




**SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA  
ARAŞTIRMA MAKALELERİ- 1**



**Kitap Adı** : Sağlık Bilimleri Alanında Araştırma Makaleleri - 1  
**İmtiyaz Sahibi** : Gece Kitaplığı  
**Genel Yayın Yönetmeni** : Doç. Dr. Atilla ATİK  
**Kapak&İç Tasarım** : Didem Semra KORKUT  
**Sosyal Medya** : Arzu ÇUHACIOĞLU  
**Yayına Hazırlama** : Gece Akademi  Dizgi Birimi  
**Yayıncı Sertifika No** : 15476  
**Matbaa Sertifika No** : 42539  
**Matbaa Adı** : GeceAkademi  
**ISBN** : 978-605-7852-93-9

#### *Editörler*

Dr. Öğretim Üyesi İbrahim ÇALTEKİN  
Dr. Öğretim Üyesi Melike ÇALTEKİN

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:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak  
Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

**Telefon/Phone:** +90 312 384 80 40 - +90 555 888 24 26

**web:** [www.gecekitapligi.com](http://www.gecekitapligi.com) —  
**e-mail:** [geceakademi@gmail.com](mailto:geceakademi@gmail.com)



**SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA  
ARAŞTIRMA MAKALELERİ- 1**



## BÖLÜM 1

### ELEKTRONİK SİGARA BAĞIMLILIĞI, İÇME DAVRANIŞLARI VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Arslan SAY..... 9

## BÖLÜM 2

### BESLENME VE EGZERSİZİN SARKOPENİYE OLAN KORUYUCU ETKİSİ

Aylin Bayındır GÜMÜŞ, Fazilet Fatmanur SEZER

Hülya YARDIMCI ..... 25

## BÖLÜM 3

### İNME HASTALARINDA DİSFAJİYİ TANILAMADA ÖKSÜRÜK TESTİNİN KULLANIMI

AYNUR CİN ..... 60

## BÖLÜM 4

### BAŞLIK???

Bartu BADAĞ ..... 78

## BÖLÜM 5

### GELENEKSEL BİR TEDAVİ YÖNTEMİ: TIBBİ SÜLÜK TEDAVİSİ (HİRUDOTERAPİ)

Bilge BAL ÖZKAPTAN, Yelda GÜLER ..... 96

## BÖLÜM 6

### DOĞAL BAĞIŞIKLIĞIN TEMEL MOLEKÜLLERİ: KALIP TANIMA RESEPTÖRLERİ

Cansu ÖZBAYER, Emine YAĞCI, Hülyam KURT ..... 113

## BÖLÜM 7

### İNFERİLİTE KAVRAMI

Demet ÇAKIR ..... 134

## BÖLÜM 8

### POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA KLİNİK VE TANI KRİTERLERİ

Dilay KARADEMİR ..... 146

## BÖLÜM 9

### KEDİ VE KÖPEK MAMALARINDA KATKI MADDELERİ

Selçuk MARSAK, Dilek AKSU ELMALI..... 156

## BÖLÜM 10

### ELEKTROMANYETİK ALAN MARUZİYETİNİN ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİ

Dilek SAĞIR..... 168

## BÖLÜM 11

### POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE BESİN DESTEĞİNİN ETKİSİ

İrem ÇELİKEL, Yahya ÖZDOĞAN ..... 184

## BÖLÜM 12

### PEEK VE DİŞ HEKİMLİĞİ UYGULAMALARI

Ahmet ÇALIŞKAN ..... 205

## BÖLÜM 13

### OBEZİTEDE EMOSYONEL YEMENİN ROLÜ

Elif ADANUR UZUNLAR ..... 218

## BÖLÜM 14

### ACİL SERVİSTE SENKOPLU HASTALARA YAKLAŞIM

Emre GÖKÇEN ..... 236

## BÖLÜM 15

### BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ'NDE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Eray HASIRCI..... 248

## BÖLÜM 16

### ÖZEL DURUMLU BEBEĞE SAHİP ANNE VE BABALARIN YENİ YAŞAMA UYUMU

Elif Tuğçe ÇİTİL, Funda ÇİTİL CANBAY, Sibel ŞEKER ..... 273

## BÖLÜM 17

### EBEVEYN KABUL-RED KURAMI: EBEVEYN KABUL-REDDİ VE ÇOCUKLARDA KİŞİLİK GELİŞİMİ

Gökçen İLHAN İLDİZ ..... 292

## BÖLÜM 18

### OMEGA-3/6 YAĞ ASİTLERİNİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB) OLAN BİREYLERDE TERAPÖTİK BİR ETKİSİ VAR MIDIR?

Gözde ÇALIŞKAN, Nural ERZURUM ALİM ..... 307

## BÖLÜM 19

### PROPOLİSİN ANTİKANSEROJEN AKTİVİTESİ.....325

Kübra ERKOÇ, Gülay GÜLBOL DURAN, Hasret ECEVİT ..... 325

## BÖLÜM 20

### BRUKSİZM TEDAVİSİNDE BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMASI

Günay YAPICI YAVUZ, Şeyma BAYAZIT ..... 345

## BÖLÜM 21

### HEMŞİRELİKTE YAŞANAN PROBLEMLERE YÖNELİK ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Hatice CEYLAN..... 363

## BÖLÜM 22

### İSKELETSEL ANKRAJ KULLANILARAK YAPILAN ERKEN DÖNEM SINIF III TEDAVİLERİ

Mehmet AYDIN ..... 391

## BÖLÜM 23

## **D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE NÖROLOJİK HASTALIKLAR**

Arzu YILMAZ, Özlem YAYICI KÖKEN ..... 411

### **BÖLÜM 24**

## **SU KİRLİLİĞİ VE KİRLİLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Sema AĞAOĞLU, Tuğba DEMİR, Seyda ŞAHİN ..... 425

### **BÖLÜM 25**

## **DENTAL EROZYON**

Pınar NAİBOĞLU, Tuğba SERİN KALAY ..... 435

### **BÖLÜM 26**

## **SAĞLIK HİZMETLERİNDE YEŞİL TEKNOLOJİ KULLANIMI ve ÖNEMİ**

Zülfiye BIKMAZ ..... 451



**ELEKTRONİK SİGARA  
BAĞIMLILIĞI, İÇME  
DAVRANIŞLARI VE SAĞLIK  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**BÖLÜM  
1**

**Arslan SAY<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Amasya Üniversitesi, arslan.say@masya.edu.tr



## GİRİŞ

Tütünün bulunma tarihinin 4000 yıl geriye gittiği bilinmektedir. Amerika kıtasının keşfi ile tütün Avrupa'ya taşınmış Kırım Savaşı, Birinci ve İkinci Dünya Savaşı ile tütün kullanımı ve alışkanlığı hızla yaygınlaşmıştır. Bu kullanım artışının en büyük nedeninin sanayii devrimi olduğu düşünülmektedir.

Sigara ve tütün gerek içen veya içmediği halde dumanını pasif olarak soluyan kişilerin sağlığı için çok önemli hastalıklar ve ölüm nedenidir. Kişilerin, sigara içenlerin nefes verirken çıkardığı "ana duman" ve sigaranın yanarken çıkardığı "yan duman" yoluyla etkilenmeleri, sigara kullanmadıkları halde ya da kullanıyorlarsa bile istemedikleri zamanlarda sigara dumanına maruz kalmaları "pasif etkilenme" olarak adlandırılır. Aynı zamanda sigara kullananlarla aynı hava ortamını solumak suretiyle bireysel olarak sigara içiyormuş gibi etkilenme durumu pasif içicilik olarak da isimlendirilir. Dünya Sağlık Örgütü sigara ve tütün kullanımının Dünya da önlenebilir ölüm nedenlerinden en önemlisi olduğunu bildirmiştir. Yirminci yüzyılda, tütün epidemisi dünya çapında yüz milyon insanı öldürmüştür. Her yıl 5,4 milyon ölüme yol açmakta olup, bu rakam 2030 yılında 8 milyonu aşacaktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre, sigara içiminin devam etmesi durumunda, içinde bulunduğumuz yüzyılda bir milyar insanın yaşamı tehdit altına girecektir (1,2). İlk başlarda tütün kullanımı ile başlayan kullanım daha sonra sigara bağımlılığına dönüşmüş ve bu kullanım şekli ile yaygınlaşmıştır. Aslında bağımlılık yapan sigara değil içerisindeki nikotin dir. Yani sigara içen kişiler nikotin bağımlısıdır. Tütün ürünlerinden biri olan ve 4.000'den fazla kimyasal madde içeren nikotin, beyin üzerinde etki yaratan temel bir sigara ögesidir. Doğal bir şekilde oluşan ve renksiz bir sıvı olan nikotin, yakıldığı zaman kahverengiye dönüşür ve havayla karıştığında da sigara kokusunu kazanır. Tütünün yanmasıyla ortaya çıkan en önemli dört toksik madde: nikotin, katran, karbon monoksit ve iritanlardır. Tütün dumanında %1-3 oranında nikotin vardır. Nikotin santral sinir sistemine etki eden alışkanlık meydana getiren esas maddedir. Sigara dumanı inhale edildiğinde akciğerlere 3-4 mg. nikotin girer ve bunun 2-3 mg. ı kana geçer (3). Ni kotin tek başına kanserojen değildir, akciğer epiteline yerleştiği de katranla birlikte kanserojen etki yapar. Nikotin vücuttaki her organı etkileyebilir. Kalp atım hızında ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Trombositlerin birbirine ve kan damarlarına yapışma yeteneğini arttırır, atheroskleroz

oluşma süresini hızlandırır ve kalbin çalışma yükünü artırır. Tütün dumanı yoğunlaştığı zaman, çoğu katrandan ibaret olan bir artık bırakır. Katran doku kanserine neden olabilen birçok kimyasal madde içerir. Sigara dumanından ayrılan katranın deney hayvanlarında kansere yol açtığı gösterilmiştir. Sigara ölümcül hastalıklar haricinde; kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), periferik ateroskleroz, okuler vazodinamik değişiklikler gibi birçok kronik hastalıkla da ilişkilidir. Sigaranın insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri genellikle kısa sürede ortaya çıkmamaktadır; sigara kullananlar sağlıklı oldukları sürece sigaranın sağlığa zararlı olduğuna inanmak istememekte ve konuyu önemsememektedirler (4).

Kişi başına sigara tüketimi bakımından, Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer alan ülkemizde gelişmiş ülkelerdeki eğilimin tersine sigara içme alışkanlığı giderek artmaktadır. Türkiye'de 13-15 yaş arasında sigara içme oranı erkeklerde %11,1 bayanlarda %4,4'tür. 18 yaş üzeri erişkinlerde sigara içme oranı ise erkeklerde %52 bayanlarda %17 olarak bildirilmiştir (1). Yakın zamanlarda elde edilen kanıtlar kadınların sigaradan daha fazla zarar görme olasılıkları olduğunu göstermektedir (4). Çeşitli çalışmalarda ülkemiz için sigaraya başlama yaşının 13-17 arasında değiştiği gösterilmiştir (5). Sigara kullanma sıklığının görece olarak daha düşük olduğu çocuklar, gençler ve kadınlar ciddi sağlık sorunlarına yol açan bu alışkanlığa karşı korunması gereken en önemli gruplardır (5).

Tütün kullanımı tarihine baktığımızda önce pipo ve benzeri aletlerle içine tütünün daha sonra kâğıda sarılarak sigara adı ile tüketilmesinin yanı sıra tamamen tütün yaprağına sararak puro veya nargile gibi değişik kullanım alanları bulunmaktadır.

Birçok sigara içen kişi, bırakma niyetinde olduğunu ve çoğunun da bırakma girişimlerinde bulunduğu ifade edilmekte, ancak bu girişimlerin büyük çoğunluğu başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Herhangi bir yardım almadan sigara bırakmayı seçenlerin (yalnız "iradeyle"), yaklaşık %95'inin tipik olarak 6-12 ay sonra sigara içmeye devam ettiği bulunmuştur (6).

Günümüzde sigara bıraktırma metodu olarak geliştirilen veya sigara şeklinde tüketimi bırakmak isteyen kişiler için e-sigara (elektronik sigara) üretilmiştir. E-sigara, tütün sigara içme alışkanlığını bırakmak isteyen tiryakilere yardımcı olmak amacıyla geliştirilen alternatif bir alettir.

Ayrıca tütün sigarası kullanımının sağlığa zararlı etkilerini azaltmak için kullanılmaktadır. Tütün sigarasının içimi İngilizce’de “smoking” şeklinde belirtilirken, e-sigara içimi “vaping” olarak yeni bir terminolojik anlatımla isimlendirilmiştir (7).

E-sigara, Çinli farmakolog Hok Lik tarafından 2003 yılında patent almış bir üründür (8). Cihazın piyasada ilk yer alışı ise 2004 tarihinde ve Çin’de eczacı ve kendisi de sigara kullanan Han Lik tarafından olmuştur ki, bu dönemde sigara bırakmaya yardımcı bir yöntem olarak pazarlamaya sunulmuştur. 2005-2006 yılları itibariyle cihazın Çin’den ihracatı başlamış ve farklı ülke pazarlarında da yerini almıştır. 2007 tarihinde, ABD dâhil olmak üzere pek çok ülkede sigara bırakmaya yardımcı yöntem olarak önceleri piyasada yer alsada artık bu şekilde tanımlanmamaktadır (9). Bunlar pil ile çalışan, sıklıkla görünümü sigaraya benzeyen, tekrardan doldurulabilir bir kartuşun içerisinde propilen glkolik ve/veya gliserol içeren sıvıyı buharlaştıran düzeneklerdir. Buharlaştırılan sıvı içerisinde nikotin ve çeşitli tatlar eklenebilmektedir (10).

E-sigarada, kâğıda sarılı sigaradaki gibi tütünün yanma olayı gerçekleşmemektedir. E-sigara imalatçılarına göre, kullananların soludukları buhar, CO (karbonmonoksit), tar ve sigaradaki diğer toksik materyallerin çoğunu barındırmamaktadır. Kartuşlarında değişen miktarlarda nikotin (0-26 mg) bulunmaktadır. E-sigarada alınan nikotin miktarını kullanan kişi kendisi belirleyebilmekte, bazı kullanıcılar hiç nikotin içermemesini tercih edebilmektedirler. Farklı üreticiler tarafından üretilen ürünler genel olarak, inhale etmekle ucunun renk değiştirip değiştirmeme özelliği, tatlandırıcılar (tütün, mentol, çikolata, meyve, kahve) ve görünümleri açısından birbirinden farklılık göstermektedir. Ama tüm ürünlerin değişmeyen özellikleri, solüsyon içeren kartuş, kullanıcının inhalasyon yaparken kullandığı tüp ile bir pille çalışan solüsyonu çekip ısıtan atomizer denilen parçadan meydana gelmesidir. Bazı ürünlerde kartuş ve atomizer birleştirilerek kartomizer diye adlandırılan tek bir parça oluşturulmuştur. E-sigara cihazında, solüsyon ısıtılarak veya titreştirilerek buhara dönüştürülmektedir.

Elektronik sigara, nikotin barındıran kartuş içeren ve içindeki sıvıyı pil yardımı ile buharlaştıran bir mekanizmaya sahip olup, sigara içmeye benzer bir kullanım gerektirmektedir. E-sigara ile yanıcı sigara arasında hem tasarım hem nikotin salınımı açısından benzerlik vardır. E-sigaradan

çeşitli seviyelerde nikotin, aromatik madde ve diğer toksik elementleri içeren bir buhar elde edilir. Elde edilen bu buhar, teneffüs edilerek akciğerlere ulaşmakta, işte buna da vaping adı verilmektedir (11,12).

E-sigaralar, yanıcı tütün ürünlerinden daha az toksik olsa da, E-sigaranın, sigara bırakma cihazı olarak etkinliğini destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. E-sigaranın sağlık üzerine olumsuz etkiler yapmasına ve sigara bırakma açısından anlamlı bir başarı sağlamamasına rağmen, bu ürünlerin zaman içerisinde kullanım sıklığı artmakta ve dahası bu ürünler bir tür sigara bırakma yöntemi olarak ön plana çıkarılmaktadır. E-sigaraların sigara bıraktırmada yardımcı olarak ve zarar azaltma yöntemi de dâhil olmak üzere, potansiyel yararı kanıta dayalı olarak net bir şekilde gösterilememiştir. Bunun ötesinde mevcut veriler, E-sigaraların öncelikle ergenler ve genç yetişkinler tarafından kullanıldığını ve E-sigaraların lise öğrencileri arasında en çok kullanılan tütün ürünü olduğunu ve yanıcı sigaraların kullanımını aştığını göstermektedir.14-17 Dumansız tütün ürünlerinin, sigaraya başlama üzerine etkisinin olup olmadığı da yanıtlanması gereken bir başka sorundur. Çünkü dumansız tütün ürünleri gelecekte sigaraya başlamak için bir geçiş kapısı olabilir. Bir diğer önemli nokta, E-sigara kullanımı diğer yanıcı tütün ürünlerinin kullanımını da normalleştirme gibi bir algıya neden olabileceğidir.

