1B1 in 22Rv1 Prostate Cancer Cells". *J. Agric. Food Chem.,* 57(22), 10636–10644, 2009.

50. SH Abdollahzadeh, RY Mashouf, H Mortazavi, M Moghaddam, N Roozbahani, M Vahedi "Antibacterial and antifungal activities of Punica granatum peel extracts against oral pathogens". *J. Dentistry*., 8(1), 1–6, 2011.
51. SJ Bhadbhade, AB Acharya, SV Rodrigues, SL Thakur "The antiplaque efficacy of pomegranate mouthrinse". *Quintessence Int.*, 42(1), 29–36., 2011
52. SMS Menezes, LN Cordeiro, GSB Cordeiro "Punica granatum(pomegranate) extract is active against dental plaque". *J. Herb. Pharmacother.,* 6(2), 79–92, 2006.
53. SP Voravuthikunchai, S Limsuwan "Medicinal Plant Extracts as Anti–Escherichia coli O157:H7 Agents and Their Effects on Bacterial Cell Aggregation". *J. Food Prot.,* 69(10), 2336–2341, 2006.
54. SR Foss, CV Nakamura, T Ueda-Nakamura, DA Cortez, EH Endo, BP Dias Filho "Antifungal activity of pomegranate peel extract and isolated compound punicalagin against dermatophytes". *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.,* 13(1), 32, 2014.
55. ST Lee, MH Lu, LH Chien, TF Wu, LC Huang, GI Liao "Suppression of urinary bladder urothelial carcinoma cell by the ethanol extract of pomegranate fruit through cell cycle arrest and apoptosis". *BMC Complement Altern Med.,* 13(1), 364, 2013.
56. TC Shekhar, G Anju "Antioxidant Activity by DPPH Radical Scavenging Method of Ageratum conyzoides Linn". Leaves. *Am. J. Ethno.,* 1 (4), 244-249, 2014.
57. TF Wu, LT Hsu, BX Tsang, LC Huang, WY ih, LY Chen LY "Clarification of the molecular pathway of Taiwan local pomegranate fruit juice underlying the inhibition of urinary bladder urothelial carcinoma cell by proteomics strategy". *BMC Complement. Altern. Med.*, 16(1), 1-10, 2016.
58. X Li, X Gong, J Chen, J Zhang, J Sun, M Guo "miR-340 inhibits glioblastoma cell proliferation by suppressing CDK6, cyclin-D1 and cyclin-D2". *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 460(3), 670–677, 2015.
59. X Su, MY Sangster, DH D'Souza "In Vitro Effects of Pomegranate Juice and Pomegranate Polyphenols on Foodborne Viral Surrogates". *Foodborne Pathol. Dis.*, 7(12), 1473–1479, 2010.
60. Y Rosas-Piñón, A Mejía, G Díaz-Ruiz, MI Aguilar, S Sánchez-Nieto, JF Rivero-Cruz "Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infections". *J. Ethnopharmacol.,*141(3), 860–865, 2012.
61. Y Yang, J Xiu, L Zhang, C Qin, J Liu J " Antiviral activity of punicalagin toward human enterovirus 71 in vitro and in vivo". *Phytomedicine,* 20(1), 67–70, 2012.
62. YQ Sun, X Tao, XM Men, ZW Xu, T Wang "In vitro and in vivo antioxidant activities of three major polyphenolic compounds in pomegranate peel: ellagic acid, punicalin, and punicalagin". *J. Integr Agric.,* 16(8), 1808-1818, 2017.

İLAÇ DİRENCİ VE VETERİNER HEKİMLİKTE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Hikmet DİNÇ [1]

[1] Harran Universitesi Veteriner Fakultesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilimdalı.

İlaç Direnci ve Gelişimi

Son yıllarda ortaya çıkan küresel antibakteriyel direnç tehdidi halk sağlığı açısından endişe verici seviyeye yükselmiştir. Yirminci yüzyılın en büyük tıbbi keşiflerinden biri olarak kabul edilen ve tıpta hala önemi yüksek olan antibiyotiklerin, bakteri kaynaklı hastalıkların tedavilerinde kullanımları bunlara karşı oluşan direnç nedeniyle günümüzde tereddütlü hale gelmiştir. Birçok antibiyotik ilacın azalan etkinliği, antibakteriyel direncin ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda hastalıkların tedavisinde antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımı dirençli bakteriyel klonların ortaya çıkmasını ve yayılmasını hızlandırmıştır (Laxminarayan ve ark, 2013;Morgan ve ark, 2011). .

1920 ile 1970 tarihleri arasında yirmi yeni antibiyotik sınıfı piyasaya sunulmuştur. O zamandan beri bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençli hale gelme hızı, yeni ilaçların keşif hızını aştı. Bu durum günümüzde direnç sorununu daha da şiddetlendirmekte ve mevcut antibiyotiklerin verimliliğini koruma ihtiyacını zorunlu kılmaktadır. Sonuçta bu antibakteriyel ilaçlarla etkili bir tedavi sağlanamayacağından, bakteriyel kaynaklı salgınlar bir kez daha halk sağlığını tehdit edecek hale gelecek, modern tıpta uygulanan küçük ameliyatlardan kanser tedavisine kadar olan hastalıkların sağaltımını da riskli hale sokacaktır.

Antibakteriyel direnç, bakterilerin normalde onları öldürecek ilaç letal dozunun (LD50) varlığında büyümeleri ve çoğalabilmeleridir. Bu direnç doğal(genetik) olabildiği gibi bu maddelerle temasa geldikten sonrada kazanılabilir. Bir antibiyotik ilaca direnç kazanmış bir mikroorganizma benzer yapıdaki diğer antibiyotiklere de çapraz direnç gösterebilir. Ayrıca kendi sahip olduğu direnç genini çeşitli yollarla benzerlerine ve kendisinden farklı mikroorganizmalara bile aktarabilir (Yarsan, 2012).

Beşeri tıpta olduğu gibi veteriner hekimlikte de kullanılan ilaçların ve özellikle de antitibiyotiklerin bilinçli kullanımı ve uygulanma şekli son derece önemlidir. Gıda değeri taşıyan hayvanlarda düşük dozda ve uzun süreyle antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olur. Dirençli bakteriler hızla çoğalarak, hayvanlarla temas, hayvansal gıdaların tüketimi, bulaşık su ve toprak aracılığıyla insanlara ve diğer hayvanlara bulaşırlar (Wilson ve ark, 2010).

Hayvan sağlığı ve refahının temin edilmesinin yanı sıra toplum sağlığı ve çevresel etkileri nedeniyle üretimden son kullanımına kadar tüm aşamalarda, aynı zamanda ilaç kullanımı ve sonrasında da hayvanlar, gıdalar ve çevresel etkileri bakımından ilaçların izlenmesi gerekmektedir. Gıda değeri taşıyan hayvanlarda besinlerle bulaşabilen hastalık etkenlerinin sebep olduğu hastalıklarda kullanılacak antibiyotiklerin MIC (minimum inhibisyon konstrasyonu) değerleri belirtilmelidir. Bunlar arasında patojen mikroorganizmalar olan *Salmonella enterica* ve *Campylobacter* türleri. fırsatçı mikroorganizmalardan *Escherichia coli* ve *Enterecoccus* türleri yer alır (VICH, 2004).

İlaçlara ait farmakokinetik ve farmakodinamik bilgileri antibiyotik direncinin önlenmesi yanında, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, uygun farmasötik preparatın ve dozunun belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Kullanılacak antibiyotik ilacın profillerinin ele alınması dozun hasas olarak belirlenmesinde, bakterilerin vücuttan uzaklaştırılması için gerekli plazma

yada doku yoğunluklarınında doğru bir şekilde ortaya konmasını sağlar. Buna ek olarak en uygun ilaç uygulama yolunun belirlenmesi ve patojen mikroorganizmaları uzaklaştırırken yararlı bakteriler üzerine en düşük düzey baskının yapılmasını sağlaması açısından önemlidir (Das ve Atmaca, 2015 ; McKellar ve ark, 2004).

Sürekli olarak gelişip ortaya çıkan ve yeniden ortaya çıkan, 'yeni ve yaşlı bakteri ' olarak isimlendirilen, yeni gelişmeyle ilaca dirençli hale gelen patojenik bakterilerin gelişimine karşı "savaşı kazanmak" bir problemdir. Süper ilaca dirençli süper bakteriler artık dünyanın birçok ülkesinde hastalardan ve çevreden izole edilebilmektedir. Antibakteriyel ajanların koruyucu tedavi ve büyüme amaçlı aşırı kullanımı ve kötüye kullanılması, daha dirençli bakterilerin hayvan ve balık üretimine aktarılmasına neden olmuştur. Ülkeler arasında artan hava yolu ulaşımı hareketliliği, iklim değişiklikleri, aşırı nüfus, savaş ve felaketler, kötü hijyen ve kötü enfeksiyon kontrolü direncin zincirleme birbirine bulaşma hızını artırıyor. Modern enfeksiyon önleme çabaları yanlış antibakteriyel maddelerin kullanımının tespiti, azaltılması ve uzaklaştırılmasına yönelik olmalıdır. Meydana gelen bu direnci önlemek insanlar ve hayvanlar için uygun hijyen koşulları ve iyi enfeksiyon kontrolü, özellikle antibakteriyel maddeleerin aşırı ve köüye kullanımını engelleyici pratik önlemler üzerine odaklanılmalıdır. (Nelson ve ark, 2019)

Hastane de yatışlı hastaların uzun süreli tedavilerinde büyük miktarda antibiyotik kullanılması sonucu, vankomisin dirençli *enterekoklar* (VRE) ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi organizmalar oluşur ve bunlar dirençli patojenlerin rezervuarı haline gelirler. Birçok kişiden kurtulanlar hızla ürerler, yayılırlar ve kolonileşirler. *Pseudomonas aeruginosa* kolayca biyofilm oluşturarak, patolojik etkenler için taşıyıcı bir bakteridir (Kostakioti ve ark, 2011). *E. coli* 0157 arasında çoklu antibiyotik dirençleri kaydetmiştir (Iweriebor ve ark, 2015). Antibiyotikleri inaktive eden çeşitli dirençli enzimler ailesi (beta laktamaz enzimleri ve transferaz enzimleri gibi)bakterilerde beta-laktamlar, aminoglikozitler, kloramfenikol ve streptomisin gibi ilaçlara karşı direnç oluştururlar (shaikh ve diğer 2015).

Antibakteriyel dirence sahip bakterilerin ülkeler arasında hava ve ulaşımla dağılıp küresel olarak bulaşıcı hastalıklara sebep olması ve doğrudan temasta bulunan kişilere bulaşabilmesi nedeniyle takibi çok zordur. Hayvandan insana (çizik veya ısırıklarla) ve dikey olarak anneden doğmamış çocuğa aktarılabilirler. Ayrıca sivrisinekler gibi böcekler, pireler, bitler ve keneler vektörler gibi davranabilir. Lyme hastalığına neden olan *Ixodes* cinsi keneler ve bazı *Borrelia* suşları eritromisine karşı direnç gösterir (Terekhova ve diğerleri, 2002). *Rickettsial* de rifampin direnci için ortak bir alan R. prowazekii rpoB genini barındırır.

ABD'de her yıl 14 000 kişinin ölümüne yol açtığı bildirilen *Clostridium difficile*, antibiyotiklerin çoğuna dirençli ve ölümden sonra insan bağırsağında çoğalabilen diğer bir bakteridir. Avrupa'da 2007'de antibiyotik direncine bağlı olarak 25. 000 ölüm ve 1, 5 milyar Avro ekstra sağlık maliyeti ve verimlilik kaybı oluşmuştur.

İnsanlara bulaşma potansiyeli olan dirençli bakterilerin miktarının minumum seviyeye düşürülmesi amacıyla özellikle Veteriner hekimlik te tedavide uygulanan antibakteriyel ilaçların akılcı şekilde kullanılması bir

zorunluluktur. Bu amaçla hayvansal gıdalarda ilaç kalıntılarının rutin olarak izlenmesi yanında, Veteriner Hekimler tarafından yazılan reçetelerinin elektronik ortamda düzenlenmesi (E. reçete) ile ilaç Takip Sistemi (İTS) ile Veteriner tıbbı ürünlerinin kullanımının daha etkin şekilde kontrol edilmesi sağlanmalıdır.

Veteriner Hekimlikte İlaçların Kullanılma Amacı

- ✓ Hastalıkların Sağaltımı ve Önlenmesinde,
- ✓ Hayvan davranışlarının değiştirilmesinde,
- ✓ Hayvan gelişiminin hızlandırılmasında,
- ✓ Hayvan verimin artırılmasında ve
- ✓ Hayvansal gıdaların kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla kullanılır. .

Veteriner Hekimlikte Akılcı İlaç Kullanımı

Hayvan hastalıklarının tedavisinde akılcı ilaç kullanımı şu ilkelerden oluşur :

- Doğru ilacın belirlenmesi
- Doğru miktarda uygulanması
- Doğru uygulama yoluyla tatbik edilmesi
- Doğru zamanlamayla yapılması
- Yeterli bilgilendirme yapılması
- Maliyet açısından uygun olması

Akılcı İlaç Kullanımında Sorumluluk Sahibi Taraflar

- ✓ **Veteriner Hekim** : Hasta hayvanı tedavi eder ve reçete düzenler.
- ✓ **Hayvan sahibi, yetiştiricisi veya bakıcısı :** Hayvanın refahından sorumlu olup, Veteriner Hekim' in direktifi ile bazı ilaçları tatbik eder
- ✓ **İlaç ve gıda sanayi :** İlaçların üretimi, taşıma ve depolanmasından sorumludurlar.
- ✓ **Denetimle görevli kamu kuruluşu :** Sorumlu tarafların sorumluluklarını yerine getirip getirmediğini yasa ve kanunlar çerçevesinde kontrol eder.

Akılcı İlaç Kullanımında Veteriner Hekimin Sorumlulukları

- ✓ Hastalığın doğru tanısını koyma, doğru ilaç kullanma ve ilacın zamanında tatbik edilmesini sağlamak.
- ✓ İlacın zararlı etkilerini ve yan etkilileri bilip tedavide bunları da hesaba katmak
- ✓ Hastalarda bireysel tedaviyi uygulamayı tercih etme
- ✓ İlaç prospektüsü bilgilerine uyma ve uygulama

- ✓ Kontrolsüz ve aşırı ilaç kullanımından kaçınılarak, ilaç kalıntısına ve dirence yol açmama
- ✓ Koruyucu hekimliği ve iyi-bakım beslenme uygulamalarını yapma

Akılcı İlaç Kullanımında Hayvan Yetiştiricisinin Sorumlulukları

- ✓ Veteriner Hekim tarafından yazılmayan, reçetelendirilmeyen ilaç alımının yapılmaması
- ✓ Ruhsatsiz ilaçların kullanılmaması
- ✓ Veteriner Hekim'in belirttiği tedavi süresi boyunca ilacın verilmesi ve bu süreden önce ilacın kullanımının kesilmemesi veya daha uzun süre kullanılmaması.
- ✓ Miadı (kullanım süresi) geçmiş ilaçların kullanılmaması
- ✓ Hayvan yetiştiricilerinin tavsiyesiyle reçetesiz ilaç kullanılmaması
- ✓ Hayvansal gıda üretimi için yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik ilaç kalıntısı arınma süresine uyulması
- ✓ İlaç israfından kaçınılması
- ✓ Reçetenin uygun şekilde düzenlenmesi , hayvan sahibinin anlayacağı şekilde ilaç isimlerinin yazılması.
- ✓ Miadı dolmuş ilaçları kullanmama ve kullanılmasını önlemek
- ✓ Kullanılan ilaca ilişkin kayıt tutarak tadavi sonucunu takip etme
- ✓ İlacı uygun şekilde saklanmasını ve kullanılan ilaç atıkların uygun şekilde bertaraf edilmesini sağlamak
- ✓ Uygulayıcı personele yönelik riskleri düşünerek, gerekli tedbirleri almak (Yarsan, 2011)

Veteriner ilaçların Yanlış ve Bilinçsiz Kullanımı ile Gıdalardaki ilaç Kalıntılarından Kaynaklanabilecek Riskler

- ✓ İlaç alerjisine neden olurlar
- ✓ Bağışıklık sisteminin baskılanması/uyarılmasına neden olur
- ✓ Doku ve organlarda hasarlara yol açaçarak, farmakolojik toksikolojik, teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkiye sebep olur,
- ✓ Cinsiyet özelliklerinde değişmeye yol açarlar
- ✓ Bakteri suşlarının ilaçlara karşı direnç kazanmalarına
- ✓ Gıda zehirlenmelerine ve gıda üretim hatalarına yol açarlar

Sonuç ve Öneriler

Antibakteriyel direncin oluşumu, yayılması ve önlenmesi noktasında farklı kesimlerinin yapabileceği uygulamalar vardır.

Bu uygulamalar WHO (2016) tarafından başlıklar halinde vurgulanmıştır.

Bu kurallar şunlardır :

Hayvan yetiştiricileri,

- ✓ hekim tarafından reçete edilen antibiyotikler kullanılmalı , ihtiyaç olmadıkça antibiyotik talep edilmemeli, Antibiyotikler kullanılırken hekimin önerileri dikkate alınmalı,
- ✓ Başkalarına yazılan antibiyotikler kullanılmamalı
- ✓ Hastalıkların önlenmesinde temel hijyen kurallarına uyulmalı
- ✓ Ulusal eylem planları oluşturulmalı, Antibakteriyel dirençli enfeksiyonlar takip edilmeli, Enfeksiyonları önlemek ve kontrol için etkin programlar uygulanmalı,
- ✓ Kaliteli ve etkin ilaçların kullanılması teşvik edilmeli
- ✓ Antibakteriyel direnç konusunda etkin bilgilendirme çalışmaları yapılmalı.

Sağlık çalışanları,

- Çalışma ortamlarının ve kullanılan malzemenin temiz olduğundan emin olunmalı,
- İhtiyaç durumunda antibiyotikler reçete edilmeli ve uygulanmalı,
- yetkili otoriteye Antibiyotik dirençli enfeksiyonların bildirimi yapılmalı
- Hastalara yönelik antibiyotik kullanımı ve antibakteriyel direnç hakında bilgi verilmeli.
- Yeni antibiyotiklerin , teşhis cihazların ve etkili aşıların bulunabilmesi amacıyla araştırma ve geliştirme yatırımları artırılmalı.

Tarım Sektörü ;

- Hayvanlara veteriner hekim kontrolü altında antibakteriyel ilaçlar verilmeli,
- Hastalıkları önlemek için koruyucu olarak ve büyütme faktörü olarak antibiyotikler kullanılmamalı,
- Aşılama yaygınlaştırılmalı ve antibiyotiklere alternatif uygulamalar tercih edilmeli
- Gıdaların üretim ve işlenmesinde iyi uygulama yöntemlerine uyulmalı
- Hijyen şartları, biyogüvenlik ve hayvan ıslahı faaliyetleri geliştirilmeli (Yarsan, 2014).

İlaç endüstrisi şirketleri, antibakteriyel üretmek ve araştırma yerine antibakteriyel ilaçları üretmek ve araştırma yapmak yeri potansiyel kazancı daha fazla olan kronik hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçların (özellikle diyabet ve hipertansiyon gibi) yatırımına daha çok ("Büyük İlaç") üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle yeni ekonomik teşvikler geliştirilmeli, gelecek nesiller için bulaşıcı hastalıklar ile mücadelede etkili araçlara sahip olacak yeni antibiyotikler üretilmesini teşvik edilmesi ve antibakteriyel direnci önleme konusundaki çalışmalar "Tek Sağlık Yaklaşımı" içerisinde ele alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Das, YK. , Atmaca E. (2015). Antibiyotik Direncinin Önlenmesi İçin Yapılması Gerekenler ve Çözüm Önerileri. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 1(2), 69-75.
2. Davey, P. G. , & Marwick, C. (2008). Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clinical Microbiology and Infection*, 14, 15-21.
3. Iweriebor, B. C. , Iwu, C. J. , Obi, L. C. , Nwodo, U. U. , Okoh, A. I. (2015). Multiple antibiotic resistances among Shiga toxin producing Escherichia coli O157 in feces of dairy cattle farms in Eastern Cape of South Africa. *BMC Microbiology*, 15: 213.
4. Kostakioti, M. , Hadjifrangiskou, M. , Hultgren, S. (2011). Bacterial biofilms: development, dispersal and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine,* 3: a010306.
5. Laxminarayan, R. , Duse, A. , Wattal, C. , Zaidi, A. K. , Wertheim, H. F. , Sumpradit, N. , . . . & Greko, C. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*, *13*(12), 1057-1098.
6. McKellar, Q. A. , Sanchez Bruni, S. F. , & Jones, D. G. (2004). Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, *27*(6), 503-514.
7. McMurry, L. , Petrucci, R. , Levy, S. (1980). Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in Escherichia coli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 77: 3974–3977
8. Morgan, D. J. , Okeke, I. N. , Laxminarayan, R. , Perencevich, E. N. , & Weisenberg, S. (2011). Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*, *11*(9), 692-701.
9. Nelson, D. W. , Moore, J. E. , & Rao, J. R. (2019). Antimicrobial resistance (AMR): significance to food quality and safety. *Food Quality and Safety*, *3*(1), 15-22.
10. Shaikh, S. , Fatima, J. , Shakil, S. , Rizvi, S. M. , Kamal, M. A. (2015). Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22: 90–101.
11. Terekhova, D. , Sartakova, M. L. , Wormser, G. P. , Schwartz, I. , Cabello, F. C. (2002). Erythromycin resistance in Borrelia burgdorferi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46: 3637–3640.
12. Yarsan E (2011) Hayvancılıkta Bilinçli İlaç Kullanımı ve Hayvansal Gıdalarda Kalıntıların Önlenmesi (2011). *Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Farmakoloji ve Toksikoloji A. B. D Giresun Tarım Orman İl Müdürlüğü Yayınları.*
13. Yarsan E (2014). Veteriner Hekimlikte Akılcı Antibiyotik Kullanımı. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi* 2014;3-4.

HEMŞİRELİKTE BAKIM MODELLERİ

Hatice CEYLAN [1]

[1] Öğr. Gör., Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bucak Sağlık Yüksekokulu.

Model, sembolik ve fiziksel görselleştirmeden yararlanılarak açıklanan bir düşünce, bir fikirdir. Hemşirelik modeli ya da hemşireliğe bakış açımız neye odaklanacağımızı bize söyler. Bakım modeli geliştirme, bireylerin ve toplumların "holistik, humanistik yaklaşımı içeren organize ve kaliteli hemşirelik bakımı almaya hakkı olduğu inancına dayalı olarak ortaya çıkmıştır Günümüzde insan, sağlık, çevre ve hemşirelik paradigmalarını değişik etkileşim düzeyleriyle ele alan 40'ın üzerinde hemşirelik bakım modeli bulunmaktadır. Her model, veri toplama, hemşirelik tanısı koyma, bakımı planlama ve uygulama, değerlendirme aşamalarından oluşan hemşirelik bakım sürecini kullanarak uygulamaya yansıtılmaktadır (Aslantürk, T.y.).

Hemşirelikte modeller, disiplin ile ilgili temel kavramları belirler ve bu kavramlar arasındaki ilişkiyi açıklar (Fawcett, 2005). Günümüzde modellere olan ilgi giderek artmasına rağmen hemşirelik uygulamalarında kullanımı istendik düzeyde değildir. Oysa model kullanımı, uygulamadaki sorunların araştırılmasına yön vererek çözüm önerileri sağlar (Fawcett, 2005). Ayrıca hemşirenin tıbbi uygulamalara değil hemşirelik rolüne ve uygulamalarına odaklanmasına yardımcı olur (Gigliotti, 2008). Hemşirelik modelleri odak noktası olarak bireyi ele alması nedeniyle hemşirelik aktivitelerini "iş merkezli" olmaktan uzaklaştırır. Ayrıca hemşirelik bilgisini ve aktivitelerini sistematize ederek hemşireye rehberlik eder ve profesyonel bir iletişim sağlar. Son yıllarda hemşirelik araştırmalarında model kullanımına yönelik ilgi artmaya başlamıştır. Fakat klinik uygulamalarda kullanımına çok nadir rastlanmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi temel hemşirelik eğitiminde model kullanımına yer verilmemesi, diğeri ise modellerin çoğunun anlaşılması zor, soyut kavramlardan oluşmasıdır. Bu nedenle klinikte çalışan hemşire için, modelleri anlamak ve uygulamak, zor ve zaman alıcı olabilir. Bu durum hemşireyi uygulamada model kullanımından uzaklaştırır. Bu problemin ortadan kaldırılması için hemşirelik aktivitelerinin açık bir şekilde tanımlanmasına ve modellerin klinik örneklerle açıklanmasına gereksinim olduğunu belirtilmektedir (İşbir ve Mete, 2009).

Florence Nightingale hemşirelik süreci sistemini hasta bakımında ilk kullanan kişidir. Florence Nightingale hemşirelik sürecini bugün de kabul edilen şekliyle tanımlamaktadır. O, hemşirelik sürecini; hemşirelik bakımı verilecek bireyle ilgili bilgiler toplama ve bu bilgileri mevcut durum açısından değerlendirmek olarak tanımlamaktadır (Çevik ve ark., 2004).

Geleneksel hemşirelik hemşirenin yatak başı bakıma yoğunlaştığı, hastanın edilgen bırakıldığı hemşirelik yaklaşımıdır. Oysa modern hemşirelik hastanın bütüncül, hümanistik ve demokratik bir şekilde ele alındığı hemşirelik yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın temelini bireyin kendi bakımına ve kendine ilişkin kararları oluşturur (Erdemir, 1998).

Hasta ile hemşirelik yaklaşımında (Erdemir, 1998);

- Hastanın bir birey olarak değerine inanılır.
- Hastanın karar verme potansiyeline ve otonomisine değer verilir.

- Hastanın kendine ilişkin kararlara katılmasına yardım edilir.
- Bireyin biyopsikososyal bütünlüğü göz önünde bulundurulur.
- İnsan-çevre, sağlık-çevre ilişkisi göz önünde bulundurulur.
- İnsan hakları ve hasta haklarına saygı ön plandadır.

Modern hemşirelik hastalığı ve hastalıklı bireye bakımı değil sağlam bireyi ve sağlığı korumayı ön planda tutar. Bu yaklaşım doğrultusundaki modern hemşireliğin yaşam bulması için 'Ekip Hemşireliği' ve 'Primer Hemşirelik' gibi çeşitli çalışma modelleri geliştirilmiştir. Ülkemizde duruma bakıldığında ise hastanelerin çoğundaki çalışma sistemi işlerin paylaşıldığı işlevsel hemşirelik modeline uygundur. İşlevsel hemşirelik modeli hastanın insan olma özelliğinin ve kendine özgüllüğünün önemsenmediği bir yaklaşımdır (Erdemir, 1998).

1. TOTAL HASTA BAKIM HEMŞİRELİĞİ

Total hasta bakımı en eski organize etme modudur. Bu yöntemde hemşireler ilgilendikleri hastaların tüm gereksinimlerini karşılamak için total sorumluluk yüklenirler. 19 yy başlarında ev ve hastanelerde uygulanan bir hemşirelik yöntemidir. Bu yönteme bazen özel durum yöntemi denmesinin nedeni hastaların özel durumlar olarak görülmesi ve bazı modern özel görevlerin gerçekleştirilmesidir. Bu dönemde zenginler ve orta sınıf için medikal ve hemşirelik bakımı evde verilirken hastaneler fakirler ve akut hastalar tarafından kullanılıyordu. 1930'ların bunalımlı döneminde insanlar artık evde bakımı karşılayamaz duruma geldiler. Yine aynı dönemde hastaneler ve kamu sağlık kuruluşları'nda bakım sağlayıcılar başta hemşireler ve öğrencilerdi. 1930lar 1940lar da hastanelerin gelişmesi ile total bakım hasta bakımını organize etmenin primer yöntemi haline geldi. Bu yöntemin içerdiği organizasyon yapısı hemşirelere üst düzey bir otonomi ve sorumluluk vermektedir. Hastaların bölüşülmesi basittir, direkt yapılır ve diğer hasta bakım yöntemlerinin gerektirdiği planlamayı istemez. Sorumluluk ve hesap verebilirlik çizgileri nettir. Hemşire iş başında iken hasta teorik olarak holistik ve parçalanmamış bakım hizmeti alır (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Hasta ile ilgilenen her hemşire bakım planı üzerinde uyarlama yapabilir. Bu yüzden örneğin üç vardiya var ise hasta sonuç olarak kafasını karıştıracak üç değişik bakım yaklaşımı ile yüz yüze kalabilir. Bu bakım yönteminin kaliteli olması için çok iyi yetişmiş personel gerekir bu yüzden diğer hasta bakım yöntemlerinden daha maliyetli olabilir. Bu yöntemin karşıtları primer bakım sağlayıcı tarafından gerçekleştirilen bazı görevlerin daha az eğitimli kişiler tarafından yapılabileceğini ve bu şekilde maliyetin daha düşük olacağını savunurlar. Total bakım vermenin en büyük dezavantajı ise hemşirenin hastaya total bakım vermek için yetersiz olduğu durumlardır (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

2. İŞLEVSEL HEMŞİRELİK

Hemşirelik bakımı vermenin işlevsel yöntemi 2. Dünya Savaşı sonucunda gelişmiştir. Hemşireler için tüm dünyanın duyduğu ihtiyaç hasta bakımına pek çok yardımcı personelin katılmasına neden olmuştur. Hemşirelere göre daha az yetenek sahibi bu insanlar basit görevler yaparak ve tekrar sayesinde yeterlilik kazandılar. Bu gibi işlevsel hemşirelere hasta bakımından daha çok tansiyon ölçme, ilaç takibi, çarşaf değiştirme ve banyo yaptırma gibi bazı basit görevler verildi. Bu tarz hasta bakımının geçici olması ve Dünya Savaşı sonrası kaybolması beklenirken savaş sonrası hızlı nüfus artışı ve şimdide düşük maliyet gibi çok çeşitli kurum politikaları nedenleriyle işlevsel hasta bakımı halen pek çok sağlık kuruluşunda çeşitli şekillerde devam etmektedir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Holistik ve kaliteli bakım aranmadığı durumlarda işlevsel hemşireliğin ekonomik bir bakım yöntemi olarak tercih edilebileceği doğrudur. İşlevsel hemşireliğin en önemli avantajı etkililiğidir. Bu yolla çok az görev karmaşası ile basit görevler çok hızlı yapılabilir. İşlevsel hemşirelik kayıtlı hemşirelerin iş yükünü azaltarak daha önemli bakım görevlerini yapmaları için zaman ve fırsat sağlar ve bu şekilde çok az sayıda kayıtlı hemşire ile işler yürütülebileceği için daha ekonomik olduğu düşünülür. Çoğu modern yönetici bu durumu kabullenmese bile uygulamalar bu gerçeği doğrulamaktadır. Bir başka açıdan ise işlevsel hemşirelik sonucu bakım parçalanabilir ve çok önemli hasta gereksinimleri gözden kaçabilir. Ayrıca işlerin basit olması sonucunda bazı işlevsel hemşireler kolaylık ve monotonluk gibi düşük iş memnuniyeti duyabilirler. Bir başka görüşe göre ise çok sayıda koordinatör gereksinimi nedeniyle bu tarz organize etme sistemi düşük maliyetli olmayabilir. İşlevsel hemşireler ayrıca genelde sadece kendi çabalarına odaklandıkları ve genel sonuçları göremedikleri için genel başarı düşebilir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

3. TAKIM HEMŞİRELİĞİ / MODÜLER HEMŞİRELİK

Takım hemşireliği 1950'lerde hasta bakımındaki işlevsel organizasyonda görülen sorunları çözmek için geliştirilmiştir. Pek çok araştırmacıya göre artan profesyonel hemşire personel kısıtlamalarına rağmen işlevsel hemşireliğin yol açtığı parçalanmış bakım sorununu çözmek için bir hasta bakım sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Takım hemşireliğinde lider bir profesyonel hemşiredir. Lider takımın sorumluğu olduğu tüm hastaların durumlarını ve gereksinimlerini bilir ve kişisel bakımı planlar. Hastaların durumuna ve iş yüküne göre takım liderinin takım üyelerine yardım etme, hastalara direk kişisel bakım verme vs. görevleri değişebilir. Bu sistem içerisinde yardımcı personel takıma destek vermekle sorumludurlar. Yoğun takım iletişimi sayesinde çok sayıda yardımcı personele rağmen kapsamlı bir bakım verilebilir. Takımlar beş kişiyi geçmemelidir. Takım hemşireliği demokratik bir liderlik anlayışı gösterir. grup üyeleri verilen görevleri yerine getirirken en üst düzey

otonomi sahibidirler ancak sorumluluk ve hesap verebilirlik takım olarak paylaşılır. Takım hemşireliğini zorlaştıran nedenler ise takım hemşireliğinin özdisiplin ve mükemmel iletişim becerileri gerektirmesidir. Takım hemşireliği üyelerin kişisel beceri ve uzmanlıklarını kullanmalarını sağlar. Takım lideri üyelerin kapasitelerine göre hasta dağıtımı yapar ve bireysel becerilerin görülmesi ve otonomi verilmesi hemşirelerde üst düzey bir iş memnuniyeti meydana getirir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Takım hemşireliğinin dezavantajları felsefi temelden daha çok uygulama hatalarından kaynaklanır. Bakım ve planlama için zamanın yetersiz olması nedeniyle hatalar ve sorumlulukların belirsiz olması gibi olumsuz sonuçlar görülebilir. Ayrıca yardımcı personel daima hemşireye yardım için kullanılmalı, direk hastaya karşı görevlendirilmemelidir. Burada ayrıca takım liderinin yönetim, liderlik ve iletişim becerilerinin iyi olmaması da bir dezavantaj olabilir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