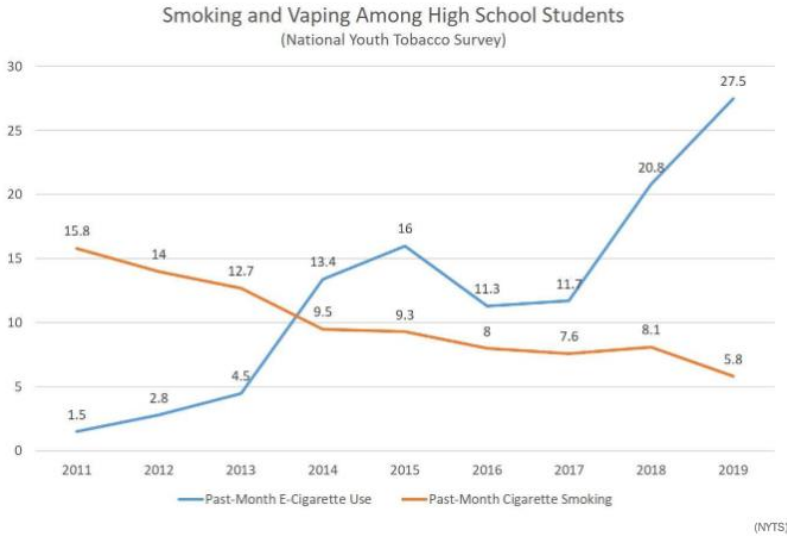
Bununla birlikte elektronik sigara kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. ABD de sigara kullana her beş kişiden üçü elektronik sigara da kullanmaktadır ve bunların arasında sadece denemek amacı ile kullanım 2011 yılında %3,2 iken, 2012 yılında %6 ya çıkmıştır. Gençlerin ve erişkinlerin özellikle e-sigaralara daha kolay erişilebilir olmaları, kullanışlı ve modern olması, koku ve duman salınımının diğer metotlara göre az olması reklam kampanyalarının oldukça fazla olması ile birlikte bu cazip sonuçlarla birlikte internetten kolayca erişilerek yaş sınırlaması olmaksızın satın alınabilmesi endişe boyutlarını oldukça yükseltmektedir (13,14,15,16).

Son birkaç yıldır, ülkemiz de dahil olmak üzere, adolesan popülasyonu da etkiler düzeyde tüm dünyada e-sigara kullanımı bir hayli yaygınlaşmıştır. Tütün sigarasının tüketiminin azalmasını e-sigara kullanımının artmasına bağlayan, tütün endüstrisinin önde gelen üretici firmaları kendi e-sigara markalarını geliştirip piyasaya sürmeyi planlamaktadır. Erişkin kullanımı ABD, Almanya, İngiltere ve İtalya'da serbesttir. Finlandiya'da 1 Ocak 2012 tarihi itibarıyla tütün yasağı

yasasına e-sigara da dahil edilmiştir. Nikotin içermeyen formların satışı ise serbesttir (17,18).

Son bir yıl içerisinde Dünya ülkelerinin halkları içerisinde e-sigaranın kullanım ve farkındalık oranları ile kullanım özellikleri konusunda büyük çaplı araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kullanım prevalansının bir yıl içerisinde ikiye katladığı bulunmuştur. İngiltere ve ABD’de kullanım prevalansı yaklaşık %7, Kore’li adolesanlar arasında ise %9.5 civarındadır (19,20). E-sigara farkındalık oranı ABD’de %70-75, İngiltere’de %54, Kanada’da % 40, Avustralya’da % 20 civarında belirlenmiştir (21).

**Tablo 1.** ABD lise öğrencileri arasında sigara ve elektronik sigara içme oranları (Kaynak: CDC/ Central for Disease Control and Prevention) [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html)



Elektronik sigaranın kullanımının yaygınlaşması ile birlikte ürün ile ilgili araştırmalar da hızla çoğalmıştır. Bu çalışmaların sonucunda elektronik sigarayı kullanma sebebi olarak %38-45 oranında tütün sigarasını bırakmak veya bu sigaranın yaptığı hasarı azaltmak olarak bildirildiği bulunmuştur. Katılımcıların %53-84’ü ürünü tamamen güvenli bulmamakla birlikte tütün sigarasına göre daha az zararlı bulduklarını belirtmişlerdir (22). Bağımlılık varlığı ise tütün sigarasına göre daha az şiddette ve %26-60 katılımcı tarafından bildirilmiştir (22).

Görülen yan etkiler ve istenmeyen durumlar ile ilgili yapılan sorgulamalarda en fazla oranda boğaz irritasyonu (%25-27) ve ağızda kuruluk (%20-26) şikayetlerinin bildirildiği dikkati çekmiştir (23). Ayrıca kuru öksürük, vertigo, başağrısı, bulantı, çenede ağrı, midede gaz, mide ağrısı, mide ekşimesi, hasta hissetme, kusma, terleme, diare, hıçkırık, el ve ayaklarda üşüme, çarpıntı gibi farklı semptomlar görülmüştür. Bir çalışmada boğaz yanmasının, nikotinli e-sigara kullanıcılarında nikotinsiz ürün kullanana göre ve aynı zamanda tütün sigarası kullananlarda sadece elektronik sigara kullananlara göre daha fazla oranda duyulduğu bulunmuştur (24).

FDA (American İlaç Derneği) 2011 yılında sonuçlarını yayınladığı, elektronik sigaranın içeriği üzerine yaptığı incelemelerde, iki önde gelen markanın kartuşlarında çok küçük miktarlarda karsinojenik tütüne özgü nitrozamin ve 18 kartuş solüsyonunun birinde insanlara toksik olan dietilen glikol saptamıştır. Ayrıca bir içimdeki nikotin miktarı aynı olarak belirtilen ürünlerde farklı miktarlarda nikotin varlığı ile nikotini olmadığı belirtilen bir üründe çok az miktarda nikotin bulunduğunu tespit etmiştir. Bu sonuçları yazısında tartışan Cahn Z ve Siegel M (12) ise e-sigarada FDA tarafından bulunan tütüne özgü nitrozamin miktarının kağıda sarılarak içilen sigaradan çok düşük olduğunu ve FDA tarafından onaylanan NicoDerm'de bulunan toplam miktara benzer olduğunu vurgulamıştır. Yine FDA tarafından saptanan dietilen glikol varlığının önemli olmakla birlikte 18 solüsyonun sadece birinde saptandığına dikkati çekmiştir.

Elektronik sigaranın kullanımı esnasında kartuş ve içeriğinin ısınması ile bazı kimyasal reaksiyonlar olabilmesi ve sonuçta zararlı maddeler oluşabilmesi olasılığına yönelik, 12 değişik marka elektronik sigara ile referans ürün olarak tıbbi nikotin inhalelerinin oluşturduğu buharların incelendiği çalışmada; potansiyel toksik ve karsinojenik bileşikler (karboniller, uçucu organik bileşikler, nitrozamin ve ağır metaller) buhardan katı veya sıvı halde ekstrakte edilerek kromatografik ve spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiştir. İnceleme sonucunda elektronik sigara markası ile değişiklik gösteren şekilde, tütün sigarasında bulunandan 9-450 kere daha az, çoğu durumda referans ürünle benzer olarak eser miktarda bazı toksik maddeler (formaldehit, asetaldehit, akrolen, toluen, nitrosononikotin) saptanmıştır. Başka bir çalışmada, e-sigaranın oluşturduğu aerosolün içinde partiküllerin olduğu tespit edilip bunların belirlenmesi ve ölçümü için yöntemler açıklanmıştır (25).



Sıvı ünitesi ile ısıtma ünitesinin birleşimi ile imal edilmiş kartomizer ünitesi olan elektronik sigaranın kartomizer sıvısı ve aerosolünü, ışık ve elektron mikroskopisi, sitotoksikite testi, X- Ray mikroanalizi, partikül sayımı ve induktif olarak eşleştirilmiş plazma optik emisyon gibi çeşitli yöntemlerle inceleyen çalışmada; kartomizer sıvısı ve oluşan aerosolünde bazı toksik ajanlar bulunmuştur. Kartomizer sıvısında bakır ve teneke bulunmuş, bulunan bakırın insan pulmoner fibroblastları için toksik olduğu bulunmuştur. Aerosolde ise teneke, gümüş, demir, nikel, alüminyum ve silikat partikülleri bulunmuştur. Bu partiküllerin çoğunun respiratuar stres hastalığına yol açma potansiyeli bulunmaktadır. Aerosolde saptanan elementlerin çoğu (11 elementin 9'u) tütün sigarasında bulunandan daha yüksek veya eşit miktarlarda bulunduğu ortaya konulmuştur. Yazarlar sonuçta, bu bulunan maddelerin elektronik sigara kullanıcıları ve çevresindekilerin sağlığı üzerine etkilerinin incelenmesi ile elektronik sigaranın tasarımı ve imalatında kalite kontrolünün artırılmasının önemini vurgulamışlardır (26).

Temelde bu karşılaştırmaların ışığında baktığımızda nikotinin LD 50 (oral) değeri ratlar için 50 mg/kg, fare için 3 mg/kg, yetişkin insanlar için ise 0,5-1,0 mg/kg dır. Düşük LD 50 seviyesi nedeniyle nikotinini oldukça toksik bir bileşik olduğu bilinen bir gerçektir. Kâğıda sarılı tütün mamulü olan sigaralar yaklaşık 8-20 mg nikotin içermektedir ve her sigarada yaklaşık 1 mg nikotin insan tarafından absorbe edilir (27,28). Üreticilerine göre elektronik sigara sıvısı 6 ve 36 mg /ml arasında değişiklik gösteren konsantrasyonlarda nikotin içermektedir ve literatürde, 2-5 mg gibi oldukça düşük dozlarda nikotin maruziyeti nedeniyle görülen zehirlenme olayları görülmüştür (29). Nikotin zehirlenmesine bağlı olarak karın ağrısı, terleme, halsizlik, konfüzyon, nöbetler, solunum sisteminde kas felci nedeniyle ölüm gerçekleşebilmektedir. Düşük doz akut nikotin zehirlenmesinde taşikardi, hipertansiyon görülürken yüksek dozlarda bradikardi ve hipotansiyon ortaya çıkmaktadır (28). Elektronik sigaranın akut etkilerine yönelik yapılan araştırmalar elektronik sigaranın ilk içimden itibaren beş dakika içerisinde kalp atışında ve plazma nikotin seviyesinde önemi derecede bir yükselmeye sebep olduğunu göstermiştir (30).

Bu bilgilere rağmen elektronik sigara kullanımı normal sigarayı bırakma veya alternatifi görme amacına yönelik olarak hızla artmaktadır. Hakikaten ABD'de yapılan son çalışmada elektronik sigara kullanımı ile artan sigara bırakma oranları bir ila altı kat arasında değişmektedir. Ancak aynı çalışmada elektronik sigara kullananlarda elektronik sigara

içmeyenlere göre sigara bırakmada anlamlı bir artış bulunmadığı da ortaya konulmuştur.

Günümüzde elektronik sigara kullanımı ile ilgili akciğer hasarını tanımlayan yeni bir sendrom ortaya konmuştur. **Vaping ilişkili akciğer hastalığı (EVALI)** olarak adlandırılan bu sendrom öksürme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, ateş, titreme ve kilo kaybı ile tanımlanan belirtiler ortaya koyuyor ve ilerleyen vakalarda ani ölümlere yol açabiliyor. ABD'de elektronik sigara ya da vaping ürünleri kullandıktan sonra akciğer yaralanmasına maruz kalan 1888 kişinin 37 sinin ölümle sonuçlandığı bildirildi. Bu 37 kişinin ölüm nedeninin ise EVALI olduğu kesinlik kazandı. Ölen hastaların %70 inin erkek ve ortalama 53 (17-75) yaşında olduğu Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Birimi tarafından açıklandı (32).

Ayrıca kolay ulaşımı olması nedeni ile (ki bunun en önemli sebebi internet üzerinden satışı ve solüsyonlarının kolayca ulaşılabilir olmasıdır) kullanıcı yaşının oldukça aşağıya çekilmiş olması buzdağının görünmeyen kısmını oluşturmaktadır (33). Çalışmada gençlerin kolayca internet üzerinden elektronik sigaraya ulaşabildiği, yaş doğrulaması nedeni ile 98 siparişin sadece 5 inin reddedildiği görülmüştür.

Yine elektronik sigara kullanmanın büyük amacının sigarayı bırakmak olduğu belirtilmektedir. On iki aylık izlem içeren bir anket çalışmasında elektronik sigara kullanıcılarının %6'sının bir ay sonra ve yeni bir %6'sının ise bir yıl sonra tütün sigarasına döndüğü; %22'sinin bir ay sonra, %46'sının bir yıl sonra tütün sigarasını bıraktığı görülmüştür. Tütün sigarası ve elektronik sigarayı birlikte kullanmaya devam edenlerin tütün sigarası kullanım miktarında ilk bir ayda azalma olurken, bazal ile bir yıl sonraki değerlendirmeler arasında bir değişiklik belirlenmemiştir. Elektronik sigaraya yeni başlayan katılımcıların bir ay sonra %93'ü, bir yıl sonra ise %81'inin elektronik sigara kullanmaya devam ettiği saptanmıştır (34).

Diğer bir problem ise kullanıcıların elektronik sigara üzerinde bilgi düzeylerinin düşük olmasıdır. ABD'de elektronik sigara kullanıcılarının yaklaşık %20 sinin nikotin ya da nikotin ürünü içerip içermediğini bilmeden elektronik sigara kullandığı ortaya çıkmıştır (35).

Sigara içme davranışı açısından incelendiğinde ise kullanım şekilleri kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte ortalama 15 nefes çekilmesi

sigara içme davranışı ile birebir örtüştüğü görülmüştür. Sigara içme ritüeli neredeyse birebir ortaya konulduğu için bireyler tarafından sigaradan kurtulmak için hızlı ve etkili bir çözüm olmadığı görülüyor. Bu nedenle davranış değişikliği sağlanamadığı için sigardan kopmak çoğunlukla mümkün olmuyor veya bırakılsa bile sigaraya geri dönüş sıklıkla yaşanıyor.

Yine ABD’de yapılan bir çalışmada hamilelerin sigara bırakmak için elektronik sigara kullanımının yaygınlaştığı ortaya koymuştur. Yapılan çalışmada elektronik sigara kullanma ile sigara bırakma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur (36).

Ayrıca elektronik sigaraların solüsyonlarına katılan aromalar kullanım cazibesini artırıcı etkiler ortaya koyuyor. Koku ve tat duyusu ile son derece güçlü olarak uyarılan kullanıcı elektronik sigarayı daha cazip olarak görüyor. Bilhassa adölesanlar için bağımlılıktan ziyade hobi ve sosyal kullanım olarak algılanmasında nutella, cheesecake, ekspreso gibi aromalar çok etkili rol oynuyor. Oysa nikotinle oluşturulan dopamin deşarjı sırasında bu derece güçlü uyaranların sürece eklenmesi bağımlılık potansiyelini derinleştiriyor. Bunu sonucunda yapılan bir çalışmada 15-17 yaşları arasındaki gençlerin 22-24 yaşları arasındakilerle karşılaştırılmasında elektronik sigara kullanıcı olma olasılığı 4,95 kat daha fazla olduğu görülmüştür (37). Ayrıca aynı çalışmada elektronik sigara kullanıcıları ile marihuana ve alkol kullanıcılarının önemli derecede ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Ne yapabiliriz:

Akciğer hasarına neden olan belirli bileşik veya bileşenler henüz bilinmediğinden araştırmalar devam ederken risk altında olmadığımızı garanti etmenin en önemli ve tek yolu tüm elektronik sigara ürünlerini kullanmaktan kaçınmak ve kullanılmamasını sağlamaktır.

Sigarayı bırakmak için elektronik sigaraya başlayan kişileri uyarmalı ve başlamalarını engellemeliyiz.

Eğer kullanmaya devam etmeyi düşünüyorsak mutlaka yukarıda belirttiğimiz semptomların geliştiğini görürsek mutlaka bir sağlık kuruluşuna müracaat etmeliyiz. Ayrıca merdiven altı tezgahlardan elektronik sigara ürünleri bilhassa solüsyonlarının alınmamasını önermeliyiz. Aroma ve koku değişikliği yapmak için üretici tarafından tasarlanmış ürünlere katkı maddesi ilave etmekten kaçınmalıyız.

Sonuç olarak tütün sigarasını bırakmak veya zararlı etkilerinden kaçınmak üzere dünyada yaygın kullanım alanı bulmuş olan ve kullanımı giderek yaygınlaşan e-sigaranın, tütün sigarasını bıraktırma ve sağlık üzerine olan etkileri konusundaki çalışmalar henüz yeterli değildir. Tütün kontrolü konusunda e-sigaranın yeri henüz belirsizdir. Kullanmaktan kaçınmak en doğru yol olarak önümüzde durmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Dünya Sağlık Örgütü. (2017). DSÖ küresel tütün salgını raporunu, 2017: tütün kullanımı ve önleme politikalarının izlenmesi. Dünya Sağlık Örgütü.
2. Ögüş, C., Özdemir, T., Kara, A., Şenol, Y., & Çilli, A. (2004). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem I ve VI öğrencilerinin sigara içme alışkanlıkları. *Turkiye Klinikleri Archives of Lung*, 5(3), 139-142.
3. Ball, K. (1986). Smoking spells death for millions. In *World health forum* (Vol. 7, No. 3, pp. 211-6).
4. Er, A., Coşkun, B., Nayır, T., Aykent, N., & Ongel, K. (2009). Ocular vasodynamic changes in adolescent smokers. *Opšta medicina*, 15(3-4), 126-132.
5. Karlıkaya, C., Öztuna, F., Solak, Z. A., Özkan, M., & Örsel, O. (2006). Tütün kontrolü. *Toraks dergisi*, 7(1), 51-64.
6. Schlam, T. R., & Baker, T. B. (2013). Interventions for tobacco smoking. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 675-702.
7. McQueen, A., Tower, S., & Sumner, W. (2011). Interviews with “vapers”: implications for future research with electronic cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, 13(9), 860-867.
8. Zhu, S. H., Gamst, A., Lee, M., Cummins, S., Yin, L., & Zoref, L. (2013). The use and perception of electronic cigarettes and snus among the US population. *PloS one*, 8(10), e79332.
9. Bonhomme, MG, Tutucu-Hayes, E., Ambrose, BK, Tworek, C., Feirman, SP, Kral, BA, ve Apelberg, BJ (2016). ABD yetişkinleri arasında aromalı sigara dışı tütün ürünü kullanımı: 2013-2014. *Tütün kontrolü* , 25 (Ek 2), ii4-ii13.
10. Odum, L. E., O’Dell, K. A., & Schepers, J. S. (2012). Electronic cigarettes: do they have a role in smoking cessation?. *Journal of pharmacy practice*, 25(6), 611-614.
11. Franck, C., Budlovsky, T., Windle, S. B., Filion, K. B., & Eisenberg, M. J. (2014). Electronic cigarettes in North America: history, use, and implications for smoking cessation. *Circulation*, 129(19), 1945-1952.
12. Cahn, Z., & Siegel, M. (2011). Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes?. *Journal of public health policy*, 32(1), 16-31.
13. King, B. A., Alam, S., Promoff, G., Arrazola, R., & Dube, S. R. (2013). Awareness and ever-use of electronic cigarettes among US adults, 2010–2011. *Nicotine & tobacco research*, 15(9), 1623-1627.

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Consumption of cigarettes and combustible tobacco--United States, 2000-2011. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 61(30), 565.
15. Choi, K., Fabian, L., Mottey, N., Corbett, A., & Forster, J. (2012). Young adults' favorable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *American journal of public health*, 102(11), 2088-2093.
16. Noel, J. K., Rees, V. W., & Connolly, G. N. (2011). Electronic cigarettes: a new 'tobacco' industry?. *Tobacco Control*, 20(1), 81-81.
17. Köseoğlu, E., Uğur, F., Saraymen, R., Canatan, H., Coşkun, A., & Bilgen, M. (2014). Elektronik sigara kullanımına objektif bakış. *Cukurova Medical Journal*, 39(3), 572-580.
18. Dawkins, L., Turner, J., Roberts, A., & Soar, K. (2013). 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*, 108(6), 1115-1125.
19. Adkison, S. E., O'Connor, R. J., Bansal-Travers, M., Hyland, A., Borland, R., Yong, H. H., ... & Fong, G. T. (2013). Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *American journal of preventive medicine*, 44(3), 207-215.
20. Lee, S., Grana, R. A., & Glantz, S. A. (2014). Electronic cigarette use among Korean adolescents: a cross-sectional study of market penetration, dual use, and relationship to quit attempts and former smoking. *Journal of Adolescent Health*, 54(6), 684-690.
21. Zhu, S. H., Gamst, A., Lee, M., Cummins, S., Yin, L., & Zoref, L. (2013). The use and perception of electronic cigarettes and snus among the US population. *PloS one*, 8(10), e79332.
22. Goniewicz, M. L., Lingas, E. O., & Hajek, P. (2013). Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: An Internet survey. *Drug and alcohol review*, 32(2), 133-140.
23. Kralikova E, Jezek M. [Electronic cigarette]. *Cas Lek Cesk.* 2012;151:208-10.
24. Etter, J. F., & Bullen, C. (2011). Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction*, 106(11), 2017-2028.
25. Ingebrethsen, B. J., Cole, S. K., & Alderman, S. L. (2012). Electronic cigarette aerosol particle size distribution measurements. *Inhalation toxicology*, 24(14), 976-984.

26. Williams, M., Villarreal, A., Bozhilov, K., Lin, S., & Talbot, P. (2013). Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PloS one*, 8(3), e57987.
27. Perez-Stable, E. J., Herrera, B., Jacob III, P., & Benowitz, N. L. (1998). Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *Jama*, 280(2), 152-156.
28. Dart, RC (Ed.). (2004). *Tıbbi toksikoloji* . Lippincott Williams ve Wilkins.
29. Schneider, T., Bizarro, L., Asherson, P. J., & Stolerman, I. P. (2010). Gestational exposure to nicotine in drinking water: teratogenic effects and methodological issues. *Behavioural pharmacology*, 21(3), 206.
30. Vansickel, A. R., & Eissenberg, T. (2012). Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(1), 267-270.
31. Patil, S., Arakeri, G., Patil, S., Ali Baeshen, H., Raj, T., Sarode, S. C., ... & Brennan, P. A. (2019). Are electronic nicotine delivery systems (ENDs) helping cigarette smokers quit?—A current evidence. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.
32. <https://www.thesun.co.uk/news/10258334/vaping-death-toll-tip-iceberg-lung-disease-worse-feared/> (Erişim Tarihi: 14.11.2019)
33. Williams, R. S., Derrick, J., & Ribisl, K. M. (2015). Electronic cigarette sales to minors via the internet. *JAMA pediatrics*, 169(3), e1563-e1563.
34. Etter, J. F., & Bullen, C. (2014). A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addictive behaviors*, 39(2), 491-494.
35. Rhoades, D. A., Comiford, A. L., Dvorak, J. D., Ding, K., Hopkins, M., Spicer, P., ... & Doescher, M. P. (2019). Vaping patterns, nicotine dependence and reasons for vaping among American Indian dual users of cigarettes and electronic cigarettes. *BMC public health*, 19(1), 1211.
36. Chiang, S. C., Abrams, L. C., Cleary, S. D., Pant, I., Doherty, L., & Krishnan, N. (2019). E-cigarettes and smoking cessation: a prospective study of a national sample of pregnant smokers. *BMC public health*, 19(1), 964.
37. Mehra, V. M., Keethakumar, A., Bohr, Y. M., Abdullah, P., & Tamim, H. (2019). The association between alcohol, marijuana, illegal drug use and current use of E-cigarette among youth and young adults in Canada: results from Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2017. *BMC public health*, 19(1), 1208.





**BÖLÜM**  
**2**

**BESLENME VE EGZERSİZİN  
SARKOPENİYE OLAN  
KORUYUCU ETKİSİ**

**Aylin Bayındır GÜMÜŞ<sup>1</sup>**  
**Fazilet Fatmanur SEZER<sup>2</sup>**  
**Hülya YARDIMCI<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ,  
*abayindir@ankara.edu.tr*

<sup>2</sup> Diyetisyen

<sup>3</sup> 3Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü



## 1. GİRİŞ

Sağlığın korunması, yaşam kalitesinin artırılması ve bazı hastalıkların tedavisinde iyi düzenlenmiş bir beslenme programının önemi oldukça fazladır. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca sağlığın ve yeterli-dengeli beslenmenin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İstemsiz ağırlık kaybı veya kazanımı sağlık riski olarak kabul edilmektedir.

İnsan vücudunda moleküler ve hücresele düzeyde meydana gelen bozukluklar ilerledikçe dokuların ve organların sağlığı olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu etki yaşlanmaya bağlı olarak artmakta ve organların fonksiyonlarını azaltmaktadır. Azalan bu fonksiyonlar nedeni ile ortaya çıkan durumlar arasında sarkopeni, osteopeni, miyopeni, kaşeksi, enflamasyon ve nöroendokrin işlevler bulunmaktadır. Bu değişiklikler vücuttaki yağ kütlelerinin yağsız vücut kütlelerine göre daha fazla olması ve kas kütlelerinin azalması ile ilişkilidir (Bales ve Ritchie, 2002; Roubenoff, 2001).

Sarkopeni Yunancada kas ve kayıp anlamına gelen ‘sarks’ ve ‘penia’ kelimelerinden oluşmuştur. Yaş ile birlikte kas kütlelerinde ve kas fonksiyonunda azalmayı ifade etmektedir (Tümer ve Kızıltan, 2014). Yaşamın ilk otuz yılından sonra her yıl yaklaşık %8-10 kayıp yaşanırken, doksanlı yaşlara gelindiğinde optimal kas kütlelerinin %50’si kaybedilmiş olur. İlerleyici olan bu kas kaybı sonucunda düşme riski artar, kırılmalık, güçsüzlük ve performans kaybı görülür. Bu durum yaşlılık sendromu olarak adlandırılmaktadır (Burton ve Sumukadas, 2010; Walrand ve ark., 2011). Sarkopeni ve osteopenisi olan ve yıllar içinde sarko-osteoporotik (SOP) olarak adlandırılan yaşlı bireylerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Demontiero ve ark., 2014) ve bu durum önemli bir halk sağlığı sorunudur. Daha erken yaşlarda da kas kaybı ve kas fonksiyonunda azalma görülebilmektedir. Nedenleri arasında genetik yatkınlık, malnutrisyon, hastalık ve hastalıklara bağlı kaşeksi yer almaktadır. Kritik dönem, kas kütle kaybının olduğu döneme kıyasla güç kaybının yaşandığı zamandır. Bunun nedeni, güç kaybının yaşam kalitesinin azalmasına yol açmasıdır (Janssen, 2006). Bu bağlamda beslenme tedavisi, yaşam kalitesinin artırılmasında değiştirilebilir ve geliştirilebilir olması özelliği ile özellikle önem taşımaktadır (Huo ve ark., 2015).

## 1.1. Sarkopeni Nedir?

Sarkopeni terimi 1993 yılında ilk kez tanımlanmış ve 1995 yılında Evans tarafından tekrar düzenlenmiştir (Evans, 1995). Bir yaşlılık sendromu olarak ise ilk kez 1997'de Rosenberg tarafından ifade edilmiştir (Rosenberg, 1997). Tanımlamaların ilk zamanlarından bu yana yaşa bağlı kas kütlesi kaybı ile sınırlandırılan bu terim, yaşlı yetişkinlerin belirli bir alt popülasyonu ile ilgilidir (Laviano ve ark., 2014).

Sarkopeni tanımı farklı çalışma gruplarının odak noktası olmuştur ve 2009 yılında Avrupa Geriatrik Tıp Derneği, sarkopeninin işlevsel tanımını oluşturmak için bir çalışma grubu (Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu) oluşturmuştur (Laviano ve ark., 2014). Bu projeye davet edilen bazı topluluklar arasında Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği, Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Akademisi, Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Avrupa Birliği Derneği bulunmaktadır (Cruz-Jentoft, 2010). Bu toplulukların yapmış olduğu ortak çalışmalar sonucunda sarkopeni “iskelet kası kütlesinin progresif ve jeneralize kaybı ile karakterize ve fiziksel sakatlık, kötü yaşam kalitesi ile ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açabilen bir sendromdur” şeklinde tanımlanmıştır (Cruz-Jentoft, 2010). Sarkopeni Uluslararası Çalışma Grubu (IWGS) ise sarkopeniyi “İskelet kası kütlesinin ve işlevinin yaş ile ilişkili kaybıdır” şeklinde tanımlamaktadır. Bunun yanı sıra IWGS sarkopeniyi başka türlerde ifade etmiştir. Bu ifade “Sarkopeni tek başına veya artan yağ kütlesine bağlı kas kütlesi kaybı ile birlikte görülebilen karmaşık bir sendromdur. Sarkopeninin nedenleri multifaktöriyeldir. Kası kullanım dışı bırakma, endokrin fonksiyonunun değişmesi, kronik hastalıklar, inflamasyon, insülin direnci ve beslenme eksiklikleri bu faktörlerden bazılarıdır. Kaşeksi bazı durumlarda sarkopeni ile beraber görülebilenken ikisi farklı durumlardır” şeklindedir. Bazı çalışmalarda ise sarkopeni temel nedeninin hücrel mekanizmalar açısından, kas lif sayısı ve lif atrofisi kaybı, özellikle tip II liflerin kaybı olarak ifade edilmiştir (Landi ve ark., 2014; Vina ark., 2014). Sarkopeni, primer ve sekonder olmak üzere iki kategoride sınıflandırılabilmektedir. Primer sarkopeni yaş haricinde bir etken bulunmadan gelişen, yaş ile ilerleyen ve fizyolojik olan sarkopenidir. Sekonder sarkopeni ise genetik hastalık, hareketsiz yaşam, malnütrisyon gibi nedenler ile oluşan sarkopenidir (Tümer ve Kızıltan, 2014). Sarkopeni risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (Sökmen ve Dişçiğil, 2017).



**Tablo 1.** Sarkopeni Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Yaşlanma Süreci Sonuçları	Kronik sağlık problemleri
Yapısal -Kadın cinsiyet -Düşük doğum ağırlığı -Genetik	Artmış kas döngüsü -Katabolik situmulus ve protein yıkımı artmış, -Anabolik situmulus ve protein sentezi azalmıştır	Psikiyatrik sorunlar -Kognitif bozukluk -Duyudurum bozuklukları
Yaşam Tarzı -Malnutrisyon -Düşük protein alımı -Alkol, Sigara -Fiziksel inaktivite	Kas hücre sayısında azalma -Miyostatin artışı -Apoptoz artışı	Organ yetmezlikleri -Kalp yetmezliği -Karaciğer yetmezliği -Böbrek yetmezliği -Solunum yetmezliği
Yaşam Koşulları -Yetersiz beslenme -Yatak istirahati -İmmobilite -Kondisyon kaybı	Hormonal regülasyon Testesteron ve östrojen azalır, tiroid fonksiyonları ve insülin direnci artar, GH azalır  Nöromusküler değişiklikler -SSS inputunda azalma -Nöromuskular ayrışım  Mitokondriyal Disfonksiyon -Periferel vasküler akımda azalma	Kronik hastalıklar -Diabetes mellitus -Osteoartrit -Kronik ağrı -Obezite  İlaçların katabolik etkileri

## 1.2. Sarkopeni Tanısında Kullanılan Yöntemler

Kas kütlesi ve kas gücünün ölçülmesi, sarkopeni tanısında etkili yöntemlerdir.