4. PRİMER HEMŞİRELİK

1970'lerin başlarında gelişen primer hemşirelik, tamamen kayıtlı hemşirelerden meydana gelen bir personel ile çalışmak üzere tasarlandığı için total hasta bakımının bazı kavramlarından yararlanır. Hasta kabulünden tedavi sonucunda taburcu oluncaya kadar primer hemşire bir veya daha fazla hasta üzerinde 24 saatlik tam bir sorumluluk sahibidir. Çalışma saatlerinde hastaya bakım direk olarak primer hemşire tarafından sağlanır. Çalışmadığı saatlerde ise bu bakımı primer hemşire nin yaptığı plana göre partner hemşireler sağlar (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Hastanelerde kullanmak üzere tasarlanmasına rağmen bu yapı ev hemşireliği, huzurevleri, hospice ve uzun süreli bakım hizmetinin sunulduğu diğer sağlık kuruluşlarında kullanılabilir. Primer hemşirenin en büyük sorumluluğu hasta, doktor ve partner hemşireler arasında net bir iletişim kurmaktır. Bakım planı primer hemşire tarafından yapılmasına rağmen hastanın bakımını koordine ederken partner hemşirelerden geri bildirim istenir. Disiplinler arası net grup iletişimi ile tutarlı, direk hasta bakımını birleştirmesi nedeniyle bu yöntem hemşire personelin holistik ve kaliteli hasta bakımı vermesini sağlar (Pektekin, 2013, Jeanne Teresi ve ark., 1993; Royal College of Nursing Policy Briefing, 2006; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Primer hemşirelikte iş memnuniyeti üst düzeyde olmasına rağmen primer hemşirelik için gerekli olan sorumluluk ve otonomi nedenleriyle bu yöntemin uygulanması çok güçtür. Ancak yine aynı nedenlerle hemşireler primer hemşirelik bakımı vermede beceri kazandıkları zaman üst düzeyde bir iş memnuniyeti duyacaklardır (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Takım hemşireliğinde olduğu gibi bu yöntemin de dezavantajları yanlış uygulamanın sonucu ortaya çıkar. Yeterince hazırlanmamış veya beceriksiz bir primer hemşire multi-disipliner bir takımı koordine etme veya karmaşık hasta gereksinimlerine ve durum değişikliklerine yanıt vermede yetersiz kalabilir. Tamamen kayıtlı hemşirelerden oluşan bir personel kullanmanın diğer hemşirelik modlarından daha maliyetli olduğu ispatlanmamış olmasına rağmen özellikle hemşire kısıtlaması dönemlerinde yeterince kayıtlı hemşire bulmak zor olabilir. Primer hemşire rolü, gerekli becerileri taşıyan deneyimli kayıtlı hemşirelere mahsus kalmakla birlikte bugün bazı sağlık kurumlarında lisanslı meslek ve uygulama hemşireleri partner hemşireler olarak çalışmaktadırlar (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

5. FARKLILAŞMIŞ HEMŞİRELİK UYGULAMASI

Farklılaşmış hemşirelik uygulaması kayıtlı hemşirelerin eğitim, klinik uzmanlık, yeterlilik, deneyim ve ileri düzeyde rol alabilmeleri nedeniyle diğerlerinden ayrıldığını söyler. farklılaşmış hemşirelik uygulaması arkasındaki felsefe müşteri gereksinimlerini karşılamak üzere işbölümüne odaklanmaktır. Farklılaşmış hemşirelik uygulamasında kayıtlı hemşirelere, yeteneklerine göre roller ve sorumluluklar verilir. Yetenekler eğitim düzeyi yerine beceri, bilgi ve motivasyona göre ölçülmelidir. İş nitelikleri, tanımları ve performans değerlendirme araçları değişik kayıtlı hemşire rolleri arasındaki farklıklıları göstermek için tanımlanmalı ve her kayıtlı hemşire rolünün karşılığı olan ücret belirlenmelidir. Uygulamayı farklılaştırmak için iki temel model kullanılmaktadır. En eski model uygulaması *eğitim modelidir* ve hemşireliğin üç temel bileşenini içerir: bakım hazırlığı, iletişim ve yönetim. *Yeterlilik modeli* ise Amerikan Hemşireler Birliğinin sekiz standardı ve Benner'ın beş uygulama düzeyini yansıtır; çırak, yeni başlayan, becerikli, yeterli ve uzman (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Farklılaşmış uygulamanın mantığı hasta gereksinimleri ile hemşire yeteneklerini eşleştirmek; hemşirelik kaynaklarının etkili ve verimli kullanımına yardım etmek; eğitim, üretkenlik ve uzmanlığa dayalı haklı ücret dağılımı sağlamak; hemşire memnuniyetini arttırmak; sadakat geliştirmek ve hemşirelik mesleğinin prestijini arttırmaktır. Farklılaşmış hemşirelik uygulamasının hedeflenen amaçlara ulaşıp ulaşmadığını belirlemek için henüz çok erkendir. Bu alan henüz gelişmekte olan ve literatürde bütünleştirici bir iskeleti olmayan yeni bir yöndür. Bu yüzden tamamen kucaklanıp uygulanmadan önce iyice araştırılıp etkililiği gösterilmelidir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

6. ÖZEL DURUM YÖNETİMİ

Özel durum yönetimi hasta gereksinimlerini karşılamak için tasarlanan son yöntemdir. Zander özel durum yönetiminin dört temel bileşimini şu şekilde sıralar: (a) önceden belirlenmiş bir zaman dilimi içerisinde klinik sonuçların elde edilmesi, (b) özel durum yöneticisi olarak iş gören bakım sağlayıcı, (c) birimler yada departmanlar üstü epizodik hemşire – doktor grubu uygulaması ve (d) hedefleri belirleme ve değerlendirmede hastanın ve

hasta yakınlarının aktif katılımı. Ancak bu yöntem primer hemşirelikten iki şekilde farklıdır. Birincisi özel durum yöneticisi hemşirelik sürecini kullanmasına rağmen primer odak; planlama, koordinasyon ve bakımın değerlendirilmesidir. Hasta bakımı üzerindeki kontrol azalırken işbirliği artar. Bakım için görevlendirilen partnerler değerlendirme ve müdahale ile direk olarak daha yakından ilgilenirler. İkincisi primer hemşirelikten farklı olarak özel durum yönetiminde her hasta için bir özel durum yöneticisi gerektiği kabul edilir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Özel durum yönetimi ayakta bakım veren sağlık kurumlarında başlamıştır ve eski total hasta bakım sisteminin bir uzantısıdır. Ancak halk sağlığı hemşireleri hastalarının hemşirelik bakımının dışında da çoğu gereksinimini koordine etmektedirler ve tüm bakım işlerini bizzat yürütmezler. Bu hemşireler bakımı planlar, değerlendirir ve koordine ederler.

Bir hizmet sistem modeli olarak kullanıldığında özel durum yönetimi; aktiviteler ve hasta bakımından tek bir hemşirenin sorumlu olması açısından primer hemşirelik modeline benzer. Aralarındaki önemli fark özel durum yöneticisinin hasta bakımını bir çok disiplin arasında koordine etmesidir. Bununla birlikte primer, işlevsel veya total hasta bakım sistemleri ile birlikte birim – tabanlı yönetilen bakım kullanılabilir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

Hasta Bakımını Organize Etmek İçin En Uygun Modun Seçilmesi

Modellerden hastanelerde en yaygın olarak kullanılanları total hasta bakımı, takım hemşireliği, primer hemşirelik bakımıdır. Kullanıldığı kuruma göre bakım sistemleri değişik tasarımlarda elemanlar içerebilir.

Ne yazık ki çoğu hemşirelik departmanı hasta bakım yöntemini departman veya birim ihtiyacına göre objektif olarak veya bilimsel çalışma sonuçlarına göre değil yöntemin o günün şartlarında popüler olmasına göre seçmektedir.

Lider kullanılan sistemi değerlendirirken şu noktalara dikkat etmelidir (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009):

1. Hasta bakımı için kullanılan yöntem organizasyon felsefesinde yer alan bakım düzeyini sağlayabiliyormu? Yöntem kurum hedeflerine ulaşmaya yardım ediyormu?
2. Bakım sistemi en düşük maliyet için uygun bir şekilde organize edilmişmidir?
3. Bakım sistemi hastaları ve ailelerini tatmin ediyormu?
4. Hasta bakım organizasyonu hemşire personel için bir derece başarı ve iş memnuniyeti sağlıyormu?

5. Sistem hemşirelik sürecinin gerçekleştirilmesine olanak sağlıyormu?
6. Sistem hemşirelik mesleğini hem iç hem de dış dinamikleri ile destekliyor ve geliştiriyormu?
7. Yöntem tüm sağlık bakım ekibi üyeleri arasında yeterli iletişimi sağlıyor mu?

Kullanılan sistemin değerlendirilmesi sonucu bazı eksiklikler görüldüğü takdirde yönetici eldeki kaynakları incelemeli ve değişim için gerekli kaynaklar ile karşılaştırmalıdır. Bu liderin sorumluluklarından birisidir. Değişimin başarılı olabilmesi için en üst düzey yönetimden hemşire personele kadar fedakarlık gereklidir. Sağlık hizmetleri multidisipliner olduğu için kullanılan bakım sistemi hemşireler dışında birçok bölümü ve mesleği etkileyecektir. Bu yüzden sistem değişiminden etkilenecek olanlar, değişimin planlanmasında yer almalıdırlar (Pektekin, 2013; Hasta Bakımının Organize Edilmesi, 2009).

7. VAKA YÖNETİM MODELİ

Son yıllarda dünyada meydana gelen hızlı gelişme ve değişmeler her alanda olduğu gibi sağlık bakım sistemi üzerinde de etkisini göstermektedir. Örneğin; hızlı nüfus artışı, yaşam süresinin uzaması, yaşlı ve kronik hastalığı olan birey sayısının artması gibi faktörler sağlık hizmeti alan birey sayısını artırarak sağlık bakımının maliyetini yükseltmiştir. Sonuçta bugün sağlık kurumları, artan talepleri kısıtlı kaynaklara rağmen kaliteli bir hizmet sunarak karşılamak durumuyla yüz yüze gelmiştir. Bu durum birçok sağlık kurumunu, maliyeti düşük ve kaliteli bir hizmet sunma arayışına yöneltmiştir. Vaka yönetimi ve bakım protokolü bu amaca yönelik ortaya çıkan en güncel yöntemlerdendir. Vaka yönetimi; kaynakları etkin bir şekilde kullanarak hasta bakımı hizmetlerini iyileştirmek ve bakım kalitesini yükseltmek amacıyla geliştirilen bir sistemdir. 1990 Amerikan Hastaneler Birliği Raporu'na göre vaka yönetimi, hastanelerde en sık kullanılan sağlık bakımı verme yöntemidir. Genel bir tanım olarak vaka yönetimi; bireylerin sağlık bakım gereksinimlerini karşılamak için sağlığın değerlendirildiği, gereken aktivitelerin planlandığı, uygulandığı ve izlendiği multidisipliner bir sistemdir. Yine vaka yönetimi; bakımın kalitesi ve maliyeti arasında anlamlı ve kontrol edilen bir ilişki sağlamaya yönelik multidisipliner bir bakım süreci ve sağlık bakım hizmetlerinin birinci basamaktan üçüncü basamağa kadar sürekliliğini sağlayan bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Vaka yönetiminin hastanelerde kullanılması 1980'lerde başlamış ve bugüne kadar farklı kurumlarda birçok farklı şekilleri geliştirilmiştir. Vaka yönetimini uygulama şekli kurumun tipi, ihtiyaçları, felsefesi, amacı, çalışan personelin bilgi ve deneyimi ve hasta popülasyonuna bağlıdır. Bu faktörlere bağlı olarak vaka yönetimi değişmekle birlikte en genel anlamda amacı, düşük maliyetle kaliteli bir sağlık bakım hizmeti sunmaktır. Dolayısıyla, kaynak kullanımının etkili hale getirilmesi ve standardize edilmesi, bütüncül ve sürekli bir bakım sağlanması, bireyin öz-bakım gücünün yükseltilmesi, ekip işbirliği, hastaların hastanede yatış süresinin kısaltılması ve sağlık hizmetlerini sunanlar ile

alanların memnuniyetinin artırılması vaka yönetiminde önemli olan noktalardır (Daş, 1999).

Vaka yönetimi hasta bakımını koordine etmek ve yönetmek için tasarlanmış bir bakım verme modelidir. Vaka yöneticisi bir hastalığın/sakatlığın/gereksinimin göstergelerini girmekten çok daha kapsamlıdır. Vaka yöneticisi hemşireler bireylerin sağlık bakım gereksinimlerini karşılamak için seçenekleri ve hizmetleri tanımlamaya ve kolaylaştırmaya bakımın dublikasyonunu ve parçalanmasını azaltmayı, bakım kalitesini güçlendirmeyi ve klinik sonuçlarda maliyet etkililiği sağlayarak aktif olarak katılmaktadır. Vaka yönetici hemşirenin eleştirel düşünme, problem çözme, tartışma yönetimi, yazılı ve sözlü iletişim gibi beceri/özelliklere sahip olması gerekmektedir (White ve Hall, 2006).

Vaka yönetimi profesyonel bir sağlık bakımı verme modelidir. Ancak her hastanın vaka yönetimi ile izlenmeye gereksinimi olmadığı, özellikle toplumda sık görülen, kronik olarak tekrarlı yatışlar gerektiren ve bakım maliyeti yüksek olan hastalığa sahip bireylerin öncelikli olarak ele alınması gerektiği belirtilmektedir (Daş, 1999).

Vaka yönetimi modeli ile izlenecek hasta grubunu belirleme, aynı zamanda vaka yönetimi sürecinin ilk aşamasıdır. Bu aşamayı takip eden adımlar ana hatlarıyla (Daş, 1999);

- Bütüncül ve tam bir değerlendirme / tanılama,
- Ulaşılacak sonuçları belirleme,
- Planı hasta ve bakım verecek personelle görüşme,
- Planı uygulama ve izleme,
- Sonuçları analiz etme,
- Planı değerlendirme ve gerekli düzenlemeleri yapma olarak sıralanmıştır .

Bu süreç bir vaka yöneticisi tarafından organize edilir. Hekim, hemşire, sosyal hizmet uzmanı ya da sağlık ekibinin herhangi bir üyesi vaka yöneticisi olabilir. Ancak vaka yöneticisinin klinik bakım, kurumsal dinamikler, finans sistemleri ve toplum kaynakları gibi konularda bilgili ve eğitimli olması önerilmektedir. Vaka yöneticisinin kim olması gerektiğine dair tartışmalar sürmesine rağmen, bu görevi sıklıkla hemşireler yerine getirmektedir. ANA (Amerikan Hemşireler Birliği) vaka yöneticisi olacak hemşirelerin en az lisans derecesine ve alanında en az üç yıllık deneyime sahip olması gerektiğini belirtmektedir. Vaka yönetiminin ana amacı, düşük maliyetle kaliteli bir sağlık bakım hizmeti sunmaktır. Bu nedenle, yöntemin hem bireylerin hem de kurumun ihtiyaçlarında odaklanan bazı bileşenleri kapsaması gerekmektedir. Bunlar; bakım planları, kaliteyi değerlendirme ve iyileştirme, mali analiz, araştırma ve bakım protokolüdür (Daş, 1999).

Vaka yönetimi grubuna alınan hastalar genellikle (Daş, 1999);

- Kronik olarak tekrarlı yatışları olanlar
- Sosyo - ekonomik açıdan riskli olanlar
- Bakım maliyeti yüksek olanlar
- Komplike tıbbi ve hemşirelik bakımına gereksinimi olanlar
- Multidisipliner yaklaşım gerektirenler; (Ruhsal bozukluğu olan hastalar, HIV (+) olan bireyler, diyabetli hatalar vs.) kapsamaktadır.

Zonder'e göre vaka yönetimi; bir hastalık süresince hasta tarafından kullanılan bütün yöntemleri değerlendirmek, gözlemlemek ve mobilize etmek için tek bir hemşire tarafından yapılan aktiviteleri kapsar. Zonder'in bir "ikinci nesil primer hemşirelik" olarak karakterize ettiği hemşirelik bakım yönetimi ilk kez New England Tıp Merkezi'nde Karen Zonder ve Katleen Bower tarafından vaka yönetiminin bir parçası olarak uygulamada denenmiştir (Daş, 1999).

Vaka Yöneticisinin Görevleri

Vaka yöneticisi bakım ve hizmetleri koordine etmeli, vaka bulup tarama yapmalı ve gerektiğinde direkt hasta bakımı verebilmelidir. Aynı zamanda hospitalizasyon, rehabilitasyon ve ev bakımı ihtiyacına karar verebilmeli, problem çözebilmeli ve hastanın ihtiyaçlarını karşılarken sağlık bakımının ücret ve niteliğini yönteme konusunda risk alabilmelidir. Bununla birlikte hemşireler, eğitim ve becerileri, meslek lisansları, bakım standartları, biyofiziksel klinik uzmanlık ve deneyimleri ile bu rolü en iyi biçimde başarabilecek meslek gruplarıdır. Hemşire vaka yöneticisi, planlı bir sağlık bakımı, yönetme ve gözlemleme uygulamalarıyla vaka yönetim kurallarını kolaylıkla uygulayabilir. Birey tedavi için herhangi bir sağlık kurumuna kabul edildiği zaman bireyin bakım alacağı ünitedeki vaka yönetimi doğrultusunda vaka yöneticiliğini üstlenir. Bu vaka yöneticisi, hastanın acil odası, cerrahi ünite, ameliyat odası, iyileşme ünitesi ve cerrahi klinik gibi üniteler arasıda yer değiştirmesini önemsemeden hastalık süresince, hastayla ilgili bakımı planlama, koordine etme, değerlendirme, bakımın devamlılığını sağlama, sosyal güvenlik hizmetlerini harekete geçirme sorumluluğuna sahiptir (Kayahan ve Aksoy, 2001).

8. PACED MODELİ

PACED modeli, kısa süreli hastane yatışı için multidisipliner bir yaklaşımın kullanıldığı hasta merkezli bir modeldir. Bu konuda becerili uzmanların hızlı değerlendirme yapmaları ve semptomların kontrolünü sağlamaları gerekir. PACED modeli, çeşitli disiplinler tarafından kullanılan tümüyle entegre bir sistemdir ve izleme bakımı hizmetlerinde kullanımı yaygındır. Bu modelin temelinde vaka yönetimi vardır. Bazı hastaneler bu modeli yerine getirmek için lisans mezunu hemşireler veya sertifikalı sosyal çalışmacıların uygun olduğunu ve modelin taburculuk planlayıcısı rolüyle birarada olabileceğini bulmuşlardır. Bu modelde vaka yönetimi “primer

hemşirelik kavramı" yerine geçmektedir ve vaka yöneticisi hastayı hastaneye kabulden taburculuğa kadar izlemektedir. Bu rolün bir bölümü toplum kaynakları, evde bakım ve diğer ilgili gruplarla bağlantılı olarak hizmet vermeyi kapsar (Tel, 2000).

Patient-centered: Hasta merkezli hizmet

Assessment: Kısa müdahaleler, ilaç tedavisi ve zamanında yapılan değerlendirme yoluyla semptomların tanımlanması ve kontrol altına alınması

Case management: Kısa süreli tedavi hedeflerinin oluşturulduğu ve hasta izleminin planlandığı,hastaneye kabulle başlayan vaka yönetimi uygulaması

Evaluation of outcomes: Sonuçların değerlendirilmesi

Discharge planning: Taburculuk planı ve entegre bir sağlık bakım sistemi içinde izlem.

9. KRONİK BAKIM MODELİ

Wagner tarafından 1996 yılında tanımlanan Kronik Bakım Modeli (KBM); kronik hastalığı olan bireylerin gereksinimleri ve endişeleriyle etkili bir şekilde baş etmelerinde; sağlık hizmetlerinin yönlendirilmesine yönelik bir çatı sunmaktadır. KBM; sağlık profesyonellerinin; hastaların fonksiyonel ve klinik sonuçların geliştirilmesine odaklanmıştır. KBM; ciddi semptomlara ve yetersizliklere neden olan kronik hastalıkların bakımını geliştirme ve uygun sistem değişiklerinin sentez edilmesi girişimidir. Bu modelin kavramsal içeriğini; planlı aktif uygulama ekibi aktif bilgilendirilmiş hasta ve bunların birbirleriyle üretken iletişimi oluşturmaktadır. Bu model, aile merkezli yaklaşımı, zamanın etkin kullanılmasını, kanıta dayalı ve güvenli sonuçların dikkate alınması ile hasta ve aile merkezli tüm ekibin koordine bir şekilde çalışmasını öngörmektedir (Fadıloğlu, 2010).

Şekil 1: Kronik Bakım Modeli

Şekil 1 de hastalar ve bakım verenler arasındaki etkileşimi inceleyen Kronik Bakım Modelinin alanları görülmektedir. Tablo 1'de kronik bakım modelinin elementleri yer almaktadır. Modelde vurgulanan:

Planlı/aktif uygulama ekibi kavramı ile; etkileşim anında hastayı bilgilendirebilen, karar verme becerilerini geliştiren yüksek kalitede bakımın verilmesini sağlayan kaynakları iyi kullanan ekip üyeleri tanımlanmaktadır.

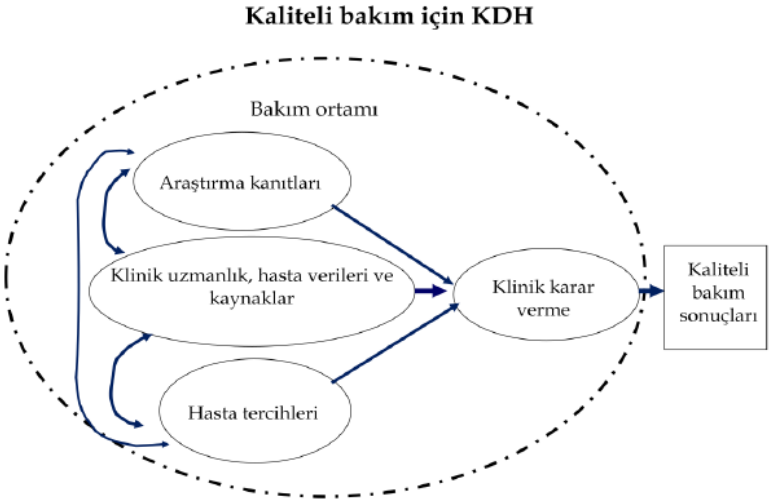
Bilgilendirilmiş aktif hasta; sağlığını yönetmek için motivasyonu olan bilgi, beceri ve bireysel rahatlığı için gerekli ve etkin kararlar alabilen bireyleri tanımlamaktadır.

Üretken etkileşim ise; hastanın öz bakım becerilerini, klinik durumunu tanımlama, klinik yönetimde protokolleri adım adım uygulama, birlikte amaçlar belirleme ve probleme çözme yaklaşımına bakım planında yer verme, aktif ve sürekliliği olan izlemler yapma yer almaktadır.

Kronik Bakım Modeli üç tema üzerine kurgulanmıştır;

1. Topluma Dayalı Yaklaşım: Uygulamada tüm kronik hastalıkların bakımının planlanması ve organize edilmesi amaçlanmaktadır. Standardize bir yaklaşımla yüksek riskli hastalardan çok tüm hastalar için rutin sistemli yaklaşım içermektedir. Uygun bakım uygulamalarını arttırmada kayıtlar önemli bir araçtır. Kayıtlar kullanılarak özel sağlık durumu olan her hastanın tanısı için uygun bakımın ve gözlemin sağlanmasında bu yaklaşımın kullanılması sağlık ekibi için bir rehberdir (Fadıloğlu, 2010).

2. Kanıta Dayalı Yaklaşım: Klinik yönetimin planlanması en iyi randomize çalışma sonuçlarına dayandırılmıştır. Kanıta dayalı tıp, tanılar ve bakım konusunda hastaların karar vermesi ve profesyonellerin titizlikle yaptıkları bilimsel çalışmalara güvenmektedir. Aynı zamanda hasta sonuçları doğrultusunda gerekli sistematik değişikliklerin yapılması için temel bir yaklaşımdır (Fadıloğlu, 2010).



Şekil 2: Kaliteli bakım için kanıta dayalı yaklaşım

3. Hasta Merkezli Yaklaşım: Hastaların endişeleri isteklerinin yerine getirilmesi ilkesini ön planda tutar. Hastalar ve bakım verenler arasındaki artmış iş birliği yolu ile daha iyi semptom kontrolünü içerir ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesini sağlar. Kronik hastalıkların işbirlikçi yönetimi hasta ile birlikte amaçları oluşturmak ve bakım planının geliştirerek, eğitim ve destek yoluyla hastanın öz denetimini ve kendi kendine izlemi sağlamayı belirlenen sonuç kriterlerine ulaşıp ulaşmadığını gözlemek ve gerektiğinde bakım planını değiştirmek için aktif bir izlemi kapsamaktadır (Fadıloğlu, 2010).

Tablo 1. Kronik Bakım Modelinin Elementleri

Toplumsal kaynaklar ve politikalar	Hastaların gereksinimlerini destekleyen ve karşılayan toplumsal organizasyonlarla ikili ilişkiler geliştirme
Sağlık sistemi-Sağlık bakımının organizasyonu	Kronik hastalıklarda daha iyi bakım için ölçülebilir hedefleri içeren programları planlama
Öz yönetim desteği	Hastaların kendi bakımlarını yönetmede merkez rolde olduklarının önemini vurgulama
Hizmetin veriliş Şekli	Kronik bakımı desteklemek için uygulamaya kapsamlı bir bakış ve ekip çalışmasına odaklanma
Karar destek sistemleri	Günlük klinik uygulamalar içine kanıta dayalı rehberlerin bütünleştirilmesi
Klinik bilgi sistemleri	İlgili hasta verilerini sağlamak için hasta gruplarına dayalı bilgi sistemlerinin geliştirilmesi

Bu modelde bilgili ve karar verme becerisi gelişmiş olan hasta ve sağlık profesyonellerinin ekip bilinciyle birbirlerine yaklaşımları ve modelde yer alan boyutların dikkate alınmasıyla daha iyi hasta sonuçlarına ulaşma ve hasta memnuniyetinin artması beklenmektedir (Fadıloğlu, 2010).

10. GENİŞLETİLMİŞ BAKIM MODELİ

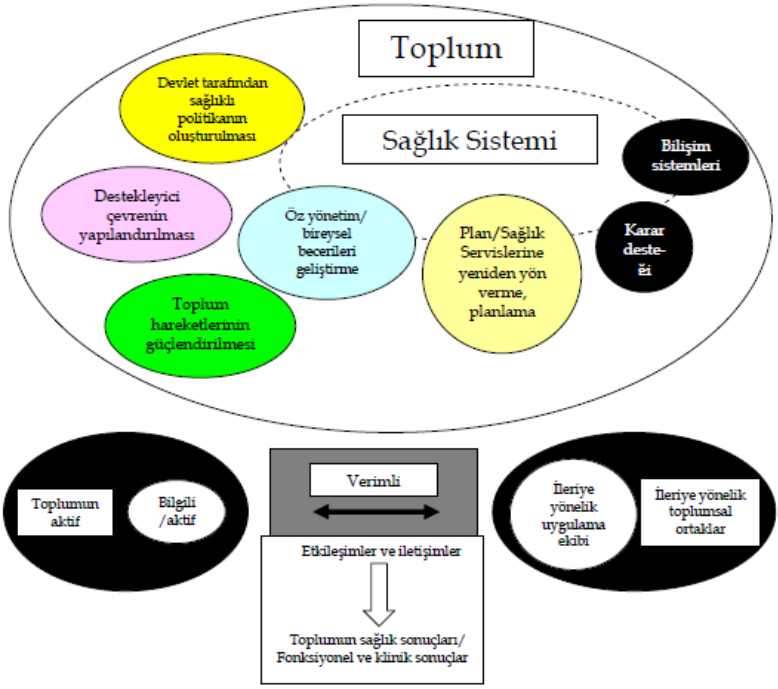
Bu modelin kullanımında; sağlığın korunması ve kronik hastalıkların yönetilmesinde toplum entegrasyonu önem taşımaktadır. Kronik bakım modeline ek olarak kronik hastalık yükünü azaltıcı ek çabaların yönetiminde sadece hasta bireylerin değil sağlıklı bireylerin de desteklenmesi öngörülmektedir. Bu model yüksek kalitede sağlık bakım servislerini gerektirmektedir. Genişletilmiş Bakım Modeli; bireyin, toplumun ve toplam nüfusun sağlığını etkilemede; içsel rolü destekleyici niteliktedir. Şekil 3'de, toplum ve sağlık sisteminin etkileşimi ve toplumun sağlık sonuçları ile fonksiyonel klinik sonuçları yer almaktadır.

Bu model yoluyla sağlığın yükseltilmesinde 5 konunun önemi vurgulanmıştır:

1. Bireysel becerileri geliştirme
2. Sağlık sistemlerini tekrar uyarlama
3. Devlet sağlık politikasını inşa etme
4. Destekleyici çevreleri yaratmak
5. Toplum hareketini güçlendirme

Genişletilmiş bakım modeli; klinik sağlık bakım servisleriyle toplumun sağlığının korunması ve bunların birbirleriyle etkileşimini tanımlamak üzere geliştirilmiştir. Gerçek yaşam durumların da; sonuçlar interdisipliner, toplumla direkt olarak çalışan ekipleri destekler ve liderler hastalara var olan sorunlarına yönelerek problemlerini çözerek mevcut engelleri aşmalarına

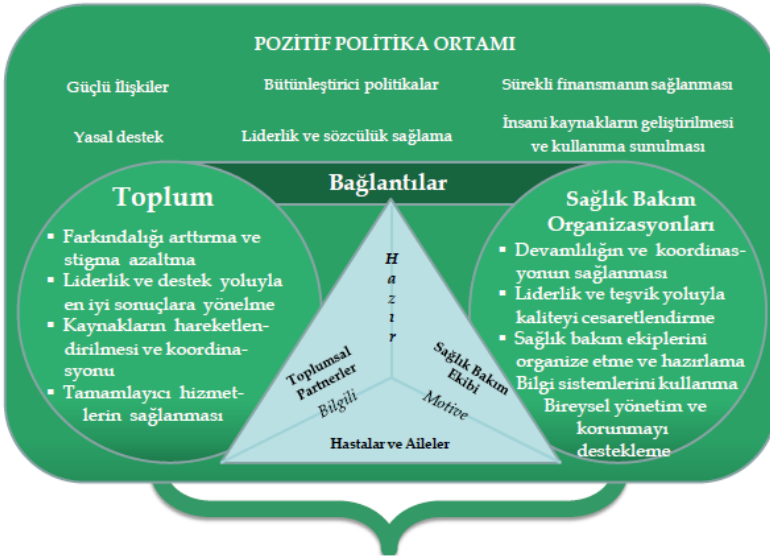
olanak verir. Bunların yanı sıra ekip tüm bilgisini kullanarak gıda güvenliği, sosyal izolasyon, ulaşım gibi bir çok konuda toplumu destekler. Genişletilmiş kronik bakım modeli; hem tedavi hem önleme üzerinde çalışırken etkin sağlığı koruma yaklaşımı ile ve hastalıkların tedavisini sağlayarak; kronik hastalık yüküne karşı en güçlü bir silah olarak görülmektedir (Fadıloğlu, 2010).



Şekil 3. Geniletilmiş kronik bakım modeli: Toplum sağlığının korunmasıyla entegre edilmiş

11. YENİLİKÇİ BAKIM MODELİ

Bu model, düşük ve orta gelir grubundaki ülkeler için oluşturulmuştur. Makro düzeyde (politika ve finans), orta düzeyde (sağlık bakım organizasyonu ve toplumu) ve mikro düzeyde (hasta ve aileyi) değerlendirmeyi organize ederek Kronik Bakım Modelinin genişletilmiş ve tekrar yapılandırılmış şeklidir (Şekil 4). Bu çatının merkezinde yer alan üçgende; hasta ve aile sağlık bakım ekibi ve toplumsal partnerler yer almaktadır. Şekilde yer alan büyük üçgende organize ve iyi yapılandırılmış, motivasyonu gelişmiş sağlık bakım organizasyonu, toplum ve pozitif politika çevresinin zemininde en iyi sonuçlara ulaşmayı hedeflemektedir (Fadıloğlu, 2010).



Şekil 4. Yenilikçi bakım için kronik durumlara yaklaşım

Bu modelin uygulanması için sağlık profesyonellerinin bazı soruları yanıtlaması gereklidir: Neyi yapmaya çalışıyoruz? Değişimin gerçekleşebilmesi nasıl olacak? Hangi değişiklikleri yapmalıyız ki istenen sonuç gerçekleşsin? Yenilikçi bakım modelinin kullanılması ile maliyet etkili bir bakıma ulaşılabilir. Bu nedenle; gereksinimler saptanmalı ve veriler toplanmalıdır (Fadıloğlu, 2010).

Mikro düzeyde bakım için bloklar inşa edilmelidir. Bu üçgenin merkezinde hasta, aile, toplum çalışanları ve sağlık bakım ekibi bulunmaktadır. Akut sağlık problemlerinde başarılı sonuçlara ulaşmak için tek bir sağlık profesyoneli yeterli olabilir ancak kronik sağlık problemleri olan bireylerin sorunlarını çözmek için hasta, ailesi, toplum üyeleri ve sağlık bakım ekibi ancak bilgili, motive, hazırlanmış ve bir arada çalışabilirse sorunların çözümüne ulaşabilirler. Bu triyatı sağlık bakım organizasyonu ve toplumdan etkilenmekte ve desteklenmektedir, aynı zamanda da pozitif politik çevreden de etkilenmektedir (Fadıloğlu, 2010).

Mezo düzeyde bakım sağlık bakım organizasyonları kronik durumlarda bakımı sağlamak için geliştirici ve sürekliliği olan bir çevre sağlamalıdır. Sağlık bakım çalışanlarının becerileri değişik ekip üyelerinin vizitlerinin planlanması, bilgi sistemi ve hastanın öz yönetimi gibi birçok organizasyonel faktör beklenen sonuçlar konusunda etkili olmaktadır (Fadıloğlu, 2010).

Bu bakım düzeyinde;

1. Süreklilik ve koordinasyon sağlanmalı
2. Kaliteli bakım liderlik ve teşvik yoluyla cesaretlendirmeli
3. Sağlık bakım ekibi organize edilmeli ve bilgilendirilmeli
4. Özyönetim ve önleme desteklenmeli
5. Bilgi sistemleri kullanılmalı
6. Farkındalık arttırılmalı
7. Stigma azaltılmalı
8. Daha iyi sonuçlar için liderlik ve destek teşvik edilmeli
9. Kaynaklar harekete geçirilmeli ve koordinasyon sağlanmalı
10. Destek servisleri sağlanmalı

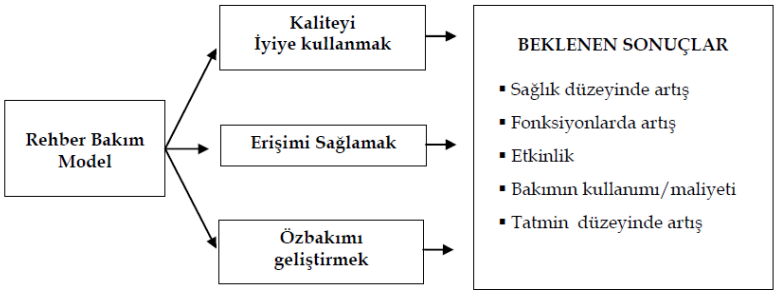
Makro düzeyde bakım için pozitif politika çevresi yaratılmalıdır. Değerler, prensipler, hükümetin genel stratejileri, yönetim bölümleri organize edilerek kronik durumların yükünün azaltılması için güçlü bir anlamı bulunmaktadır. Bu durumların optimize edilmesinde pozitif politikaların yapılması temeldir (Fadıloğlu, 2010).