### 1.2.1. Kas Kütlesi Ölçümü

Kas kütlesi ölçümünde; bilgisayarlı tomografi (BT), dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır. DEXA vücudun kas yağ ve kemik yoğunluğunun belirlenmesini sağlayan ve aynı görevi yapıp diğer yöntemlere kıyasla daha az radyasyona maruz kalınan bir yöntemdir. Biyoimpedans analiz (BİA) ise kolay ve maliyeti düşük bir ölçüm yöntemidir. Sonuçları MRG ile paralel çıkmaktadır. Kas ve yağ dokusunu belirlemeye yardımcı olabilecek diğer yöntemler ise üst orta kol çevresi ölçümü, deri kıvrım kalınlığı ve baldır çevresinin ölçülmesidir (Tümer ve Kızıltan, 2014). Baldır çevresi ölçümünden elde edilen veriler genel olarak diğer yöntemler ile elde edilmiş veriler ile uyumlu olmaktadır. Ödem ve cilt esnekliği gibi yanıltıcı durumlar olmadığı takdirde baldır

çevresinin <31 cm olması kas kütleinde kayıp olduğunun göstergesidir (Cruz-Jentoft, 2010; Rolland ve ark., 2003).

### **1.2.2. Kas Gücü Ölçümü**

Kas gücünün ölçülmesinde el kavrama gücü testi kullanılmaktadır. Kadınlarda kas gücü 20 kg'dan, erkeklerde 30 kg'dan düşükse yetersiz kas gücü olarak kabul edilmektedir. Diz fleksiyon-ekstansiyon tekniği gibi yöntemler de kas gücü ölçümü için kullanılabilir (Savaş, 2017).

### **1.2.3. Fiziksel Performans**

Bu konuda yapılan bir çalışmada, performans değerlendirmede up & go (kalk-git) testi, yürüme testi, zamanlı yürüme testi ve merdiven çıkma gücü testlerinin kullanıldığı ifade edilmiştir (Cruz-Jentoft, 2010). Yürümenin zorlaşması ve yavaşlaması sarkopeni açısından riskin artmasına işaret etmektedir. Yaşlılıkta sarkopeniyi ele alan bir başka yayında ise fiziksel performansın değerlendirilmesinde kullanılan testler arasında kısa fiziksel performans testi, altı dakikada yürüme testi, genel yürüme hızı ve merdiven tırmanma gücü yer almaktadır. Bu testler kişinin günlük aktivitesindeki bağımsızlık düzeyini belirleyen fonksiyonel aktivitelerdir. Bu yöntemler ile belirlenen bağımsızlık düzeyleri kişinin günlük yaşama katılımını ve yaşam kalitesini etkilemektedir (Sökmen ve Dişçigil, 2014). Kısa fiziksel performans testi; güç, denge ve dayanıklılığı ölçmektedir. Yürüme hızı testinde ise bireyin dört metrelik bir mesafeyi beş saniyeden kısa bir zamanda yürümesi beklenmektedir (Cruz-Jentoft, 2010; Kuyumcu, 2014). Merdiven tırmanma gücü de özellikle bacak gücü yetersizliklerinde kullanılan bir testtir (Sökmen ve Dişçigil, 2014). Kas kütleinin en iyi nasıl değerlendirilmesi gerektiği ve düşük kas kütleinin tanımlanması için hangi sınır değerlerin kullanılması gerektiği düşünüldüğünde, yürüme hızının en pratik yöntem olabileceği konusunda genel bir fikir birliği olduğu görülmektedir. Bununla birlikte yürüme hızı için belirsizlikler mevcut olup; tercih edilen sınır değerler >0,8 m/sn'den veya >1 m/sn'dir (Yu ve ark., 2014).

### **1.3. Sarkopeni Mekanizmaları**

Sarkopeninin oluşma mekanizmaları metabolik, hücrenel, vasküler ve inflamatuvar olarak özetlenebilir. Memelilerde metabolik değişiklikler

hücre büyümesi için önemli bir düzenleyici olan rapamisin (mTOR) kinaz ile ilişkilidir. Sağlıklı normal bir kasta mTOR aktivitesi egzersiz ve beslenmeye yanıt olarak kaslarda protein sentezini kontrol etmek ile ilişkilidir. Bu kontrol mekanizması sarkopenik kaslarda inaktiftir (Landi ve ark., 2014; Marzetti ve ark., 2012). Hücresel mekanizmalar açısından sarkopeninin başlıca nedenleri olarak gösterilebilecek etmenler kas lif sayısı, lif atrofisi ve özellikle tip II liflerin kaybıdır. Miyoblastlar öncül kas hücreleridir ve miyoblastların farklılaşması ile kas lifleri oluşmaktadır. Bu lifler post mitotik hücreler olması nedeni ile bölünemezler ve böylece kas lifinin onarımı için miyoblast oluşturularak rejenerasyonun sağlanmasında kas ve sinir dokusunda bulunan, hareket edebilen ve doku hasarının onarımında rol alan ve sayıları yaş ile birlikte azalan uydu hücreleri denilen hücre grupları görevlidir (Akın ve Demirel, 2017). Miyofibriler protein, uydu hücrelerinin kapasitesinin olmaması nedeni ile bu proteinlerin üretimini teşvik etmek için gerekli olan büyüme faktörlerine ve sitokinlere yanıt vermek için azaltılır ve böylece aktif uydu hücrelerinin ve kas liflerinin sayısını etkilemiş olur (Landi ve ark., 2014; Vina ve ark., 2014). Yakın zamanda araştırılmış olan bir diğer hücresel sarkopeni mekanizması ise kasa (liflerin içine ve arasına) yağ sızmasıdır (Demontiero ve ark., 2014; Vina ve ark., 2014). Bu mekanizmanın patofizyolojisi, uydu hücrelerinin farklılaşma modellerinde baskın farklılaşma gösteren adipositlere yapılan değişikliklerle açıklanmaktadır. Bu yağ infiltrasyonunun etkisi, lipotoksisite olarak bilinen bir işlem olan, çevrelerindeki hücrelerin farklılaşmasını ve fonksiyonunu da etkileyen toksik adipokinlerin ve yağ asitlerinin salınımını içerir (Demontiero ve ark., 2014). Sarkopeni için vasküler mekanizmalar açısından, düşük kas perfüzyonu, artan oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bir şekilde kılcal damar yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir. Oluşan bu değişiklikler, mitokondriyal genleri aktive etmek ile birlikte tip I liflerinin oluşumunda görevli olan ve mitokondriyal enerji üretimi için yağ asitlerinin kullanılmasında yer alan, aynı zamanda kas yağ asidi bağlayıcı proteini olan Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivatör 1-Alfa ekspresyonunun azalmış düzeyde bulunması ile ilişkilidir (Landi ve ark., 2014). Son olarak, sarkopeni zayıf yaşlı bireylerde gelişen inflamatuvar değişiklikler ile de ilişkili olabilmektedir (Cruz-Jentoft, 2010). Bu değişiklikler yüksek düzeylerde C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa ile ilişkilidir. Bu



inflatuar belirteçlerin yüksek düzeyleri, yaşlılarda azalmış kas kütlesi ve gücü ile ilişkilendirilmektedir (Phu ve ark., 2015).

#### 1.4. Sarkopeni ve Malnütrisyon

İnsanlarda yaş ilerledikçe diş ve diş eti hastalıkları artmakta, gastrointestinal sistem yakınmaları artmakta ve düzeni değişmekte, tükürük salgısı azalmakta, yutma güçlüğü, reflü, besinlerin sindirim, emilim yetersizliği gibi durumlar oluşmaktadır. Meydana gelen bu olumsuzluklar malnütrisyonu tetiklemektedir. Bunlara ek olarak ilerleyen yaş ile birlikte immün yetersizliğin oluşması, kronik hastalıklar, uzun süreli ilaç kullanımı, uzun süreli yatak istirahati, psikiyatrik-nörolojik hastalıklar, kısıtlı diyet uygulanması, günlük aktivitede bağımlılık, yalnız yaşama, sosyoekonomik durum, yemek pişirme-hazırlama güçlüğü gibi durumlar da malnütrisyonun gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Sağlıklı yaşlılar arasında yetersiz beslenme insidansı düşük olarak belirlenmiş olsada, hasta yaşlılar arasında mikrobeyin öğelerinin de eşlik ettiği protein-enerji malnütrisyonuna büyük oranda rastlanmaktadır (Muscaritoli ve ark. 2010). Raynaud-Simon ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir araştırmada, malnütrisyon evde yaşayan yaşlılarda %4-10, huzurevinde yaşayanlarda %15-38 ve hastanede yatanlarda %30-70 olarak belirlenmiştir. Türkiyede bu konu ile ilgili yapılan çok fazla çalışma bulunmamakla birlikte İstanbul'da bir bakımevinde yapılan bir çalışmada sarkopenik yaşlılarda sarkopenik olmayan yaşlılara kıyasla malnütrisyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Bahat, 2010).

Yaşlanma ile vücut ağırlığı artabilmekte veya aynı kalabilmektedir. Bu nedenle normal sınırlar içinde bulunan beden kütle indeksi, beslenme durumunun normal olduğunu işaret etse de vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikleri ifade etmekte yeterli olmayabilir. Bunun nedeni yaş ile beraber vücudun kas miktarının yerini yağ dokuya bırakarak azalmasıdır. Normal görünümünden dolayı sarkopeninin tanısı zorlaşmakta ve bu durum ilerlemiş sarkopeniye yol açabilmektedir (Cruz-Jentoft ark., 2010). Tanıda daha önceki bölümlerde de bahsedilen tarama testleri, performans ölçümleri kullanılmaktadır. Bu ölçümlere ek olarak yaşlılarda malnütrisyon taraması için Nutrisyonel Risk Taraması (NRS) ve beslenmenin değerlendirilmesi için Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) uygulaması kolay ve pratik testlerdendir.

Malnütrisyon ve kas işlev kaybı arasında bir ilişki bulunmaktadır ve bu durumun temelinde protein metabolizması yer almaktadır. Kaslarda protein sentezi azalmakta, meydana gelen bu metabolik değişiklik malnütrisyonu

tetiklemektedir ya da malnütrisyon metabolik değişikliklere neden olarak kısır bir döngü meydana getirebilmektedir (Norman ve ark., 2011).

Anoreksiya yaşlılıkta görülebilen bir durumdur ve ortaya çıkmasında çeşitli faktörler etkilidir. Genelde besin alımı azaldıkça fiziksel aktivite yapmada azalma meydana gelmekte ve sarkopeni oluşmaktadır. Santral sinir sisteminin, özellikle nörotransmitterler anoreksiya ile ilişkilidir. Yaşlılıkta kolesistokinin artışı sonucunda besin alımı azalmakta ve anoreksiya oluşabilmektedir. Bunun sonucunda fiziksel aktivite azalmakta ve sarkopeni görülme olasılığı artmaktadır (di Trifiletti ve ark., 2013).

Kaşeksi istemsiz, kronik ve ilerleyici ağırlık kaybıdır. Kaşeksiye anoreksi, erken doyma, iştahsızlık, halsizlik eşlik etmektedir. Katabolik bir süreç olup inflamatuvar yanıtın önemli etkisi bulunmaktadır. Kas ve yağ kütlesi kaybı yaşanmaktadır. Günümüzde kronik hastalıklar ile (KOAHA, enfeksiyon, romatoid artrit, diyabet, karaciğer yetmezliği gibi) birlikte seyredilmekte ve kaşeksinin de enflamatuvar süreç ile ilgisi olduğu bilinmektedir (Muscaritoli ve ark., 2010).

Sarkopeni fizyolojik olarak meydana gelen bir durumdur ve yaşa bağlı kas kütlesi kaybı sonucu oluşmaktadır. Yetersiz protein alımı, yetersiz egzersiz, ve yaşlanmaya bağlı kronik enflamasyon oluşmaktadır. Tedavisinde erken dönemde beslenme ve fiziksel aktivitenin etkili olduğu saptanmıştır. Sarkopeni, kaşeksi ve malnütrisyon temel nedenleri farklı olabilen ve birlikte görülen klinik tablolardır. Enflamasyon ise sarkopeni, anoreksi ve kaşeksi için ortak bir zemin oluşturmaktadır. Klinikte aralarında ayırım yapmak çoğu zaman kolay olmamaktadır. Ancak tedavi yaklaşımlarını belirlemek için temel mekanizmalarının bilinmesi gerekmektedir (Tümer ve Kızıltan, 2014).

### **1.5. Sarkopeni ve Egzersiz**

Egzersiz eğitimi, kas kütlesi ve gücünün yaşa bağlı kaybını azaltmak ve hatta iyileştirmek için etkili bir yoldur (Landi ve ark., 2014). Aktif bir yaşam tarzına sahip, düzenli egzersiz yapan bireylerin sedanter olanlara kıyasla daha yüksek oranda gecikmiş morbidite ve gecikmiş yaşa bağlı sakatlık yaşadıkları görülmektedir (Fries, 1996). Egzersiz yapılması durumunda uydu hücreleri farklılaşarak kas kütlesini geliştirmektedir. Mitokondriyal fonksiyon açısından egzersiz, aynı zamanda enerji üretimini optimize ederken, mitokondriyal genlerin aktivasyonu ile

Proliferator Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivator 1-Alfa ve kas yağ asidi bağlayıcı proteinini arttırmaktadır. Zayıf yaşlı bireylerde C-reaktif protein ve interlökin-6 düzeylerinde bir azalma olduğunu gösteren klinik bir çalışmada, egzersizin güçlü bir inflamasyon düzenleyicisi olduğu saptanmıştır (Phu ve ark.2015).

### 1.5.1. Aşamalı Direnç Egzersizleri

Yapılan egzersizin kas kütlesi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak kas kuvvetinin artırılmasında etkili olabilmesi için direnç egzersiz programları geliştirilmiştir. Bu programların yararı, yapılan egzersizlerin yoğunluğu ve sıklığı ile ilişkilendirilmektedir (Phu ve ark., 2015).

Direnç egzersizi, memelilerde kas protein sentezi 70-kDaS6 kinaz-1 (mTORC1-p70S6K1) yolunun rapamisin kompleksi 1-ribozomal proteini aracılığı ile uyarılır (Drummond ve ark., 2009). Zamanla bu yolun kalıcı kasılmalar ile uyarılması ve yeterli protein alımı ile birlikte yağsız kütle birikimi sağlanır. Altmış beş-75 yaş arasındaki yaşlı bireyler ile birlikte yapılan bir çalışmada, 16 hafta süren bir eğitim sonucu, direnç egzersizleri kas kütlesini 1,5 kg ve toplam gücü %60 arttırmıştır (Yaraskeski ve ark., 1995). Ayrıca direnç egzersiz yapmaya başlamadan kısa bir süre önce protein tüketildiğinde kas protein sentezi yanıtı daha çok artabilmektedir ve sinerjik etki oluşabilmektedir (Tipton ve ark. 2007). Sarkopenik yaşlıların kaslarındaki biyolojik değişiklikleri incelemek amacı ile Goodpaster ve arkadaşlarının (2008) yapmış olduğu bir çalışmada, sedanter bir toplumda aerobik, güç, esneklik ve denge eğitimi egzersizlerinden oluşan kombine bir programın etkileri karşılaştırılmıştır. Otuz bir kadın ve 11 erkekte oluşan yaş ortalaması 77,1 yıl olan bu eğitim grubunda kasta biriken yağ ile ilişkili anlamlı bir azalma bulunmuştur. Silva ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ise; yaşlı erişkinlerde direnç egzersizlerindeki değişkenlerin etkisi incelenmiş ve daha ağır yüklerle çalışmanın daha olumlu sonuç vermediği, tek direnç egzersizi değişkeninin eğitim programının süresi olduğu bulunmuştur. Direnç egzersizleri üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışma sonucunda, aşamalı direnç egzersizlerinin sarkopeni gelişimini çeşitli etkiler ile azaltabildiği bulunmuştur (Orr ve Raymond, 2008). Aşamalı direnç egzersizinin 10-15 tekrardan oluşan 8-10 egzersiz yapılacak şekilde ardışık olmayan iki günde uygulanması ve egzersizler arasında iki dakika dinlenilmesi önerilmektedir (Nelson ve ark., 2007).