1. Liderlik ve savunuculuk sağlanmalı
2. Politikalar entegre edilmeli
3. Mali destek sürdürülmeli
4. İnsan kaynakları geliştirilmeli ve uygun dağılımı sağlanmalı
5. Hukuksal çerçeve desteklenmeli
6. Ortaklıklar güçlendirilmelidir (Fadıloğlu, 2010).

12. REHBER BAKIM MODELİ

Rehber bakım modeli ileri düzeyde kronik hastalıkları sorunu yaşayan kompleks sağlık bakım gereksinimi duyan riskli hastalara uygundur. Bu model, kronik bakım modeli doğrultusunda; yenilikler saptanarak, bakım hizmetinin iyileştirilmesinde katkı sağlanmıştır. Modelde "Bakım Rehberleri" hazırlanır bu doğrultuda kanıta dayalı uygulamalar yolu ile karar desteği sağlanır, (ilaç etkileşimleri) ve dökümantasyonlar, analiz sonuçları, elektronik sağlık kayıtlarına aktarılır. Önemli olan nokta hastaların elektronik kayıtlara erişebilmesi ve kullanımıdır. Modelde hastanın özbakımını yönetmesi konusunda daha fazla bilgilenmesi bakımından daha etkin rol almalarının önemi vurgulanmıştır. Rehber bakım modelinin kullanımı ile; daha yüksek bakım kalitesine ulaşma, sağlık profesyonellerinin bakımdan memnuniyetinin artması, bakım veren yükünün azalması ve sağlık bakım harcamalarında azalmayı hedefleyen bir modeldir. (Şekil 5). Bu model

özel bilgi ve beceri ile donanmış hemşireler tarafından ofis ortamında da yönetilebilmektedir (Fadıloğlu, 2010).



Şekil 5. Rehber Bakım Modelinde Beklenen Sonuçlar

Özel olarak eğitilmiş hemşireler kapsamlı bir yaklaşım için 8 noktayı dikkate almak zorundadır (Fadıloğlu, 2010).

1. Kapsamlı tanılama yaparlar. Tanılama süresince; tıbbi durum, ilaçlar, fonksiyonel yetenekler, egzersiz, beslenme, ev güvenliği, bakım verenler, diğer çalışanlar ve sigorta durumunu içeren bilgiler yer alır (Fadıloğlu, 2010).

2. Bakımı planlar: Hemşireler, kanıta dayalı rehberler ışığında bireysel bakım kılavuzları hazırlar. Bu rehberlerle hastanın kronik durumunu yönetmede ekip üyeleri ile ortak kararlar alır ve gerekli modifikasyonları yapar. Hasta ve aile ile tartışarak verilecek bakımı açıklanır. Kanıta dayalı gerçekçi planda ilaç tedavisini, diyeti, fiziksel aktiviteyi, öz yönetimi, hedefleri ve izleme ait beklenen sonuçlar belirlenir (Fadıloğlu, 2010).

3. Periyodik izlem yapar. Hemşire rehber bakımda sürekli izleme başlar. Hemşire ev ziyaretlerinde ayda bir, hasta ile hareket planına ait süreci değerlendirir. İletişimleri çoğu telefonla yapılır, ancak gerektiğinde elektronik sağlık kayıtlarından yararlanılır. Hemşirelerin arama sıklığı hasta gereksinimlerine göre ayarlanır (Fadıloğlu, 2010).

4. Koçluk (mentorluk) yapar. İzlem süresince hastanın öz bakımını değerlendirir. Hemşireler etkin iletişim yolu ile hastayı motive ederler ve yetki süreci adımlarına uygun olarak güçlendirme girişimlerinde bulunur. Bu yolla öz bakıma uyumu, olası komplikasyonları önleme ve yaşam kalitelerini yükseltme ve sürdürme sağlanabilir (Fadıloğlu, 2010).

5. Kronik hastalığın bireysel yönetimi. Rehber bakım hemşire; hastayı yerel kronik hastalıkların bireysel bakımı kursuna yönlendirilebilir. Bu kurslar 6 haftalık boyunca haftada bir 2 ve 2,5 saatlik toplantılardan oluşur. 10-15 hastanın katıldığı her toplantıyı 2 eğitimli ve sertifikalı yasal liderler yönetir. Bu kurs ile; hasta pasif rolden kendi sağlığının uzmanı ve birincil düzeyde sorumlu olma tutumunu kazanmasını amaçlanır. Hastalara sağlığı ile ilgili hedefleri koymayı ve başarmayı, kendi semptomlarını yorumlamayı,

sağlık bakım sistemini uygun bir şekilde kullanması öğretilir (Fadıloğlu, 2010).

6. Bakım verenlerin eğitimi ve desteklenmesi. Her bir rehber bakım hemşiresi; 5-10 bakım verenin katıldığı destekleyici grup toplantılarına liderlik eder. Bakım verenlerin sınıfları 6 hafta boyunca haftalık olarak toplanırlar ve genel bilgi / deneyimleri paylaşırlar. Bu kurslardan sonra; hemşireler aylık olarak telefonla bakım verenleri destekler ve durumlarını takip ederler (Fadıloğlu, 2010).

7. Bakımı sağlayanlar ve bakım alanlar arasında geçişlerin koordinasyonu. Rehber bakım hemşiresi; kompleks bakımı koordine etmeye yardımcı olmak için hastanın sağlığı ve sağlık bakımı konusunda yönlendirme yapar (örneğin; hastaneler, uzmanlar, rehabilitasyon terapistleri ve evde bakım hemşireleri). Hemşirelerin en büyük önceliklerinden biri; bakımın sürekliliğinin sağlanmasıdır. Hemşire, hasta hastanede kaldığı süre boyunca hasta ve aileyi takip eder ve eve gitmeden önce taburculuk için onları hazırlar ve periyodik ev ziyaretleri ile hastayı takip eder. Acil durumlar için bilgilendirme yapar (Fadıloğlu, 2010).

8. **Toplumsal hizmetlere ulaşma**. Rehber bakım hemşiresi toplumsal kurumlar tarafından sağlanan bir çok hizmete (İlgili dernekler, sağlık merkezleri, huzurevleri, ambulans/ transfer hizmetleri) hastanın ulaşımını kolaylaştırır. Bu konuda hasta ve aileyi bilgilendirir.

Hastanın tıbbi kayıtlarını ve tanılama içeriğini sağlıklı ilişki için elektronik kayıtlara aktarır (Fadıloğlu, 2010).

13. SİNERJİ MODELİ

Sinerji Modeli; Amerikan Yoğun Bakım Hemşireleri Birliği tarafından geliştirilen, hasta ve hemşirenin kombine olarak hareket etmesini gerektiren bir modeldir. Hemşirelik girişimleri hastanın ve ailesinin gereksinimlerinin merkezi ya da itici gücüdür. Bu model içerisinde hasta ve ailesi hasta-hemşire etkileşiminde aktif katılımcı olarak rol almaktadır (Kuğuoğlu ve ark., 2009).

Hasta Bakımında Sinerji Modeli

Sinerji Modelinin yapısını; hemşireyi ilgilendiren *hasta* ve *aile özellikleri*, hasta için önemli olan *hemşire yeterlilikleri* ve hasta özellikleri-hemşire yeterlilikleri ile güçlendirilen *hasta sonuçları* oluşturur (Kuğuoğlu ve ark., 2009);

-Hasta ve Aile Özellikleri

Her hasta ve ailesi bakım için kendine özgü özellikler taşırlar. Bunlar:

- **Stabilite:** Değişmez sağlık durumunu sağlama yeteneği,
- **Karmaşıklık/komplekslik:** Vücut, aile, tedaviler gibi iki ya da daha fazla sistemin karmaşıklığı,

- **Tahmin edilebilirlik:** Hemşirenin hastalığın gidişatını anlamasını sağlayan ortak özellikler,
- **Esneklik:** Daha önceki fonksiyon durumuna dönebilme kapasitesi,
- **Hassasiyet:** Hastalığın beklenen sonuçlarını etkileyebilecek stresörlere karşı duyarlılık,
- **Karar verme sürecine katılım:** Karar verme sürecine katılan ebeveyn ya da aile üyeleri,
- **Bakıma katılım:** Bakıma katılan ebeveyn ya da aile üyeleri,
- **Kaynak bulabilme:** Bakım ortamına ailenin getirdiği personel, finans, sosyal vb kaynaklardır.

-Hemşirenin Yeterlilikleri

Hemşirenin yeterlilikleri, hasta ve ailesinin gereksinimlerine göre değişiklik gösterir. Bu yeterlilik durumu, hasta ve ailesinin beklenen sonuçlarını iyileştirecek bilgi, beceri ve deneyimlerin birleşiminden oluşur. Bunlar;

- **Klinik karar verme:** Klinik sebepler ve kritik düşünme becerileri,
- **Bakım uygulamaları:** Aile ve hastaya özgü gereksinimlere temellenen terapötik çevre oluşturma,
- **Savunuculuk/etik temsilcilik:** Bireyin adına çalışma; etik endişeleri çözümleme,
- **İşbirliği:** Hastanın hedeflerine yönelik her bireyin katkısını destekleyerek onlarla birlikte çalışma,
- **Sistemli düşünme:** Sağlık bakım sistemleri içi ve dışı arasındaki ilişkinin fark edilmesi,
- **Değişime yanıt verme:** Bakımdaki farklılıkları fark etme ve bakıma katma,
- **Klinik sorgulama:** Uygulamanın devamlı sorgulanması ve değerlendirilmesi,
- **Öğrenmeyi kolaylaştırıcı:** Hasta ve ailesinin öğrenmesini kolaylaştıran birini kullanmadır.

-Beklenen Sonuçlar

En iyi sonuçlar, hasta özellikleri ile hemşirenin yeterlilikleri örtüştüğü zaman elde edilir. Hasta Bakımında Sinerji Modeli, hasta ve ailesinin modele aktif katıldığını kabul eder ve bu modelde şu noktalar ölçülmelidir:

- Hastanın bakış açısıyla sonuçlar
- Hemşirenin bakış açısıyla sonuçlar
- Sistemin bakış açısıyla sonuçlar

15. SONUÇ

Hemşirelik bakımında yaklaşım modellerinin kullanımı hemşirelikte iş zenginleştirme faaliyetlerinden birisidir. Hemşirelikte iş zenginleştirmenin hemşireler üzerinde uygulanması ile hasta merkezli çalışmalarına, esnek zaman yaklaşımı ile çalışma sürelerini ayarlanmasına, grup çalışmalarına katılmalarına olanak sağlar. Böylece hemşireler daha bağımsız çalışabilir, bağımsız kararlar alabilir ve verdikleri kararların sorumluluğunu da üstelenebilirler. Geribildirimlerle de kendi kendilerini değerlendirme ve geliştirme fırsatı yakalarlar. İş zenginleştirme, hemşirelerin sorumluluk alma duygusunun gelişmesini, işe devamsızlıklarının azalmasını, motivasyonun artmasını, işlerin planlaması ve kontrolünün grup düzeyinde yapılmasını sağlar. Hemşirelikte iş zenginleştirme faaliyetleri, ödüllendirme teşvikleri, çalışana kendi işiyle ilgili yetki ve sorumluluk vermek, katılımcı yönetim, komite çalışmaları, takım çalışması, iş paylaşımı, hasta bakım sistemleri (primer hemşirelik, vaka yönetimi), esnek zaman uygulaması ve grup çalışmaları olarak sıralanabilir (Altun ve Bahçecik, 2009).

Sonuç olarak hemşirelik araştırmalarında amaç, hemşirelik kuramlarını test etmek ya da hemşirelik kuramlarını geliştirmek ve bu yolla mesleki bilgi birikimine katkı sağlamak olmalıdır (Fawcet, 2005). Bu amaca ulaşmada kuram ya da modellerin hemşirelik araştırmalarında etkili kullanımları önemlidir. Hemşireler tarafından araştırmalarda kuram/ model kullanımının sınırlı olduğu, kuram/model kullanımının araştırma sürecinin tüm basamaklarında yer almadığı ve kuram/model kullanımı basamakları doğrultusunda olmadığı görülmüştür (İnan ve ark., 2013; Kaya ve ark., 2010). Bu sonuçlar doğrultusunda hemşirelik eğitiminde; hemşirelikte eğitim, uygulama, araştırma ve yönetimde kuram/model kullanımının öneminin vurgulanması, kuram/model temelli hemşirelik araştırmalarının desteklenmesi, kuram ve modellerin araştırmalarda nasıl kullanılacağına yönelik standardizasyonların tanımlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Altun, N., Bahçecik, N. (2009). Yataklı Tedavi Kurumlarında Çalışan Hemşirelerin İş Zenginleştirme Faaliyetlerinin Belirlenmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2(2):77-85.
2. Aslantürk, G.A., (t.y.). Johnson'ın Davranışsal Sistem Modeli ve Hemşirelik Bakım Sistemi, Kriz Dergisi 3 (1-2) 61-64.
3. Bahar, Z., Açıl, D. (2014). Sağlığı Geliştirme Modeli: Kavramsal Yapı. DEUHYO ED,7 (1), 59-67. Erişim Tarihi: 21.11.2014. Erişim Adresi: http://www.deuhyoedergi.org/index.php/DEUHYOED/article/download/46/44
4. Birol, L. (1997). Hemşirelik Süreci. Hemşirelik Bakımında Sistematik Yaklaşım. Etki matbaacılık yayıncılık Ltd. Şti.
5. Birol, L.(2004) Hemşirelik Süreci Hemşirelik Bakımında Sistematik Yaklaşım. Genişletilmiş 6. Baskı, İzmir: Etki Matbaacılık.
6. Çevik, E., Tapucu, A., Aksoy, Ş. (2004). Florence Nightingale'in Hemşirelik Ögretilerine ve Feminist İdeolojiye Katkılarına Genel Bir Bakış, Türkiye Klinikleri J Med Ethics 12:177-182.
7. Daş. Z. (1999). Vaka Yönetimi ve Bakım Protokolü, C. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 1999, 3 (2):11-17.
8. Epilepside Hemşirelik Bakımı. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi,11(2), ss:85-91
9. Erdemir, F. (1998). Hemşirenin Rol ve İşlevleri ve Hemşirelik Eğitiminin Felsefesi, Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2(1):59-63.
10. Fadıloğlu Ç. (2010). Akciğer Kanserinde Bakım Modelleri. Ed. Aydıner A., Can G. (Ed), Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım, 1. Baskı, İstanbul. http://www.akad.org.tr/userfiles/file/akciger_kanser_kitap.pdf
11. Fawcett, J. (2005). Contemporary nursing knowledge analysis and evoulation of nursing models and theories. (2th ed., pp. 364-437). Philadelphia: Fa Davis Company.
12. Figen, S. P., Mete, S. (2009). Uyum Modeli ve Sosyal Bilissel Öğrenme Kuramının Doğum Öncesi Eğitimde Kullanımı DEUHYO ED, 1 (1) , 57-68.
13. Gigliotti, E. (2008). The value of nursing models in practice. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemsirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 1 (1), 42-50.
14. Gordon, M. (1982). Nursing Diagnosis, Process and Appilication, Mc.Graw Hill Book Comp, New York.
15. Gordon , M. (2003). Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri ve Klinik Karar Verme. In: Erdemir, F., Yılmaz, E.(Eds). Hemşirelik Sınıflama Sistemleri, Başkent Üniversitesi Basın Yayın Halkla İlişkiler Bürosu Ankara. ss: 87-93.
16. Hasta Bakımının Organize Edilmesi (2009). Erişim: 21. 11 2014 http://hemsirelikarastirmalari.blogspot.com/search/label/makale
17. Hemşireliğin Kişilerarası İlişkiler Açısından Tanımlanması. (2008). http://sirincican.blogspot.com.tr/2008/11/hemirelikte-kiiler-aras-ilikiler.html Erişim Tarihi: 22.11.2014
18. Holland, K., Jenkis, J., Solomon, J. (2003). Applying the Roper Logan Tierney Model in Practice, Churchill Livingstone, Philadelphia.
19. İnan, Ş.F., Üstün, B., Bademli, K. (2013). Türkiye'de Kuram/Modele Dayalı Hemşirelik Araştırmalarının İncelemesi Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi;16:2.
20. İşbir, G.G., Mete, S. (2009). Hemşirelik Bakımında Model Kullanımına Bir Örnek: Bulantı Kusma Sorunu Olan Bir Gebenin Roy Uyum Modeline Göre İncelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 2(2), 75-86.

21. Jeanne Teresi, J., Holmes, D., Benenson, E. ve diğ. (1993). A Primary Care Nursing Model in Long-Term Care Facilities: Evaluation of Impact on Affect, Behavior, and Socialization, The Gerontologist, 33(5):667-674.
22. Karaca Sivrikaya S. (2012). Leininger'in kültürel bakımda farklılık ve evrensellik modeli. Seviğ Ü, Tanrıverdi G (Ed.). Kültürlerarası Hemşirelik. İstanbul; İstanbul Tıp Kitabevi:125-140.
23. Kaya, N., Babadağ, K., Kaçar., Y,G., Uygur, E. (2010). Hemşirelerin Hemşirelik Model / Kuramlarını, Hemşirelik Sürecini ve Sınıflama Sistemlerini Bilme ve Uygulama Durumları. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, Cilt:3,Sayı:3.
24. Kayahan, M., Aksoy, Ş. (2001). Psikiyatride Vaka Yönetimi ve Vaka Yönetimi Metodunda Hemşirenin Rolü, T Klin J Med Ethics 9:35-37.
25. Karadeniz, G. (2008). İç Hastalıkları Hemşireliğinde Teoriden Uygulamaya Temel Yaklaşımlar. Baran Ofset: Ankara. ss: 19-33.
26. Kuğuoğlu, S., Çövener, Ç, Aktaş, E., Kürtüncü Tanır, M. (2009). Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2(1).
27. Leininger M. (2005). Madeleine Leininger's Culture Care: Diversity And Universality Theory. 2005. Erişim Tarihi: 22.11.2014. nursing.jbpub.com/sitzman/ch15pdf.pdf
28. Neuman Sistemler Modeli (2008). Erişim Adresi http://nursingtheories.blogspot.com/2008/07/betty-neumans.html Erişim tarihi: 21.11.2014
29. Orem, D.E. (2001). Self-Care Deficit Theory of Nursing:Concepts and Applications (7th Edition). USA: Dennis CM Mosby-Year Book Inc. pp:99-135.
30. Öztürk, C., Karataş, H. (2008). Orem'in Öz Bakım Yetersizlik Kuramı ve Posttravmatik
31. Potter, P.A., Perry, A.G., Stocker, P.A., Hall, A.M. (2013). Fundamentals of Nursing. Mosby.
32. Purnell, L (2000) Description of the Purnell Model for Cultural Competence. Journal of Transcultural Nursing, 11(1):40-46.
33. Royal College of Nursing Policy Briefing (2006). Nursing Models in Patient-led Primary Care Service, Erişim: 19.11. 2014, *www.rcn.org.uk/* -
34. Sabuncu, N., Alpar, Ş. E., Özdilli, K., Batmaz, M., Bahçecik, N., Özhan, F., Dursun, S. (2008). Ed: Sabuncu., N. Hemşirelik Bakımında İlke ve Uygulamalar. Göktuğ yayıncılık.
35. Tel H. (2000). 21. Yüzyıl Psikiyatri Hemşireliği; PACED Modeli, C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 4 (1):55-60.
36. Tortumluoğlu, G. (2004).Transkültürel Hemşirelik Ve Kültürel Bakım Modeli Örnekleri, Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 8(2):47-57.
37. Uysal N., Khorshid L., Eşer İ. (2009). Neuman sistemler modeline göre bir vaka çalışması, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 12: 3.
38. Üstün B, Gigliotti E. (2009).Nursing Research in Turkey. Nurs Sci Q;22(3):206-8.
39. Velioğlu, P. (1999). Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar. İstanbul: Alaş Ofs.
40. White P., Hall M. E. (2006). Mapping the literature of case management nursing, Journal of Medicine Library Associasion, 94 (2): 99-106.

KİŞİYE ÖZEL LİNGUAL ORTODONTİK BRAKET SİSTEMLERİ

Ayşe GÜLŞEN [1] , Merve KURNAZ [2] ,

Emine KAYGISIZ [3]

[1] Doç. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı.
[2] Arş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı.
[3] Doç. Dr., Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Ortodontik tedavinin ana hedeflerinden birisi fonksiyonda çok önemli bir yeri olan iyi bir okluzyon olmakla birlikte diğer bir hedefi, fonksiyonu (çiğneme, yutkunma, konuşma, vb.) yerine getirebilmek için bir araya gelmiş olan dişler, çene kemiklerin ve kaslar gibi yumuşak dokular ile bütünlüğün dışa yansıması olan yüz ve gülüş estetiğidir. Estetik bir gülümseme, yüz güzelliğini arttırarak bireyin kişisel özelliklerini ortaya koyan güçlü bir etki yaratmaktadır[1,2]. Aynı zamanda kişinin kendine olan güveninin artmasını ve sosyal ilişkilerde daha rahat olmasını sağlamaktadır[3].

Dişlerdeki çapraşıklıklar, diastemalar, iskeletsel anomaliler kişilerin rahat bir biçimde gülememelerine ve sosyal ilişkilerinde özgüven yetersizliğine sebep olmaktadır. Bu nedenle ortodontik tedavi sadece sağlıklı diş dizilimine sahip olmak için değil, aynı zamanda görünümü iyileştirmek için de talep edilmektedir[4,5].

Günümüzde, ortodonti alanındaki gelişmeler ile daha az dikkat çeken ve estetik görüntü sağlayan ortodontik apareyler popüler hale gelmiştir[5]. Erişkin hastaların iş ve sosyal çevrelerinden dolayı ortodontik tedavi sırasında yükselen estetik beklentilerini karşılayabilmek amacıyla, plastik veya seramik esaslı braketler ve beyaz teflon kaplı teller kullanıma sunulmuş ve estetik problemleri bir dereceye kadar ortadan kaldırmıştır. Ancak braketler yakın mesafeden bakıldığında görünebilmektedir[5]. Braketlerin dişlerin labiyal yüzeyden gözükmesini hiç istemeyen hastalar için, dışarıdan görünmeyen dil tarafında yerleşimli lingual yüzeye yerleştirilmesi en estetik çözümlerden olduğu genel kabul görmektedir. Böylece lingual ortodontinin metodolojisi ortaya çıkmıştır[6].

LİNGUAL ORTODONTİ

19.yy'ın sonlarından günümüze kadar, ortodonti dünyasında Dr. Edward Angle'ın tanıttığı dışarıdan görünür olan labiyal sabit apareyler hakim olmuştur[2]. Günümüzde kullanılan lingual ortodontik uygulamalar, ilk olarak 1970'lerin sonlarında ABD'de Craven Kurz tarafından yapılmıştır. Aynı yıllarda, Japonya'da Kinja Fujita da lingual braketler üzerine çalışmıştır[7,8].

1970'lerin ortalarında ilk lingual ortodontik cihazların geliştirilmesinin ardından, ABD'de ilk popülerlik dalgası ortaya çıkmış ve 1980'lerin başında popularitede zirveye ulaşmıştır. Ancak, lingual braketlerin piyasaya sürülmesinden sonra, klinisyenler sistem ve biyomekaniği hakkında yeterli bilgiyi edinmeden tedaviye başlamışlardır[9]. Sonrasında, çoğu ortodontist, hastalarının yaşadığı rahatsızlıktan endişe duyarak hayal kırıklığına uğramışlardır. 1990'ların ortalarından itibaren gelişen bonding teknikleri ve fabrikasyon ark tellerinin başarılarının artmasıyla sisteme tekrar ilgi duyulmaya başlanmıştır[10] (Resim 1).

Resim 1: Lingual braketle tedavi edilen hastanın ağız içi üst okluzalden görünümü.

Lingual Ortodontik Tedavide Hasta Seçimi

Günümüzde labiyal ortodonti olgularının hepsinin lingual ortodontiyle de tedavi edilebileceği düşünülse de, lingual ortodontik tedavi uygulanabilecek ideal vakalar şunlardır[11];

- Hafif keser çapraşıklığı ve anterior derin kapanışı olanlar,
- Dolgu, kron veya köprü içermeyen uzun ve düzgün lingual diş yüzeyine sahip olanlar,
- İyi diş eti ve periodontal sağlığı olanlar,
- Sakin uyumlu hastalar
- İskelet Sınıf 1 büyüme paternine sahip olanlar,
- Mezosefalik veya hafif / orta dereceli brakisefatik iskelet paterni
- Ağızlarını yeterince açıp boyunlarını uzatabilen hastalar

Lingual Ortodontik Tedavi için uygun olmayan vakalar ise[11];

- Dolikosefalik iskelet patern,
- Mini-implantlarla tedavi edilmeyecek olan maksimum ankraj durumları
- Kısa, aşınmış ve düzensiz lingual diş yüzeyleri
- Çok sayıda kron, köprü ve büyük restorasyonların varlığı
- Düşük uyum düzeyi olan hastalar
- Kısıtlı düzeyde ağzı açabilen hastalar (trismus)
- Boyun uzatmayı engelleyen servikal ankilozu veya diğer boyun yaralanması olan hastalardır.

Labiyal ve Lingual Teknik Arasındaki Temel Farklar

Lingual diş yüzeylerinin anatomik varyasyonları[12]

Dişlerin lingual yüzeylerinin morfolojik değişkenliği, labiyal yüzeye kıyasla geniş bir bireysel göstermektedir. Örneğin, üst santral kesici dişin labiyal yüzeyi daima benzer bir patern izlerken, lingual yüzeyinde dişler arasında belirgin morfolojik değişiklikler gözlenmektedir. Dolayısıyla, labial teknikler gibi braketlerin ortalama değerlere göre tasarlanması daha zordur. Lingual braketlerin pozisyonundaki az bir sapma, labiyal braketlere göre üçüncü düzen üzerinde çok daha fazla düzeyde bir etkiye neden olabilmektedir.

Birinci Düzen

İdeal bir diş arkında, dişlerin labiyal yüzeyleri okluzalden bakıldığında, düzenli bir ark çizgisi boyunca bulunmaktadır. Lingual tarafta ise, diş yüzeyleri düzensiz bir form seyreder. Dişler arasındaki kalınlık farkları da lingual ortodontik tedavide telafi edilmelidir[12].

Tork Kontrolü

Ortodontide tork kontrolü, dikdörtgen bir ark telinin braket slotuna tamamen uymasıyla sağlanmaktadır. Labiyal ve lingual ortodontik tedavi arasındaki uygulama mekaniğine göre önemli fark, doğru tork kontrolünün sağlanma gereksinimidir. Lingual teknik sırasında kabul edilebilir tork kontrolü, sadece ark telleri ve slot tam ideal boyutlarda üretildiğinde gerçekleştirilebilir[1,12].

Bonding yüzeyi

Ortodonti hastalarının çoğunluğunu oluşturan çocuklar ve ergenlerde, özellikle dişler yeni sürdüğünde, lingual yüzeyin bonding alanı az olabilmektedir. Özellikle üst alt ikinci molar ve alt premolar dişler için bu durum geçerli olmaktadır. Geleneksel lingual braketleri bu dişlere yapıştırmak güç hale gelebilmektedir. Bu durum, lingual braketlerin, daha önceleri yalnızca erişkinlere uygulanmasının başlıca nedenleri arasındadır[12].

LİNGUAL TEKNİKTE KİŞİYE ÖZEL GELİŞTİRİLMİŞ BRAKET SİSTEMLERİ

Tecrübeli klinisyenler tarafından yapılan sayısız çalışma ve geliştirmelere rağmen, geleneksel lingual tekniğin kullanımı yaygın hale gelmemiştir[3,13]. Tamamen kişiye özel lingual braket geliştirme fikri, klasik bir lingual braket tedavi için kullanıldığında hem ortodontistin hem de hastanın karşılaştığı yukarıdaki sorunlara cevap olarak oluşmuştur. Wiechmann[14], fabrikasyon olarak üretilen lingual braketlerin hasta rahatsızlığı, yüksek braket kaybı oranları ve yeniden yapıştırma zorluğu, zor ve kısmen sonucu öngörülemeyen bitim nedeniyle yaygınlaşamadığını bildirmiştir. Kişiye özel braketlerle lingual tedavi, hasta için daha rahat ve aynı zamanda ortodontist için de pratik olduğundan, 2001 yılındaki tanıtımından bu yana daha yaygın

kullanılan lingual braketlerdir. Kişiye özel braketler, klinisyenlerin lingual tekniği günlük uygulamalarına entegre etmeye başlamasını sağlamıştır[15,16].

Incognito Braketler

Dirk Wiechmann, ilk kişiye özel braket ve ark tellerinin tanıtımını Incognito Sistemi (TOP-Service, 3M-Unitek, Almanya) ile yapmıştır (Resim 2).

Resim 2: Tamamen kişiye özel üretilmiş Incognito lite lingual braket sistemi.

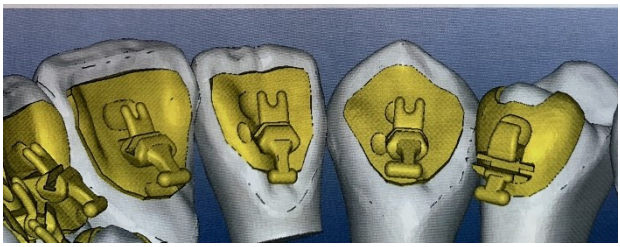
Incognito braketler CAD/CAM aşamaları kullanılarak altın alaşımından üretilmektedir. Hekim, üretim aşamasında braket ve ark teli tasarımına katılabilmektedir. Hasta konforu; braket kalınlığının azaltılması ve birinci düzen bükümlerin tamamen kişiye özel ark teli üzerinde sağlanması ile gerçekleşir. Braketlerin özel üretimi, geleneksel tekniklere oranla daha geniş bir yapışma yüzeyi sağlar. Bu özellik sayesinde braket kopma oranı azalır[3,14].

Braketlerin inceltilerek diş yüzeyine yaklaştırılması tork kontrolünü ve bitim aşamasında detaylarının daha kolay verilebilmesini sağlar. Ayrıca sistemde anterior dişlerde dikey slot kullanılması da tork kontrolüne katkıda bulunur[17].

Verimliliğin artmasını sağlamak için üç boyutlu bilgisayar taraması kullanır. Braket slotu ile her bir diş için özel olarak bağlanma yüzeyleri ve braketler dizayn edilmesi, braketlerin dental ark üzerinde lingual yüzeyde en avantajlı konuma yerleştilmesini ve kontrollü diş hareketini sağlar[18].

Incognito braket sisteminde, anteriorda vertikal slot, posteriorda ise horizontal slot bulunmaktadır. Dolayısıyla, düz ark teli anterior segmentte vertikal ve posteriorda ise horizontal yerleştirilerek kullanır (Resim 3). Vertikal slot ile ark teli yerleşimi,telin çıkarılması gibi işlemlerin horizontal slottan daha kolay olduğu, horizontal slotta braketler arası mesafe azaldığı için telin yerleştirilmesinin zorlaştığı ve boşluk kapatma sırasında retraksiyon kuvveti nedeniyle, ön dişlerin tork kontrolünde azalma meydana geldiği bildirilmektedir[14]. Horizontal slotun savunucuları ise, okluzal slotun braket kalınlığını artırdığı ve böylece tipping kontrolünün de zorlaştığı görüşündedir[5].

Incognito braketler, mandibular anterior dişler bölgesinde self-ligating seçeneği de olan bir slota da sahip olarak üretilebilir[14]. Self-ligating sistemi henüz Türkiye'de bulunmamaktadır.



Resim 3: Incognito sistemde anterior segmentte vertikal slot yerleşimi, posterior segmentte horizontal slot yerleşimi.

Oklüzal ped olarak adlandırılan, oklüzal yüzeyin bir bölümünün üzerine uzanan bir braket tabanı da üretilebilmektedir. Bu pedler, lingual diş yüzeyi küçük olduğunda veya ikinci molar dişler bölgesinde kapanışın açılması için ek bir ısırma plağı ihtiyacında tercih edilir. İsteğe bağlı olarak bir ısırma plağı bulunan bir üst kanin braketi de imal edilebilir. Üst birinci molar dişlerde braket yerine bantlar talep edilebilir. Headgear tüpleri, Herbst parçaları ve çıkarılabilir transpalatal aklar için tüpler gibi çeşitli yardımcı aygıtlarla birlikte kullanılabilmektedir.[14,15,19] Gömülü kanin vakalarında, arkın karşı tarafındaki kanin dişi örnek alınarak, bir braket dijital olarak tasarlanabilmektedir. Kaninin üzerinin açılmasından sonra ölçü almak gibi ek laboratuvar işlemleri gerekmemektedir. Ankrajın arttırılması için, birkaç diş üzerinde uzanan devamlı bir bonding tabanı yapılabilmektedir. Bu gibi durumlarda, bu segmentteki ark telleri pasif olmaktadır[14].