### 1.5.2. Aerobik / Dayanıklılık Egzersizi

Aerobik egzersiz, enerji gereksinimini karşılamak için oksijeni kullanacak şekilde planlanmış fiziksel aktiviteleri kapsamaktadır. Aerobik egzersiz örnekleri yüzme, koşu, dans, bisiklete binme, tempolu yürüyüşlerdir (Haskell ve ark., 2007). Egzersizin uzun süre yapılmasının, çoklu hastalıkları olan yaşlılarda bile kalp-damar sağlığını iyileştirdiğine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır (Coggan ve ark., 1992; Haskell ve ark., 2007). Aerobik egzersiz yalnızca kas kalitesini yükseltmekle kalmayıp nöroadaptasyona da katkıda bulunmaktadır. Ancak bu yararlı etkilerine rağmen kas kütlesi ve kuvvet kaybını direnç egzersizi ile aynı ölçüde önlememektedir (Rolland ve ark., 2008).

Düzenli olarak yapılan aerobik egzersiz maksimum oksijen kapasitesini yaklaşık %10-25 arttırabildiği ifade edilmektedir (Lemura ve ark., 2000). Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) haftada beş gün, 30-40 dakika/gün orta şiddette aerobik aktivite veya haftada üç kez 20-30 dakika / gün süreyi ile şiddetli aerobik aktivite önermektedir. Ancak, bunu başarmak zayıf yaşlılar için zor olabilmektedir. Sedanter bir yaşam yerine düşük yoğunluklu ve daha az sıklıkta egzersiz yapmanın tercih edilmesi, yaşlı bireyler için aerobik ve aşamalı direnç egzersizlerinin kombine olarak yapılmasının daha faydalı olduğu bildirilmiştir (Yu ve ark., 2014).

Özetle, bireyin sağlık durumu göz önünde bulundurularak kişiye özgü planlanan egzersizler, yaşlı bireylere hem fizyolojik hem de psikolojik açıdan faydalı olmaktadır. Yaşlı bireyin kavrayabileceği şekilde kolay izlenebilir, yazılı ve görsel materyaller ile zenginleştirilmiş programlar hazırlanmalı, riskli bireylerin ise uzman hekim kontrolünde programları uygulaması sağlanmalıdır (Lang ve ark., 2010).

### 1.5.3. Sarkopeni ve Beslenme

Egzersiz programlarının beslenme tedavisi ile kombinasyonunun yaşlılarda görülen kırılabilirlik ve sarkopeni yönetiminde daha etkili olacağı düşünülmektedir (R. Daniels., 2008). Yaşlılarda fiziksel aktivitenin azalması enerji gereksinimini ve metabolik değişikliklere bağlı olarak iştahı da azalmaktadır. Bu nedenle bireysel fiziksel aktivite düzeyine göre enerji gereksinimi ayarlanmalıdır (Cruz-Jentoft, 2010). Yapılan bir çalışmada, yatak istirahati döneminde alması gerekenden daha az enerji tüketen bireylerin daha fazla kas dokusu kaybettikleri

gösterilmiştir (Biolo ve ark., 2008). Enerji dengesini sağlamak için yeterli olmayan bir diyetin, bazal kas protein sentezinin yaklaşık %20 azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Pasiakos ve ark., 2010). Bu nedenle kasın kullanılmadığı süreçte (hastanede yatış ve yatak istirahati dahil) hızlanmış kas kaybını önlemek için yeterli ve dengeli beslenme elzemdir. Bununla birlikte yüksek enerjili beslenmenin kas atrofisini azaltmadığı hatırlatılmalıdır. Yüksek enerjili beslenme sadece yağ birikimini arttırmaktadır (Biolo ve ark., 2008). Normal vücut ağırlığının sürdürülmesi, kas kütlesi kaybını önlemektedir ve sarkopeninin önleme ve tedavi süreçlerinde önerilmektedir (Flegal ve ark., 2002). Vücut ağırlık kaybı gerektiğinde ise, diyet programı kas kütlesini korumak amacı ile bireye özel hazırlanmalı ve takip edilmelidir (Waters DL ve ark., 2013).

#### **1.5.4. Aminoasitler ve Protein**

İnsan vücudunda, günde yaklaşık olarak 300-600 gram kas proteini bozulur ve yeniden sentezlenir. Besin alımı, kas protein sentezini uyarır ve böylece pozitif azot dengesi sağlanır. Protein yönünden zengin bir öğün tüketildikten sonra, vücutta protein sentezi düzeyi 2-3 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır ve beş saatten daha uzun bir süre boyunca bu düzeyde devam eder (Moore ve ark., 2009). Genç bireylerde kas protein sentezini maksimuma ulaştırmak için istirahatte ve direnç egzersizlerinden sonra 20 g protein dozunun yeterli olduğu düşünülürken, yaşlı erişkinlerde 35-40 g protein alımının yeterli olacağı ifade edilmektedir (Witard ve ark., 2014; Yang ve ark., 2012).

Sağlıklı yaşlılarda kası korumak için günde 1.2 g/kg protein almaları gerekmektedir (Bauer ve ark., 2013). Herhangi bir hastalığı olan bireylerde ise ekstra verilecek proteinin miktarı veya protein gereksinimi, hastalığın ciddiyeti, bireyin beslenme durumu ve hastalığın beslenme durumu üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Akut veya kronik bir hastalığa sahip yaşlıların çoğunda, protein gereksinimi artmaktadır (1.2-1.5 g/kg). Kritik hastalıkları veya ciddi yetersiz beslenmeye sahip hastalarda 2 g/kg protein alımı önerilmektedir (Rondanelli ve ark., 2015). Proteinler diyet ile birlikte alındığı takdirde anabolik etkisi daha belirgin olmaktadır (Bauer ve ark., 2013).

Diyet aminoasitlerinin emilim hızı ve bunların protein metabolizması üzerindeki etkileri, proteinin moleküler özellikleri ile ilişkilidir (Boirie ve ark., 1997; Koopman ve ark., 2009). Alınan protein türleri protein

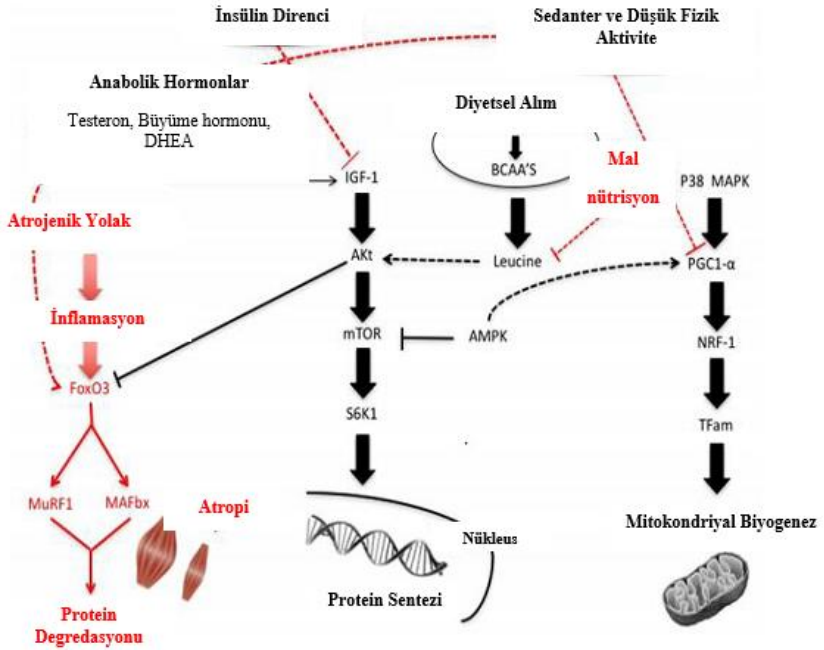
yapımını etkiler. Örneğin hızlı bir protein olan 'peynir altı suyu proteini' ve yavaş bir protein olan 'kazein proteini' arasında hızlı proteininin kas depoları için daha etkili olduğu öne sürülmüş, ancak bugüne kadar kesin sonuçlara ulaşılamamıştır (Bauer ve ark., 2013). Her iki proteinde kas protein sentezini etkin bir şekilde uyarmak için gereken tüm aminoasitleri içeriyor olsa da peynir altı suyunun lösin içeriği oldukça yüksektir (Campbell ve ark., 1999). Yetersiz beslenen bireylerden oluşan bir grup ile yapılan çalışmada, 10 gün boyunca protein-enerji takviyesi sonrasında yağsız kütle artışı saptanmıştır (Dünya Sağlık Örgütü, 2007). Ayrıca yaşlılar arasında iki uzun süreli (24 haftalık) randomize kontrollü çalışma kapsamında bireylere süt bazlı protein takviyesi verilmiştir. Kırılgan erkeklerde, takviyeyi herhangi bir egzersiz yapmadan tek başına tükütildiğinde, fiziksel performans kapasitelerinde; bir vücut egzersizi ile birlikte tükütildiğinde ise yağsız vücut kütlesi üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Tieland ve ark., 2012).

### **1.5.5. Esansiyel Aminoasitler, Dalı Zincirli Aminoasitler ve Lösin**

Dalı zincirli aminoasitler kategorisine ait esansiyel bir amino asit olan lösinin sağlıklı bir karaciğer ve kas dokusunun sürdürülmesinde kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (Rondanelli M, 2015). Lösin başlıca tavuk ve balık, peynir, mercimek, susam ve yer fıstığında bulunmaktadır. Diğer birçok aminoasitten farklı olarak, dalı zincirli aminoasitler (valin, lösin ve izölösün) sadece iskelet kasında metabolize olmaktadır. Bunun nedeni dalı zincirli aminoasitlerin metabolize olması için gerekli olan aminotransferaz enziminin karaciğerde mevcut olmamasıdır. Diğer tüm aminoasitleri metabolize eden enzimler karaciğerde maksimum konsantrasyonlarda bulunmakta ve karaciğerde okside olmaktadır. İskelet kası egzersiz sırasında valin, lösin, izölösine ek olarak asparagin, aspartat ve glutamat olmak üzere yalnızca altı aminoasidi okside edebilmektedir (Rondanelli ve ark., 2015). Egzersiz ile dalı zincirli aminoasit desteği testosteronu artırır ve anabolik bir ortam oluşturmak için kortizölü azaltır (Sharp ve Pearson, 2010). Dalı zincirli aminoasitler iskelet kaslarının toplam aminoasit içeriğinin %14-18'ini oluşturmaktadır (Riazi ve ark., 2003). Dinlenme durumunda dalı zincirli aminoasitler ve özellikle lösin, protein sentezini artırarak ve/veya protein parçalanmasını azaltarak anabolik bir etki oluşturmaktadır. Bu durum pozitif azot dengesi ile sonuçlanmaktadır (Kimball ve Jefferson, 2006). Rapamisin (mTOR) protein sentezi, enerji üretimi ve besin algılayıcıları



ile aminoasitlerin özellikle de lösinin varlığının ana düzenleyicisidir (Floyd ve ark., 1970). Rapamisin (mTOR) aktivasyonu iskelet kası gelişimi için spesifik bir öneme sahiptir. Lösin, iskelet kası içindeki mTOR'un doğrudan fosforilasyonunda ve aktivasyonunda rol oynamakta, protein yanıtını arttırmaktadır (Deldicque ve ark., 2005). Böylece kas proteinlerinin tahribatını önlemekte ve protein dengesi sağlanmaktadır (Floyd ve ark., 1970). Sarkopeni ve kırılabilirliğin etiolojisi Şekil 1'de gösterilmiştir (Nascimento ve ark., 2019).



Şekil 1. Sarkopeni ve kırılabilirliğin etiolojisi

Kas gelişiminde lösinin etkisi üzerinde durulmuş olsa da diğer iki dallı zincirli aminoasitin konsantrasyonları belli bir düzeyin altına düştüğünde lösin miktarı ne kadar yeterli olursa olsun kas büyümesinin oluşmayacağı ileri sürülmektedir (Layman, 2003). Katsanos ve arkadaşları (2006), bu konuda yaptıkları bir çalışmada bir aminoasit karışımının lösin içeriğinin artırılmasının (%26'dan %41'e veya 1.7 g'dan 2.8 g lösin düzeyine), yaşlılarda postprandiyal kas proteini sentezi yanıtını arttırdığını göstermişlerdir. Lösinin diyetle eklenmesi yarar sağlayabilmekte, ancak etkin dozun belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Esansiyel aminoasitler ise vücut tarafından sentezlenemezler ve bu nedenle diyetle alınması gereken bileşenlerdir. Yaşlı ve gençlerde 15 g/gün ya da 18 g/gün esansiyel aminoasit takviyesi kas protein sentezini arttırmış ve en fazla artışın, egzersiz ile birlikte olduğunda görülmüştür. Geriatri konsensuslarının önerisi; 10-15 g/gün esansiyel aminoasit ve buna ek olarak 1,2-1,5 g/kg/gün protein alınmasıdır. Bununla birlikte üç öğüne eşit ve dengeli dağıtılması ve egzersiz ile birlikte uygulanması önerilmektedir (Morley ve ark. 2010; Rom ve ark. 2012). Esansiyel aminoasitler hakkında güvenilir bilgilere ulaşmak için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

### 1.5.6. Beta Hidroksi Metil Bütirat

Hidroksi metil bütirat (HMB), lösin aminoasidinin bir metabolitidir. Yaraların iyileşmesi için önemli olan kollajenin birikimini artırır. Kas proteinlerinin yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir ve antiinflamatuvar özellik taşımaktadır. Ek olarak nitrojen retansiyonunu ve mTOR yoluyla aracılığı ile protein sentezini arttırmaktadır (Fukagawa, 2013). Kas sağlığını pozitif yönde etkilemek için uygulanan bir beslenme programında 12 hafta boyunca günlük HMB (2 g/gün), arginin ve lizin takviyesi olumlu sonuç vermiştir. Yaşlı kadınlarda fiziksel performansın, kuvvetin, yağsız kütle ve protein sentezinin ölçümlerini pozitif olarak değiştirdiği kaydedilmiştir (Flakoll ve ark., 2004). Altmış beş yaş ve üstü 95 birey ile yapılan bir yıllık, çift-kör, randomize kontrollü bir çalışmada; L-arginin, L-lisin ve HMB takviyesinin vücut hücre kütlelerini %1,6 ve yağsız kütleleri %1,2 arttırdığı saptanmıştır. Bakımevinde yatağa bağımlı, tüp ile beslenen yaşlılarda günlük 2 g HMB eklenmesinin kas yıkımını azaltabileceği öne sürülmektedir (Baier ve ark.,2009). Başka bir çalışmada ise 3g HMB + 7,5g arginin + 2,25g lizin verilmiş; protein yapım-yıkımında ve yağsız dokuda artış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca güvenilir kullanım süresinin bir yıl olduğu da belirtilmiştir. Tüm bu sonuçlara rağmen yaşlı ve klinikteki hastalar için ne kadar süre ve etkin doz alınması gerektiği ile ilgili farklı çalışmalara gereksinim duyulduğu ifade edilmektedir (Hsieh ve ark., 2010).

Sonuç olarak, sarkopeniyi önlemek için yeterli miktarda protein alımı (1.2 g/kg/gün) gerekmektedir. Özellikle dallı zincirli aminoasitler (lösin 2.5 g/gün) ve beta hidroksi metil bütirat (2 g/gün) alınması, sarkopeni tedavisi için olumlu etkileri gözlemlenmiş beslenme müdahaleleridir (Rondanelli ve ark., 2015).



### 1.5.7. Kreatin

Kreatin vücutta doğal olarak bulunan karaciğerde, pankreasta ve böbreklerde arginin, metionin ve glisin aminoasitlerinden sentezlenen azotlu bir organik asittir. Eksojen kreatin, diyetle et tüketiminden veya kreatin takviyesinden elde edilir. Kreatin, kasta depolanır ve yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında bir enerji tamponudur. Kreatin-fosfokreatin sisteminin bir parçası olarak işlev görür, burada düşük kas aktivitesinin olduğu dönemlerde kreatin kinaz tarafından ters çevrilerek fosfokreatine dönüştürülür. Yüksek yoğunluklu egzersizin başlangıcında fosfokreatin, adozin difosfata (ADP), egzersiz süresini desteklemek için anaerobik enerji kaynağı olarak görev yapan yüksek enerjili bir fosfat verir. Ancak enerji 15-30 sn içerisinde hızla tükenebilir. Bu nedenle fosfokreatin dinlenme durumundan yoğun işe yükü durumuna geçerken önemli bir enerji tamponudur ve kısa süreli (<30 sn), sprint ve direnç egzersizi gibi yüksek yoğunluklu aktivitelerde yüksek güç çıkışlarının elde edilmesini sağlayabilmek için önemlidir (Branch, 2003). Kreatinin ergojenik yararlarına iskelet kası fosfokreatin depolarının arttırılması, fosfokreatin sentezinin hızlandırılması, kas hasarının azaltılması ve/veya anaerobik glikolize olan bağımlılığın azaltılması, böylece laktat üretiminin azaltılması mekanizmaları aracılık eder (Branch, 2003; Rawson ve Venezia, 2011).

Tip II kas lifleri, tip I kas liflerine (86 karşı ve 74 mmol/ kg dm) kıyasla daha yüksek bir fosfokreatin içeriğine sahiptir (Tesch ve ark., 1989) ve sarkopeni, tip II liflerin tercih edilen bir atrofi ile karakterizedir (Lexell ve Taylor, 1991). Tip II liflerdeki ilerleyici kayıp yaşlılardaki azalmış kreatini kısmen açıklayabilmektedir. Rawson ve arkadaşları (2002) beş gün boyunca 20 g/gün kreatin alımına yanıt olarak 70 yaşındaki yaşlılarda kas fosfokreatininde %35 artış olduğunu bildirmiştir. Eijnde ve arkadaşları (2003) ise, kreatin takviyesi ile kas dayanıklılığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada altı aylık egzersiz programını takiben toplam kas kreatininde (%5) ve serbest kreatinde (%21) bir artış olduğunu bildirmektedirler. Bu olumlu sonuçlara karşın Tarnopolsky ve arkadaşları (2003), yaşlı bireylerde kreatin alımından sonra kreatin aktivitesinde bir azalma olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Kas kütlelerini değerlendiren çalışmalarda çoğunlukla direnç eğitimi ile birlikte kreatin alımından sonra yağsız kütle miktarında daha fazla artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Brose ve ark., 2003; Candow ve Chilibeck, 2007; Tarnopolsky ve ark., 2007).

Kreatin takviyesinin direnç egzersizi ile birleştirilmesi ile ulaşılan diğer bir olumlu etki kemik mineral içeriğindeki artıştır. Yapılan bir çalışmada, yaşlı erkeklerde (71 yaş) 12 haftalık kreatin takviyesinin ardından (5 gün boyunca 0.3 g/kg, 11 hafta için 0.07 g/kg) tek başına antrenmana kıyasla direnç egzersizi ile daha büyük bir artış (%1 ila 3,2) gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (Chilibeck ve ark., 2005). Sonuç olarak kreatin takviyesi sarkopeni kaynaklı yorgunluğu azaltmada etkili bir müdahale olabilir.

### **1.5.8. Antioksidanlar**

Oksidatif stres sarkopeninin oluşumunda önemli bir mekanizma olarak gösterilmiştir (Weindruch, 1995). Ayrıca oksidatif stresin, mitokondriyal ve nükleer DNA hasarının sonucunda kas fonksiyonlarını bozduğu ve kas hücrelerinin kaybına yol açtığı düşünülmektedir (Carmeli ve ark., 2002). Reaktif oksijen türleri de kas dokusuna doğrudan zarar verebilmektedir. Bunlar interlökin-1 (IL-1) tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuar sitokinlerin ekspresyonu için bir uyarıcı sağlarlar. Yaşlılıkta artmış inflammatuar sitokin konsantrasyonları ve akut faz proteinleri ile karakterize düşük dereceli inflammatuar bir durum yaygındır (Morley ve Baumgartner, 2004). Bunlar göz önüne alındığında, antioksidanlar (karotenoidler, E vitamini ve C vitamini) sarkopeninin önlenmesine karşı önemli bir rol oynamaktadır. Karotenoidler serbest radikalleri etkisiz hale getirir, IL-6 ve diğer proinflammatuar sitokinlerin düzenlenmesinde yer alan ve alfa-tokoferol gibi kas gücünü artırmak için yeteneği olan transkripsiyon faktörlerini modüle eder (Semba ve ark., 2007). Bir çalışmada, düşük serum karotenoid düzeyleri ile zayıf kas gücünün ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Semba ve ark., 2003). Toplumda yaşayan yaşlı erişkinlerde yapılan son epidemiyolojik çalışmalardan birinde, düşük serum/plazma karotenoidlerinin düşük iskelet kütlesi ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (Rondenelli ve ark., 2015).

### **1.5.9. D Vitamini**

Düşük düzeyde D vitamini böbrek yetmezliği ve düşük kalsiyum alımı hafif sekonder hiperparatiroidizm ile sonuçlanabilmektedir. Artan paratiroid hormon (PTH) düzeyleri, kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliğinin kalça kırığının patogenezeine katkıda bulunan ana mekanizmalardan biridir (Lips, 2001).

D vitamini eksikliği (<30 ng/mL) (Tümer ve Kızıltan, 2014); fiziksel performansta önemli bir azalmaya (Bischoff-Ferrari ve ark., 2004), yaşlılarda kas güçsüzlüğü, denge bozukluğu, düşme ve kırık riskine (Snijder ve ark., 2006) neden olmaktadır. D vitamini düzeyi ile sarkopeni arasındaki ilişki araştırılmış ve uzamış (2–20 ay) D vitamini desteğinin (800 IU/gün), zayıf yaşlı erişkinlerde kas gücü ve/veya fiziksel performansı arttırdığı gösterilmiştir (Bischoff ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda kas gücünü iyileştirmede 800-1000 IU/gün ve sarkopenisi olan yaşlılarda 50000 IU/hafta D vitamininin güvenli doz olduğu belirtilmektedir. Eksik olan vitaminin yerine konması ile fiziksel performans ve kas gücünde belirgin düzelme ve düşmede azalma olduğu görülmüştür (Adams ve Hewison, 2010; Muscaritoli M, 2010). D vitamini eksikliğinin kas gücünü etkilediği gibi kas geliştirmenin de D vitamini düzeyini etkilediğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Pfeifer ve arkadaşları (2002) kas geliştirme egzersizlerinin 25-OHD seviyelerini arttırabileceğini öne sürmüşlerdir. Yakın zamanda 60 yaş üzeri bireylere yapılan D vitamini takviyesinin kas kuvveti, yürüme ve denge üzerine egzersiz müdahalesi olmadan etkisinin araştırıldığı bir meta analizde, günlük (800-1000 IU) D vitamini takviyesinin kas kuvveti ve dengesindeki gelişmeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Muir ve Montero-Odasso, 2011). Sonuç olarak D vitamini eksikliği olan sarkopenik bireylerde, sarkopeni tedavisi için diyetle D vitamini desteği (günlük 800-1000 IU) eklenmesinin faydaları görülebilir.

### 1.5.10. Omega-3 Yağ Asitleri

İskelet kas sistemi proteinlerini oluşturmak veya yenilemek için aminoasitlerin kullanım oranı yaş arttıkça azalmakta ve bu durum iskelet kası insülin duyarlılığındaki bir düşüşe bağlanmaktadır. Balık yağından elde edilen uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin, insüline dirençli durumlarda insülin kaynaklı glukoz metabolizmasını geliştirdiği bilinmektedir. Deney hayvanları ile yapılan bazı çalışmalar, çoklu doymamış yağ asitlerinin sarkopeni tedavisi ve önlenmesinde potansiyel olarak faydalı bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir (Rondanelli ve ark., 2015). Omega-3 yağ asitleri, yaşlı bireylerde kas onarımını engelleyen anabolik direnci hafifletmeye yardımcı olabilecek antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (Fetterman ve Zdanowicz, 2009). Diyetle eklenen omega-3 yağ asidi takviyesinin kas protein sentezi ve anabolik sinyal iletimi oranı üzerindeki etkisi ile ilgili son zamanlarda

yapılan bir çalışmada, omega-3 yağ asidi desteğinin bazal kas oranı üzerinde etkisi olmadığını ancak kas mTOR fosforilasyonunda artışa bağlı olarak kas protein sentezini arttırdığını ifade etmektedir (Smith ve ark., 2010). Omega-3 yağ asitleri kanser hastalarında kas kaybını, dolayısıyla miyopeniyi hafifletmek için diyetle eklenmektedir (Fearon ve ark., 2003). Yaşlı bireylerde omega-3 yağ asitleri ile uzun süreli takviyenin kas protein sentezi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bireylerin diyeti 8 hafta boyunca 4 g/gün omega-3 balık yağları ile desteklendiğinde yapılan takviyenin kas proteini sentezinde önemli bir artış sağladığı saptanmıştır (Smith ve ark., 2010). Yaşlı kadınlarda kuvvet eğitimi ile birlikte balık yağı suplementasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma sonucunda, diyetle omega-3 yağ asidi eklenmesinin sarkopeninin önlenmesi ve tedavisinde yararlı olduğu sonucuna ulaşılmış, günde 1-2 g balık yağı olarak kullanılması önerilmiştir (Rodacki ve ark., 2012). Sonuç olarak diyetle omega-3 takviyesinin, anabolik direnci ve sarkopeniyi önlemek için güvenli, basit ve düşük maliyetli bir müdahale olduğu söylenebilir.

## 2. SONUÇ

Sarkopeni, iskelet kası kütesinin kaybı ile karakterize, birçok faktörden etkilenen klinik bir durumdur. Günümüzde yaşlı nüfusun artışı ile birlikte toplumda rastlanma oranı giderek artmaktadır. Son dönemlerde sarkopeni oluşumunu tetikleyen faktörler hakkında çalışmalar yapılsa da tanı kriterlerini geliştirmek gerekmektedir. Yaşlı bireylerin büyük bir kısmında görülen bu sendromun tedavisi ve önlenmesi için yapılan araştırmalar, sarkopeni tedavisi ve önlenmesi için yapılan müdahalelerin erken ve bireye ögü yaklaşımlar olması durumunda daha çok fayda sağlayacağı yönündedir. Beslenme durumunun düzenlenmesi, sarkopeni üzerinde koruyucu ve iyileştirici etki göstermektedir. Bu süreç içerisinde iyileştirici etkinin artırılması için, egzersiz programlarının da uygulanmalıdır. Diyetle yeterli ve kaliteli protein içeriğinin sağlanması, egzersizde ise direnç egzersizlerinin uygulanması önem taşımaktadır. Uygun beslenme ve egzersiz stratejileri yaşlı bireylerin kas fonksiyonlarını iyileştirmede ve yaşam kalitesini arttırmada oldukça önemlidir. Besin takviyesi uygun görüldüğü durumlarda en etkili olduğu düşünülen bileşenler; lösin,  $\beta$ -HMB, kreatin, D vitamini, omega-3 ve antioksidanlardır. Beslenme ve egzersizin

faýdaları hakkında daha kesin öneriler verilebilmesi için daha çok çalışma yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.



### 3. KAYNAKLAR

- ADAMS J, HEWISON M (2010) Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**: 471-478.
- AKIN Ş, DEMİREL AH (2017). İskelet kası uydu hücreleri ve kas rejenerasyonundaki yeri. *Türkiye Klinikleri Sports Medicine-Special Topics*, **3**: 227-232.
- BAHAT G (2010). Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. *The Ageing Male*, **13**: 211-214
- BAIER S, JOHANNSEN D, ABUMRAD N, RATHMACHER JA, NISSEN S, FLAKOLL P (2009). Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of betahydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **33**: 71–82.
- BALES CW, RITCHIE CS (2002). Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annual Review of Nutrition*, **22**: 309-323.
- BAUER J, BIOLO G, CEDERHOLM T, CESARI M, CRUZ-JENTOF AJ, MORLEY JE, PHILLIPS S, SIEBER C, STEHLE P, TETA D, VISVANATHAN R, VOLPI E, BOIRIE Y (2013). Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*, **14**: 542-559.
- BIOLO G, AGOSTINI F, SIMUNIC B, STURMA M, TORELLI L, PREISER JC (2008). Positive energy balance is associated with accelerated muscle atrophy and increased erythrocyte glutathione turnover during 5wk of bed rest. *American Journal of Clinical Nutrition*, **88**: 950–958.
- BISCHOFF HA, STÄHELIN HB, DICK W, AKOS R, KNECHT M, SALIS C, NEBIKER M, THEILER R, PFEIFER M, BEGEROW B, LEW RA, CONZELMANN M (2003). Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, **18**: 343– 351.
- BISCHOFF-FERRARI HA, DIETRICH T, ORAV EJ, HU FB, ZHANG Y, KARLSON EW (2004). Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq$  or  $\geq$  60 y. *American Journal of Clinical Nutrition*, **80**: 752–758.
- BOIRIE Y, DANGIN M, GACHON P, VASSON MP, MAUBOIS JL, BEAUFRÈRE B (1997). Slow and fast dietary proteins differently

modulate postprandial protein accretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**: 14930-14935.

BRANCH JD (2003). Effect of creatine supplementation on body composition and performance: A meta-analysis. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, **13**: 198–226.

BROSE A, PARISE G, TARNOPOLSKY MA (2003). Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **58**: B11-B19.

BURTON LA SUMUKADAS D (2010). Optimal management of sarcopenia. *Clinical Interventions in Aging*, **5**: 217-228.

CAMPBELL WW, BARTON JR ML, CYR-CAMPBELL D, DAVEY SL, BEARD JL, PARISE G, EVANS WJ (1999). Effects of an omnivorous diet compared with a lactoovovegetarian diet on resistance-training-induced changes in body composition and skeletal muscle in older men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **70**: 1032-1039.

CANDOW DG, CHILIBECK PD (2007). Timing of creatine or protein supplementation and resistance training in the elderly. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **33**: 184-190.

CARMELI E, COLEMAN R, REZNICK AZ (2002). The biochemistry of aging muscle. *Experimental Gerontology*, **37**: 477-489.

CHILIBECK PD, CHRUSCH MJ, CHAD KE, DAVISON KS, BURKE DG (2005). Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *Journal of Nutrition Health and Aging*, **9**: 352-355.

COGGAN AR, SPINA RJ, KING DS, ROGERS MA, BROWN M, NEMETH PM, HOLLOSZY JO (1992). Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60-to 70-yr-old men and women. *Journal of Applied Physiology*, **72**: 1780-1786.

CRUZ-JENTOFT AJ (2010). European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Workign Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, **39**: 412-423.

DELDICQUE L, THEISEN D, FRANCAUX M (2005). Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*, **94**: 1-10.

- DEMONTIERO O, BOERSMA D, SURIYAARACHCHI P, DUQUE G (2014). Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, **12**: 86-92.
- DI TRIFILETTI AA, MISINO P, GIANNANTONI P, GIANNANTONI B, CASCINO A, FAZI L, FANELLI FR, LAVIANO A (2013). Comparison of the performance of four different tools in diagnosing disease-associated anorexia and their relationship with nutritional, functional and clinical outcome measures in hospitalized patients. *Clinical Nutrition*, **32**: 527-532.
- SÖKMEN ÜN, DIŞÇIĞİL G (2017). Yaşlılıkta sarkopeni. *The Journal of Turkish Family Physician*, **8**: 49-54.
- DRUMMOND MJ, FRY CS, GLYNN EL, DREYER HC, DHANANI S, TIMMERMAN K, VOLPI E, RASMUSSEN BB (2009). Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. *The Journal of Physiology*, **587**: 1535-1546.
- EIJNDE BO, VAN LEEMPUTTE M, GORIS M, LABARQUE V, TAES Y, VERBESSEM P, VANHEES L, RAMAEEKERS M, VANDEN EYNDE B, VAN SCHUYLENBERGH R, DOM R, RICHTER EA, HESPEL P (2003). Effects of creatine supplementation and exercise training on fitness in men 55–75 yr old. *Journal of Applied Physiology*, **95**: 818-828.
- EVANS WJ (1995). What is sarcopenia?. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **50(Special\_Issue)**: 5-8.
- FEARON KC, VON MEYENFELDT MF, MOSES AG, VAN GEENEN R, ROY A, GOUMA DJ (2003). Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. *Gut*, **52**: 1479–1486.
- FETTERMAN JR JW, ZDANOWICZ MM (2009). Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **66**: 1169-1179.
- FLAKOLL P, SHARP R, BAIER S, LEVENHAGEN D, CARR C, NISSEN S (2004). Effect of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*, **20**: 445-451.
- FLEGAL KM, CARROLL MD, OGDEN CL, JOHNSON CL (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*, **288**: 1723-1727.

FLOYD JC, FAJANS SS, PEK S, THIFFAULT CA, KNOPF RF, CONN JW (1970). Synergistic effect of essential amino acids and glucose upon insulin secretion in man. *Diabetes*, **19**: 109-115.

FRIES JF (1996). Physical activity, the compression of morbidity, and the health of the elderly. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **89**: 64-68.