Incognito Braket Sitemi Üretim Süreci

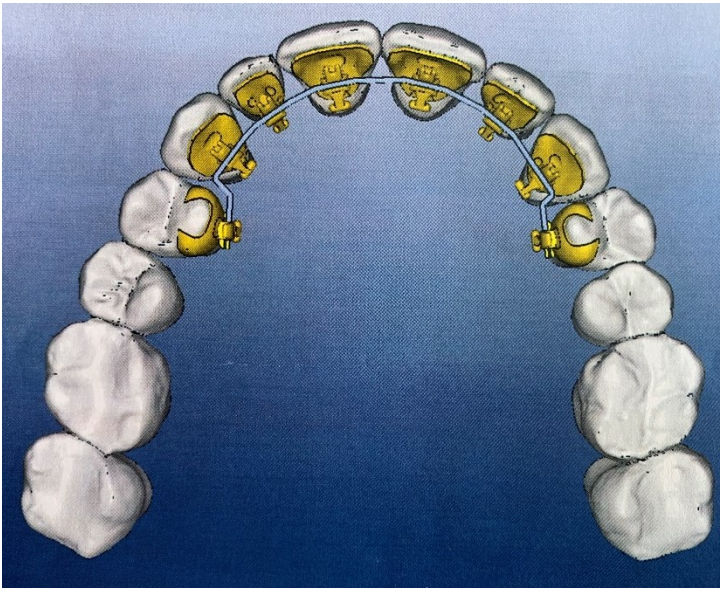
Üretim sürecinin ilk adımı, aygıt için görüntü elde etmek ile başlamaktadır. İki aşamalı bir silikon ölçü, tamamen kişiye özel lingual braket üretirken boşluk olmaması için tekrarlanabilir ve iyi bir şekilde sağlanmalıdır[20]. Diş laboratuvarında, ortodontist kontrolünde, hastaya özel bir şablon oluşturulur; bu şablon daha sonra imalatın başlamasından önce ortodontist tarafından kontrol edilebilmektedir. Kurulum optik bir tarayıcı kullanılarak taranır. Tarayıcının minimum çözünürlüğü 20 mikrondur. Bir sonraki adım, kişiselleştirilmiş braketlerin, yazılım kullanılarak dijital olarak tasarlanmasıdır. Slot düzlemi tanımlandıktan sonra, özelleştirilmiş braket tabanının kapsamı belirlenir. Geniş bağlanma yüzeyleri, yüksek bağlanma kuvvetleri sağlar ve bu nedenle braket kaybı oranı düşüktür[14]. Buna ek olarak, yeniden birleştirme işlemine izin verirler, çünkü braket tabanının diş yüzeyine tam olarak oturması, diş yüzeyini istenilen konuma getirmektedir. Daha sonra, braketin gövdesi, önceden tanımlanan yarık düzleminde kalırken braket tabanlarına kaynaştırılır. Amaç, slotları diş yüzeyine olabildiğince

yakın yerleştirmektir. Hooklar ve kanatlar gibi tüm işlevsel öğeler, yazılımla bireysel olarak uyarlanabildiğinden, braketler hasta için rahattır[14].

Braketlerin döküm prosedüründe altın içeriği yüksek bir alaşım kullanarak dökülmektedir. Slot boyutlarının tekrarlanabilir hassasiyetini sağlamak için polisaj işleminden sonra, kalite kontrol aracı olarak doğru ebatın sağlanması için tüm yivler manuel olarak ölçülür. Kullanılan 0.018 inçlik yuva için tolere edilebilecek değerler minimum 0.0180 inç ve maksimum 0.0183 inçtir[14].

Bir sonraki adım, braket tabanlarını ince bir kompozit film ile hizalamaktır. Transfer parçası, iki fazlı bir silikon veya şeffaf bir termoplastik malzeme kullanılarak yapılır. Bu tray yardımıyla, Incognito braketler, indirekt bir bağlama protokolü kullanarak basit bir işlemle intraoral olarak yerleştirilir.

Kişiye özel ark telleri, CAD kontrollü büküm robotları tarafından üretilmektedir.“Pro-Bending” yazılımı, ark telleri tasarımının doğru bir şekilde hesaplanmasını sağlar. İlk olarak ark telleri uyumlanır (Resim 4). İkinci düzen ve üçüncü düzen bilgileri braket içinde bulunur. Bazı ark tellerinde üst ön dişler için tork ilavesi yapılabilmektedir. Gerekirse, bitim işlemi sırasında bükme robotu tarafından birinci düzen, ikinci düzen ve üçüncü düzen bükümler son ark tellerine dahil edilebilmektedir[14]. Sonra da bilgisayar ortamında tasarlanan traylar ile lingual braketler ağız içine aktarılmaktadır.



Resim 4: Incognito uygulamasında kişiye özel ark teli

Lingualcare Braket Sistemi

Mujagic ve ark.[21] tarafından üretilen kişiye özel braket sistemidir. Lingualcare (Haltom Orthodontics, NM, ABD) braket sisteminde, set-up yapılmış modellerin taranmasıyla elde edilen 3 boyutlu modeller üzerinde slot kanat ve hook kısımlarını da içerecek şekilde CAD/CAM programı ile tasarlanarak üretilmektedir. Braketler her dişin kendi morfolojisine uygun ayarlanmış olduğu için avantajlara sahiptir. Geleneksel braketlere göre boyutu küçültüldüğü için hasta konforu açısından daha kullanışlıdır. Hekim için hem direkt hem de indirekt yapıştırma kolaylığı sağlamaktadır. En büyük dezavantajı ise, fiyatının yüksek olmasıdır.

E-Brace braket sistemi

E-Brace lingual braket sistemi (Guangzhou Riton Biomaterial, Çin), Incognito sistemine benzer şekilde üretim aşamalarına sahiptir (Resim 5). Braketlerin çelikten yapılması apareyin üretiminin daha ucuz olmasını sağlar. Bu sistemde, ortodontist horizontal, vertikal slot, kapaklı braket, 0,018 veya 0,022 slot gibi seçeneklere sahiptir. Laboratuvar aşamaları diğer sistemlere göre daha kısa sürmektedir.[22]

Resim 5: E-Brace braket sistemi
(https://www.ebrace.co.uk/what-is-ebrace/)

Harmony Braket sistemi

Harmony Braketler (American Orthodontics, ABD), self ligating kapaklı braket kullanan bir sistemdir (Resim 6) . Braketlerin üretiminde çelik alaşım kullanıldığı için üretim maliyetleri düşürülmüştür. Dalessandri ve ark.'nın[23] yaptıkları bir çalışmada, kendinden bağlama yönteminin kişiye özel lingual ortodonti sisteminde hastanın koltukta geçen süresini kısaltıp kısaltmadığını test ettikleri çalışmasında, lingual kendinden kapaklı Harmony braketlerin kullanılmasının daha az el becerisi gerektirdiği ve hastanın koltukta geçen süresini Incognito sisteme göre kısalttığını bildirmişlerdir.

Resim 6: Harmony Braket sistemi (https://www.myharmonysmile.com/faq/1/the-total-harmony-system.html)

WIN Lingual Braket sistemi

Incognito'nun kurucusu Dirk Wiechmann, 2013 yılında WIN (DW-Lingual Systems, Almanya) lingual tedavi sistemini kurmuş ve üretimine başlamıştır. Incognito'dan en temel farkı, üretilen braketlerin çelik alaşımdan yapılmasıdır (Resim 7). Hastalardan elde edilen model set-uplarının üzerinde üretilen braket tabanlarına slotlar birleştirilerek manuel set up üzerinden taşıyıcı ölçüler aracılığıyla gönderilmektedir. Ülkemizde 2019 yılı itibariyle uygulama imkanı bulunmaktadır.

Resim 7: Win Lingual Braket Sistemi (https://www.lingualsystems-win.co.uk/)

Lossdörfer ve ark.[24] WIN lingual braket sistemi ile yeterli tork kontrolünün klinik olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Incognito ve WIN lingual braket sistemlerinin performansının gerek tedavi süresi gerekse de mine dekalsifikasyonu ve kök rezorpsiyonu açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, WIN apareyinin Incognito'ya göre her iki açıdan da daha başarılı olduğunu bildirilmiştir.[25]

Kişiye Özel Braketlerin Avantajları

- **Lingual diş yüzeylerinin anatomik varyasyonlarının elimine edilmesi**

Hedeflenen tork değerlerinin uygulanması, bireysel braket dizaynı ile daha rahat bir şekilde gerçekleştirilebilir. İndirekt bonding ile yerleştirilmiş kişiye özel lingual braketlerde tekrarlanabilir yüksek kaliteli sonuçlar sağlar[14].

- **Birinci düzenin telafi edilmesi**

Diş kalınlığı farklılıklarını düzelten birinci düzen kişiye özel arklar ile telafi edilmektedir.Braketlerin kişiselleştirilmesi, nispeten daha düz bir profile izin veren ikinci ve üçüncü düzen bükümleri de daha ideale yakın olarak vermektedir[3,21].

- **Bonding yüzeyinin arttırılması**

Braket tabanlarının ayrı ayrı tasarlandığı tamamen kişiselleştirilmiş lingual braketlerin kullanılması ve kısmen oklüzal yüzey üzerine uzatılan lingual yüzeydeki küçültülmüş yapıştırma alanı sayesinde, hem çocuklar hem de ergenlerde olmak üzere yeni bir hasta grubu lingual tedavi için uygun hale gelmiştir[14]. Konvansiyonel lingual braketlere kıyasla oldukça büyük bağlanma yüzeyi sağlayan özelleştirilmiş braket tabanları, bağlanma kuvvetini artırır, böylece debonding oranını düşürür. Büyük özelleştirilmiş tabanların kesin olarak uyumlanması sayesinde, braketin yeniden yapıştırılması mümkün olmaktadır[14].

- **Hastanın rahatsızlığının giderilmesi**

Düze yakın braketler ve özelleştirilen arklar ile birlikte hastanın rahatsızlığı azaltılmaktadır[26].

- **Dekalsifikasyon riskinin azaltılması**

Hastalarda ortodontik tedavi sırasında dekalsifikasyon oranının% 13-75 arasında olduğu bildirilmektedir[27-29]. Van der Veen ve ark.[13] yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada, kişiye özel lingual braketler ile yapılan ortalama 18 aylık tedavi sürecinde, dekalsifikasyon riskinin yaklaşık beş kat daha düşük olduğunubelirtmektedirler. Dekalsifikasyon varlığında ise lingualdeolması nedeniyle önemli estetik dezeavantaj oluşturmadığı vurgulanmaktadır.

- **Bireysel tedavinin planlanan şekilde bitirilmesi**

Kişiye özel lingual braketler ile tedavilerde bir tedavi hedefi tanımlanmaktadır[3,14]. Bu, özellikle kompleks tedaviler için yararlıdır, çünkü ortodontist potansiyel sonucun öngörüsü hakkında fikir sahibi olabilmektedir. Thalheim ve Schwestka-Polly[30], tedavi hedefinin nispeten doğru bir şekilde uygulanabileceğini bildirmektedir. Örneğin, interkanin mesafede 0.5 mm'den daha düşük bir sapmayla, bireysel tedavi sonucunun klinik olarak yüksek olasılıkla elde edildiğini göstermektedir.

- **Geliştirilmiş Üçüncü Düzen Kontrol**

Bitirme işleminin en kritik öğesi, üçüncü düzen tork kontrolüdür. Incognito Sistemi hassas slotlara yerleştirilen tam boyutlu final arklarıyla bitimi planlayarak bu problemi çözmeye çalışmaktadır[14]. Bilgisayar destekli tasarım ve üretim yapılan lingual braketlerde slot tasarımındaki hassasiyet daha fazladır[20]. Hassas slotlara yerleştirilmiş ark telleri ile iyileştirilmiş bir üçüncü düzen kontrol gerçekleştirme fırsatı vermektedir. Bu durum, alt ön segment alanında özellikle daha belirgin hale gelmektedir. Wiechmann ve ark.[19], kombine Incognito ve Herbst tedavisinde, alt kesici dişlerin pozisyonunu kontrol etmeye yönelik bir pilot çalışmada, öngörülen sonucun doğru bir şekilde elde edilebileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca bir sistematik derlemede, labiyal braketlerde braket kalınlığından kaynaklanan dudak profilinin protruzyonunun lingual braketlerde önlendiği belirtilmiştir[31,32]. Demling ve ark.'nın[33] STb, 7. Jenerasyon Ormco ve Incognito sistemlerinin vertikal slot boyutlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bunun da tork kontrolünde önemli rol oynayacağını, bu nedenle de lingual braket seçiminde bu konuya dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

KİŞİYE ÖZEL LİNGUAL MEKANİKLER

- **Çekimsiz Tedavi**

Çekimsiz tedavi olgularında, derin kapanışı açmak ve spee eğrisinin düzeltilmesi, diestema kapatma ve Sınıf II ilişkinin düzeltimi en sık tedavi ihtiyaçlarındandır. Lingual ortodontik tedavide kapanışın açılması, yalnızca lingual braketlerin yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Geleneksel lingual braket sistemlerinin aksine, tamamen kişiye özel lingual braketlerin kullanımı, şiddetli çapraşıklık olması durumunda bile tüm braketlerin dişlere kolay bondingini sağlamaktadır. Çapraşıklık şiddetli olduğunda braket için alan oluşturulduktan sonra yerleştirilebilmektedir. Bu gibi durumlarda, sıkıştırılmış süper esnek NiTi ark tellerinin kullanımı klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir.[14]

İnterproksimal mine redüksiyonu, tedavi planının bir parçasıysa, braketlemeden önce yapılmamalıdır. En başından itibaren, kişiye özel ark telleri, interproksimal mine redüksiyonu da dahil olmak üzere tedavi planıyla eşleştirilir ve daha sonra uyumlamalara ihtiyaç duyulmamaktadır[14].

Incognito sistemde, tedavinin başlangıcında kapanışın açılmasının sonucu olan lateral açık kapanış, levelling ile çözülmektedir. Alt ön dişlerde kullanılabilen self-ligating slotlar, anterior çapraşıklığın düzeltilmesine yardımcı olmaktadır. Şiddetli çapraşıklık durumlarında bile, ilk ark telleri dikey self ligating slotlara yerleştirilebilmektedir.

Sınıf II ilişkiyi düzeltmek için, mini-vida destekli molar distalizasyon yönetmleri lingual tedavide sıkça kullanılır.[34] Ayrıca, sabit fonksiyonel apareyler kullanıldığında, alt ön dişlerin protruze olmayıp, konumlarını koruması bir avantajdır[16,31]. Slota tam oturan paslanmaz çelik bir ark telinin

kullanımı bu kontrolü arttırarak tedavi gerekliliklerini karşılayabilmektedir. Sınıf II malokluzyon tedavi planında istenirse, alt ön dişlerin dikleştirilmesi de mümkündür, bu da labiyal tekniklerle elde edilmesi zor bir diş hareketidir[31,34].

Labiyal ve lingual yaklaşımlar arasındaki farklılıklar nedeniyle, üst anterior dişlerin torkunun kontrol edilmesi özellikle önemlidir. Dikdörtgen şeklinde NiTi ark kullanıldığı tedavinin seviyeleme ve sıralama aşamasından sonra, Sınıf II düzeltim safhası, sert paslanmaz çelik ark telleriyle devam etmelidir. Önerilen paslanmaz çelik ark telleri slotu tam olarak doldurmamalıdır. Tam tork kontrolü sağlamak için rijit köşeli ark telleri, tedavinin bu safhasında üst ön bölgede fazladan bir tork içermektedir. Bu tork, kişiye özel lingual tedavilerde, büküm robotu tarafından üretilen ark teline dahil edilmiştir.

Sınıf III maloklzuyon tedavilerinde ise, ağız içi elastikler hem bukkalden hem lingualden kullanılabilmektedir. Ayrıca, hibrit-hyrax mentoplate uygulamaları da lingual ortodonti ile beraber kullanılabilmektedir. Çekimli Sınıf III tedavilerde lingual ankraj çok kuvvetli olduğu için 2. Premolar çekimi boşluğun kapatılmasını kolaylaştırmak açısından önerilmektedir.[34]

Çekimli tedavilerde, hastaların estetik kaygısından dolayı, iki aşamalı retraksiyon yaparak çekim boşluklarını kaninlerin meziyaline taşımak kabul edilememektedir. Bu nedenle, en masse retraksiyon yapılması önerilmektedir.[34] Çekimli vakalarda iki aşamalı retraksiyon yapılacaksa; anterior çapraşıklık süper esnek NiTi ark telleri kullanılarak düzeltilmektedir. Keser retraksiyonuna aşamasında 0,016 x 0.024 inç'lik paslanmaz çelik ark kullanılır. Bu telde, önceki NiTi arklar gibi lateral segmentte düzdür. Bu, kayma mekaniği ile ark çizgisi boyunca yer kapatmaya izin verir. Birinci moların çekiminden sonra boşluk kapatmaya ihtiyaç duyulduğunda, çift ark mekaniğinin lateral bölgede eğilme gibi yan etkileri en aza indirdiği kanıtlanmıştır. Labial tedavilerde olduğu gibi, ankraj için minividalar kullanılabilir. Çoğu durumda direkt mekanikler maksillada kullanılırken, mandibula'da rijit bir indirekt ankraj da tercih edilebilir. İntermaksiller elastikler ve esnek veya sert jumperlar ile yer kapatma yönetimi de mümkündür[31,34]. Boşluk tamamen kapatıldığında, beta-titanyumdan yapılmış final arkları takılır. Bu teller, daha önce kullanılan NiTi ve paslanmaz çelik ark tellerinin aksine, lateral segmentte düz değildirler, ancak slot uyumunu arttıran birinci düzen bükümleri vardır ve bitim süresini en aza indirirler[14].

Ortognatik cerrahi uygulanacak lingual ortodontik tedavilerde, kişiye özel braket ve ark tellerinin kullanımı cerrahiye hazırlığı hızlandırmaktadır. Labiyal braketlerin olmaması, stabilizasyon elastiklerinin kullanma zorluğu oluşturduğu için bukkal kompozit ataşmanlar yapıştırılabilir veya mini-implantlar bukkale yerleştirilebilir.

Transvers yöndeki hafif darlıklarda lingual ortodontinin ekspansif doğasından dolayı, ark telleri ile tedavi yapılır. Daha şiddetli darlıklarda ise,

öncelikle genişletmenin yapılıp, sonrasında kişiye özel lingual braketlerin üretilmesi daha sağlıklı sonuçlar yaratacaktır[34].

Lingual ortodontide önemli bir güçlük, braketler arasındaki mesafenin kısa olmasıdır. Herhangi bir tel için, braketler arası mesafe ne kadar kısa olursa, malzeme o kadar sertleşir ve özellikle çapraşıklık olan alt kesici dişleri için ve çapraşık dişler için hizalamak zorlaşır. Tel bükme robotunda bilgileri elde etmek ve arkları oluşturmak için yapılan taramalar günümüzde çok daha hassastır ve bu işlemleri daha az zaman alan bir prosedür haline getirmiştir. Profit[20], lingual ortodontik tedavi ile diş hareketinin oldukça hızlı bir şekilde gerçekleştiğini ve kök paralellikleri açısından da bir problem olmadığını bildirmiştir. Ark tellerini oluşturmak için tel bükme robotlarının kullanılması, ayrıca bükümdeki hata payını ortadan kaldırmaktadır[14]. Son yıllarda lingual ortodontideki gelişmeler, her bir diş için lingual yüzeyin yapısının belirlenmesi, lingual braket kalınlığının inceltilebilmesi, daha güvenilir bonding yöntemlerinin geliştirilmesi ve bilgisayar destekli robotlarla tel bükümlerinin sağlanması nedeniyle hız kazanmıştır[14,20]

SONUÇ

Günümüzde hastaların giderek artan estetik beklentileri nedeniyle labiyal ortodontik tedaviye alternatif tedaviler aranmış ve braketlerin dişin labiyal yüzeyinde değil de lingual yüzeylerinde konumlandırılması fikri ortaya çıkmıştır. Prefabrike braket sistemleriyle yapılan ilk denemeler hekimler tarafından başarısız bulunmuş ve yöntemin zorluğundan dolayı yaygın kullanıma geçememiştir. Kişiye özel braket sistemlerinin geliştirilmesiyle birlikte tekrar gündeme gelen lingual sistem kullanımı sistemin ayrıntılı şekilde dizayn edilmesi ve dezavantajlarının giderilmesiyle hekimler tarafından kabul görmeye başlamıştır. Bu sistemlerle her bir diş için lingual yüzeyin yapısı belirlenmekte, braket kalınlığını inceltilebilmekte, bilgisayar destekli robotlarla tel bükümlerinin sağlanmakta ve öngörülebilir tedavi sonuçlarını elde edilebilmektedir. Lingual teknik uygun hasta seçimi, biyomekanik farklılıklarının bilinmesi ve hekimin klinik deneyiminin artması ile birlikte braketlerinin görünmesini istemeyen ortodonti hastaları için beklentiyi karşılayan bir alternatif olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Meling, T. R., & Ødegaard, J. (1998). The effect of cross-sectional dimensional variations of square and rectangular chrome-cobalt archwires on torsion. The Angle Orthodontist, 68(3), 239-48.
2. Manera, V., Grandi, E., & Colle, L. (2013). Susceptibility to emotional contagion for negative emotions improves detection of smile authenticity. Frontiers in Human Neuroscience, 7, 6.
3. Wiechmann, D. (1999). Lingual orthodontics (part 1): laboratory procedure. Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie, 60(5), 371-9.
4. Cunningham, S. J., & Hunt, N. P. (2001). Quality of life and its importance in orthodontics. Journal of orthodontics, 28(2), 152-8.
5. Nimitpornsuko, C., Viawattanatipa, N., (2000). Introduction to Lingual Orthodontics. Kerala Dental Journal,3(2), 1-9.
6. Gupta, A. Kohli, V.S., Hazarey. P.V. (2005) Lingual Orthodontics. Journal of Indian Orthodontic Society,38, 46-54.
7. Alexander, C. M., Alexander, R. G., Gorman, J. C., Hilgers, J. J., Kurz, C., Scholz, R. P., & Smith, J. R. (1982). Lingual orthodontics. A status report. Journal of Clinical Orthodontics: JCO, 16(4), 255.
8. Fujita, K. (1979). New orthodontic treatment with lingual bracket mushroom arch wire appliance. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 76(6), 657-75.
9. Ling, P. H. (2005). Lingual orthodontics: history, misconceptions and clarification. Journal of the Canadian Dental Association, 71(2), 99-102.
10. Keim, R. G., Gottlieb, E. L., & Nelson, A. H. (2007). 2007 JCO Orthodontic Practice Study. Part 1: Trends. Journal of clinical orthodontics: JCO, 41(10), 617-26.
11. Echarri, P. (2006, September). Lingual orthodontics: patient selection and diagnostic considerations. In Seminars in Orthodontics (Vol. 12, No. 3, pp. 160-166). WB Saunders.
12. Profitt, W.R., Fields, H.W., Sarver, D.M. (Eds.) (2013) Contemporary Orthodontic Appliance. In: Contemporary Orthodontics(p.400-1). 5th ed. Carolina. Elsevier.
13. Van der Veen, M. H., Attin, R., Schwestka-Polly, R., & Wiechmann, D. (2010). Caries outcomes after orthodontic treatment with fixed appliances: do lingual brackets make a difference?. European Journal of Oral Sciences, 118(3), 298-303.
14. Wiechmann, D. (2011). Lingual Orthodontics with Completely Customized Appliances. Graber, L.W., Vanarsdall, R.L., Vig, K.W.L.(Ed) Orthodontics: Current Principles and Tecniques. 5th ed. Elsevier.
15. Wiechmann, D., Schwestka-Polly, R., & Hohoff, A. (2008). Herbst appliance in lingual orthodontics. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 134(3), 439-46.
16. Pancherz, H. (1985). The Herbst appliance—its biologic effects and clinical use. American Journal of Orthodontics, 87(1), 1-20.
17. McCrostie, H. S. (2006, September). Lingual orthodontics: the future. In Seminars in Orthodontics (Vol. 12, No. 3, pp. 211-214). WB Saunders.
18. Goel, A., Bapat, S. M., & Singh, A. (2016). Basıc Concepts Of Invisible Orthodontics: Lingual Orthodontics. Asian Journal of Dental Research (AJDR), 1(1).
19. Wiechmann, D., Schwestka-Polly, R., Pancherz, H., & Hohoff, A. (2010). Control of mandibular incisors with the combined Herbst and completely customized lingual appliance-a pilot study. Head & Face Medicine, 6(1), 3.

20. Breuning, K. H., & Kau, C. H. (Eds.). (2017). Digital Planning and Custom Orthodontic Treatment. In: Custom Lingual Appliances. John Wiley & Sons.
21. Mujagic, M., Fauquet, C., Galletti, C., Palot, C., Wiechmann, D., & Mah, J. (2005). Digital design and manufacturing of the lingualcare bracket system. Journal of clinical orthodontics: JCO, 39(6), 375-82.
22. Romano, R., Geron, S., & Echarri, P. (Eds.). (2011). Lingual & esthetic orthodontics (p. 692). Quintessence Publishing.
23. Dalessandri, D., Lazzaroni, E., Migliorati, M., Piancino, M. G., Tonni, I., & Bonetti, S. (2012). Self-ligating fully customized lingual appliance and chair-time reduction: a typodont study followed by a randomized clinical trial. European journal of orthodontics, 35(6), 758-65.
24. Lossdörfer, S., Bieber, C., Schwestka-Polly, R., & Wiechmann, D. (2014). Analysis of the torque capacity of a completely customized lingual appliance of the next generation. Head & face medicine, 10(1), 4.
25. Knösel, M., Klang, E., Helms, H. J., & Wiechmann, D. (2014). Lingual orthodontic treatment duration: performance of two different completely customized multi-bracket appliances (Incognito and WIN) in groups with different treatment complexities. Head & face medicine, 10(1), 46.
26. Hohoff, A., Stamm, T., & Ehmer, U. (2004). Comparison of the effect on oral discomfort of two positioning techniques with lingual brackets. The Angle Orthodontist, 74(2), 226-33.
27. Fornell, A. C., Sköld-Larsson, K., Hallgren, A., Bergstrand, F., & Twetman, S. (2002). Effect of a hydrophobic tooth coating on gingival health, mutans streptococci, and enamel demineralization in adolescents with fixed orthodontic appliances. Acta Odontologica Scandinavica, 60(1), 37-41.
28. Gorelick, L., Geiger, A. M., & Gwinnett, A. J. (1982). Incidence of white spot formation after bonding and banding. American journal of orthodontics, 81(2), 93-8.
29. Øgaard, B., Larsson, E., Henriksson, T., Birkhed, D., & Bishara, S. E. (2001). Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 120(1), 28-35.
30. Thalheim, A., & Schwestka-Polly, R. (2008). Clinical realisation of a setup in lingual orthodontics. Informationen aus Orthodontie & Kieferorthopädie, 40(04), 277-282.
31. Flores-Mir, C., Ayeh, A., Goswani, A., & Charkhandeh, S. (2007). Skeletal and dental changes in Class II division 1 malocclusions treated with splint-type Herbst appliances: a systematic review. The Angle Orthodontist, 77(2), 376-381.
32. Pancherz, H., & Ruf, S. (2008). The herbst appliance: research-based clinical management. Chicago. Quintessence, 48.
33. Demling, A., Dittmer, M. P., & Schwestka-Polly, R. (2009). Comparative analysis of slot dimension in lingual bracket systems. Head & Face Medicine, 5(1), 27.
34. Özsoy, Ö. P. (2017). Kişiye Özel Lingual Tedavi Sistemi. Turkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics, 3(1), 39-44.

DİNAMİK TESTLER

Onur BOBUŞOĞLU [1] , Şenay BALCI [2]

[1] Dr., Mersin Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya.
[2] Dr., Mersin Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya.

HİPOTALAMİK-HİPOFİZER DİNAMİK TESTLER

İnsülin Hipoglisemi Testi

Büyüme hormonu (GH) salınımını ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu test GH yetmezliğinin tanısında altın standarttır. Test yaşlılarda, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı, glikojen depo hastalığı olanlarda ve epileptiklerde kontrendikedir.

Testin uygulaması bir gece açlıktan sonra yapılmaktadır. Normal saline solüsyonu ile infüzyona başlanır. Sağlıklı kişilerde 0.1- 0.15 U/ kg i.v. insülin; obez, akromegali, cushing sendromlu hastalarda 0.2 – 0.3 U/ kg i.v. insulin; hipopitüatizmli hastalarda 0.05 Ü/ kg i.v. insulin verilir. Test mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır. 0, 30, 45, 60, 75, 90. dakikalarda hastadan alınan kan örneğinden glukoz, GH, kortizol düzeyleri serumda bakılır. Terleme, başağrısı, taşikardi, güçsüzlük gibi semptomatik hipoglisemi yeterli stimülasyon için gereklidir. GH salınımının yeterli uyarılabilmesi için serum glukoz düzeylerinin (<40 mg/dL) gerekmektedir. Genellikle hipoglisemi insülin verildikten 20-35 dakika sonra oluşmaktadır.

İnsülin uygulanmasından sonra GH düzeyleri genellikle 40-90 (60.) dakikalarda pik yapar. Normal çocuklarda GH pik düzeyi >20ng/mL olup, 10-20ng/mL parsiyel yetmezlik olarak değerlendirilmektedir. 10 ng/ml'nin altındaki serum GH konsantrasyonu GH yetmezliği olarak değerlendirilir.

Hipofiz-adrenal aksının değerlendirilmesinde 40 mg/dL'den düşük glukoz düzeyi Adrenokortikotropik hormon (ACTH) /kortizol salgılanması için yeterli uyarıyı sağlar. Kortizol pikinin 500-550 nmol/L'ye ulaşması hipofiz-adrenal cevabın tam olduğunu gösterir. Normal olmayan cevap ise primer veya sekonder adrenal yetmezliğini düşündürmektedir.

Test bir beslenme ya da oral glukoz uygulamasıyla sonlandırılmaktadır. Test sırasında; ciddi santral sinir sistemi semptomları ve işaretleri oluşursa test sonlandırılmalıdır ve acil olarak % 25'lik dextroz 25-50 ml verilmelidir. Test sonrasında ise hasta 2 saat gözlem altında tutulmalıdır [1-3].

Glukagon Stimülasyon Testi

İnsülin hipoglisemi testinin kontraendike olduğu durumlarda ve test sırasında daha az hipoglisemi oluşma riski nedeniyle çocuk ve gençlerde ACTH/kortizol ve GH rezervlerini değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır.

Testin uygulanma sabahının öncesi, hasta gece yarısı aç bırakılır ve sabah maksimum 1mg olacak şekilde 0.01mg/kg glukagon verilir (1.5 mg>90 kg). 60, 120, 150 ve 180. dakikalarda glikoz, GH, kortizol düzeyleri için hastadan alınan serum örneğinde analizleri yapılır. Testin değerlendirilmesi, insülin hipoglisemi testinin protokolü ile aynıdır. Kortizol pikinin 500-550 nmol/L'ye ulaşması hipofiz/adrenal cevabın tam olduğunu gösterir. Beklenen GH piki yaklaşık 120. dakikada görülür ve >20ng/mL olması normal olarak kabul edilmektedir. GH değerlerinin 10-20 ng/mL olması parsiyel yetmezlik,

10 ng/ml'nin altındaki serum GH konsantrasyonu GH yetmezliği olarak değerlendirilmektedir [3,4].

Glukoz Supresyon Testi

Büyüme hormonu salgılayan fonksiyonel hipofiz adenomu çocuklarda gigantizme, yetişkinlerde akromegaliye yol açmaktadır. Gigantizm, hipofiz adenomunun puberte öncesinde, kemik büyümesi tamamlanmadan gelişmesine bağlı olarak uzun kemiklerde aşırı büyüme görülmesidir (devlik). Akromegali ise iskelet gelişiminin tamamlanmasının ardından oluşmaktadır. El, ayaklar, yüz ve kafatasında büyüme görülür. Klinik özellikleriyle akromegaliden şüphelenildiğinde İnsüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) tarama testi olarak kullanılmaktadır. Lokal olarak etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran bu küçük peptidlerin serumdaki düzeyleri artış göstermektedir.

Bu hastalıkların tanısında kullanılan en kolay ve spesifik dinamik test "oral glukoz supresyon" testidir. Akromegali tanısını kesinleştiren bir test olması açısından önemlidir.

Testin uygulamasında, hasta bir gece (8-12 saat) aç bırakılır. Test öncesi ve test sırasında hastanın hareketleri mümkün olduğunca kısıtlanmalıdır. Glukoz ve GH için bazal kan örnekleri alındıktan sonra, hastalara 75 gr glukoz (veya 1.75 g/kg en fazla 75 g) oral yolla verilmektedir. Glukoz ve GH için 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alınır. GH'ın, normal bireylerde 30-120 dakika arasında, 1 ng/mL'den (veya 4mU/L) daha düşük düzeylerde olması beklenir. Akromegali olgularında test boyunca GH düzeyleri genellikle 5-10 ng/dl 'den yüksektir. Glukoz yüklemesinden sonra GH, 1 ng/mL'den düşükse ve IGF-1 düzeyi de normal ise akromegali tanısı kesinlikle ekarte edilebilir. Egzersiz, cerrahi, hipoglisemi ve açlık, GH düzeyini yükseltebileceği gibi, stress de yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir [1,3,5].

TRH Testi

Primer hipotiroidi hastalarında, referans aralığının dışında T_3-T_4 düşük düzeylerde ve tiroid stimulan hormon (TSH) yüksek düzeylerde bulunur. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının değerlendirilmesinin yapıldığı bu test, hipotirodi kliniği olan bir hastada da TSH düşük ise sebebin hipofizer mi hipotalamik mi olduğunu ayırt etmeyi mümkün kılmaktadır.

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) testi uygulaması açlık gerektirmez, 15-30 saniye süresince 500 μg sentetik TRH i.v. yolla verilmektedir. Hastada, idrara sıkışma, ağızda metalik tat, flushing, bulantı, palpitasyon görülebilir. Bu şikayetler 1-2 dakika içinde ortaya çıkar ve 5 dakikada sonlanır. Normal şartlarda beklenen yanıt, TSH düzeylerinde 20-40. dakikalarda ortalama pik değerin 15-16 mU/L olması ve sonrasında 60. dakikada bazal düzeye geri dönmesidir.

Hipofizer hipotiroidide cevap oluşmamaktadır (sekonder). Hipotalamik hipotiroidi de ise cevap geç ve basıktır (tersiyer) [6,7].

GnRH Testi

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) testinin amacı, hipofizer gonadotropin sekresyonunun değerlendirilmesidir. GnRH (100µg) hızlı i.v. veya bolus s.c. olarak enjekte edilir. GnRH enjeksiyonundan 30. 60. 90 ve 120. dakika sonra Luteinleştici Hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) ölçümleri için kan örnekleri alınır. GnRH uyarısına LH cevabı FSH cevabından daha erken ve belirgin şekilde olmaktadır. Erişkinlerde, normal şartlarda, LH piki 30. dakikada, FSH piki ise 60. dakikada görülmektedir. Plazma LH düzeyinde ise bazalın 3-5 katı, FSH düzeyinde ise 2 katı artış göstermesi beklenmektedir. Ancak hipofizer hipogonadizm bulunan kişilerde ise bu şekilde bir artış gözlenmez [8,9].

Su Kısıtlama Testi

Diabetes insipitus'un (Dİ) ayırıcı tanısında kullanılan dinamik bir testtir. Dİ, antidiüretik hormon (ADH) yetmezliği, poliüri, polidipsi, hipotonik idrar ile karakterize bir hastalıktır. Santral Dİ, Nefrojenik Dİ ve Primer polidipsinin ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Hastanın sıvı alıp almadığının ve klinik durumunun çok yakın takibi edilmesi germektedir. Sabah saat 06:00'da hasta kilosu ölçülüp, sıvı alımı durdurulur. Osmolalite ölçümleri için saatlik idrar örnekleri (miktar, dansite) toplanır. Hastaya, ağırlığının %3'ünü kaybedinceye ya da plasma osmolalitesi 300 mosm/kg üzerine çıkıncaya kadar su verilmez.

Su kısıtlamasıyla idrar osmolaritesi artıyorsa (>500 mosm/kg) psikojenik polidipsi düşünülür. İdrar osmolaritesi kısıtlamaya rağmen artmıyorsa (<300 mosm/kgsu) santral veya nefrojenik D.İ düşünülür. Bunların ayırıcı tanısı için de 5 U "vazopressin (Pitressin)" sc yolla uygulanır. Bu uygulamadan 30 ve 60 dakika sonra idrar osmolaritesi ölçülür. Osmolarite kademeli artıyorsa santral DI; osmolaritede artış yoksa nefrojenik DI düşünülür [1,10].

Su Yükleme Testi

Akciğer küçük hücreli kanseri, pnömoni, akciğer absesi, menenjit gibi hastalıklar nedeniyle ADH'ın aşırı derecede salınması sonucu uygunsuz ADH sendromu gelişmektedir. Artmış ADH'da sekonder düşük serum osmolalitesi, konsantre idrar (>300mosm/L), dilüsyonel hiponatremi mevcuttur. İlk olarak serum sodyum düzeyi ölçülmektedir. Hiponatremi varsa plazma osmolalitesi ölçülerek hiperglisemi gibi hiperosmolar durumların ayırıcı tanısı yapılmaktadır. Serum sodyum düzeyi normal değerlerinde olmasına rağmen, uygunsuz ADH sendromundan şüpheleniliyorsa bu vakalarda kesin tanı, su yükleme testi ile konulmaktadır. Bununla birlikte, plazma ve idrar ADH düzeyleri de tanıda yardımcı olmaktadır.

Su yükleme testine sabah hafif bir kahvaltıdan iki saat sonra başlanır. Serum ve idrar osmolalitesi ölçülür. 15-30 dakika içinde kg başına 20 ml olacak şekilde hastanın su içmesi sağlanır. Test boyunca hastanın fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır. 4 saat boyunca her saat başı serum ve idrar

osmolalitesi için örnekler alınır. Sağlıklı bireylerde, 4 saatte içilen suyun %90 dan fazlası ekskrete edilir, test sonucunda idrar osmolalitesi azalır (<100mosm/kg). Uygunsuz ADH sendromunda ise içilen suyun %90 dan azı ekskrete edilir ve idrar osmolalitesi değişmez (>100mosm/kg) [11-13].

PANKREASLA İLGİLİ DİNAMİK TESTLER

Oral glukoz tolerans testi

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), belirli şartlarda yüklemesi yapılan glukozun dolaşımdan temizlenmesini değerlendiren bir testtir. Açlık plazma ölçümüne göre OGTT daha hassas olmasına karşın tekrarlanabilirliği birçok faktörden etkilenmektedir.

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), bozulmuş glukoz toleransı teşhisinde, rastgele glukoz konsantrasyonu 140 mg/dl'nin altında olan ve açıklanamayan nöropati, nefropati, retinopatisi olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Epidemiyolojik veriler için popülasyon taramasında; aile öyküsü bulunanlar, şişmanlık, 40 ve üstü yaşında, hipertansiyon, hiperlipidemi olanlarda test uygulanır.

Testin uygulama öncesinde en az 3 gün 200 g'dan fazla karbonhidrat içeren diyet alınmamalı, enfeksiyon, diğer akut hastalıklar, ağır stres, aşırı fizik aktivite olmamalıdır. Kortikosteroidler, diüretik, β blokerler, tiroksin, oral kontraseptif gibi ilaçlar testten en az 1 hafta önce kesilmeli, malabsorbsiyon, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hormonal bozukluklarda test ertelenmelidir.

Teste, 9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 8'de teste başlanır. (Açlık periyodunda sadece su içilmesine izin verilir). 300 ml suda çözünmüş 75 g glukoz 5 dakikada içirilmelidir (Çocuklarda her kg için 1,75 g). Açlık ve 2. saat sonunda alınan kan örneklerinde glukoz düzeyi ölçülür. Test süresince sigara içilmemeli ve inaktivite sağlanmalıdır [14].

Açlık plazma glukoz düzeyi:

- < 100 mg/dl → Normal Açlık Glukozu
- 100-125 mg/dl → Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)
- ≥ 126 mg/dl → DM (Tanı kriterleri ile teyit edilmeli)

OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi:

- < 140 mg/dl → Normal Glukoz Toleransı
- 140-200 mg/dl → Bozulmuş Glukoz Tol. (IGT)
- ≥ 200 mg/dl → DM (Tanı kriterleri ile teyit edilmeli)

Gestasyonel DM; ilk olarak gebelik sırasında başlayan veya farkedilen çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransıdır. Glukoz tolerans bozukluğu varlığı belirlenmemiş tüm gebelere 24-28. gebelik haftasında 75 gr glukoz ile yapılmalıdır. Testin uygulaması 8-10 saat açlıktan sonra yapılmaktadır. Teste sabah saat 7.00-9.00 arası başlanmaktadır çünkü bazal plazma insülin düzeyi sabah, günün ilerleyen saatlerinden daha yüksektir. Glukoz Tolerans Testi öğleden sonra yapılır ise glukoz değerleri yüksek tespit edilebilmektedir [14].

Tanı kriterleri:

Açlık ≥92 mg/dl,

1. Saat ≥180 mg/dl,
2. Saat ≥153 mg/dl

72 Saatlik Açlık Testi

Hipoglisemi etyolojisini araştırmak için (özellikle İnsülinoma) çok faydalı bir testtir. 72 saat boyunca diyet yasaklanır. Sadece su ve kafeinsiz diyet içecekler verilebilir. 0, 12, 24, 36, 48, 72. saatlerde insülin ve glukoz için örnek alınır. Hipoglisemi semptomları olursa ve serum glukozu 50 mg/dl altına düşerse insülin için örnek alınmalıdır. Glukoz 50 mg/dl altına düştüğünde, insülin düzeyinin 4 mU/ml'ye düşmesi gerekir. İnsülin/glukoz oranı 0.3'ün altında olmalıdır. İnsülinomalı hastalarda hipoglisemiye rağmen insülin yapımı inhibe olmaz [15].

Glukagon – Stimüle C Peptid Testi

Tip I Diyabetes Mellitus'da B hücre rezervinin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan bir testtir. 1 mg glukagon i.v. bolus verilir ve 0. ve 6. dakika plazma C peptid düzeylerinin ölçümü yapılmaktadır. Normal şartlarda, 2-4 misli bir artış beklenir iken, Tip 1 diyabetli hastada yanıt oluşmamaktadır. Düşük cevap tip 2 diyabetik çoğu hastada görülebilmektedir [16].

ADRENAL GLANDLA İLGİLİ DİNAMİK TESTLER

Organizmada kortikosteroidlerin etkisinin artması ile karakterize tabloya "cushing sendromu" denir. Cushing sendromuna yol açan neden hipofiz adenomu ise bu durum "cushing hastalığı" olarak tanımlanmaktadır.

Endojen hiperkortizolizmin etyolojisi:

- ACTH' ya bağımlı cushing sendromu

Hipofiz adenomu (%68)

Ektopik ACTH (%15)

- ACTH'dan bağımsız cushing sendromu

Adrenal adenom ve karsinom (%17)

Pseudo cushing ise stres, alkolizm, psikiyatrik bozukluklar gibi cushing sendromunu düşündüren klinik bulgular olmaksızın, yüksek kortizol sekresyonu gösteren durumlardır.

24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü, < 276 nmol/gün ise sonuç normal kabul edilmektedir. >330 nmol/gün ise cushing sendromu düşünülmektedir. Ancak idrarda serbest kortizol ölçümü cushing sendromlu hastaların % 8-15'inde normal olabilmektedir. Bu durumda, ikinci güvenilir tarama testi bir gecelik düşük doz deksametazon supresyon testidir. Deksametazon, kortizole göre 40 kat daha güçlü bir steroid olarak tanımlanmaktadır. Hipotalamo-hipofizer aksı en fazla baskılayan preparattır [17-20].

Bir Gecelik Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testi

Hastaya, gece saat 23.00'da 1 mg deksametazon p.o verilir ve sabah saat 08:00'da plazma kortizolü ölçülür. Beklenen normal yanıt plazma kortizolünün 55 nmol/L' nin altına düşmesidir. Plazma kortizolü 276 nmol/L' den büyükse cushing sendromu; 55-276 nmol/L ise psödo-cushing düşünülür.

Hiperkortizolizmi olan bir hastada, bazal ACTH düzeyi > 10 pg/ml ise cushing hastalığı veya ektopik cushing sendromu düşünülür. Cushing hastalarının %50'sinde saat 08:00 plazma ACTH düzeyi normal sınırlarda (9-54 pg/ml), diğer cushing hastalıklarında ise yükselmiştir (100-250 pg/ml). Ektopik ACTH sendromunda genellikle >90 pg/ml'dir. Her iki hastalığın saat 23:00'da bakılan ACTH düzeyi >23 pg/ml'dir. Adrenal tümörlü hastalarda ACTH ölçülemez düzeydedir (<5 pg/ml) [17-20].

ACTH Stimülasyon Testi (Synacthen)

Primer ve sekonder adrenal yetmezliğin tanısında kullanılan dinamik testtir. Primer adrenal yetmezlikte (Addison Hastalığı) adrenal dokuda destrüksiyon mevcuttur ve en sık etken otoimmünite ve tüberkülozdur. Buna bağlı olarak mineralokortikoid, glukokortikoid ve adrenal androjenlerin salgılanması azalmıştır (ACTH bağımsız adrenal yetmezlik).

Sekonder adrenal yetmezlikte (ACTH eksikliği) sıklıkla eksojen glukokortikoid tedavisinin ani kesilmesiyle hipotalamo pitüiter adrenal aks supresyonu sonucu gelişir. Eğer sabah kortizol düzeyi<85 nmol/L ise hastada adrenal yetmezlik mevcuttur. Adrenal yetmezlik düşünülen bütün hastalarda ACTH stimülasyon testi yapılır. Bu test ACTH'ın ilk 24 aminoasidini içeren "tetracosactrin" (synacthen) ile yapılmaktadır [17-20].

Kısa ACTH stimülasyon testi

250 μg synacthen i.m veya i.v verilir. Bazal, 30. ve 60. dakika kortizol düzeyi ölçülür. Pik kortizol 550 nmol/L' dir ve sonuç yeterli cevap oluştuğunu göstermektedir. Aynı zamanda, bu düzey adrenal yetmezliğin olmadığını gösterir [17-20].

Uzun ACTH stimülasyon testi

Primer ve sekonder hipoadrenalizmin ayırıcı tanısında kullanılan testin uygulamasında (Synacten depo) 1 mg i.m. verilir. Uygulama sonrası hastadan 0, 30, 60, 90,120. dakika ve 4, 8,12,24. saatlerde kan alınır. Plazma kortizolü 4. saatte 990 nmol/L 'nin üzerinde ve daha fazla artış görülmediğinde normal olarak değerlendirilmektedir. Ancak primer adrenal yetmezlikte teste yeterli cevap alınmaz.

Uzun süreli ACTH verilmesi, kortizol sentezleyen enzimleri etkileyebilmektedir. Sekonder adrenal yetmezlik varsa testin sonunda gecikmiş fakat normal kortizol cevabı alınmaktadır [17-20].

Klonidin Supresyon Testi

Feokromasitoma sempatik sinir sisteminin kromaffin hücre kökenli tümörüdür ve sıklıkla adrenal medullada yerleşir. Feokromasitoma hücrelerinden otonom olarak katekolamin sekresyonu olmaktadır. Bu hastaların çoğunda total katekolamin düzeyi >2000 pg/ml dir. Eğer bu düzey 500-2000 pg/ml ise sonuçlar şüpheli sayılmalıdır ve bu hastalara "klonidin supresyon testi'' yapılmalıdır.

Santral sempatolitik etkili α_2 agonist olan klonidin verildiğinde, feokromasitoma kromaffin hücreleri üzerine etkisi olmaz ve katekolamin sekresyonunu etkilemez. Ancak aynı ilaç adrenal medulla kromaffin hücreleri üzerine supresif etki gösterir.

Test uygulanırken öncelikle bazal plazma norepinefrin düzeyleri ölçülür. Hastaya 0.3 mg p.o klonidin verildikten 3 saat sonra yeniden plazma norepinefrin düzeyleri ölçülür. Eğer hastada feokromasitoma yoksa, NE düzeyi <500 pg/ml olmalıdır. Feokromasitomalı hastalarda supresyon görülmez [17-20].

Kaynaklar

1. Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Bruns, D. E. (2012). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences.
2. Day, A., Mayne, P., Mayne, P. D. (1994). Clinical chemistry in diagnosis and treatment.
3. Besser, G. M. (Ed.). (1995). *The Bart's endocrine protocols*. WB Saunders Company.
4. Endocrine test manual (2002), department of endocrinology, Westmead Hospital for Children, Sydney, Australia.
5. Lim, E. M., Pullan, P. (2005). Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *Clinical Biochemist Reviews*, *26*(2), 41.
6. Atmaca, H., Tanriverdi, F., Gokce, C., Unluhizarci, K., Kelestimur, F. (2007). Do we still need the TRH stimulation test?. *Thyroid*, *17*(6), 529-533.
7. Moncayo, H., Dapunt, O., Moncayo, R. (2007). Diagnostic accuracy of basal TSH determinations based on the intravenous TRH stimulation test: an evaluation of 2570 tests and comparison with the literature. *BMC endocrine disorders*, *7*(1), 5.
8. Carel, J. C., Eugster, E., Rogol, A., Ghizzoni, L., Palmert, M. (2009). Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, *123*(4), e752-62.
9. Lee, P. A. (1999). Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, *28*(4), 901-918.
10. Biochemistry manual (2002), Department of Clinical Biochemistry, Westmead Hospital for children, Australia.
11. Naeini, R. S., Witty, M. F., Séguéla, P., Bourque, C. W. (2006). An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction. *Nature neuroscience*, *9*(1), 93.
12. Hoorn, E. J., Zietse, R. (2017). Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*, *28*(5), 1340-1349.
13. Zucker, I. H., Pliquett, R. U. (2002). Novel mechanisms of sympatho-excitation in chronic heart failure. *Heart failure monitor*, *3*(1), 2-7.
14. Pinsker, J. E., Shank, T., Dassau, E., Kerr, D. (2015). Comment on American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes—2015. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl. 1): S41–S48. *Diabetes care*, *38*(10), e174-e174.
15. Vezzosi, D., Bennet, A., Fauvel, J., & Caron, P. (2007). Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *European Journal of Endocrinology*, *157*(1), 75-83.
16. Jones, A. G., Hattersley, A. T. (2013). The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic medicine*, *30*(7), 803-817.
17. Miller, G., McDermott, R., McCulloch, B., Leonard, D., Arabena, K., & Muller, R. (2002). The Well Person's Health Check: a population screening program in indigenous communities in north Queensland. *Australian Health Review*, *25*(6), 136-147.
18. Griffiths, K. D., Duffy, E. J., Oleesky, D. A. (2008). Clinical biochemistry guidelines in Wales: their impact on laboratory services. *Annals of clinical biochemistry*, *45*(1), 39-43.

19. Ilias, I., Pacak, K. (2004). Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(2), 479-491.
20. Manger, W. M. (2003). In search of pheochromocytomas.

DENTAL UYGULAMALARDA KULLANILAN LAZERLER

Fatih AKSOY[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi , Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı.

LASER, ışığın radyasyonun uyarılmış emisyonu vasıtasıyla güçlendirilmesi anlamına gelen 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' kelimelerinin baş harflerinden meydana gelmektedir (Coluzzi & Swick, 2005; Midda & Renton-Harper, 1991).

Theodore Harold Maiman 1960 yılında, alüminyum oksit ve kromiyum oksitten elde edilmiş yakut çubuğunu kullanarak yakut taşından kırmızı ışık yayan ilk lazer cihazını geliştirmiştir (Maiman, 1960). Lazer ortamı katı, sıvı, gaz veya yarı iletkenle dolu optik bir odacıktır ve bir dış faktör tarafından uyarıldığı zaman lazer ışını meydana gelir. Lazerler lazer ortamındaki özgün maddeye göre isimlendirilir ve bu madde açığa çıkan enerjinin dalga boyu ile lazerin klinikteki kullanım alanlarını belirlemektedir. Lazer ışını, optik odacığının aynalarla kaplı iki duvarı arasında yansıtılarak güçlendirilir ve diğer atomları uyararak ortamı terk eder ve zincirleme şekilde devam eden bu olay neticesinde yoğunlaştırılmış bir ışık demeti meydana gelir. Ortaya çıkan bu ışık demeti, elektronun salınım anındaki sahip olduğu enerjiye göre belirli bir dalga boyuna sahiptir. Lazer ışığının temelde 3 özelliği vardır. Monokromatiktir, yani ışık dalgalarının hepsi aynı renktedir. İki farklı fazdaki ışınların birbirine karışması ise koherentlik özelliği vermektedir. Lazer ışınının koherensliğini, boyuna ve enine giden ışınlar sağlar (Bass & Treat, 1995; GD, 1994; L. Miserendino & Pick, 1995) .Lazer ışınını oluşturan dalgalar diğer ışık türlerinin aksine büyük oranda birbirine paraleldirler, bu özellik ise kolimasyon olarak adlandırılır. Lazer ışığının çok hassas işlemlerde kullanılabilmesi için yoğunluğunun ayarlanması gerekir ve kolimasyon özelliği sayesinde merceklerle istenilen yoğunluk elde edilebilmektedir. Paralellik derecesi yüksek olan lazerlerde ışınının çapı küçük ve verimi yüksektir. Aksine dağılımı yüksek lazer ışınlarında ise hedef çap büyüyeceğinden daha az etki gösterirler ve düşük yoğunluklu lazer tedavisinde kullanılırlar (Bass & Treat, 1995; GD, 1994; L. Miserendino & Pick, 1995).

Yakut lazerin gelişiminden yaklaşık bir yıl sonra Neodymiyum: Yittrium Alüminyum Garnet (Nd:YAG) lazerler üretilmiştir, fakat diş hekimliğinde kullanımına hemen başlanmamıştır ve uygulamalara yakut lazerlerle devam edilmiştir. Diş sert dokularında yakut lazerlerle istenilen sonuçlar elde edilememiştir, bunun sonucunda araştırmacılar Neodymium lazere odaklanmışlardır (L. J. Miserendino, Levy, & Rizoiu, 1995). Maiman'ın 694 nm dalga boyundaki pulsasyonlu yakut lazeri, gerek tıp alanında gerek diğer alanlarda sıklıkla kullanılan lazer teknolojilerinin temelini oluşturmaktadır (Coluzzi, 2004; Maiman, 1960).

Diş hekimliğinde lazer kullanımına 1964 yılında minede yüzeyinde kesme işlemiyle başlanmıştır (Stern, 1964). Lazerle dövme silme işine ilgili olan dermatolog Leon Goldman 1965'te, diş hekimi olan kardeşinin dişine yakut lazeri uygulamış ve mine yüzeyinde pürüzlendirme yapmıştır (Goldman, Gray, Goldman, Goldman, & Meyer, 1965).

Günümüzde farklı dalga boylarına sahip farklı lazerlerin klinik ve bilimsel çalışmalarda kullanılması ve faydalı sonuçlar elde edilmesi, lazerleri diş hekimliğinde ağız ve diş hastalıklarının tanısından tedavisine birçok alanda

kullanılabilir hale getirmiştir. Özellikle hem yumuşak dokuda hem de sert dokularda etkin olması, dokulara titreşime neden olmadan, kanama ya da ağrı olmadan etkili bir tedavi seçeneği sunması nedeniyle ilgi görmüştür.

Böylelikle lazerlerin diş hekimliğindeki kullanım alanları oldukça genişlemiştir ve genellikle;

- ✓ Pulpal durumun teşhisi
- ✓ Diş hassasiyetlerinin giderilmesi
- ✓ Yumuşak ve sert doku cerrahisi
- ✓ Çürüklerin uzaklaştırılması, kavite preparasyonu
- ✓ Yüzey pürüzlendirme işlemleri
- ✓ Kuafaj ve pulpatomi
- ✓ Diş beyazlatma
- ✓ Kök kanallarının şekillendirilmesi,
- ✓ Kök kanallarının temizlenmesi, irrigasyonu
- ✓ Kök kanal dolumu gibi işlemlerde kullanılmaktadır.

Lazerlerin sınıflandırılması dalga boyuna, aktif maddesine, ışığın hareketine, enerjisine ve uygulama şekline göre yapılmaktadır.

Lazer ışığının dalga boyuna göre sınıflandırma;

- ✓ Mor ötesi (ultraviolet-UV) spektrum (140- 400 nm)
- ✓ Görünür (visual-VIS) spektrum (400-700 nm)
- ✓ Kızıl ötesi (IR) spektrum (700 nm ve üstü) olarak sınıflandırılır.

Lazer aktif maddesine göre sınıflandırma;

- ✓ Elektronik Lazerler: Yarı iletkenler, Diyot Lazerler (infrared-IR)
- ✓ Katı Lazerler: Er:YAG, Er,Cr:YSGG Nd:YAG, Ho:YAG, , Ruby, Alexandrite,
- ✓ Gaz Lazerler: CO2, Ar/Krypton, Excimer, Ultraviolet (UV), He-Ne
- ✓ Sıvı Lazerler: Boya (çeşitli) (VIS)

Lazer ışığının hareketine göre sınıflandırma;

- ✓ Continuous (Sürekli ışık veren)
- ✓ Pulse (Atımlı ışık verenler)
- ✓ Choop (Dalgalı akım olarak ışık verenler)

Lazer ışığının enerjisine göre sınıflandırma;

- ✓ Hard lazer
- ✓ Mid lazer
- ✓ Soft lazer

Lazer ışığının uygulanış şekline göre sınıflandırma;

- ✓ Kontaktlı (contact)
- ✓ Kontaktsız (noncontact) (A Moritz, Beer, Goharkhay, Schoop, & Strassl, 2006; Tuner & Hode, 2002)

DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN LAZERLER

Diode lazer

Diode lazerin aktif ortamında alüminyum, galyum ve arsenide bulunmaktadır. Diş hekimliğinde 800 ile 980 nm arasındaki dalga boyları ile kullanılmaktadır. Antimikrobiyal etkinliği sayesinde endodontide kök kanal dezenfeksiyonunda tercih edilmektedir. Diode lazer pigmente dokular tarafından çok iyi absorbe edilir, bu nedenle dişeti uygulamalarında Nd:YAG lazerin yerine kullanılabilmektedir. Pigmente dokular tarafından iyi absorbe edilse de argon lazer kadar etkili ve hızlı hemostaz sağlayamaz. Diode lazer diş sert dokularında etkili değildir, ancak yumuşak dokularda etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabilir. Frenektomi, gingivektomi, gingivoplasti, oral ülserlerin tedavisi gibi işlemlerde kullanımı güvenlidir. (Dederich & Bushick, 2004). Fakat continuous modda uygulama yapılan dokuda ısı artışına sebep olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Coluzzi, 2000).

Argon lazerler

Argon lazerler continuous ve pulse atım modlarına sahip, aktif ortamı argon gazı olan lazerlerdir (Coluzzi, 2004). İki farklı dalga boyuna ve gözle görülebilir iki renge ve sahiptir. Mavi renk olanı, 488 nanometre (nm) dalga boyunda, yeşil renkli olanı ise 514 nm dalga boyundadır. Mavi renkteki 488 nm'lik dalga boyundaki lazer, ışıkla sertleşen kompozitlerin polimerizasyonunda ve diş beyazlatma jellerinin aktivasyonunda kullanılır (Powell, Anderson, & Blankenau, 1999). 514 nm'lik dalga boyuna sahip yeşil renkteki argon lazerler ise hemoglobin, melanin ve hemosiderin içeren kırmızı pigmentli dokular tarafından çok iyi absorbe edilmektedir ve bu sayede güçlü bir şekilde hemostaz sağlar. Güçlü bir hemostatik olmasından dolayı akut inflamatuar periodontal hastalıkların ve hemanjioma gibi vaskülarize lezyonların tedavilerinde tercih edilebilirler (Finkbeiner, 1995).

Her iki dalga boyunun da dental sert dokuları ve su tarafından emilimi çok az olduğundan yumuşak doku uygulamalarında kullanılabilirler (Dederich & Bushick, 2004).

Ho:YAG (Holmiyum Yittrium Alüminyum Garnet) lazerler

2120 nm dalga boyunda, aktif ortamı ittriyum-alüminyum-garnet kristali olan lazerlerdir. Su tarafından çok iyi absorbe edilmektedir (Komori, Yokoyama, Matsumoto, & Matsumoto, 1997).

Sert ve yumuşak doku müdahalelerinde kullanılabilmektedir. Yumuşak dokuları kolaylıkla kaldırabilir, iyi bir hemostaz sağlar, ancak CO_2 lazerler kadar hızlı değildir. Hemoglobin absorbsiyonu azdır ancak pigmente dokularla birlikte tüm dokularda etkilidirler. Ho:YAG lazerler endodontide ise apikal cerrahi ve kök kanal sterilizasyonu amacıyla kullanılabilirler (Gouw-Soares et al., 2000; Komori et al., 1997).

CO_2 lazerler

Aktif ortamı karbondioksit, azot ve helyum gazları olan, 10600 nm dalga boyundaki lazer çeşitidir (Kutsch, 1993). CO_2 lazerler su tarafından çok iyi absorbe edilirler. Yumuşak dokuların yüksek miktardaki su içeriğinden dolayı lazer enerjisi yumuşak dokular tarafından kolayca emilirler. Hidroksiapatitler tarafından en fazla absorbe edilen lazer türüdür. Yumuşak dokuda oldukça kontrollü çalışırlar. Bu sebeple periodontolojide ve oral cerrahide çeşitli tedavilerde kullanılmaktadır (Pick & Colvard, 1993). Uygulama yapılan dokuda karbon artıklarından kaynaklanan siyah-kahverengi bir görüntü oluşur, ancak uygulama yöntemine göre yaklaşık 10-14 gün içerisinde doku sağlıklı görünümüne kavuşur. Lazerler arasında en kuvvetli hemostaz CO_2 lazeriyle sağlanırken, en geç iyileşme de bu lazerde görülür.

Hızlı ve kanamasız çalışması gibi avantajının yanında yumuşak doku cerrahisi yaparken, sert dokularla en kısa etkileşimde bile sert dokuda çatlamalara ve kırılmalara neden olabilmekte ve ayrıca karbonizasyon sahaları oluşturabilmektedirler (Frentzen & Koort, 1990). Bu sebeple sert doku komşuluğundaki yumuşak dokuda çalışırken mikroskop büyütmesi altında çalışılması tavsiye edilir. CO_2 lazerler endodontide genellikle, kök kanal sterilizasyonu, çürük oluşumunu önleme ve pulpa kaplaması için kullanılmaktadır (Goodis, Fried, Gansky, Rechmann, & Featherstone, 2004; Le Goff, Dautel-Morazin, Guigand, Vulcain, & Bonnaure-Mallet, 1999; Andreas Moritz, Schoop, Goharkhay, & Sperr, 1998).

Nd:YAG (Neodymiyum: Yittrium Alüminyum Garnet) lazerler

Elektromanyetik spektrumun yakın kızılötesi kısmında yer alan, 1064 nm dalga boyunda kristal bir lazer çeşitidir. Fiber uçları sayesinde hem temaslı hem de temassız olarak kullanılabilirler. Nd:YAG lazerler melanin ve hemoglobin tarafından yüksek derecede absorbe edilmektedirler, bunun yanısıra su ve hidroksiapatit tarafından iyi absorbe edilememektedirler, dolayısıyla sert dokular tarafından absosrbsiyonu kısıtlıdır (Coluzzi, 2008). Nd:YAG lazerler diş hekimliğinde periodontal tedavilerin yanında endodontik tedavilerde de kullanılabilmektedir (Schwarz, Aoki, Becker, & Sculean, 2008; Yu et al., 2000).

İnce fiber uçlar vasıtasıyla kök kanallarında kullanılarak kanaldaki doku ve bakteri artıklarını uzaklaştırıp, kök kanallarında dezenfeksiyon sağlayabilmektedir (Hardee, Miserendino, Kos, & Walia, 1994). Ayrıca dentin hassasiyetinin ortadan kaldırılmasında etklidir, antienflamatuar etki sağlar ve kaslar üzerine miyorelaksan etki göstermesi nedeniyle de kaslarda da kullanılmaktadır.(Frentzen & Koort, 1990)(2-16)

Nd:YAG lazerlerin koyu pigmente dokular tarafından emilimi çok iyi olduğundan periodontolojide geniş bir kullanım alanına sahiptir. Yumuşak doku uygulamasından sonra yara iyileşmesi çok hızlıdır ve işlem sırasında hissedilen ağrı daha az olduğundan anestezi ihtiyacı da azalır (Periodontology, 2002). Nd:YAG lazerler dişeti cerrahisindeki yaygın

kullanımlarının yanında periodontolojik olarak patojen olan birçok pigmente bakteri üzerinde bakterisid etkiye sahiptir (L. Miserendino & Pick, 1995).

Erbiyum lazerler

Erbiyum lazerler son yıllarda diş hekimliğinde sık kullanılan lazer türlerindendir. 2940 ve 2780 dalga boylarına sahip erbiyum lazerler su içeriği fazla olan çürük diş dokularının kaldırılmasında oldukça etkilidirler. Erbiyum lazerler çürük diş dokusunu kaldırmada ve kavite preparasyonunda kullanılabilmektedirler. Uygulama sırasında oluşan ısının çevre dokuda hasara sebep olacak bir ısı artışı olmadığı bildirilmektedir (Hibst & Keller, 1989; J. T. Walsh, Flotte, & Deutsch, 1989)

Erbiyum lazerler ayrıca kompozit dolguların ve cam iyonomer simanların uzaklaştırılmasında, mine ve dentin yüzeyinin pürüzülendirilmesinde ve yumuşak doku üzerindeki uygulamalarda da kullanılabilmektedirler (L. J. Walsh, 2003).

Er:YAG (Erbiyum: Yittriyum Alüminyum Garnet) lazerler

Elekromanyetik spektrumun yakın ve orta kızılötesi bölümünde bulunan ve 2940 nm dalga boyunda olan lazerlerdir. Aktif ortamı erbium iyonları ile karıştırılmış yttrium aluminium garnet katı kristalinden oluşmaktadır. Er:YAG lazerin su ve hidoksiapatitteki emilimi çok yüksektir. Yumuşak dokular yüksek su içerdiğinden dolayı, yumuşak doku uygulamalarında çok geniş bir kullanım alanı vardır (Coluzzi, 2000, 2004).

Er:YAG lazerler, 50-1000 μsn atım aralığında kısa atım süresiyle maksimum atım gücüne erişir ve çevre dokularda herhangi bir termal hasar oluşturmadan rahatlıkla uygulanabilirler (Coluzzi, 2000, 2004; Matsuyama, Aoki, Oda, Yoneyama, & Ishikawa, 2003). Er:YAG lazerin yaydığı enerji dokudaki su ve su içeren organik yapılar tarafından absorbe edilir ve su moleküllerindeki ani ve aşırı ısınma ile mikro patlamalar meydana gelir. Bu mikro patlamalar neticesinde dokular arasındaki bağlar çözünür ve doku ortamdan buharlaşarak uzaklaştırılır (Wigdor, Abt, Ashrafi, & Walsh, 1993).

Er:YAG lazerler temassız bir şekilde çalışabilmektedirler. Bu sayede Er:YAG lazerlerin ses, titreşim ve ağrı gibi rutinde kullanılan aletlerin oluşturduğu hasta ve hekim konforunu olumsuz yönde etkileyecek faktörleri ortadan kaldırdığı ve ayrıca çok kısa sürede atım yaparak çalıştığından anestezisiz ve daha az ağrılı bir girişim yapılabildiği klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (Jacboson, Berger, Kravitz, & Patel, 2004; Keller et al., 1998; Matsumoto, Nakamura, Mazeki, & Kimura, 1996). Mine ve dentinde smear tabakası oluşturmadan çürük dokusunu uzaklaştırarak, restoratif materyallerin tutuculuğunu arttıracak şekilde mikroretansif alanlar oluşturabildiği belirtilmektedir (Aoki et al., 1998; Hoke, Burkes Jr, Gomes, & Wolbarsht, 1990).

Restoratif diş hekimliğinde Er:YAG lazerler; kavite preparasyonu, mine pürüzlendirmesi, dentin hasssiyetinin giderilmesi ve kompozit dolguların uzaklaştırılmasında kullanılabilmektedir. Endodontide ise kök kanal

preparasyonu, dezenfeksiyonu, kök kanal duvarlarında oluşan debrisin ve smear tabakasının uzaklaştırılması gibi kanal tedavisinin birçok basamağında kullanılabilmektedir (Inamoto et al., 2009; Takeda, Harashima, Kimura, & Matsumoto, 1999).

Er,Cr:YSGG (Erbium; Chromium: Yttrium Scandium Gallium Garnet) lazer

Er,Cr:YSGG lazerler 2780 μm dalga boyundadır ve aktif ortamı erbium ve cromium katılmış itriyum skandium gallium garnet katı kristalidir. Sudaki absorbsiyonu Er:YAG lazerlere benzer şekilde bu lazer türünde de çok yüksektir. Tüm lazer sistemleriyle kıyaslandığında su absorbsiyonu en yüksek olan lazerler türleri erbiyum lazerlerdir. Er,Cr:YSGG lazer enerjisi, hidroksiapatit yapıda bağlı bulunan su tarafından absorbe edilir ve su buharlaşmaya başlar, suyun buharlaşması hızlı bir hacim artışına sebep olur ve bu hacim artışı çevre dokularda mikropatlamalar oluşturur. Bu mikropatlamalar sayesinde dokular arası bağlar çözünür ve doku ortamdan uzaklaştırılır. Er,Cr:YSGG lazer çürük dentini, sağlam dokuya göre daha kolay bir şekilde uzaklaştırır, çünkü çürük dentin içerisinde su sağlam dentine göre artış göstermektedir (Coluzzi, 2000).

Er:YAG lazerdeki gibi lazer enerjisi diş yüzeyindeki su tarafından absorbe edildiğinden dokularında termal hasara sebep olacak ısı artışları önlenmiş olmaktadır. Bu sayede Er,Cr:YSGG lazer dişte termal etkiden daha ziyade, diş sert dokusu içerisindeki veya üzerindeki suya etki ederek mikropatlamalar oluşturarak etkisini göstermektedir (Hossain et al., 1999; van As, 2004).