FUKAGAWA NK (2013). Protein and amino acid supplementation in older humans. *Aminoacids*, **44**: 1493-1509.

GOODPASTER BH, CHOMENTOWSKI P, WARD BK, ROSSI A, GLYNN NW, DELMONICO MJ, KRITCHEVSKY SB, PAHOR M, NEWMAN AB (2008). Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. *Journal of Applied Physiology*, **105**: 1498-1503.

HASKELL WL, LEE IM, PATE RR, POWELL KE, BLAIR SN, FRANKLIN BA, MACERA CA, HEATH GW, THOMPSON PD, BAUMAN, A (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, **116**: 1081.

HSIEH LC, CHOW CJ, CHANG WC, LIU TH, CHANG CK (2010). Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **19**: 200-208.

HUO YR, SURIYAARACHCHI P, GOMEZ F, CURCIO CL, BOERSMA D, GUNAWARDENE P, DEMONTIERO O, DUQUE G (2015). Comprehensive nutritional status in sarco-osteoporotic older fallers. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, **19**: 474-480.

JANSSEN I (2006). Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **54**: 56-62.

KATSANOS C, KOBAYASHI H, SHEFFIELD-MOORE M, AARSLAND A, WOLFE RR (2006). A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, **291**: 381-387.

KIMBALL SR, JEFFERSON LS (2006). Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *The Journal of Nutrition*, **136**: 227S-231S.

- KOOPMAN R, CROMBACH N, GIJSEN AP, WALRAND S, FAUQUANT J, KIES AK, LEMOSQUET S, SARIS WHM, BOIRIE Y, VAN LOON LJC (2009). Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **90**: 106-115.
- KUYUMCU ME (2014) Sarkopenik yaşlı hastalarda ultrasonografik olarak kas mimarisinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı. Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara
- LANDI F, MARZETTI E, MARTONE AM, BERNABEI R, ONDER G (2014). Exercise as a remedy for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **17**: 25-31.
- LANG T, STREPPER T, CAWTHON P, BALDWIN K, TAAFFE DR, HARRIS TB (2010). Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporosis International*, **21**: 543-559.
- LAVIANO A, GORI C, RIANDA S (2014). Sarcopenia and nutrition. In *Advances in food and nutrition research* (Vol. 71, pp. 101-136). Academic Press.
- LAYMAN DK (2003). The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *The Journal of Nutrition*, **133**: 261-267.
- LEMURA LM, VON DUVILLARD SP, MOOKERJEE S (2000). The effects of physical training of functional capacity in adults: Ages 46 to 90: A meta analysis. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, **40**: 1-10.
- LEXELL J, TAYLOR CC (1991). Variability in muscle fibre areas in whole human quadriceps muscle: effects of increasing age. *Journal of Anatomy*, **174**: 239-249.
- LIPS P (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, **22**: 477-501.
- MARZETTI E, CALVANI R, BERNABEI R, LEEUWENBURGH C (2012). Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty—a mini-review. *Gerontology*, **58**: 99-106.
- MOORE DR, TANG JE, BURD NA, RERECICH T, TARNOPOLSKY MA, PHILLIPS SM (2009). Differential stimulation of myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis with protein ingestion at rest and after resistance exercise. *The Journal of Physiology*, **587**: 897-904.

- MORLEY JE, ARGILES JM, EVANS WJ, BHASIN S, CELLA D, DEUTZ NE, DOEHNER W, FEARON KCH, FERRUCCI L, HELLERSTEIN MK, KALANTAR-ZADEH K, LOCHS H, MACDONALD N, MULLIGAN K, MUSCARITOLI M, PONIKOWSKI P, POSTHAUER ME, FANELLI FR, ANKER SD, The Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease (2010). Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, **11**: 391-396.
- MORLEY JE, BAUMGARTNER RN (2004) Cytokine-related aging process. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **59**: 924-929.
- MUIR SW, MONTERO-ODASSO M (2011). Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, **59**: 2291-2300.
- MUSCARITOLI M, ANKER SD, ARGILES J, AVERSA Z, BAUER JM, BIOLO G, BOIRIO Y, BOSAEUS I, CEDERHOLM D, COSTELLI P, FEARON KC, LAVIANO A, MAGGIO M, FANELLI FR, SCHNEIDER SM, SCHOLS A, SIEBER CC (2010). Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical Nutrition*, **29**: 154-159.
- NASCIMENTO CM, INGLES M, SALVADOR-PASCUAL A, COMINETTI MR, GOMEZ-CABRERA MC, VIÑA J (2019). Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, **132**: 42-49.
- NELSON ME, REJESKI WJ, BLAIR SN, DUNCAN PW, JUDGE JO, KING AC, MACERA CA, CASTANEDA-SCEPPA, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, **116**: 1094-1105.
- NORMAN K, STOBÄUS N, GONZALEZ MC, SCHULZKE JD, PIRLICH M (2011). Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition*, **30**: 135-142.
- ORR R, RAYMOND J (2008), Fiatarone Singh M. Efficacy of progressive resistance training on balance performance in older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Medicine*, **38**: 317-343.
- PASIAKOS S, VISLOCKY L, CARBONE JW, ALTIERI N, KONOPELSKI K, FREAKE HC, ANDERSON JM, FERRANDO AA, WOLFE RR,

- RODRIGUEZ NR (2010). Acute energy deprivation affects skeletal muscle protein synthesis and associated intracellular signaling proteins in physically active adults. *Journal of Nutrition*, **140**: 745–751.
- PFEIFER M, BEGEROW B, MINNE HW (2002). Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis International*, **13**: 187-194.
- PHU S, BOERSMA D, DUQUE G (2015). Exercise and sarcopenia. *Journal of Clinical Densitometry*, **18**: 488-492.
- RAWSON ES, CLARKSON PM, PRICE TB, MILES MP. (2002). Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. *Acta Physiologica Scandinavica*, **174**: 57-65.
- RAWSON ES, VENEZIA AC (2011). Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids*, **40**: 1349–1362.
- RAYNAUD-SIMON A, REVEL-DELHOM C, HÉBUTERNE X (2011). Clinical practice guidelines from the French Health High Authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clinical Nutrition*, **30**: 312-319.
- RIAZI R, WYKES LJ, BALL RO, PENCHARZ PB (2003). The total branched-chain amino acid requirement in young healthy adult men determined by indicator amino acid oxidation by use of L-[1-13C] phenylalanine. *The Journal of Nutrition*, **133**: 1383-1389.
- RODACKI CL, RODACKI AL, PEREIRA G, NALIWAIKO K, COELHO I, PEQUITO D, FERNANDES LC (2012). Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **95**: 428-436.
- ROLLAND Y, CZERWINSKI S, VAN KAN GA, MORLEY JE, CESARI M, ONDER G, WOO J, BAUMGARTNER R, PILLARD F, BOIRIE Y, CHUMLEA, W. M. C., VELLAS B (2008). Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, **12**: 433-450.
- ROLLAND Y, LAUWERS-CANCES V, COURNOT M, NOURHASHÉMI F, REYNISH W, RIVIÈRE D, VELLAS B, GRANDJEAN H (2003). Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **51**: 1120-1124.
- ROM O, KAISARI S, AIZENBUD D, REZNICK AZ (2012). Lifestyle and sarcopenia—etiology, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Medical Journal*, **3**: e0024.

- RONDANELLI M, FALIVA M, FRANCESCA MONTEFERRARIO F, PERONI G, REPACI E, ALLIERI F, PERNA S (2015). Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *BioMed Research International*, **2015**: 524948.
- RONDANELLI M, FALIVA M, MONTEFERRARIO F, PERONI G, REPACI E, ALLIERI F, PERNA S (2017). Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. In *Clinical Nutrition and Aging* (pp. 35-66). Apple Academic Press.
- ROSENBERG IH (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of Nutrition*, **127**: 990S-991S.
- ROUBENOFF R (2001). Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology*, **26**: 78-89.
- SAVAŞ S (2017). İleri Yaşta Kas Erimesi El Kitabı. Erişim adresi: [https://tazelenme.com/yayinlardosya/ileri\\_yasta\\_kas\\_erimesi.pdf](https://tazelenme.com/yayinlardosya/ileri_yasta_kas_erimesi.pdf) Erişim tarihi: 13/11/2019.
- SEMBA RD, BLAUM C, GURALNIK JM, MONCRIEF DT, RICKS MO, FRIED LP (2003). Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging clinical and Experimental Research*, **15**: 482-487.
- SEMBA RD, LAURETANI F, FERRUCCI L (2007). Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **458**: 141-145.
- SHARP CP, PEARSON DR (2010). Amino acid supplements and recovery from high-intensity resistance training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, **24**: 1125-1130.
- SILVA NL, OLIVEIRA RB, FLECK SJ, LEON AC, FARINATTI P (2014). Influence of strength training variables on strength gains in adults over 55 years-old: a meta-analysis of dose-response relationships. *Journal of Science and Medicine in Sport*, **17**: 337-344.
- SMITH GI, ATHERTON P, REEDS DN, MOHAMMED BS, RANKIN D, RENNIE MJ, MITTENDORFER B (2010). Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **93**: 402-412.
- SNIJDER MB, VAN SCHOOR NM, PLUIJM SM, VAN DAM RM, VISSER M, LIPS P (2006). Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **91**: 2980-2985.



- TARNOPOLSKY M, PARISE G, FU MH, BROSE A, PARSHAD A, SPEER O, WALLIMANN T (2003). Acute and moderate-term creatine monohydrate supplementation does not affect creatine transporter mRNA or protein content in either young or elderly humans. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **244**: 159-166.
- TARNOPOLSKY M, ZIMMER A, PAIKIN J, SAFDAR A, ABOUD A, PEARCE E, ROY B, DOHERTY T (2007). Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. *PLoS One*, **2**: e991.
- TESCH PA, THORSSON A, FUJITSUKA N (1989). Creatine phosphate in fiber types of skeletal muscle before and after exhaustive exercise. *Journal of Applied Physiology*, **66**: 1756-1759.
- TIELAND M, DIRKS ML, VAN DER ZWALUW N, VERDIJK LB, VAN DE REST O, DE GROOT LC, VAN LOON LJ (2012) Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, **13**: 713–719.
- TIPTON KD, ELLIOTT TA, CREE MG, AARSLAND AA, SANFORD AP, WOLFE RR (2007). Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **292**: E71-E76.
- TÜMER, G, KIZILTAN G (2014). Sarkopeni patofizyolojisi ve beslenme tedavisinde özel yaklaşımlar. *Sted*, **23**: 109-121.
- VAN DEN BERGH JP, BOURS SP, VAN GEEL TA, GEUSENS PP (2011). Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, **9**: 36-42.
- VINA J, BORRAS C, SANCHIS-GOMAR F, E MARTINEZ-BELLO V, OLASO-GONZALEZ G, GAMBINI J, INGLES M, CARMEN GOMEZ-CABRERA M (2014). Pharmacological properties of physical exercise in the elderly. *Current Pharmaceutical Design*, **20**: 3019-3029.
- WALRAND S, GUILLET C, SALLES J, CANO N, BOIRIE Y (2011). Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, **27**: 365-385.
- WATERS DL, WARD AL, VILLAREAL DT (2013). Weight loss in obese adults 65 years and older: a review of the controversy. *Experimental Gerontology*, **48**: 1054-1061.

- WEINDRUCH R (1995). Interventions based on the possibility that oxidative stress contributes to sarcopenia. *Journals of Gerontology Series A*, 50: 157.
- WITARD OC, JACKMAN SR, BREEN L, SMITH K, SELBY A, TIPTON KD (2013). Myofibrillar muscle protein synthesis rates subsequent to a meal in response to increasing doses of whey protein at rest and after resistance exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **99**: 86-95.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition (Vol. 935).
- YANG Y, BREEN L, BURD NA, HECTOR AJ, CHURCHWARD-VENNE TA, JOSSE AR, TARNAPOLSKY MA, PHILLIPS SM (2012). Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *British Journal of Nutrition*, **108**: 1780-1788.
- YARASHESKI KE, ZACHWIEJA JJ, CAMPBELL JA, BIER DM (1995). Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, **268**: E268-E276.
- YU S, UMAPATHYSIVAM K, VISVANATHAN R (2014). Sarcopenia in older people. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, **12**: 227-243.



**İNME HASTALARINDA  
DİSFAJİYİ TANILAMADA  
ÖKSÜRÜK TESTİNİN  
KULLANIMI**

**BÖLÜM  
3**

**Aynur CİN**



## GİRİŞ

Disfaji (Yutma güçlüğü), bir bireyin oral alımını güvenli ve verimli bir şekilde gerçekleştirilmesini etkiler. Disfaji, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastane girişlerinin yaklaşık % 7'sini oluşturmaktadır (1,2). Yılda yaklaşık 547 milyon dolarlık bir toplam ekonomik yüke sahip olduğu bildirilmektedir (3). Yutma güçlüğü, gıdaları ve sıvıları ağız boşluğundan mideye taşıma zorluğu, ağız boşluğu, farenks ve larenks artıkları ile sonuçlanan ve yetersiz beslenmeyle ilişkili olan zorluklardır (4). Orofarengeal disfaji (OD) üst boğazı etkileyen, yemek yeme yeteneğini engelleyebilen ve yutmayı bozulmuş yutma olarak değerlendiren bir disfaji çeşididir. Biyomekanik olaylar dahil senkronize ve birlikte yutmada önceki aşamaya bağlı olarak takip eden aşamanın performansı orofasiyal kasın, sinirin ve serebral korteks yapıların bütünlüğüne bağlıdır. Nörojenik disfajide, hastalık veya nörolojik bir travma nedeniyle oluşan bozukluk ağzından mideye bolus taşınmasından sorumlu kas hareketini etkileyebilmektedir (5). İnme olan kan akımını etkileyen bir rahatsızlık olarak tanımlanabilmektedir. Etkilenen serebral bölgede ilgili işlevlerin kaybolmasına veya bozulmasına neden olmaktadır. Sistemik kan akışında kan damarı tıkanması veya azalmasının neden olduğu iskemik kökenli veya zayıflamış damar duvarının yırtılmasından kaynaklanan kanama kökenli hemorajik olabilmektedir(6). Serebrovasküler hastalıkta orofarengeal disfaji insidansı % 40 ile % 90 arasında değişim göstermektedir (7). İnme sonucu gelişen orofarengeal disfaji, hastalar tarafından tariflenen solunumla ilgili komplikasyonların ve malnütrisyonun neden olduğu ölümlerin temel sebebidir (5). Son çalışmalar orofarengeal disfajinin inme sonrası özellikle serebrovasküler olayı takip eden günlerde yaygın olduğunu göstermektedir. Prevelansı hastalar arasında % 12 olmakla birlikte akut dönemde görülme sıklığı % 18 ile % 81 arasında değişmektedir (8). Orofarengeal disfaji nedenleri nöromüsküler ve yapısal nedenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Nöromüsküler nedenler arasında; inme, parkinson hastalığı, multipl skleroz, myastenia gravis, kafa travması, demans, bell paralizisi, tiroid disfonksiyonu, polimiyozit/dermatomyozit, sarkoidoz, serebral palsi, metabolik ensefalopati , idiyopatik üst özofagus sfinkter disfonksiyonu, kranial sinir tümörleri, müsküler distrofi, amyotrafik lateral skleroz yer almaktadır. Yapısal nedenler arasında orofarengeal tümörler, Zenker divertikülü, farinx veya boğaz enfeksiyonu(Candida mukoziti, Herpes, Citomegalovirus) , thyromegali, geçirilmiş operasyon veya radyoterapi,

osteofit veya diğer spinal hastalıklar, proximal özofageal webler, konjenital anomaliler (yarık damak vb), kötü çene ve diş yapısı yer almaktadır (9). Literatürün gözden geçirilmesi ile inmenin akut döneminde disfaji insidansının yüksek olduğu aynı zamanda hasarın yerinden bağımsız olarak bu tarz vakaların değerlendirilmesinde konuşma dili patolojisine ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (10). Yutulan gıdalar veya sıvılar hava yoluna girdiğinde (yani penetrasyon veya aspirasyon) ve artmış pnömoni riski ile bağlantılı olarak hava yolu güvenliğinde bozulmalar meydana gelmektedir (11). Disfaji nedeniyle oral alımın kısıtlanması sonucunda, bilişsel süreçlerdeki azalma, yaşam kalitesinde düşme ve bakıcı yükünde artış meydana gelmektedir (3,12-16). Disfajinin bu hayatı tehdit eden ve psikososyal sekeli, güvenli oral alım, pulmoner sağlık ve yaşam kalitesini optimize etmek açısından risk altındaki bireylerde yutma bozukluğunun zamanında ve doğru bir şekilde tanınmasını gerekli kılmaktadır.