Er,Cr:YSGG lazerler mine ve dentindeki çürüğün temizlenmesinde etkilidir ve çürük temizlenirken çoğu zaman lokal anesteziye gerek duyulmadan ve pulpaya hasar verici düzeyde bir ısı artışı yapmadan rahatlıkla kullanılabilecek lazer türüdür (Eversole & Rizoiu, 1995; Rizoiu, Kohanghadosh, Kimmel, & Eversole, 1998). Sudaki yüksek absorbsiyonu sayesinde bakteri hücresindeki su tarafından iyi derecede absorbe edilir ve bakteriyi ortadan kaldırarak bakterisidal etki gösterir (Mehl, Folwaczny, Haffner, & Hickel, 1999; van As, 2004).

Su içeriği sert ve yumuşak dokularda farklı olduğundan, bu dokulardaki uygulamalarda farklı enerji parametreleri kullanılmalıdır. Bu parametreler yumuşak dokularda 1-3 W, kemikte 1,5-3 W, minede 4-8 W, dentinde 2-5 W ve çürük dokularda 1-3 W arasındadır (van As, 2004).

Er,Cr:YSGG lazer yumuşak dokuda düşük penetrasyona sahiptir ve bu sayede derin dokulara zarar vermeden yumuşak dokularda da güvenle kullanılabilirler. Derin dokulara penetrasyon özelliği zayıf olduğundan koagülasyon özelliği son derece düşüktür ve hemostaz sağlamada zayıf kalmaktadır (Coluzzi, 2004).

KAYNAKLAR

1. Aoki, A., Ishikawa, I., Yamada, T., Otsuki, M., Watanabe, H., Tagami, J., … Yamamoto, H. (1998). Comparison between Er: YAG laser and conventional technique for root caries treatment in vitro. *Journal of Dental Research*, *77*(6), 1404–1414.
2. Bass, L. S., & Treat, M. R. (1995). Laser tissue welding: A comprehensive review of current and future. *Lasers in Surgery and Medicine*, *17*(4), 315–349. doi:10.1002/lsm.1900170402
3. Coluzzi, D. J. (2000). An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America*, *44*(4), 753–765.
4. Coluzzi, D. J. (2004). Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dental Clinics of North America*, *48*(4), 751–770.
5. Coluzzi, D. J. (2008). An overview of lasers in dentistry. *Alpha Omegan*, *101*(3), 125.
6. Coluzzi, D. J., & Swick, M. D. (2005). Lasers in dentistry. *Compend Contin Educ Dent*, *26*(6A Suppl), 429–435.
7. Dederich, D. N., & Bushick, R. D. (2004). Lasers in dentistry: separating science from hype. *The Journal of the American Dental Association*, *135*(2), 204–212.
8. Eversole, L. R., & Rizoiu, I. M. (1995). Preliminary investigations on the utility of an erbium, chromium YSGG laser. *Journal of the California Dental Association*, *23*(12), 41–47.
9. Finkbeiner, R. L. (1995). The results of 1328 periodontal pockets treated with the argon laser: Selective pocket thermolysis. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *13*(4), 273–281.
10. Frentzen, M., & Koort, H. J. (1990). Lasers in dentistry: new possibilities with advancing laser technology? *International Dental Journal*, *40*(6), 323–332.
11. GD, B. (1994). *Therapeutic Lasers; Theory and Practice* (1st ed.). London: Churcill Livingstone.
12. Goldman, L., Gray, J. A., Goldman, J., Goldman, B., & Meyer, R. (1965). Effect of laser beam impacts on teeth. *The Journal of the American Dental Association*, *70*(3), 601–606.
13. Goodis, H. E., Fried, D., Gansky, S., Rechmann, P., & Featherstone, J. D. B. (2004). Pulpal safety of 9.6 μm TEA CO2 laser used for caries prevention. *Lasers in Surgery and Medicine*, *35*(2), 104–110.
14. Gouw-Soares, S., Gutknecht, N., Conrads, G., Lampert, F., Matson, E., & Eduardo, C. P. (2000). The bactericidal effect of Ho: YAG laser irradiation within contaminated root dentinal samples. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *18*(2), 81–87.
15. Hardee, M. W., Miserendino, L. J., Kos, W., & Walia, H. (1994). Evaluation of the antibacterial effects of intracanal Nd: YAG laser irradiation. *Journal of Endodontics*, *20*(8), 377–380.
16. Hibst, R., & Keller, U. (1989). Experimental studies of the application of the Er: YAG laser on dental hard substances: I. Measurement of the ablation rate. *Lasers in Surgery and Medicine*, *9*(4), 338–344.
17. Hoke, J. A., Burkes Jr, E. J., Gomes, E. D., & Wolbarsht, M. L. (1990). Erbium: YAG (2.94 μm) laser effects on dental tissues. *Journal of Laser Applications*, *2*(3), 61–65.
18. Hossain, M., Nakamura, Y., Yamada, Y., Kimura, Y., Matsumoto, N., & Matsumoto, K. (1999). Effects of Er, Cr: YSGG laser irradiation in human enamel and dentin: ablation and morphological studies. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *17*(4), 155–159.
19. Inamoto, K., Horiba, N., Senda, S., Naitoh, M., Ariji, E., Senda, A., & Nakamura, H. (2009). Possibility of root canal preparation by Er: YAG laser. *Oral Surgery,*

Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, *107*(1), e47–e55.

20. Jacboson, B., Berger, J., Kravitz, R., & Patel, P. (2004). Laser pediatric crowns performed without anesthesia: a contemporary technique. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *28*(1), 11–12.
21. Keller, U., Hibst, R., Geurtsen, W., Schilke, R., Heidemann, D., Klaiber, B., & Raab, W. H. M. (1998). Erbium: YAG laser application in caries therapy. Evaluation of patient perception and acceptance. *Journal of Dentistry*, *26*(8), 649–656.
22. Komori, T., Yokoyama, K., Matsumoto, Y., & Matsumoto, K. (1997). Erbium: YAG and holmium: YAG laser root resection of extracted human teeth. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *15*(1), 9–13.
23. Kutsch, V. K. (1993). Lasers in dentistry: comparing wavelengths. *The Journal of the American Dental Association*, *124*(2), 49–54.
24. Le Goff, A., Dautel-Morazin, A., Guigand, M., Vulcain, J.-M., & Bonnaure-Mallet, M. (1999). An evaluation of the CO 2 laser for endodontic disinfection. *Journal of Endodontics*, *25*(2), 105–108.
25. Maiman, T. H. (1960). *Stimulated optical radiation in ruby*. Nature.
26. Matsumoto, K., Nakamura, Y., Mazeki, K., & Kimura, Y. (1996). Clinical dental application of Er: YAG laser for class V cavity preparation. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *14*(3), 123–127.
27. Matsuyama, T., Aoki, A., Oda, S., Yoneyama, T., & Ishikawa, I. (2003). Effects of the Er: YAG laser irradiation on titanium implant materials and contaminated implant abutment surfaces. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *21*(1), 7–17.
28. Mehl, A., Folwaczny, M., Haffner, C., & Hickel, R. (1999). Bactericidal effects of 2.94 µm Er: YAG-laser radiation in dental root canals. *Journal of Endodontics*, *25*(7), 490–493.
29. Midda, M., & Renton-Harper, P. (1991). Lasers in dentistry. *British Dental Journal*, *170*(9), 343–346.
30. Miserendino, L. J., Levy, G. C., & Rizoiu, I. M. (1995). Effects of Nd: YAG laser on the permeability of root canal wall dentin. *Journal of Endodontics*, *21*(2), 83–87.
31. Miserendino, L., & Pick, R. M. (1995). *Lasers in dentistry* (1st ed.). Quintessence Pub Co.
32. Moritz, A, Beer, F., Goharkhay, K., Schoop, U., & Strassl, M. (2006). Oral laser application.
33. Moritz, Andreas, Schoop, U., Goharkhay, K., & Sperr, W. (1998). The CO 2 laser as an aid in direct pulp capping. *Journal of Endodontics*, *24*(4), 248–251.
34. Periodontology, A. A. of. (2002). The American Academy of Periodontology statement regarding gingival curettage. 2002;73(10):1229-30. *Journal of Periodontology*, *73*(10), 1229–1230.
35. Pick, R. M., & Colvard, M. D. (1993). Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *Journal of Periodontology*, *64*(7), 589–602.
36. Powell, G. L., Anderson, J. R., & Blankenau, R. J. (1999). Laser and curing light induced in vitro pulpal temperature changes. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *17*(1), 3–5.
37. Rizoiu, I., Kohanghadosh, F., Kimmel, A. I., & Eversole, L. R. (1998). Pulpal thermal responses to an erbium, chromium: YSGG pulsed laser hydrokinetic system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *86*(2), 220–223.
38. Schwarz, F., Aoki, A., Becker, J., & Sculean, A. (2008). Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*(s8), 29–44.

39. Stern, R. H. (1964). Laser beam effect on dental hard tissues. *J Dent Res*, *43*, 307–873.
40. Takeda, F. H., Harashima, T., Kimura, Y., & Matsumoto, K. (1999). A comparative study of the removal of smear layer by three endodontic irrigants and two types of laser. *International Endodontic Journal*, *32*(1), 32–39.
41. Tuner, J., & Hode, L. (2002). Laser therapy: clinical practice and scientific background: a guide for research scientists, doctors, dentists, veterinarians and other interested parties within.
42. van As, G. (2004). Erbium lasers in dentistry. *Dental Clinics of North America*, *48*(4), 1017–1059.
43. Walsh, J. T., Flotte, T. J., & Deutsch, T. F. (1989). Er: YAG laser ablation of tissue: effect of pulse duration and tissue type on thermal damage. *Lasers in Surgery and Medicine*, *9*(4), 314–326.
44. Walsh, L. J. (2003). The current status of laser applications in dentistry. *Australian Dental Journal*, *48*(3), 146–155.
45. Wigdor, H., Abt, E., Ashrafi, S., & Walsh, J. T. (1993). The effect of lasers on dental hard tissues. *The Journal of the American Dental Association*, *124*(2), 65–70.
46. Yu, D.-G., Kimura, Y., Tomita, Y., Nakamura, Y., Watanabe, H., & Matsumoto, K. (2000). Study on removal effects of filling materials and broken files from root canals using pulsed Nd: YAG laser. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *18*(1), 23–28.

BESİNLERİN KURUTULARAK SAKLANMASINA GÜNCEL BİR BAKIŞ

Mehmet Arif İÇER [1] , Sıdıka BULDUK [2]

[1] Gazi University, Faculty of HealthSciences, Nutrition andDietetics Department, Beşevler /ANKARA, TURKEY.
[2] Gazi University, Faculty of HealthSciences, Nutrition andDietetics Department, Beşevler /ANKARA, TURKEY.

1. Giriş

Kurutma terimi genel olarak bir nesnedeki nemin uzaklaştırılması anlamına gelmektedir(Ratti & Mujumdar, 2006). Besinlerin kurutulması ise mikrobiyal bozulma ve kimyasal bozulma reaksiyonlarını önleyecek düzeye kadar besinlerin yapısında bulunan su miktarının uzaklaştırılmasıdır (Krokida, Karathanos, Maroulis, & Marinos-Kouris, 2003).

Besinlerin insanlar tarafından kurutularak saklanması geçmişten günümüze kadar büyük öneme sahip olmuştur (Szulmayer, 1971). Günümüzde kurutulmuş besinlerin tüketimine duyulan talep giderek artmıştır (De la Fuente-Blanco, De Sarabia, Acosta-Aparicio, Blanco-Blanco, & Gallego-Juárez, 2006; Mujumdar & Menon, 1995). Besinlerin farklı metotlar kullanılarak saklanmasındaki temel amaç olabilecek en üst düzeyde besinlerin besin öğesi içeriklerini, renklerini, tat ve yapılarını koruyarak daha sonra tüketilmesini sağlamaktır (Ratti, 2001).

Besinlerin kurutularak saklanması amacı ile farklı birçok teknoloji kullanılmaktadır. Bu teknolojilerin bilinen en eskileri açık havada-güneşte kurutma ve sıcak hava ile kurutma olup günümüzde hala kullanılmaktadırlar (Chua, Mujumdar, Chou, Hawlader, & Ho, 2000; Toğrul & Pehlivan, 2004). Ayrıca dondurarak ve püskürterek kurutma da oldukça yaygındır (Costa et al., 2015; Ratti, 2001). Besinlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin daha iyi korunması ve kurutma hızının daha yüksek olması amaçlı farklı kurutma teknolojileri de kullanılmaktadır. Bu teknolojiler arasında mikrodalga ve ultrason ile kurutma teknolojilerinden bahsedilebilir (Al-Harahsheh, Ala'a, & Magee, 2009; Fan, Zhang, & Mujumdar, 2017).

Belirtilen tüm kurutma teknolojilerinin birbirlerine karşı bazı üstünlükleri mevcutken bazı dezavantajlarıda mevcuttur. Örneği açık havada güneş altında kurutma teknolojisi diğer teknolojilere kıyasla daha ucuz bir yöntemken, son ürünün fiziksel ve kimyasal özelliklerinin korunması aşamasında diğer birçok kurutma teknolojisine kıyasla daha dezavantajlıdır (Figiel & Michalska, 2017; Jayaraman & Das Gupta, 1992). Ayrıca belirli bir kurutma teknolojisi belirli bir besin grubunun kurutularak saklanması için daha avantajlı olabilir. Örneğin sıvı besin olan sütten süt tozu elde edilmesi gibi (süt, meyve suyu vb) kurutulması amaçlı püskürterek kurutma teknolojisinin belirgin üstünlüklere sahip olduğu belirtilmektedir (Chiou & Langrish, 2007).

Bilimde gerçekleşen gelişmeler ile birlikte besinlerin daha sağlıklı, daha taze, besin öğesi içeriklerinin daha iyi korunduğu ve besinleri daha uzun saklanabilir kılacak yeni besin saklama teknolojilerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır (Rahman, Joardder, Khan, Pham, & Karim, 2018).

Bu derlemede amaç besinlerin kurutularak saklama teknolojilerini ve bu teknolojilerinin birbirlerine olan üstünlüklerini ve dezavantajlarını incelemektir.

2. Açık Havada Güneş Altında Kurutma

Açık havada güneşte kurutma, tahıl taneleri, sebzeler, meyveler ve diğer tarımsal ürünlerin saklanması amaçlı eski zamanlardan beri kullanılmaktadır (Toğrul & Pehlivan, 2004). Ancak bu geleneksel kurutma yöntemlerinin önemli besin öğesi kayıplarına neden olabileceği bilinmektedir (Jayaraman & Das Gupta, 1992; Mujumdar & Menon, 1995). Bu yöntem özellikle vitamin ve mineral kayıplarına neden olabilmektedir (De la Fuente-Blanco et al., 2006). Örneğin, açık havada güneşte kahve çekirdeklerinin kurutulması bazı istenmeyen fiziksel ve kimyasal değişikliklere neden olmaktadır. Kayısının açık havada ve güneşte kurutulmasında A vitamini (karoten) kaybı artmaktadır (Dong et al., 2018). Ayrıca, açık havada güneşte kurutma her zaman büyük ölçekli üretim için uygun değildir (Toğrul & Pehlivan, 2004). Bu geleneksel yöntemin en önemli dezavantajları arasında; kurutma işlemi için büyük bir alana ihtiyaç duyulması, önemli işçi gücü gerektirmesi, kurutma işleminin uzun vakit gerektirmesi, hava durumu belirsizlikleri ve kurutma işlemi esnasında böcek, toz vb. yabancı maddeler ile karışması/teması riskinin yüksek olması sıralanabilir (Szulmayer, 1971). Ancak tüm bu dezavantajlarına rağmen besinleri açık havada güneşte kurutma işlemi düşük maliyeti nedeni ile hala yaygın olarak kullanılmaktadır (Rahath Kubra, Kumar, & Jagan Mohan Rao, 2016).

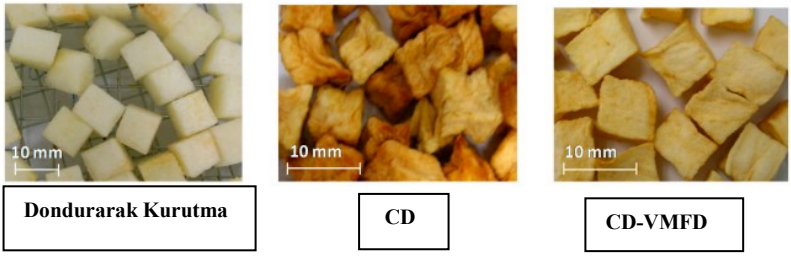
3. Sıcak Hava ile Kurutma (Convective Drying) (CD)

Gıda işleme teknolojilerinde, sıcak hava ile kurutma gıda ürünlerinin dehidrasyonu için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (Soysal, Ayhan, Eştürk, & Arıkan, 2009). Sıcak hava ile kurutma temel olarak sıcak hava sağlayan bir cihaz tarafından besinlerdeki suyun buharlaştırılması prensibine dayanmaktadır.

Sıcak hava ile kurutma teknolojisi büyük yatırım maliyetleri gerektirmemesine rağmen bazı dezavantajları vardır. Bu teknolojide son üründe meydana gelen bazı fiziksel dezavantajlarürünün daha sert bir doku alması, büzüşmesi ve son ürünün tadı/renginde istenilmeyen değişikliklerin olması olarak sıralanabilir (Figiel & Michalska, 2017; Marfil, Santos, & Telis, 2008; Maskan, 2000). Ayrıca, bu işlem sırasında, sıcak havanın neden olduğu oksidasyon süreci, ürünün kimyasal yapısında ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin yapısında istenilmeyen değişikliklere neden olabilir (Figiel & Michalska, 2017; Marfil et al., 2008). Sıcak hava ilekurutmanın, güneşte ve gölgede kurutma işlemlerine kıyasla kurutulan besinin total fenolik ve antioksidan kapasitelerinde daha fazla kayıplar yaratabileceği belirtilmektedir (Melgar-Almanza, Horacio Guzmán-Maldonado, Nunez-Colin, Herrera-Hernández, & Medina-Ramos, 2015). Bu kurutma teknolojisinin en büyük dezavantajı ise uzun bir işlem süreci ve yüksek enerji gerektirmesidir (Figiel & Michalska, 2017; Kudra, 2004).

Sıcak hava ile kurutma metodunun kurutma işleminin başında avantajlı olabileceği ancak kurutulacak besindeki nem oranı düştükçe dezavantaj oranının artabileceği belirtilmektedir (Maskan, 2000). Sıcak hava ile kurutma

işlemini mikrodalga ile kurutma işleminin takip ettiği bir yöntemin ise bazı avantajlar yaratabileceği belirtilmektedir (Maskan, 2000). Bu yöntem ile sadece sıcak hava kurutma yöntemine nazaran son ürünün antioksidan ve total polifenol kapasitesinin daha iyi korunduğu ve daha az büzüşme gerçekleştiği belirtilmektedir (Chong, Figiel, Law, & Wojdyło, 2014; Chong, Law, Figiel, Wojdyło, & Oziembłowski, 2013).



Şekil 1. Konvektif kurutma (CD) ve vakumlu mikrodalga son kurutma (VMFD) ile dehidrate edilmiş elma küplerinin görünümü (Figiel & Michalska, 2017).

4. Püskürterek kurutma

Püskürterek kurutma tekniği 19. Yüzyılın ortalarında ilk kez kullanılmıştır. Endüstriyel ölçekte ise kullanımı 1920'lere dayanmaktadır. Bu süreçte püskürterek kurutma teknolojisinde işlenerek tozu elde edilen ilk ürünlerden biride süt tozudur (Costa et al., 2015).

Püskürterek kurutma, sıcak hava varlığında kurutulmak istenen ürünün katı ve toz halini elde etmek amaçlı nemin uzaklaştırılması işlemine dayanır (Krishnaiah, Nithyanandam, & Sarbatly, 2014). Püskürtmeli kurutma yönteminde sıvı ürün atomizör yardımı ile çok küçük damlacıklar halinde sıcak hava ortamına verilir. Yapıdaki su yüksek buharlaşma hızından dolayı kısa süre içerisinde üründen uzaklaşır (Koç, Sakin, & Kaymak-Ertekin, 2010). Böylece bu teknikle sıvı ürünlerin doğrudan toz haline getirilmesi gerçekleşmiş olur (Alamilla-Beltran, Chanona-Perez, Jimenez-Aparicio, & Gutierrez-Lopez, 2005; Chiou & Langrish, 2007).

Püskürterek kurutma, özellikle ilaç üretimi ve süt ürünleri ile meyve sularının işlenmesi sürecinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Alamilla-Beltran et al., 2005; Chiou & Langrish, 2007). Kurutulacak ürünün vizkozitesi, akış hızı ve partikül büyüklüğü bu teknolojinin kullanılabilirliliği üzerinde önem arz etmektedir (Krishnaiah et al., 2014). Meyve-sebze suları ve bal gibi ürünler daha az akışkan (yapışkan) özellikte olmaları sebebiyle bu yöntem esnasında bazı güçlüklere neden olabilirler (Goula & Adamopoulos, 2005). Ayrıca şeker içeriği yüksek ürünlerinde yapışkanlık oranları yüksek, akış

hızları düşük olduğu için bu teknolojide işlemleri bazı güçlüklere neden olabilmektedir (Moreira et al., 2009). Kurutulacak ürünün işlem esnasında kullanılan düzeneğe bazı noktalarda yapışması ve topaklanmaların olması bu güçlüklere örnek olarak verilebilir (Krishnaiah et al., 2014).

Bu teknik dondurarak kurutma ile karşılaştırıldığında 4-5 kat daha ucuz bulunmuştur (Hammami & René, 1997). Ayrıca, püskürterek kurutma işlemi diğer kurutma işlemlerine kıyasla en az süre gerektiren kurutma teknolojisidir (Krishnaiah et al., 2014). Ancak, literatürde dondurarak kurutma ve püskürterek kurutma ile kurutulan besinin besin öğesi içeriklerinin hangisinde daha iyi korunduğuna dair sınırlı veri bulunmaktadır (Figiel & Michalska, 2017).

Enkapsülasyon; bir maddenin veya karışımın başka bir madde veya sistem ile kaplanması veya hapsedilmesi olarak tanımlanmaktadır. Mikroenkapsülasyon ise aktif bir maddenin (çekirdek materyal) çevresinin bir veya daha fazla kaplama maddesi ile sarılıp mikrometre ile milimetre aralığında büyüklüğe sahip kapsüllerin (mikrokapsül) elde edilmesinde kullanılan bir teknolojidir (Koç et al., 2010). Mikroenkapsülasyon teknikleri besin bileşenlerinin çevresel faktörlerden korunmasına ve kontrollü salınımına olanak sağlar (Drusch & Berg, 2008). Tozlar içerisinde besin bileşenlerinin enkapsülasyonu sadece gıda sanayisinde değil aynı zamanda ilaç sanayisindede son yıllarda oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu işlemde temel amaç çevresel etmenlere hassas olan besin bileşimini bir kapsül içerisinde tutmak ve çevresel faktörlerden fiziksel olarak izole etmektir. Enkapsülasyon işlemi ile gerçekleştirilen bu bariyerin besin bileşimini oksijen, su ve ışığa karşı korunması, kapsül içerisindeki bileşiğin kontrollü salınmasını ve içerisinde bulunduğu karışımdaki diğer bileşenler ile temasını engellemesi beklenmektedir (Krishnaiah et al., 2014; Turchiuli et al., 2005). Günümüzde gıdaların mikroenkapsülasyonunda püskürtmeli kurutma yöntemi teknolojik olarak en çok tercih edilen ve en ucuz olan yöntemdir (Desai & Jin Park, 2005; Koç et al., 2010). Dondurarak kurutma yöntemi ile kıyaslandığında püskürtmeli kurutma yönteminin çok daha ucuz olduğu bilinmektedir (Desobry, Netto, & Labuza, 1997).

5. Dondurarak Kurutma (Freeze-drying) (FD)

Dondurarak kurutma üç aşamada gerçekleşmektedir; dondurma, temel kurutma aşaması ve ikinci kurutma aşaması. Dondurma aşamasında; şoklama veya derin dondurucuda gıdadaki suyun buz kristalleri haline dönüştürülmesi, temel kurutma aşamasında; buz kristallerinin süblimasyonla üründen uzaklaştırılması, ikinci kurutma aşamasında ise gıdada bulunan bağlı suyun uzaklaştırılması sağlanır (Koç et al., 2010).

Günümüzde, dondurularak kurutma (FD), kurutulan besinin en iyi duyusal kalitede saklanmasını ve besin öğesi içeriğinin en iyi korunduğu kurutarak saklama yöntemlerinden biridir (Donsi, Ferrari, & Matteo, 2001). Örneğin vişne suyu kapsullenmiş dondurularak kurutma işlemi ile toz haline getirildiğinde içerdiği total antosiyanin stabilitesinin 38 derecede oda

sıcaklığında bekletilmesine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu işlem genellikle doğal farmasötik ürünler elde etmek için kullanılır (Nail, Jiang, Chongprasert, & Knopp, 2002; Tang & Pikal, 2004). Ayrıca sebze ve meyve gibi besinlerin bu yöntemle kurutulması kurutulan besinin hem kimyasal bileşiminde hem de renginde minimum değişiklikler ile saklanılmasına olanak sağlamaktadır (L.-l. Huang, Zhang, Yan, Mujumdar, & Sun, 2009). Bu teknoloji ile besinin yapısındaki suyun uzaklaştırılması ve düşük sıcaklık yaratması sayesinde mikrobiyolojik reaksiyonları ve bozulmayı en iyi önleyen yöntemlerden biri olduğu belirtilmektedir (Ratti, 2001). Ancak bu yöntem yüksek enerji gerektiren ve en pahalı kurutma teknolojilerinden biridir (Donsi et al., 2001).

Gıda endüstrisinde mikroenkapsülasyon işlemi genellikle üretim maliyetinin düşük olmasından dolayı püskürtmeli kurutma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak, sıcaklığa duyarlı gıda ürünlerinin (balık yağı, aroma maddeleri gibi) mikroenkapsülasyonunda düşük sıcaklıkların kullanıldığı dondurarak kurutma yöntemi püskürterek kurutma yöntemine kıyasla daha iyi bir alternatif olabilir (Heinzelmann, Franke, Jensen, & Haahr, 2000; Koç et al., 2010). Ayrıca dondurarak kurutma probiyotik bakterilerin korunması amaçlı tercih edilen bir teknolojidir. Ancak bu süreç zaman alıcı ve pahalı bir işlemdir (S. Huang et al., 2017).

5.1. Vakumlu dondurarak kurutma

Besin kurutma teknolojisinde kurutulan ürünün son kalitesi düşünüldüğünde diğer metotlara kıyasla en iyi yöntemlerden birinin vakumlu dondurarak kurutma teknolojisinin olduğu düşünülmektedir (Ratti, 2001).

6. Mikrodalga Teknolojisi ile Kurutma

Geleneksel olarak açık havada güneşte besinleri kurutma işlemi için gereksinim duyulan yüksek sıcaklık ve uzun süre, kurutulan besinin lezzeti, rengi ve besin öğesi içeriğinde istenilmeyen değişikliklere neden olabilir (Drouzas, Tsami, & Saravacos, 1999; Lin, Durance, & Scaman, 1998). Besinlerin ısı iletkenliğinin düşük olması nedeniyle bu geleneksel kurutma yönteminde kurutulan besinlerin iç kısımlarına ısı iletimi sınırlıdır (Maskan, 2000). Bu sorunu gidermek, besin öğesi kaybını önemli ölçüde azaltmak ve daha hızlı ve daha efektif ısıl işleme ulaşmak arzusu, besin kurutma işlemi için mikrodalgaların kullanımının artmasına neden olmuştur (Adu & Otten, 1996; Béttega, Rosa, Corrêa, & Freire, 2014; Maskan, 2000).

Mikrodalga teknolojisi geleneksel kurutma yöntemlerinden önemli ölçüde farklıdır. Radyasyon ve mikrodalga teknolojileri, yüksek frekanslı sistem olarak adlandırılırlar. Mikrodalgalar, elektromanyetik spektrumun bir parçası olup görünür ışık ile radyo dalgaları arasında yer almaktadır (Karaaslan & Tunçer, 2009). Mikrodalgalar, 300 MHz ila 300 GHz frekans aralığında elektromanyetik dalgalar olup, bir manyetik tip vakum tüpü tarafından üretilir. 915 ve 2450 MHz'deki elektromanyetik enerji su içeren

maddeler tarafından emilerek ısıya dönüştürülebilir (Khraisheh, Cooper, & Magee, 1997; Maskan, 2000). Geleneksel kurutma işleminde ısının materyalin yüzeyinden iç kısımlarına doğru kademeli olarak iletimi söz konusudur. Mikrodalga ile kurutmada ise elektromagnetik alan materyali bir bütün olarak etkilemekte ve materyal içerisindeki su moleküllerinin saniyede milyonlarca kez titreşmesi sağlanmaktadır. Bu titreşim ve oluşan enerji materyalin içindeki nemin oldukça hızlı bir şekilde buharlaşmasını sağlamaktadır (Karaaslan & Tunçer, 2009). Ayrıca, elektromanyetik dalgalar doğrudan uygulanan materyalin içine doğru nüfuz edebileceğinden ısınma işlemi materyalin içinden dışına doğrudur (Maskan, 2000).

Mikrodalga ile besinleri kurutma işlemi, geleneksel sıcak hava ile kurutma işlemine kıyasla daha hızlı ve daha standart bir besin saklama olanağı sağlamaktadır (Çelen, 2019; Joardder, Kumar, & Karim, 2017; Yan et al., 2010). Ayrıca mikrodalga kurutma teknolojisi geleneksel yöntem ile karşılaştırıldığında yüksek enerji konsantrasyonu sayesinde geleneksel yöntemde ihtiyaç duyulan ortam alanının sadece %20-35'ine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak mikrodalga teknolojisi geleneksel hava ile kurutma yöntemine kıyasla daha maliyetli bir yöntemdir (Maskan, 2000).

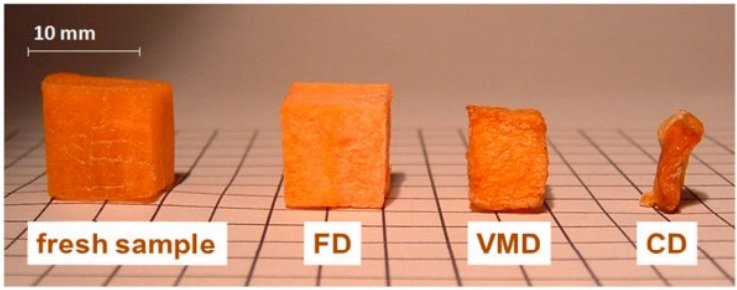
6.1. Aralıklı mikrodalga konvektif kurutma

Mikrodalga ile besinleri kurutma işlemi besin üzerinde yüksek ısıl işlem yaratmaktadır ve sebze meyve gibi ısıya hassas besinlerin bu işleme tabi tutulması besinin kalitesinde önemli kayıplara neden olabilmektedir (Joardder, Karim, & Kumar, 2013). Mikrodalga ile kurutmada işlem süresinin uzun olması ısıya hassas besinlerin bozulma reaksiyonlarının başlamasındaki en önemli etkenlerden biridir. Besinlerin uzun süreli mikrodalga kurutma yöntemine maruz kalması kurutulan besinlerde polifenol oksidasyonları ve protein hidrolizleri gibi birçok istenmeyen reaksiyonun oluşmasına neden olmaktadır (Pham, Martens, Karim, & Joardder, 2018). Bu durumu önlemek amaçlı son dönemlerde dikkat çeken önemli bir kurutma teknolojisi de 'aralıklı mikrodalga konvektif teknolojisidir. Bu yöntemde mikrodalga radyasyonu uygulayarak besinleri kurutma işleminin aralıklı olarak yapılması işlem gören besinde istenmeyen kimyasal reaksiyonların minimalizasyonunda önemli avantajlar sağlamaktadır (Chou, Chua, Mujumdar, Hawlader, & Ho, 2000; Chua et al., 2000; Pham et al., 2018).

6.2. Vakumlu mikrodalga ile besin kurutma teknolojisi (MVD)

Son yıllarda mikrodalgalı vakumlu kurutma teknolojisi (MVD), lotus tohumları ve yaban mersini gibi birçok tarım ürünlerinin kurutulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Pei et al., 2014; Zhao et al., 2017). Mikrodalga ile kurutma daha öncede bahsedildiği üzere besin kurutma sürecini önemli ölçüde kısaltmaktadır. Bu işlemin vakum altında gerçekleştirilmesi de suyun kaynama noktasını düşürerek besin içerisindeki sıcaklık artışını yüzeyindeki sıcaklık artışına göre daha iyi gerçekleştirmektedir (Dong et al., 2018; Mousa & Farid, 2002). Bu durum, buharlaşan suyu dış katmana iten kısmi basıncı arttırır. Böylece, MVD dehidrasyon süresini azaltabilir ve sıcaklıktan çabuk

etkilenen besinlerin fiziksel ve besinsel kalitesini korumada daha başarılı olabilir (Mousa & Farid, 2002). Örneğin MVD teknolojisi ile kahve çekirdeklerinin kurutulması kahve çekirdeklerinin fiziksel ve kimyasal yapısının korunmasında önemli avantajlar sağlamaktadır (Dong et al., 2018). Çileklerin kurutularak saklanması üzerine VMD ve CD teknolojilerinin bir birlerine olan üstünlüklerinin araştırıldığı bir çalışmada; VMD'nin CD'ye kıyasla, son ürünün antosiyanin, flavanol ve askorbik asit içeriğini daha iyi koruduğu saptanmıştır (Wojdyło, Figiel, & Oszmiański, 2009). MVD teknolojisinde kurutulan besinin büzüşme oranının dondurarak kurutma teknolojisine oranla az bir farkla da olsa daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak bu yöntem ile kurutmanın sıcak hava ile kurutma teknolojisine kıyasla anlamlı düzeyde son üründeki büzüşme oranının daha düşük olduğu belirtilmektedir (Figiel & Michalska, 2017).



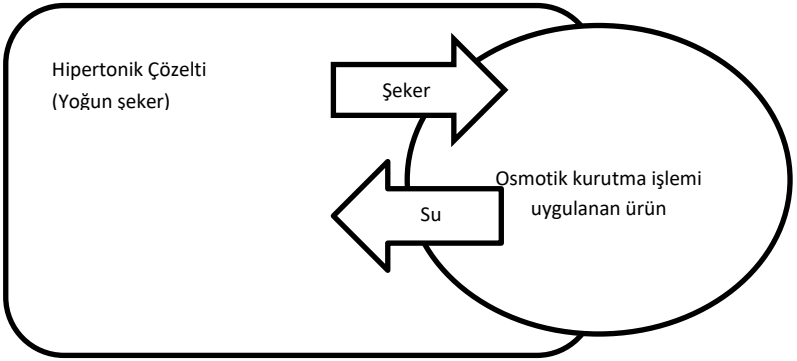
Şekil 2. Dondurarak kurutma (FD), vakumlu mikrodalga ile kurutma (VMD) ve konvektif kurutma (CD) ile dehidrate edilmiş havuç küplerinin büzülmesi (Figiel & Michalska, 2017).

7. Ozmotik Kurutma

Meyve ve sebze gibi gıdaların hipertonik bir çözelti içinde bekletilmesiyle su oranının düşürülmesi uygulamasına "ozmotik kurutma" denir. Bu yöntemde suyun uzaklaştırılması olayında buharlaştırma değil ozmos olayı rol oynamaktadır (Chandra & Kumari, 2015).

Ozmotik kurutma amacıyla kullanılan çözeltinin ozmotik basıncı kurutulacak materyalin ozmotik basıncından daha yüksek olmalıdır. Ancak bu koşulda gıdadan çözeltiye su geçişi gerçekleşebilir. Ozmotik kurutma amacıyla kullanılacak ozmotik çözelti (hipertonik çözelti) kurutulacak materyalin duyusal niteliklerine uygun olmalıdır. Bu nedenle meyvelerden bu yöntem ile suyun uzaklaştırılmasında çoğunlukla yoğun şeker içeren çözeltiler kullanılmaktadır. Ozmotik kurutma tekniğinde sodyum klorür çözeltisi de kullanılabilmektedir. Ancak bu çözelti duyusal özellikleri nedeniyle meyvelerin kurutulması işlemi için uygun değildir (Bekir Cemeroğlu, 2004; Chandra & Kumari, 2015).

Ozmotik kurutma meyve ve sebzelere uygulanabilecek bir yöntemdir. Bu yöntem ile kurutma işlemi uygulanmış meyve ve sebzelere istenirse farklı kurutma teknolojileri uygulanarak kurutma işlemi devam ettirilebilir (Bekir Cemeroğlu, 2004). Örneğin ozmotik kurutma yöntemi sıcak hava ile kurutma teknolojisi gibi geleneksel kurutma yöntemleri ile kombine şekilde kullanılabilir (Chandra & Kumari, 2015).



Şekil 3. Ozmotik dehidrasyonda kütle transferi (Chandra & Kumari, 2015)**.**

8. Besinleri Kurutma Teknolojisinde Ultrasonun Kullanımı

Besin kurutma teknolojisinde ultrason kullanım fikri 1950'lere dayanır (Muralidhara, Ensminger, & Putnam, 1985; Musielak, Mierzwa, & Kroehnke, 2016). Besinlerin dehidrasyonu için genellikle 20 kHz ve 40 kHz arasında ultrason frekansları kullanılır (Fan et al., 2017). Ultrason dalgaları temelde uygulama alanındaki havanın nemini ve işlem görecek besindeki nemin uzaklaştırılması aşamasında yüksek termal enerjiye duyulan ihtiyacı azaltmaktadır (Riera, García-Pérez, Acosta, Cárcel, & Gallego-Juárez, 2011). Bu etkiyi besin kurutma işleminde "ısıtma etkisi", "titreşim etkisi" ve "sinerjik etki" ile besinlerden nemin uzaklaştırılmasını arttırarak yapmaktadır. Ultrason dalgalarının bir kısmı kurutma işlemine tabi olacak besin tarafından absorbe edilmektedir. Bu absorbe edilen ultrason dalgaları besin üzerinde "ısıtma etkisini" yaratmaktadır. Kurutma alanında ultrason dalgalarının yaratmış olduğu titreşiminde nemin uzaklaştırılmasında avantaj yaratabileceği belirtilmektedir. Bu etkileri ile ultrason uygulamasının besin kurutma teknolojileri ile sinerjik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Baeghbali, Niakousari, & Ngadi, 2019; Kowalski & Mierzwa, 2015).

Besinlerin kurutularak saklanması işleminde ultrason tekniğinin diğer kurutma teknolojileri ile birlikte kullanımının kurutma işlemini hızlandırabileceği belirtilmektedir (Musielak et al., 2016). Örneğin, sıcak hava ile kurutma teknolojisinde ultrason frekanslarının yardımcı olarak kullanılması uygulamada daha düşük sıcaklıkların kullanılmasını sağlayabilir

ve böylece sebze ve meyve gibi ısıya hassas besinlerin daha kaliteli kurutulmasına olanak sağlayabilir (Gallego-Juarez, Rodriguez-Corral, Moraleda, & Yang, 1999). Ancak besin işleme sürecinde ultrason dalgaları ve işlenen besin arasındaki etkileşime dair hala yeterli bilgi söz konusu değildir (Musielak et al., 2016). Bu nedenle birçok işletmede besinlerin işleme sürecinde ultrason dalgaları kullanılmasına rağmen, bu teknik hala deneysel aşamadadır ve kullanımının risklerine dair henüz yeterli veri yoktur (Musielak et al., 2016).

9. Zeolite Kurutma Sistemi

Birçok gıda ürününün ısıya olan hassasiyeti nedeniyle, sıcaklığı artırmak, kurutma işlemi için iyi bir çözüm değildir. Besinin bulunduğu ortamdaki havanın nem içeriğinin değiştirilmesi daha akılcı bir yaklaşım olabilir. Bu amaçla geliştirilen sistem 'zeolite kurutma sistemi' olarak adlandırılmaktadır. Bu kurutma sistemi ile ortamdaki havanın ilk başlangıçtaki nemi %10'a kadar azaltılır (Djaeni, Bartels, Sanders, Straten, & Boxtel, 2007). Ortamdaki havanın azalmış nemi sayesinde kurutulacak besinden daha düşük hava sıcaklıklarında daha fazla su uzaklaştırma işlemi gerçekleştirilebilir(Tutova & Luikov Heat, 1988).

Sonuç

Gıdaların fiziksel ve kimyasal özelliklerinin korunarak kurutulması son derece önemli bir konudur. Besinlerin kurutularak saklanması amaçlı farklı birçok teknoloji kullanılmaktadır. Açık havada-güneşte kurutma, sıcak hava ile kurutma, dondurarak ve püskürterek kurutma, ozmotik kurutma, mikrodalga ve ultrason ile kurutma teknolojileri besinlerin kurutularak saklanması işleminde en sık kullanılanlar arasındadır. Yapılan son çalışmalardan elde edilen veriler ışığında kurutma teknolojilerinin birinin diğerleri üzerinde bazı avantajlara sahip olabileceği ancak kurutma teknolojilerinden herhangi birini kullanmak yerine kombine kurutma teknolojilerinin kullanımının son ürünün fiziksel ve kimyasal yapısının korunmasında daha avantajlı olabileceği düşünülebilir. Var olan birçok besin saklama teknolojisine rağmen besinlerin daha sağlıklı, daha taze, besin öğesi içeriklerinin daha iyi korunduğu ve besinleri daha uzun saklanabilir kılacak yeni besin saklama teknolojilerinin geliştirilmesi amaçlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Adu, B., & Otten, L. (1996). Effect of increasing hygroscopicity on the microwave heating of solid foods. *Journal of Food Engineering, 27*(1), 35-44.
2. Al-Harahsheh, M., Ala'a, H., & Magee, T. (2009). Microwave drying kinetics of tomato pomace: Effect of osmotic dehydration. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 48*(1), 524-531.
3. Alamilla-Beltran, L., Chanona-Perez, J. J., Jimenez-Aparicio, A. R., & Gutierrez-Lopez, G. F. (2005). Description of morphological changes of particles along spray drying. *Journal of Food Engineering, 67*(1-2), 179-184.
4. Baeghbali, V., Niakousari, M., & Ngadi, M. (2019). An Update on Applications of Power Ultrasound in Drying Food: A Review. *Journal of Food Engineering and Technology, 8*(1), 29-38.
5. Cemeroğlu, B. (2004). *Meyve ve sebzelerin işleme teknolojisi*. 3. Baskı. ISBN: 6051331256.
6. Béttega, R., Rosa, J., Corrêa, R., & Freire, J. (2014). Comparison of carrot (Daucus carota) drying in microwave and in vacuum microwave. *Brazilian Journal of Chemical Engineering, 31*(2), 403-412.
7. Chandra, S., & Kumari, D. (2015). Recent development in osmotic dehydration of fruit and vegetables: a review. *Critical reviews in food science and nutrition, 55*(4), 552-561.
8. Chiou, D., & Langrish, T. (2007). Development and characterisation of novel nutraceuticals with spray drying technology. *Journal of Food Engineering, 82*(1), 84-91.
9. Chong, C. H., Figiel, A., Law, C. L., & Wojdyło, A. (2014). Combined drying of apple cubes by using of heat pump, vacuum-microwave, and intermittent techniques. *Food and bioprocess technology, 7*(4), 975-989.
10. Chong, C. H., Law, C. L., Figiel, A., Wojdyło, A., & Oziembłowski, M. (2013). Colour, phenolic content and antioxidant capacity of some fruits dehydrated by a combination of different methods. *Food chemistry, 141*(4), 3889-3896.
11. Chou, S., Chua, K., Mujumdar, A., Hawlader, M. N. A., & Ho, J. (2000). On the intermittent drying of an agricultural product. *Food and Bioproducts Processing, 78*(4), 193-203.
12. Chua, K., Mujumdar, A., Chou, S., Hawlader, M., & Ho, J. (2000). Convective drying of banana, guava and potato pieces: effect of cyclical variations of air temperature on drying kinetics and color change. *Drying Technology, 18*(4-5), 907-936.
13. Costa, S. S., Machado, B. A. S., Martin, A. R., Bagnara, F., Ragadalli, S. A., & Alves, A. R. C. (2015). Drying by spray drying in the food industry: Micro-encapsulation, process parameters and main carriers used. *African Journal of Food Science, 9*(9), 462-470.
14. Çelen, S. (2019). Effect of Microwave Drying on the Drying Characteristics, Color, Microstructure, and Thermal Properties of Trabzon Persimmon. *Foods, 8*(2), 84.
15. De la Fuente-Blanco, S., De Sarabia, E. R.-F., Acosta-Aparicio, V., Blanco-Blanco, A., & Gallego-Juárez, J. (2006). Food drying process by power ultrasound. *Ultrasonics, 44*, e523-e527.
16. Desai, K. G. H., & Jin Park, H. (2005). Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying Technology, 23*(7), 1361-1394.
17. Desobry, S. A., Netto, F. M., & Labuza, T. P. (1997). Comparison of spray-drying, drum-drying and freeze-drying for β-carotene encapsulation and preservation. *Journal of Food Science, 62*(6), 1158-1162.

18. Djaeni, M., Bartels, P., Sanders, J., Straten, G. v., & Boxtel, A. v. (2007). Process integration for food drying with air dehumidified by zeolites. *Drying Technology, 25*(1), 225-239.
19. Dong, W., Cheng, K., Hu, R., Chu, Z., Zhao, J., & Long, Y. (2018). Effect of microwave vacuum drying on the drying characteristics, color, microstructure, and antioxidant activity of green coffee beans. *Molecules, 23*(5), 1146.
20. Donsi, G., Ferrari, G., & Matteo, D. (2001). Utilization of combined processes in freeze-drying of shrimps. *Food and Bioproducts Processing, 79*(3), 152-159.
21. Drouzas, A., Tsami, E., & Saravacos, G. (1999). Microwave/vacuum drying of model fruit gels. *Journal of Food Engineering, 39*(2), 117-122.
22. Drusch, S., & Berg, S. (2008). Extractable oil in microcapsules prepared by spray-drying: Localisation, determination and impact on oxidative stability. *Food chemistry, 109*(1), 17-24.
23. Fan, K., Zhang, M., & Mujumdar, A. S. (2017). Application of airborne ultrasound in the convective drying of fruits and vegetables: A review. *Ultrason Sonochem, 39*, 47-57. doi:10.1016/j.ultsonch.2017.04.001
24. Figiel, A., & Michalska, A. (2017). Overall quality of fruits and vegetables products affected by the drying processes with the assistance of vacuum-microwaves. *International Journal of Molecular Sciences, 18*(1), 71.
25. Gallego-Juarez, J. A., Rodriguez-Corral, G., Moraleda, J. C. G., & Yang, T. S. (1999). A new high-intensity ultrasonic technology for food dehydration. *Drying Technology, 17*(3), 597-608. doi:Doi 10.1080/07373939908917555
26. Goula, A. M., & Adamopoulos, K. G. (2005). Spray drying of tomato pulp in dehumidified air: I. The effect on product recovery. *Journal of Food Engineering, 66*(1), 25-34.
27. Hammami, C., & René, F. (1997). Determination of freeze-drying process variables for strawberries. *Journal of Food Engineering, 32*(2), 133-154.
28. Heinzelmann, K., Franke, K., Jensen, B., & Haahr, A. M. (2000). Protection of fish oil from oxidation by microencapsulation using freeze-drying techniques. *European Journal of Lipid Science and Technology, 102*(2), 114-121.
29. Huang, L.-l., Zhang, M., Yan, W.-q., Mujumdar, A. S., & Sun, D.-f. (2009). Effect of coating on post-drying of freeze-dried strawberry pieces. *Journal of Food Engineering, 92*(1), 107-111.
30. Huang, S., Vignolles, M.-L., Chen, X. D., Le Loir, Y., Jan, G., Schuck, P., & Jeantet, R. (2017). Spray drying of probiotics and other food-grade bacteria: A review. *Trends in Food Science & Technology, 63*, 1-17.
31. Jayaraman, K., & Das Gupta, D. (1992). Dehydration of fruits and vegetables-recent developments in principles and techniques. *Drying Technology, 10*(1), 1-50.
32. Joardder, M. U., Karim, A., & Kumar, C. (2013). Effect of temperature distribution on predicting quality of microwave dehydrated food. *Journal of mechanical engineering and sciences, 5*(December), 562-568.
33. Joardder, M. U., Kumar, C., & Karim, M. (2017). Food structure: Its formation and relationships with other properties. *Critical reviews in food science and nutrition, 57*(6), 1190-1205.
34. Karaaslan, S., & Tunçer, İ. K. (2009). Kırmızıbiberin Fan Destekli Mikrodalga ile Kurutulmasında Kuruma Karakteristiklerinin Đncelenmesi ve Uygun Kuruma Modelinin Belirlenmesi. *KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi, 12*(2), 9-16.
35. Khraisheh, M., Cooper, T., & Magee, T. (1997). Microwave and air drying I. Fundamental considerations and assumptions for the simplified thermal calculations of volumetric power absorption. *Journal of Food Engineering, 33*(1-2), 207-219.

36. Koç, M., Sakin, M., & Kaymak-Ertekin, F. (2010). Mikroenkapsülasyon ve Gıda Teknolojisinde Kullanımı. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences, 16*(1).
37. Kowalski, S., & Mierzwa, D. (2015). US-assisted convective drying of biological materials. *Drying Technology, 33*(13), 1601-1613.
38. Krishnaiah, D., Nithyanandam, R., & Sarbatly, R. (2014). A critical review on the spray drying of fruit extract: Effect of additives on physicochemical properties. *Critical reviews in food science and nutrition, 54*(4), 449-473.
39. Krokida, M. K., Karathanos, V., Maroulis, Z., & Marinos-Kouris, D. (2003). Drying kinetics of some vegetables. *Journal of Food Engineering, 59*(4), 391-403.
40. Kudra, T. (2004). Energy aspects in drying. *Drying Technology, 22*(5), 917-932.
41. Lin, T. M., Durance, T. D., & Scaman, C. H. (1998). Characterization of vacuum microwave, air and freeze dried carrot slices. *Food Research International, 31*(2), 111-117.
42. Marfil, P., Santos, E., & Telis, V. (2008). Ascorbic acid degradation kinetics in tomatoes at different drying conditions. *LWT-Food Science and Technology, 41*(9), 1642-1647.
43. Maskan, M. (2000). Microwave/air and microwave finish drying of banana. *Journal of Food Engineering, 44*(2), 71-78.
44. Melgar-Almanza, A., Horacio Guzmán-Maldonado, S., Nunez-Colin, C., Herrera-Hernández, M. G., & Medina-Ramos, G. (2015). Effect of drying on antioxidant capacity, physicochemical and functional characteristics of Mexican serviceberry fruit. *Journal of Berry Research, 5*(2), 97-105.
45. Moreira, G. E. G., Costa, M. G. M., de Souza, A. C. R., de Brito, E. S., de Medeiros, M. d. F. D., & de Azeredo, H. M. (2009). Physical properties of spray dried acerola pomace extract as affected by temperature and drying aids. *LWT-Food Science and Technology, 42*(2), 641-645.
46. Mousa, N., & Farid, M. (2002). Microwave vacuum drying of banana slices. *Drying Technology, 20*(10), 2055-2066.
47. Mujumdar, A. S., & Menon, A. S. (1995). Drying of solids: principles, classification, and selection of dryers. *Handbook of industrial drying, 1*, 1-39.
48. Muralidhara, H. S., Ensminger, D., & Putnam, A. (1985). Acoustic Dewatering and Drying (Low and High-Frequency) - State-of-the-Art Review. *Drying Technology, 3*(4), 529-566. doi:Doi 10.1080/07373938508916296
49. Musielak, G., Mierzwa, D., & Kroehnke, J. (2016). Food drying enhancement by ultrasound - A review. *Trends in Food Science & Technology, 56*, 126-141. doi:10.1016/j.tifs.2016.08.003
50. Nail, S. L., Jiang, S., Chongprasert, S., & Knopp, S. A. (2002). Fundamentals of freeze-drying *Development and manufacture of protein pharmaceuticals* (pp. 281-360): Springer.
51. Pei, F., Shi, Y., Mariga, A. M., Yang, W.-j., Tang, X.-z., Zhao, L.-y., . . . Hu, Q.-h. (2014). Comparison of freeze-drying and freeze-drying combined with microwave vacuum drying methods on drying kinetics and rehydration characteristics of button mushroom (Agaricus bisporus) slices. *Food and bioprocess technology, 7*(6), 1629-1639.
52. Pham, N. D., Martens, W., Karim, M., & Joardder, M. (2018). Nutritional quality of heat-sensitive food materials in intermittent microwave convective drying. *Food & Nutrition Research, 62*.
53. Rahath Kubra, I., Kumar, D., & Jagan Mohan Rao, L. (2016). Emerging Trends in Microwave Processing of Spices and Herbs. *Crit Rev Food Sci Nutr, 56*(13), 2160-2173. doi:10.1080/10408398.2013.818933

54. Rahman, M., Joardder, M. U., Khan, M., Pham, N. D., & Karim, M. (2018). Multi-scale model of food drying: Current status and challenges. *Critical reviews in food science and nutrition, 58*(5), 858-876.
55. Ratti, C. (2001). Hot air and freeze-drying of high-value foods: a review. *Journal of Food Engineering, 49*(4), 311-319.
56. Ratti, C., & Mujumdar, A. S. (2006). Infrared drying *Handbook of industrial drying* (pp. 448-463): CRC Press.
57. Riera, E., García-Pérez, J. V., Acosta, V., Cárcel, J., & Gallego-Juárez, J. A. (2011). A computational study of ultrasound-assisted drying of food materials. *Innovative Food Processing Technologies: Advances in Multiphysics Simulation*, 265-301.
58. Soysal, Y., Ayhan, Z., Eştürk, O., & Arıkan, M. (2009). Intermittent microwave–convective drying of red pepper: Drying kinetics, physical (colour and texture) and sensory quality. *Biosystems engineering, 103*(4), 455-463.
59. Szulmayer, W. (1971). From sun-drying to solar dehydration. I. Methods and equipment. *Food Technol Australia*.
60. Tang, X. C., & Pikal, M. J. (2004). Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice. *Pharmaceutical research, 21*(2), 191-200.
61. Toğrul, İ. T., & Pehlivan, D. (2004). Modelling of thin layer drying kinetics of some fruits under open-air sun drying process. *Journal of Food Engineering, 65*(3), 413-425.
62. Turchiuli, C., Fuchs, M., Bohin, M., Cuvelier, M.-E., Ordonnaud, C., Peyrat-Maillard, M., & Dumoulin, E. (2005). Oil encapsulation by spray drying and fluidised bed agglomeration. *Innovative Food Science & Emerging Technologies, 6*(1), 29-35.
63. Tutova, E., & Luikov Heat, A. (1988). Fundamentals of contact-sorption dehydration of labile materials. *Drying Technology, 6*(1), 1-20.
64. Wojdyło, A., Figiel, A., & Oszmiański, J. (2009). Effect of drying methods with the application of vacuum microwaves on the bioactive compounds, color, and antioxidant activity of strawberry fruits. *Journal of agricultural and food chemistry, 57*(4), 1337-1343.
65. Yan, W. Q., Zhang, M., Huang, L. L., Tang, J., Mujumdar, A. S., & Sun, J. C. (2010). Studies on different combined microwave drying of carrot pieces. *International journal of food science & technology, 45*(10), 2141-2148.
66. Zhao, Y., Jiang, Y., Zheng, B., Zhuang, W., Zheng, Y., & Tian, Y. (2017). Influence of microwave vacuum drying on glass transition temperature, gelatinization temperature, physical and chemical qualities of lotus seeds. *Food chemistry, 228*, 167-176.

YENİ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ GLİAL TÜMÖR SINIFLANDIRILMASININ KLİNİK SONUÇLARIMIZLA DEĞERLENDİRİLMESİ VE GLİAL TÜMÖRLERİN İMMÜNOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN MR BULGULARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI [1]

Burak GEZER [2]

[1] Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından17102005 proje numarası ile desteklenmiştir.

[2] Dr., Bitlis- Tatvan Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Bilimdalı BİTLİS/TÜRKİYE.

GİRİŞ

Glioblastomlar (GBM'ler), de novo ortaya çıkan esas olarak "primer GBM'ler" (%95) ve klinik olarak ayırt edilebilen grade II veya III astrositomlardan ilerlemiş olan "sekonder GBM'ler" de dahil olmak üzere grade IV tümörlerdir. Histopatolojik kriterlere dayanarak, daha önce düşük gradeli bir gliom teşhisi konan bir tümör olarak tanımlanan sekonder glioblastomu, primer glioblastomdan ayırmak imkansızdır. Başlıca bulgular, sekonder glioblastomlarda (>% 70) ve nadiren primer glioblastomlarda (<%5) izositratdehidrogenaz genleri, IDH1 ve IDH2'de ("IDH mutasyonu" her iki mutasyona atıfta bulunmaktadır) sıklıkla aktive edici mutasyonları içerir. Özellikle, DSÖ grade II ya da III gliomların iki alt tipi, genellikle IDH mutasyonlarını taşır. IDH mutasyonları olan gliomlar klinik ve genetik olarak IDH geni olmayan (wild tip) gliomlardan farklıdır. (1) 2016'da, DSÖ glioma sınıflandırma şeması gliomlarda ortak moleküler değişikliği yansıtacak şekilde yeniden yapılandırılmıştır. (2, 3, 4, 5).

Kontrast maddeli konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (cMRI), serebral tümörlerin karakterizasyonu için kurulmuş ve yararlı bir araç olmasına rağmen, gliomların gradelendirilmesine duyarlılığı %55-83 arasında değişmektedir. MR spektroskopi kolin içeren bileşikler (Cho), kreatin ve kreatin fosfat (Cr), N-asetilaspartat (NAA) ve patolojik laktat seviyeleri gibi çeşitli metabolitlerin in vivo olarak ölçülmesine izin veren noninvaziv bir yöntemdir.Artan Cho ve azalmış NAA düzeyleri beyin tümörlerinde ortak bulgulardır ve çeşitli laktat ve lipid düzeyleri tespit edilebilir.(6) Bu sebeple noninvaziv bir yöntemle tümör grade hakkında bilgi verebilir. Perfüzyon ağırlıklı görüntülemeden (PWI türetilen ortak bir biyolojik belirteç rölatif serebral kan hacmi (rCBV) ölçümleri, yüksek gradeli tümörlerde, düşük gradeli tümörlere göre daha yüksektir ve glioma vaskülaritesi ile koreledir. (7, 8) Difüzyon ağırlıklı görüntülemeden (DWI) elde edilen yaygın bir ölçüm, belirgin difüzyon katsayısıdır (ADC). ADC, su moleküllerinin dokudaki difüzyonunun büyüklüğüne ilişkin bir tahmindir ve gliomlardaki ADC ve tümör hücreselliği arasında güçlü bir negatif korelasyon vardır (9, 10). Tümör grade arttıkça tümör vaskülaritesi, sellüleritesi ve Cho/NAA oranları artmaktadır.

J. A. Carrillo ve ark. (11**)**, görüntüleme özelliklerinin % 97.5 doğrulukla IDH1 mutasyonunu tahmin etmek için kullanılabileceğini önermiştir. Bu çalışmada tüm IDH1 mutant tümörleri kontrast tutmadığı ve çoğu IDH1 tümörü frontal lobu kapsadığı belirtiliyor. Artan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri vasküler geçirgenlik ve dolayısıyla kontrast artışı ile ilişkili olduğundan, IDH1 mutantlarında genişleyen inkübansız tümör bölgelerinin varlığı, bu moleküler genotipin düşük vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeylerine sahip olduğuna işaret eder. Düşük VEGF , vaskülaritenin düşük olacağı sebebi ile IDH mutand tümörlerde IDH wild tip tümörlere oranla PWI rCBV değerini düşürür. Ayrıca vaskülaritenin düşük olması sonucu DWI ile ölçebileceğimiz selülaritenin ve MRS ile ölçebileceğimiz Cho/NAA değerlerinin IDH wild tip olanlarda yüksek olması beklenir. IDH ile aMRI arasında nasıl bir ilişkinin olabileceğinin birkaç

çalışmada ortaya konmaya çalışılmıştır. Ancak elde yeterli bilgi yoktur. Bizim çalışmamız bu ilişkiyi araştırmak üzere yapılmıştır.

Bu çalışmanın amacı glial tümörlerin DSÖ 2016 glial tümör sınıflamasına göre immünogenetik özellikleri araştırmak ve bu sonuçların preop aMRI bulguları karşılaştırarak glial tümörlerde doğru tanı ve tedavi stratejisi geliştirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma 17.01.2017 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup kurulun konu ile ilgili 2017/01 sayılı kararı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda onaylanmıştır.

Bu çalışmaya 01.01.2010 - 01.04.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroşirurji bölümüne başvuran, preop dönemde MRI çekimleri yapılan, opere edilen, patolojisi grade II, grade III, grade IV glial tümör olarak gelen ve Karnowsky performans skalası 70 üzerinde olan, toplam 114 hasta (64 erkek, 50 bayan) alınmıştır. 50 hastaya tümor protokolü olarak preop dönemde MR spektroskopi, MR perfüzyon, MR diffüzyon çekilmiş, sonuçları hastane bilgi sisteminden elde olunmuştur. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve patolojik tanıları ve dereceleri hastanemizin bilgi sisteminden elde edilmiştir. Tüm hastaların patolojik tanısı Selçuk Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı'nda alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara SÜTF Hastanesi Radyoloji bölümü MR ünitesinde SİEMENS-AERA 1,5 T MR görüntüleme cihazı ile MRS incelemeleri yapılmıştır.MRS incelemede önceden MR bilgisayar ünitesi tarafından otomatik olarak hesaplanan ve PDFolarak kaydedilen Cho/NAA ve Cho/Cre değerleri kaydedilmiştir.

Perfüzyon MR görüntüleme, perfüzyon haritalarında lezyonun solid kesimine, perfüzyonun en yüksek olduğu bölgeye ve diğer serebral hemisferde bu bölgenin simetriğindeki beyaz cevhere ROI (Region of interest), bazal ganglionlar lokalizasyonundaki lezyonlar için karşı serebral hemisferdeki bazal ganglionlara yerleştirilerek CBV ölçümleri yapıldı. Relatif serebral kan hacim oranı (rCBV) lezyondan alınan en yüksek ROI'nin karşı hemisferdeki normal beyaz cevherden alınan ROI'ye bölünmesi ile elde edildi.

Diffüzyon MR görüntülemede ADC harita görünümüne dayanarak tümörün solid koomponentine; içerisine kistik alan ve damar girmeyecek şekilde; Roi alanları yerleştirildi. Alınan ADC katsayı değerleri, Siemens Syngo E11 de değerlendirilerek $x10^{-3}x10^{-3}$ mm^2/sn olarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan her olguda tümörü en iyi temsil eden preparatların blokları belirlenerek Leica RM2255 model mikrotom cihazı ile 4 mikron kalınlığında kesildi. Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 60 derecede 60 dakika etüvde deparafinize edildikten sonra yarı otomatik Ventana Benmark XT immünohistokimya boyama cihazında Ki-67, IDH1

immünohistokimyasal olarak boyandı. Boyama prosedürü ve antikor özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskobunda 2 patolog (PK, TG) tarafından değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (MIB-1) ekspresyonu 1000 hücrede kuvvetli nükleer pozitif hücreler sayılarak yüzde olarak hesaplandı.

IDH1 antikoru ile yapılan immünhistokimyasal boyamada daha önce pozitif ve negatif olduğu bilinen 2 olgu, pozitif ve negatif kontrol grubu olarak kullanıldı. Her iki mutasyonda preparatlarda tümör alanları işaretlenerek değerlendirildi.

İstatistiksel incelemeler

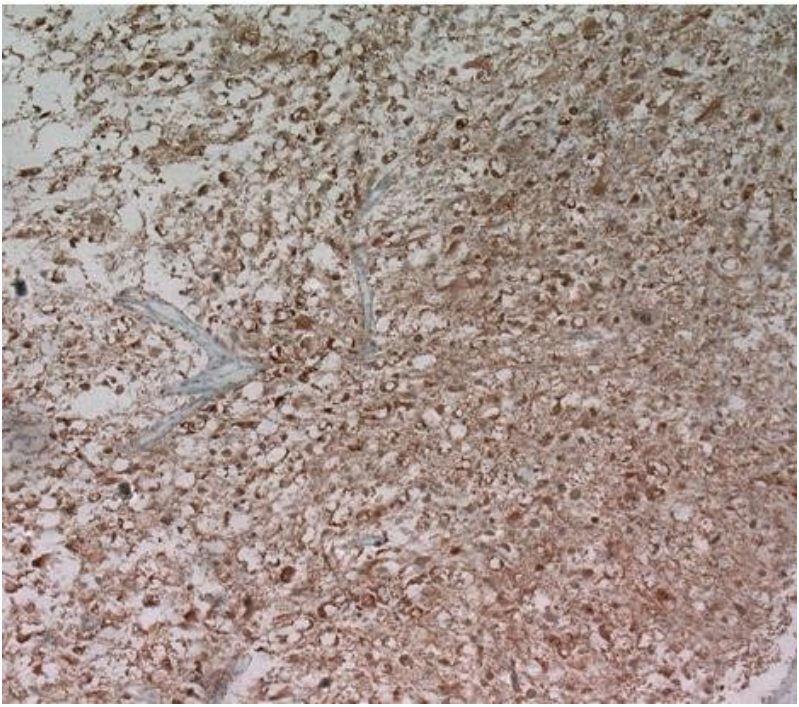
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical PackageforSocialSciences) for Windows 18,0 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Chi-squretesti kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için normal dağılan gruplar için Student-t testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması için, One-Way ANOVA testiyle birlikte TUKEY ve Tamhane's T2 testi yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede spearman korelasyon analizi kullanıldı. Survival analizlerde Kaplan- Meier testi Log Rank (Mantel Cox) analiziyapıldı. Cut off değerleri belirlemede Roc curve analizi yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 64 tanesi erkek (%56,1), 50 tanesi kadındı (%43,9). Hastaların yaş ortalaması 51,3±16,9 (17- 84) idi. Hastaların 54 tanesi (%47,4) takip sırasında öldü, 60 tanesi ise (%52,6) araştırma sonuçlandığında halen yaşamaktaydı. 37 hastanın patolojisi astrositom (32,5), 14 tanesi oligodendrogliom (%12,2) ve 63 hastanın patolojisi glioblastom idi (%55,2). Hastalardan 25'i grade II (%21,9), 26'sı grade III (%22,8), 63'ü ise grade IV (%55,3) idi. Tüm hastalara IDH1 boyaması yapılmış olup 47 tanesi IDH mutant (%41,2) ve 67 tanesi IDH wild tip (%58,8) olarak tespit edildi.

IDH mutand ile wild tip arasında sağ kalım süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardı.($p<0,05$) IDH mutand toplam 47 hasta olup 17'si takip sırasında öldü, 30'u yaşıyordu. IDH mutand olanlar ortalama 41,18±3,51 ay sağ kalım süresi mevcuttu. IDH wild tip ise toplam 67 hasta olup 37 tanesi takipleri sırasında öldü, 30'u yaşıyordu. IDH wild tip olanlar ortalama 25,22±2,84 ay sağ kalım süresi mevcuttu.($p<0,05$)

IDH mutand ve wild tip tümörlerin bulundukları loblar açısından karşılaştırıldığında IDH mutand tümörler çoğunlukla frontal lobda yerleşirken (%54,3); IDH wild tip tümörler ise çoğunlukla pariyetal ve temporal lobda (%69,8) yerleştiği görüldü.



Şekil 1: Grade II IDH mutand tümör görünümü (x100)

Tablo 1: Grade II, III, IV tümörlerin yaş, aMRI bulguları ve Kİ-67 proliferasyon değeri ile karşılaştırılması

		N	ortalama	Std. sapma	Minimum	Maximum	P (ANOVA)	P (Post Hoc Testleri)		
[b]PWI (rCBV)	Grade II	11	1,40	0,41	1,10	2,50	**<0,001**	Grade III	Grade II	0,24
	Grade III	7	2,03	0,54	1,30	3,00			GradeIV	**0,01**
	GradeIV	32	3,08	0,91	1,80	6,00		GradeIV	Grade II	**<0,001**
	Toplam	50	2,57	1,05	1,10	6,00			Grade III	**0,01**
[b] Cho/Cre	Grade II	11	3,02	1,31	2,00	6,00	0,268	Grade II	Grade III	0,98
	Grade III	7	3,17	1,48	1,50	5,20			GradeIV	0,31
	GradeIV	32	3,88	1,78	1,50	9,00		Grade III	Grade II	0,98
	Toplam	50	3,59	1,67	1,50	9,00			GradeIV	0,57
[b] Cho/NAA	Grade II	11	5,37	4,20	2,40	14,00	0,055	GradeIV	Grade II	0,14
	Grade III	7	4,89	3,71	2,10	12,00			Grade III	0,14
	GradeIV	32	8,02	3,83	1,90	18,00		Grade II	Grade III	0,96
	Toplam	50	7,00	4,06	1,90	18,00			GradeIV	0,14
[b] DWI ADC ($*10^{-3}$x10^{-3} mm^2/sn)	Grade II	11	107,36	44,52	56,00	177,00	**<0,001**	Grade III	Grade II	**<0,001**
	Grade III	7	193,43	23,56	159,00	228,00			GradeIV	1,00
	GradeIV	32	191,81	55,49	122,00	350,00		GradeIV	Grade II	**<0,001**
	Toplam	50	173,46	60,65	56,00	350,00			Grade III	1,00
[a]Ki67	Grade II	25	2,64	1,34	1,00	5,00	**<0,001**	Grade II	Grade III	**<0,001**
	Grade III	26	15,96	13,62	0,00	60,00			GradeIV	**<0,001**
	GradeIV	63	29,33	16,94	2,00	70,00		Grade III	Grade II	**<0,001**
	Toplam	114	20,43	17,82	0,00	70,00			GradeIV	**<0,001**

[a]=Tamhane Test, [b]=Tukey Test

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında PWI rCBV ve DWI ADC katsayısı değerleri açısından anlamlı fark mevcuttu.(p<0,001) Grade IV tümörleri için PWI rCBV oranı cut off (sınır) değeri 2,05 idi.(sensitive %90 spesifite %78) Grade II, III ve IV tümör grupları arasında Cho/NAA açısından anlamlı fark saptanmadı ancak tümör grade'i arttıkça Cho/NAA oranı artmakta idi (p= 0,055).

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında Cho/Cr oranı arasında fark yoktu.(p>0,05)

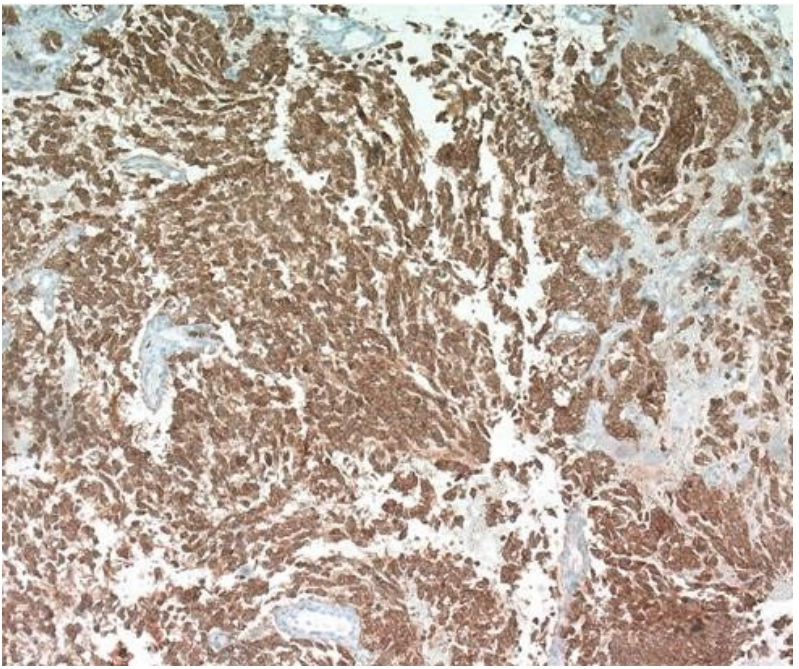
Grade II, III ve IV tümör grupları arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından fark mevcuttu. (p<0,001). Ayrıca grade IV için Ki-67 cut off değeri %11 idi. (%90 sensitivite, %73 spesifite)

Tablo 2: IDH mutand ve wild tip açısından aMRI bulguları ve Ki-67 nin karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	Min-max	t	p
PWI rCBV)	Mutand	22	1,92	0,75	1,10-3,50	-4,51	**<0,001**
	Wild tip	28	3,07	0,99	1,60-6,00		
Cho/Cr	Mutand	22	3,24	1,19	1,50-6,00	-1,32	0,19
	Wild tip	28	3,86	1,94	1,50-9,00		
Cho/ NAA	Mutand	22	6,33	4,27	2,20-17,00	-1,04	0,30
	Wild tip	28	7,53	3,88	1,90-18,00		
DWI ADC ($x10^{-3}x10^{-3}$ mm^2/sn)	Mutand	22	159,05	71,12	56,0-326,0	-1,51	0,14
	Wild tip	28	184,79	49,39	122,0-350,0		
Ki67	Mutand	47	10,36	10,81	0,00-42,00	-5,72	**<0,001**
	Wild tip	67	27,49	18,43	1,00-70,00		

IDH mutant ve wild tip arasında PWI rCBV değeri ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). IDH mutant olanlarda PWI rCBV değeri ortalama 1,92±0,75 iken, IDH wild tip olanlarda rCBV değeri 3,07±0,99 idi. Bu çalışmamızda IDH mutand-wild tip ayrımında PWI rCBV değeri cut off değeri 2,15 idi. (sensitive %85 sipesifite %64) IDH mutant olanlarda Ki-67 ortalama 10,36±10,81 iken IDH wild tip olanlarda ortalama 27,49±18,43 idi. Bu çalışmamızda IDH mutand-wild tip ayrımında Ki-67 proliferasyon cut off değeri %11 idi. (sensitive %82 sipesifite %66)

IDH mutant ve wild tip arasında Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı açısından fark yoktu.(p>0,05)



Şekil 2: Grade III IDH pozitif mikroskopik görünüm (x100)

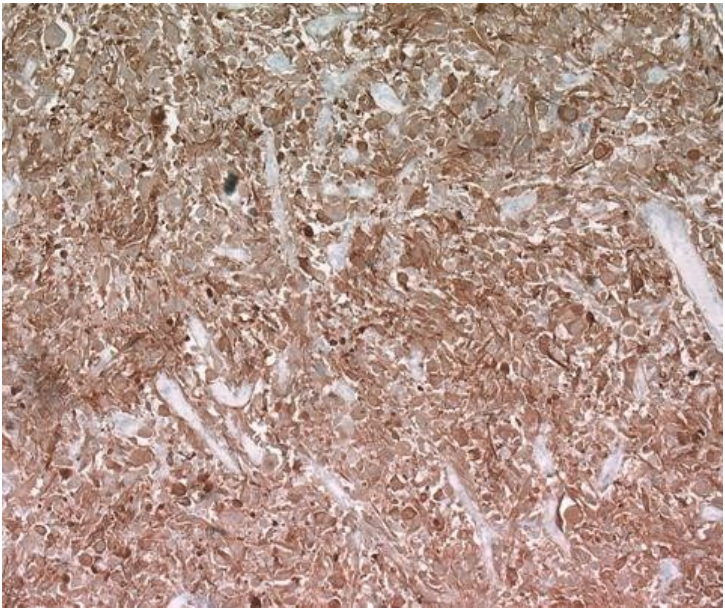
Tablo 3: LGG ile HGG'lerin aMRI bulguları açısından karşılaştırılması

		N	ortalama	Std. sapma	t	p
PWI (rCBV)	LGG	11	1,40	0,41	-5,088	**<0,001**
	HGG	39	2,89	0,94		
Cho/Cr	LGG	11	3,02	1,31	-1,292	0,20
	HGG	39	3,75	1,73		
Cho/ NAA	LGG	11	5,37	4,20	-1,525	0,13
	HGG	39	7,46	3,95		
DWI ADC(x10-3x10-3 2 mm /sn)	LGG	11	107,36	44,52	-4,993	**<0,001**
	HGG	39	192,10	50,99		

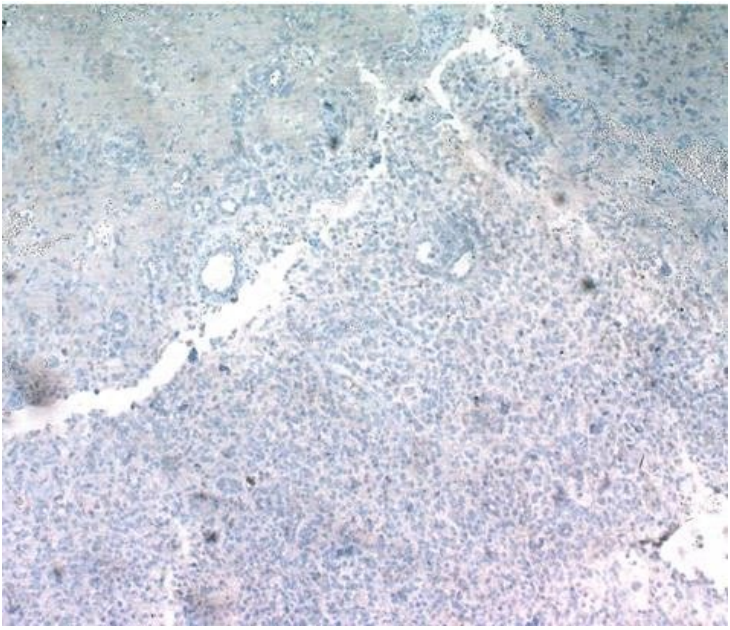
LGG (düşük grade gliom) ile HGG (yüksek grade gliom) arasında PWI rCBV değeri LGG için ortalama 1,40±0,41 iken HGG için ise 2,89±0,94 idi. LGG ile HGG ayrımı açısından PWI rCBV değeri istatiksel olarak anlamlı idi.($p<0,001$) LGG ile HGG arasında DWI ADC kaysayısı LGG için ortalama 107,36±44,52 iken HGG için ise ortalama 192,10±50,99 idi. LGG ile HGG ayrımı açısından DWI ADC katsayısı istatiksel olarak anlamlı idi. ($p<0,001$) LGG ile HGG arasında Cho/Cr ve Cho/NAA oranları açısından anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

Tablo 5: Ki-67 ile sağ kalım süresi tablo ve grafisi (Şekil 1)

	Toplam	Öldü	Censored						p
			Yaşayan	Yaşayan oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
ki67 <11	43	8	35	81,4%	49,783	3,177	43,555	56,011	**<0,001**
ki67 11-25	29	15	14	48,3%	27,809	3,288	21,364	34,254	
ki67 >25	42	31	11	26,2%	15,695	1,525	12,707	18,683	
Genel	114	54	60	52,6%	33,061	2,430	28,298	37,825	



Şekil 3: Grade IV IDH mutand mikroskoik görünüm (x100)



Şekil 4: Grade IV IDH wild tip mikroskopik görünüm (x100)

Ki-67 proliferasyon değeri ile sağ kalım süresi karşılaştırıldığında Ki-67 <11 olan vakaların sağ kalım süresi ortalama 49,7±3,11 ay iken; 11-25 aralığında olanların sağ kalım süresi 27,8±3,28 ay; >25 olanlar ise 15,69±1,52 aydı. Bu sonuç istatiksel olarak anlamlı idi.($p<0,001$)

5. TARTIŞMA

Glial tümörlerin gradelendirilmesinde konvansiyonel MR'ın doğruluk oranları %55-85 arasındadır (12, 13). Gradeleme için heterojenite, kontrast tutulumu, nekroz, çevresel ödem, ve kistik içerik gibi parametreler kullanılır, ancak yeni çalışmalarda tümör grade'in her zaman bu parametrelere bağlı olmadığı gösterilmiştir (14). Tümör grade'i her zaman uniform değildir, heterojen yapıdaki tümörlerde daha düşük gradeli alanlar bulunabilir (15, 16, 17). Bu sebeple yapılan biyopsilerde tümörler gerçekte olduğundan düşük grade tanısı alabilir, ancak görüntüleme yöntemleri tüm lezyonu değerlendirir. Ayrıca lezyonun konumu nedeniyle cerrahi ya da biyopsinin riskli olduğu hastalarda radyolojik görüntüleme gradeleme için tek seçenek olabilir (18). Bu yüzden konvansiyonel MR'ın gradelemedeki kısıtlılığı önemli bir problemdir (8). Lezyonun biyokimyası ve metabolizmasını değerlendirmeyi mümkün kılan MR spektroskopi ve mikrodolaşım hakkında bilgi veren MR perfüzyon ve hücresellite hakkında bilgi veren MR diffüzyon tümör gradelendirmesi hakkında önemli rol oynar.

MRS'nin tümör gradelemesindeki rolü çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Segebarth ve arkadaşları Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarının gliom gradelemesinde güvenilir olduğunu bildirmiştir (19). Tümör dokusunda normal nöronların kaybına bağlı olarak NAA pikinde kayıp izlenir. Ayrıca beyin tümörlerinde NAA pik kaybına ek olarak kolin miktarlarında da sıklıkla artış izlendiğinden Cho/NAA oranında artış beklenir (20). Yang ve arkadaşları 17 gliom içeren çalışmalarında düşük-yüksek grade ayrımında Cho/Cr oranı açısından anlamlı farklılık bulmuştur (22). Cho değerleri tümör selülaritesi ile korelasyon gösterir (22, 2, 24). Ancak, selülarite grade'i her zaman doğru bir şekilde yansıtmayabilir, gradelemede daha önemli olan parametreler mitotik aktivite, nekroz ve vasküler proliferasyondur (24). Bu nedenle Cho/Cr oranı grade ile her zaman uyumlu olmayabilir.

Bizim çalışmamızda Cho/NAA oranının ortalaması LGG'de 5,37±4,2, HGG'de ise 4,46±3,95; Cho/Cr oranının ortalaması ise LGG 'de 3,02±1,31, HGG'de ise 3,75±1,73 bulunmuş olup Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında düşük-yüksek grade ayrımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Glial tümörleri gradelendirmesinde de Cho/Cr oranı, Cho/NAA oranları açısından anlamlı farklılık yoktu.

MR perfüzyon görüntüleme ise serebral mikrodolaşımı göstererek tümöral anjiogenez hakkında dolaylı bilgi verir (26, 27, 28). Bu bilgiyi CE MR'de kontrast enhansmanı için gerekli olan kan-beyin bariyeri hasarından bağımsız olarak verebilmesi bu tekniğin avantajıdır. Ayrıca rCBV değeri beyin tümörlerinin artan vaskülaritesini somut olarak ölçme imkanı sağlar. Tümör vaskülaritesi histolojik gradelemenin önemli bir parçası olduğundan bu veri radyolojik gradeleme için değerlidir (29, 30). Çalışmalar rCBV değerlerinin gliom gradelendirmesinde faydalı olabileceğini ortaya koymuştur. Law ve arkadaşlarının çalışmasında rCBV değeri LGG'de 2,14 iken HGG'de 5,18 bulunmuştur (31). Bir başka çalışmada ise bu oran düşük grade astrositik gliomlarda 1,44, yüksek gradelerde ise 5,07 bulunmuştur (27). 30 olguluk bir seride maksimum rCBV değeri glioblastoma için 7,32, anaplastik astrositomlarda 5,84, düşük dereceli gliomlarda ise 1,26 olarak bildirilmiştir (32). Shin ve arkadaşları ise düşük ve yüksek grade gliomlarda rCBV değerlerini sırasıyla 2,00 ve 4,91 olarak bulmuştur. Aronen ve arkadasları HGG'lerde sıklıkla kan hacminin arttığı ve azaldığı alanların izlendiğini ancak LGG'lerin bu açıdan daha homojen olduğunu ortaya koymuştur (28). Yang ve arkadaşları yüksek selülaritenin vaskülariteyi sınırlayabileceğini ve rCBV değerlerinin tümör sınırında daha yüksek olabileceğini bildirmiştir (30). Literatürde üzerinde konsensus sağlanmış bir eşik değer olmamakla birlikte bildirilen değerler genellikle 1,75-2 aralığındadır (33, 34). Shin ve arkadaşları ise eşik değer olarak 2,9 kullanarak %91 duyarlılık ve %83 özgüllük bildirmiştir

Bizim çalışmamızda rCBV değeri ortalamaları gradeler arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). Grade IV tümörler için rCBV cut off değeri 2,05 idi.(Sensitive %90 sipesifite %78). Ayrıca çalışmamızda DWI ADC katsayısı ile gradeler arasında anlamlı ilişki vardı. Bu fark LGG ile HGG arasında mevcutken grade III ve grade IV arasında anlamlı fark yoktu.($p<0,001$)

Ki–67 aktivitesinin tümör grade sistemi ile belirgin korelasyon gösterdiği daha önceki çalısmalarda izlenmiştir (35). Özellikle düsük grade glial tümörlerde prognostik özellik taşıması açısından daha çok üzerinde durulmuş ve literatürde çesitli arastırmacılar tarafından Ki–67 indeksin rekürrens ve prognoz ile uyumlu oldugu izlenmiştir (36, 37). Buna karsılık Hilton ve ark. Ki-67'nin astrositer tümörlerde yaşam süresini tahmin etmede etkili olmadıgını saptamışlardır (31). Ancak genel olarak astrositer tümörlerde grade ile uyumluluk göstersede Ki–67 indeksi GBM vakalarında belirgin varyasyon gösterir (32). Kern GBM tümör hücreleri ve tümör içi mikrovasküler hücrelerde ayrı ayrı Ki–67 hesaplayarak prognoz ile ilişkilerini araştırmış, aynı tümör içinde farklı hücre tipleri arasındaki Ki–67 farklılıgını göstermiştir. Tümörde prognoz ile iliski izlerken mikrovasküler hücrelerin indeksi ile prognoz arasında ise ilişki bildirmemişlerdir (32).

Bizim çalısmamızdaki Ki–67 indeksleri ortalaması ile gradeler arasında anlamlı bir ilişki vardı (p<0,001). Bu bulgular glial kitlelerin grade'i yükseldikçe Ki–67 indekslerinin de yükseldigini ve gliomaların gradeleri ile Ki–67 indeksleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki oldugunu gösterdi (p<0.001). Yapılan ROC analizinde cut off değeri grade IV için %90 sensitivite, %73 spesifite ile Ki-67 indeksi 11 idi.

Çeşitli çalışmalar, IDH wild tip ile IDH mutand glial tümörler arasındaki aMRI ölçümlerinde farklılıklar mevcuttur (40, 39, 40, 41, 42). Muhtemelen, görülen serebral kan hacmi (rCBV) ve diffüzyon katsayısı (ADC), Cho/Cr ve Cho/ NAA oranlarındaki gözlemlenen farklılıklar, tümör hücre morfolojisi ve vasküler biyolojinin görünümleri arasındaki bilinen farklılıkları yansıtmaktadır (43). Bu ilginç gözlemlere rağmen, aMRI değerleri ile, tümörlerin histolojik ve genetik alt tipleri arasındaki farkları ve aynı alt tipteki glial tümörler arasındaki farkları daha iyi anlamamız konusundaki mevcut anlayışımızda kritik bir boşluk var. PWI, DWI, MRS ölçümlerinin bir kombinasyonunun, tümörlerin genetik özelliklerine dayalı olarak daha iyi kriterlere göre ayırdıklarını varsaydık (44).

Mikrovasküler çoğalma, vasküler endotelyal büyüme faktörü tarafından indüklenir ve bu, sekonder GBM'lerden primerden belirgin şekilde daha yüksek ekspresyon gösterir (45). Diehn ve arkadaşları, vasküler endotelyal büyüme faktörü üretiminin anjiyogenez ve kontrast tutulumu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (46). Vasküler endotelyal büyüme faktörü ile IDH1 arasındaki ilişki belirsizliğini koruyor. Bununla birlikte, bu sonuçlar, tümör vaskülaritesi ile IDH1 mutasyon durumu arasında bir korelasyon olabileceğini düşündürmektedir. Yamashita ve ark. yaptıkları çalışmada PWI rCBV değerlerinin IDH wild tip olanlarda IDH mutandlara göre daha fazla olduğu görülmüştür.(47)

Bizim çalışmamızda IDH mutand ve wild tip arasında PWI rCBV değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). IDH mutand olanlarda rCBV oranı ortalama 1,92±0,75 iken, IDH wild tip olanlarda rCBV oranı ortalama 3,07±0,99 idi. Bu çalışmamızda IDH mutand-wild tip ayrımında PWI rCBV cut off değeri 2,15 idi. (sensitive %85 sipesifite %64)

Çalışmamızda IDH mutand ve wild tip ayrımında Cho/Cr, Cho/NAA oranına bakıldığında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu alanda yapılmış daha önce bir çalışma yoktur.

Lazovic ve arkadaşları (48), IDH wild tip olan hastalar ile IDH mutant olan hastalar arasındaki nekrotik olmayan tümör bölgelerinde ADC'de anlamlı bir farklılık bulamamıştır. Yamashita ve ark. yaptıkları çalışmada ADC katsayısının IDH wild tip olanlarla IDH mutandlar anlamlı bir fark bulamamıştır. Bizim çalışmamızda da IDH mutand olanlarda IDH wild tip arasında anlamlı farklılık yoktu. (47) Bu sonucumuz literaturle uyumludur.

Chai j. ve ark yaptıkları çalışmada Ki-67 proliferasyon değerinin IDH wild tip olanlarda mutand olanlara göre daha yüksek olduklarını belirtmişlerdir (48). Çalışmamızda IDH mutand ve wild tip arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). IDH mutand olanlarda Ki-67 ortalaması 10,36±10,81 iken IDH wild tip olanlarda Ki-67 proliferasyon değeri ortalama 27,49±18,43 idi. Bu çalışmamızda IDH mutand-wild tip ayrımında Ki-67 proliferasyon cut off değeri 11 idi. (sensitive %82 sipesifite %66)

Hai Yan ve ark. (49) yaptıkları çalışmada IDH mutand olanların IDH wild tip tümörlere göre sağ kalım sürelerinin daha uzun olduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda IDH mutand olanlar ortalama 41,18±3,51 ay sağ kalım süresine sahipti, IDH wild tip olanlar ise ortalama 25,22±2,84 ay sağ kalım süresine sahipti. Çalışmamızda IDH mutand ile wild tip arasında sağ kalım süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Bu sonucumuz literatürle uyumludur.

Çalışmamızda astrositomlar ile oligodendrogliomlar ayrı gruplar olarak incelendiğinde aMRI bulguları astrositomlarda IDH mutand ve wild tip ayrımında Cho/NAA, Cho/Cr oranları ve diffüzyon ADC katsayısı istatiksel olarak anlamlı iken; oligodendrogliomlarda aMRI bulguları değerlendirildiğinde sadece Cho/NAA oranı anlamlı idi. Glioblastomlarda IDH mutand wild tip ayrımında aMRI bulguları istatiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda Grade II ve III tümörlerde IDH mutand oranı %83,3 iken Grade IV tümörlerde IDH mutand oranı %14,2 idi. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

J. A. C arrillo ve ark. (11**)**, görüntüleme özelliklerinin % 97.5 doğrulukla IDH1 mutasyonunu tahmin etmek için kullanılabileceğini önermiştir. Bu çalışmada tüm IDH1 mutant tümörleri kontrast tutmadığı ve çoğu IDH1 tümörü frontal lobu kapsadığı belirtiliyor. Artan vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyeleri vasküler geçirgenlik ve dolayısıyla kontrast artışı ile ilişkili olduğundan, IDH1 mutantlarında genişleyen inkübansız tümör bölgelerinin varlığı, önceki bir raporun aksine bu moleküler genotipin düşük vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeylerine sahip olduğuna işaret eder. Bizim çalışmamızda ise IDH wild tip tümörler istatiksel olarak anlamlı derecede kontrast tutarken, çalışmamızdaki kontrast tutmayan tümörler ise istatiksel olarak anlamlı derecede IDH mutanttı ($x^2=20,9$ $p<0,001$). IDH mutand

tümörler çoğunlukla frontal lobda yerleşirken (%54,3); IDH wild tip tümörler ise çoğunlukla pariyetal ve temporal lobda (%69,8) yerleştiği görüldü. Çalışmamız literatürle uyumludur.

Anselmi ve ark. (50) yaptıkları çalışmada LGG ve HGG tanı ve takibi için PWI ve MRS önerilmiştir. Segebarth ve ark. (51) Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarının gliom gradelendirmesinde güvenilir olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise LGG ile HGG ayrımı açısından aMRI değerlerine bakıldığında PWI rCBV değerleri ve DWI ADC katsayısı istatiksel olarak anlamlı iken Cho/Cr ve Cho/NAA oranları istatiksel olarak anlamlı değildi.

Histon olmayan bir protein olan Ki-67, proliferasyon hücrelerinde hücre döngüsü boyunca eksprese edilen, ancak durgun (G0) hücrelerde olmayan bir DNA bağlayıcı nükleer proteindir (52). Ki-67 büyüyen hücreleri büyümeyen hücrelerden ayırt etmek için kullanılmıştır. Dahası Ki-67, gliomların histolojik derecesi ile bağlantılı olan tümör hücresi çoğalma aktivitesinin güvenilir bir göstergesidir. Glioma hastalarında yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, Ki-67'nin sağ kalım için prognostik değeri hala tartışmalıdır.

Bizim çalışmamızda Kİ-67 değeri <11, 11-25, >25 olarak gruplandırılmıştır, bu gruplar arasında sağ kalım ve prognoz açısından anlamlı farklılık mevcuttur. Ki-67 proliferasyon değeri ile sağ kalım süresi karşılaştırıldığında Ki-67 <11 olan vakaların sağ kalım süresi ortalama 49,7±3,11 ay iken; 11-25 aralığında olanların sağ kalım süresi 27,8±3,28 ay; >25 olanlar ise 15,69±1,52 aydı. Bu sonuç istatiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda Ki67 değeri 11'in üstü olanlar 11'in altı olanlara göre mortalitesi 8 kat daha fazla idi. Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 olması ile PWI rCBV değeri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$). Çalışmamızda Ki-67>25 grubu için PWI rCBV değeri 2,35 cut off değeri idi (sensitivite %80, spesifite %56)

Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 grupları arasında DWI ADC katsayısı açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark vardı.($p<0,001$). $0,158x10^{-3}$ mm^2/sn ADC katsayısı Ki-67>25 grubu için cut off değeri idi (sensitivite %80 spesifite %50)

SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları tümör gradelendirilmesinde kullanılan aMRI da kullanılan parametrelerden en çok prognostik değer gösterenin PWI rCBV değeri olduğunu gösterdi. Cho/Cr ve Cho/NAA oranları ile tümör gradelemesi arasında korelasyon yoktu. Ancak Cho/NAA değerlerinin, PWI rCBV ve DWI ADC katsayısı ile beraber değerlendirildiğinde anlamlı olduğunu gösterdi..

Çalışmamızda DSÖ sınıflamasında önerildiği gibi IDH mutand tümörlü hastaların IDH wild tip tümörlü hastalara göre prognozun daha iyi olduğu görüldü. Çalışmamızın amaçlarından bir tanesi literatürde henüz açıklığa kavuşturalamamış olan, IDH mutant ve wild tipin ayırımını preoperatif MR çalışmaları ile yapılıp yapılamayacağı idi. Sonuçlarımız bu iki tipin ayırımında PWI rCBV değerlerinin anlamlı olabileceğini gösterdi. Çalışmamız bu ayırım açısında PWI rCBV cut-off değerinin 2.15 olduğunu gösteren tek çalışmadır. DWI ve MRS değerler ile IDH mutand-wild tip ayrımında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Backlund LM, Chan R, Jones DT, Collins VP (2009) IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. Neuro Oncol 11:341–347

KAYNAKLAR

1. David N. Louis1 · Arie Perry2 · Guido Reifenberger3,4 · Andreas von Deimling 4,5 Dominique Figarella-Branger6 · Webster K. Cavenee7 · Hiroko Ohgaki8 · Otmar D. Wiestler9 · Paul Kleihues10 · David W. Ellison11, 'The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary', Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016
2. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. Am J Pathol 174:1149–1153
3. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Backlund LM, Chan R, Jones DT, Collins VP (2009) IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. Neuro Oncol 11:341–347
4. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 360:765–773
5. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. Clin Cancer Res 15:6002–6007
6. Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. Magnetic Resonance Imaging 1999;17:427–33.
7. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM (2006) Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. AJNR Am J Neuroradiol 27:859–867
8. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH et al (1994) Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. Radiology 191:41–51
9. Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, Connelly JM, Quinsey C, LaViolette PS, Bedekar DP, Schmainda KM (2010) Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity. J Magn Reson Imaging 31:538–548
10. Chen L, Liu M, Bao J, Xia Y, Zhang J, Zhang L, Huang X, Wang J (2013) The correlation between apparent diffusion coefficient and tumor cellularity in patients: a meta-analysis. PLoS ONE 8:e79008
11. J.A. Carrillo, A. Lai, P.L. Nghiemphu, H.J. Kim: Relationship between Tumor enhancement,Edema, IDH1 Mutational Status, MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma: AJNR Am J Neuroradiol 33:1349 –55
12. Şahinoğlu Ş. İntrakranial Tümörlerin evrelemesinde MR Perfüzyon ve MR Spektroskopinin Yeri. SB Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Radyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi 2009.
13. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glialneoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. Neuroradiology 2007; 49(10): 795-803.
14. Yang D, Korogi Y, Sugahara T. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. Neuroradiology 2002; 44: 656-66.
15. Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. Eur J Radiol 2010; 75: e81-5.

16. Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I. High-resolution contrastenhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain tumors: correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 1280-6.
17. Şentürk S, Oğuz K, Cila A. Kafa içi tümörlerin dinamik, kontrastlı, duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntülemesi: 3T MR cihazı kullanılarak yapılan bir çalışma. Diagn Interv Radiol 2009; 15: 3-12.
18. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. Clin Radiol 2005; 60: 493-502
19. Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, den Hollander JA. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by 1H NMR spectroscopic imaging. Magn Reson Med 1990; 13(1): 62-76.
20. Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. Neuroimaging Clin N Am 2010; 20(3): 293-310.
21. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Derg 2003; 9: 309-14.
22. Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. Neuroimaging Clin N Am 2010; 20(3): 293-310.
23. Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. J Neurooncol 2000; 50(3): 215–26.
24. Croteau D, Scarpace L, Hearshen D. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. Neurosurgery 2001; 49(4): 823–9.
25. Yerli H, Agildere AM, Ozen O, et al. Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy. Diagn Interv Radiol 2007; 13: 3-9.
26. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Wog K. Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumour grade. Korean J Radiol 2001; 2: 1-7.
27. Knopp E, Cha S, Johnson G. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. Radiology 1999; 211: 791-8.
28. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN. Cerebral blood volume maps of gliomas. Comparison with tumour grade and histological findings. Radiology 1994; 191: 41-51.
29. Spampinato MW, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, Camacho DL, Castillo M. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. AJR Am J Roentgenol 2007; 188(1): 204-12.
30. Batra A, Tripathi RP, Singh AK. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. Australas Radiol 2004; 48(3): 324-32.
31. Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. Accumulation of p53 and Ki- 67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. Neurosurgery 1998; 42: 256–259.
32. Cunningham M, Kimmel DW, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Novotny J. Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. J Neurosurg 1997; 86: 121–130
33. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH. Intraaxial brain masses: MR imagingbased diagnostic strategy--initial experience. Radiology 2007; 243: 539-50.

34. Emblem KE, Nedregaard B, Nome T. Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps. Radiology 2008; 247: 808-17.
35. Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki–67 and p53 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 413–419.
36. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ, Forsyth PA. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. J Neuropathol Exp Neurol. 1999; 58: 46–53.
37. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki–67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 on archival material. Acta Neuropathol 1994; 87: 47–54.
38. Cha S, Tihan T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, Nelson SJ, Prados M, Berger MS, Dillon WP (2005) Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 26:266–273
39. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GRt, Fitzek MM, Chiocca EA, Rabinov JD, Csavoy AN, Rosen BR, Hochberg FH, Schaefer PW, Gonzalez RG (2004) Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spinecho MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. AJNR Am J Neuroradiol 25:214–221
40. Fellah S, Caudal D, De Paula AM, Dory-Lautrec P, Figarella- Branger D, Chinot O, Metellus P, Cozzone PJ, Confort-Gouny S, Ghattas B, Callot V, Girard N (2013) Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? AJNR Am J Neuroradiol 34:1326–1333
41. Chawla S, Krejza J, Vossough A, Zhang Y, Kapoor GS, Wang S, O'Rourke DM, Melhem ER, Poptani H (2013) Differentiation between oligodendroglioma genotypes using dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 34:1542–1549
42. Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhan S, Geng D (2016) Noninvasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI. J Magn Reson Imaging 45:492–499
43. Schiffer D, Bosone I, Dutto A, Di Vito N, Chio A (1999) The prognostic role of vessel productive changes and vessel density in oligodendroglioma. J Neurooncol 44:99–107
44. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella- Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 131:803–820
45. Godard S, Getz G, Delorenzi M, et al. Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. Cancer Res 2003;63:6613–25 Medline
46. Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:5213–18 CrossRef Medline
47. Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Nagao E, Shono T, Mizoguchi M, Nagata S, Sasaki T, Suzuki SO, Iwaki T, Kobayashi K, Mihara F, Honda H. Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling:

correlation with histopathologic vascular density. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(4):688–93.
48. Jinquan Cai, Chuanbao Zhang, Wei Zhang; ATRX, IDH1-R132H and Ki-67 immunohistochemistry as a classification scheme for astrocytic tumors; Oncoscience. 2016; 3(7-8): 258–265
49. Hai Yan, M.D., Ph.D., D. Williams Parsons, M.D., Ph.D., Genglin Jin ; IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas; N Engl J Med. 2009 February 19; 360(8): 765–773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
50. Anselmi M[1], Catalucci A, Felli V, Vellucci V: Diagnostic accuracy of proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in brain gliomas follow-up: a single institutional experience: Neuroradial J. 2017 Jun;30(3):240-252. doi: 10.1177/1971400916688354
51. Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, den Hollander JA. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by 1H NMR spectroscopic imaging. Magn Reson Med 1990
52. Wen-Jie Chen1, De-Shen He2, Rui-Xue Tang1 , Fang-Hui Ren1: Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis: Asian Pac J Cancer Prev, 16 (2), 411-420

KISALTMALAR

ADC:	Görünür diffüzyon katsayısı
c MRI:	Konvansiyonel Magnetik Rezonans
Cho:	Kolin
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DWI:	Diffüzyon MR
HGG:	Yüksek grade gliom
IDH:	İzositrat dehidrogenaz
LGG:	Düşük Grade Gliom
MR:	Magnetik Rezonans
MRS:	MR spektroskopi
NAA:	N-asetil aspartat
PWI:	Perfüzyon MR
VEGF	Vasküler epitelyal growth faktör
a MRI:	MRS+DWI+PWI+CMRI