Disfaji “yutma güçlüğü; yemeğin ağızdan mideye aktarılması”, yeme güçlüğü ise yemeğin/sıvının ağza aktarılmasıyla ilgili problemleri ifade eder. Birçok hasta için bu problemler bir arada bulunmaktadır. Disfajinin yönetimi dünyadaki çoğu inme servislerinde benzer olmakla birlikte, kaynakların ve hizmeti verecek personelin elverişliliği ile şekillenmektedir. Pek çok hastane kabul sırasında veya bir protokol izleyerek 24 saat içinde yutma taraması yapabilir (17,18). İnmenin yönetim planında çok fazla değişken olmasına rağmen disfajinin önceden belirlenmesi aynı zamanda inmeyi iyi bir şekilde yönetmek açısından ve sonuçları iyileştirmesi açısından önemlidir (17,19, 20). Yutma yolu, bunun için birkaç anahtar bileşene sahiptir. Genel kabul görmüş yol, tarama, değerlendirme, araştırma, yönetim, rehabilitasyon ve beslenmeden oluşur.

### **Yutmanın Değerlendirilmesi**

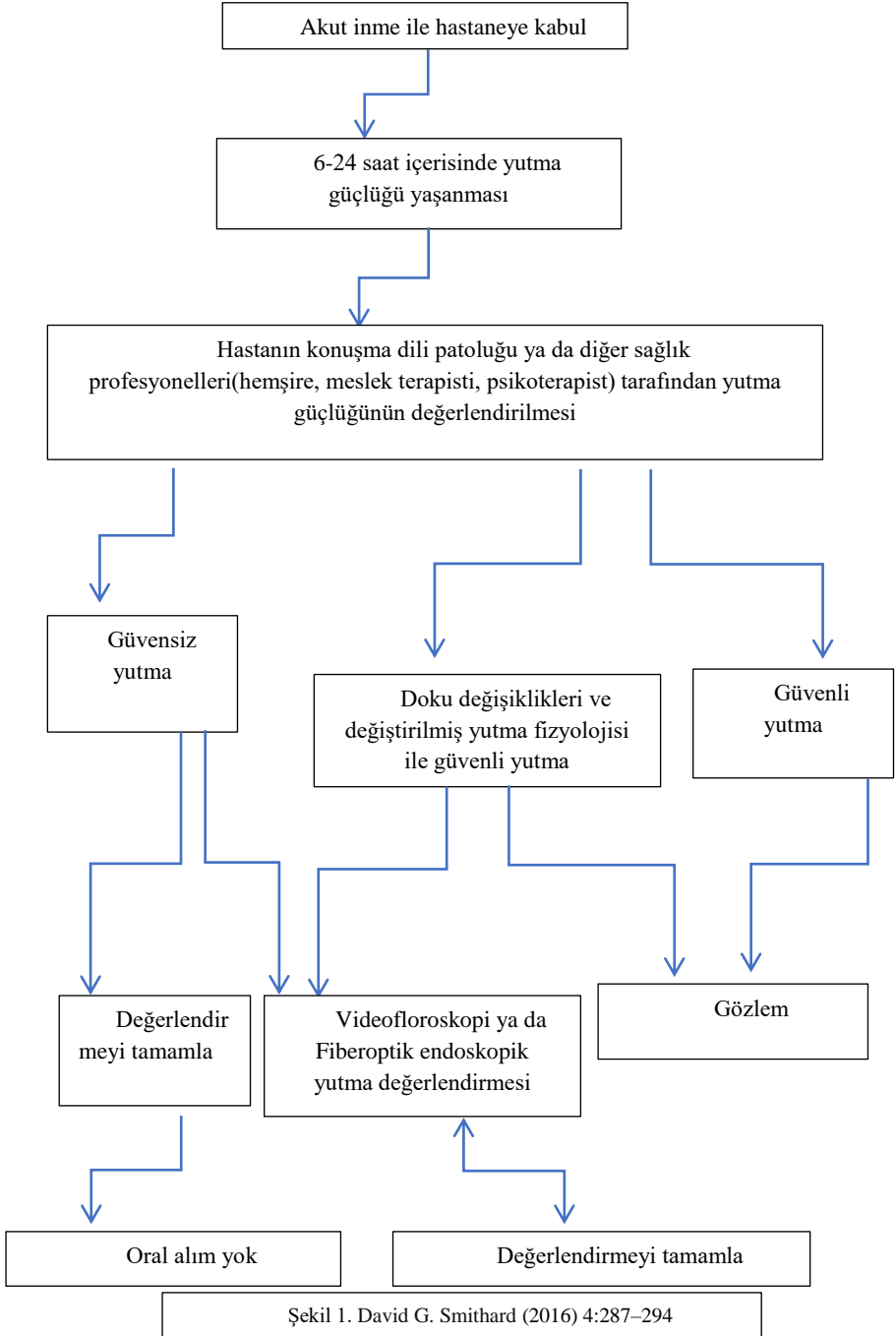
Değerlendirme, yönetimin bir sonraki aşamasıdır ve yutma değerlendirmesinde eğitilmiş bir kişi tarafından yutmanın daha ayrıntılı bir şekilde incelemesini içerir (18, 21). Değerlendirme, oral anatomiye, hastanın nörolojisinin yanı sıra inmeyi takiben yutma dengesinin gözden geçirilmesini içermektedir. Yutma değerlendirmesi, özellikle erken dönemde ve eğitilmiş kişiler tarafından yapılmalıdır (18, 21-27). Yutma, farklı gıda/sıvı kıvamları (doku ile modifiye edilmiş gıda) kullanılarak ve belirtilen yerde yutmaya yardımcı olmak için farklı teknikler kullanılarak

değerlendirilmektedir. Yutma, enfeksiyon, kontrolsüz diyabet, düşmeden sonra kafa travması veya tekrarlayan inme gibi eşzamanlı olaylarla birlikte bozulabilmektedir. Tıbbi ekip tarafından verilen ilaçlar yutmayı etkileyebilir veya antikolinergik etkiler nedeniyle karışıklığa neden olabilmektedir (28, 29).

Yutma değerlendirmesi “yatak başı” veya klinik yutma muayenesi (CSE) ile başlar. CSE tipik olarak hasta öyküsü, hasta tarafından bildirilen semptomlar, oral mekanizma değerlendirmesi, sıvı ve gıda yutma denemelerinin incelenmesini içerir (30). Klinik belirtiler veya semptomlar daha fazla değerlendirme gerektiriyorsa değerlendirme aracı ile klinisyenin istemine göre yapılabilmektedir. Videofluoroskopik Yutma Çalışması(VFSS), altın standart yutma değerlendirme aracıdır. Yutmanın belirli bozukluklarını değerlendirmek amacıyla yutmanın hem oral hem de faringeal fazlarının doğrudan görselleştirilmesiyle birlikte CSE sırasında şüphelenilen ve oral, faringeal ve genellikle özofageal evrenin spesifik katkı sağlayan mekanizmalarını belirleme becerisini sağlayan tek değerlendirme aracı olması bakımından değerlidir (31).VFSS altın standart yutma değerlendirme aracını temsil etmesine rağmen, birçok klinisyen VFSS'ye sınırlı veya hiç erişim verilmeyen vakalarda yalnızca CSE'ye güvenmektedir. Yutmanın fiberoptik endoskopik değerlendirmesi(FEES), yutma faringeal evresinin 3 boyutlu bir şekilde görselleştirilmesinde faydalı diğer bir yutma değerlendirme aracıdır. FEES'in, faringeal anatomisinin, sekresyonların ve vokal kord hareketinin daha üstün ve doğrudan görüntülenmesini sağladığı belirtilmiştir; bununla birlikte, klinisyenin donanım ve beceri seviyesine erişim nedeniyle birçok ortamda kullanımı sınırlıdır. Yutma değerlendirmesinin ardından, gıda alımına ilişkin tavsiyeler verilmektedir. Bu tavsiyeler arasında; normal diyet, değiştirilmiş diyet, beslenme hızı, ağızdaki lokmanın hacmi, yemek yerken/lokma yutulurken gözetim ihtiyacı ve yutma manevralarına (örn. kafa pozisyonu, kuvvetli yutmak) ihtiyaç durumu, yutmanın güvensiz olduğu durumlarda oral alımın durdurulması yer almaktadır (32).



## DİSFAJİNİN YÖNETİM ALGORİTMASI



Öksürük, hava yollarının temizlenmesinde ve korunmasında rol oynayan kompleks bir refleks mekanizmadır. Yaşam kalitesinde bozulmaya, okul ve iş gücü kaybına yol açmasının yanı sıra gereksiz ilaç kullanımı nedeniyle de sağlık hizmetleri maliyetlerini artırmaktadır. Öksürük;

1. Prodüktif veya kuru öksürük,
2. Sürekli veya tetikleyici ile oluşan öksürük,
3. Akut, subakut, kronik öksürük,
4. İstemli veya refleks öksürük olarak sınıflandırılmaktadır (33).

Üç haftadan kısa süreli öksürükler **akut öksürük**, 3-8 hafta arası süren öksürükler **subakut öksürük**, 8 haftadan uzun süreli öksürükler **kronik öksürük** olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda bu tanımlamalara ek olarak; nedeni saptanan kronik öksürükler **spesifik öksürük**, bunlardan tedaviye yanıt vermeyenler **refrakter öksürük**, her şeye rağmen etyolojisi saptanamayanlar da **kronik idiyopatik öksürük** olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisine bakıldığında; Akut öksürük nezle,grip, pnömoni, sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli; subakut öksürükte post infeksiyöz, astım, sinüzit, allerjen veya irritan maruziyeti; kronik öksürükte astım üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı öksürük, gastroözefageal reflü, laringofarengeal reflü, nonastmatik eozinofilik pnömoni, ACE inhibitörleri, kronik idiyopatik öksürük, mesleki nedenlere bağlı kronik öksürük, kronik psikojenik öksürük, kronik akciğer hastalığına bağlı öksürük yer almaktadır (34-36).

Öksürük; sıklıkla larinks ve trakeobronşiyal ağaçta, özellikle de karinada ve bronşların dallanma noktalarında bulunan duyu sinirlerinin çeşitli inflamatuvar, mekanik, termal veya kimyasal dürtüler ile uyarılması sonucunda meydana gelmektedir. Öksürük için duyu sinirler; larinks ve trakeobronşiyal ağaç yanı sıra perikard, özofagus, diyafragma ve mide gibi organlarda da bulunmaktadır (37). Temel olarak kapalı glottise karşı gerçekleşen kuvvetli bir itici manevra sonucu oluşan ve karakteristik bir sesi olan hızlı bir ekspiratuvar akımdır. Öksürük, bir refleks savunma mekanizmasıdır.

**İnspiratuvar Faz:** Glottis açılır. Gelecek faz için akciğer volümünü artıran kısa bir inspirasyon olur.

**Kompresyon Fazı:** Glottis kapanır, interkostal ve abdominal kasların kasılması ile devam eder. Böylece toraks içi basınç hızla yükselir ve intratorasik basınç 300 mmHg'ye dek ulaşır. Kompresif faz yaklaşık 200 milisaniye sürer.

**Ekspiratuvar Faz (Ekspulsif):** Glottisin açılması ve hava yolunda yüksek akım oluşmasıyla gerçekleşir. Glottisin açılmasıyla hava yolu trakeal kesitte %80'e kadar kollabe olur ve bu da ekshale edilen gazın akım hızını artırır. Ekspiratuvar hava akım hızı 12 L/dakika'yı geçer. Öksürüğün etkinliği akım hızının şiddetine bağlıdır.

**Relaksasyon Fazı:** İntratorasik basınç interkostal ve karın kaslarının rahatlamasıyla normale döner (38).

Öksürük alt solunum yollarından materyali çıkarmak için isteğe bağlı ya da hava yollarındaki bir uyarana bağlı refleks olarak ortaya çıkabilir. Öksürük, yabancı maddeleri laringeal giriş ve alt solunum yollarından zorla çıkarmak için havayolu korumasında yer alan çoklu hava yolu koruyucu davranışlarının en önemlisidir. Sensorimotor bir davranıştır (39-42). Bu mekanizmanın bozulması disfaji ile birlikte aspirasyona neden olması itibari ile sağlık açısından büyük önem arz etmektedir. Birçok çalışma istemli ya da refleks öksürüğün yutma disfonksiyonunun göstergesi olduğunu bildirmektedir (43-47). Bu nedenle etkili bir öksürük, yutma sırasında, özellikle pulmoner sekel oluşumuna daha yatkın ek komorbiditeleri olan hastalarda, yutma sırasında solunum yolundan materyali çıkartmada kritik öneme sahiptir. Solunum, öksürük ve yutma fonksiyonunda ortak sinirsel ve anatomik substratlarının bulunması nedeniyle pek çok nörojenik popülasyonda, bozulmuş öksürük ve disfaji paralel görülmektedir (40,48-54). Beyin sapındaki merkezi nöral jeneratörleri (eupne) (serbest solunum), yutma ve öksürük süreçlerini düzenler (55). Beyin sapında yer alan nükleus ambiguus, dorsal solunum grubu ve ventral solunum grubu, solunum, öksürük ve yutma davranışlarının nöral kontrolüyle ilişkilidir (41, 53, 56). Birden fazla afferent yol boyunca kimyasal ve mekanik olarak hassas ve miyelinli olmayan c-lifleri olan vagal afferent sinirler yutma sırasında (örneğin, bolus hacim tutarlılığı ve hacmi, solunum yolunda aspirasyon materyali varlığı) yutma merkezi, merkezi nöral jeneratörlerine(CPG) duyuşal geri bildirim sağlar (57,58). CPG'ler, öksürme, nefes alma ve yutma davranışları arasında hızlı, aktif olarak değişiklik yapılmasına izin vermek amacıyla, örneğin daha büyük bir yutulan bir bolus yutma

sırasında aspire edilen malzeme nedeniyle apne süresinin artması veya buna karşılık olarak hızlı ve koruyucu bir öksürüğün uygulanması gibi mekanizmalar oluşturmaktadır (59). Solunum kas aktivasyonundaki değişiklikler, yutma CPG'sinin yutmanın özellikleri(yani güvenli, güvensiz, sıralı, tek yudum vs.) hakkında bilgilendirilmesiyle gerçekleşir (60). Yüksek dereceli kortikal işleme veya duyuşsal entegrasyon ve motor planlama gibi supramedüller girdiler, aynı zamanda hem öksürüğü hem de yutma davranışlarını organize eden hayati bir veri sağlamaktadır. Hem öksürüğün, hem de yutmanın sinir ağlarını belirlemek için yapılan hesaplamalı modelleme çalışmaları, nefes alma, yutma ve öksürme ile ilgili paylaşılan efferent ve afferent yolları aydınlatmaktadır (55,57). İnsan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, supramedüller girdinin hem istemli hem de refleks öksürüğe dahil olduğunu ve öksürük eyleminden önce uyarıcıların nöral olarak işlendiğini ve buna “öksürme dürtüsü” dendiğini bildirmektedir (61-63). İnsanlarda bulunan bu kortikal düzenleyici bileşen, refleks öksürük yanıtının istemli olarak baskılanması ile desteklenmektedir (63). Oluşturulan paylaşılan merkezi nörolojik substratlara ek olarak, solunum, yutma ve öksürük işlevleri ayrıca periferik olarak üst solunum yolu, farenks ve ağız ve burun boşluklarının anatomik yapılarını içerir. Bu konuda hakkında kapsamlı bir derlemede öksürük ve yutmanın ortak nöral ve anatomik substratlarını anlamak için kavramsal bir çerçeve oluşturulmuştur. Bu kavramsal çerçeve, spektrumun bir ucunda (koruyucu fonksiyon) yutma ve karşı ucunda öksürme (savunma fonksiyonu) ile birlikte, bir “hava yolu koruyucu davranış spektrumunda” yutma ve öksürük mekanizmasını sunar (54). Bu nedenle, bu iki sensorimotor hareket, klinik bir yutma muayenesinde öksürüğün rolünü değerlendirmek için mekanik, anatomik ve nörolojik bir temel sağlayan ortak anatomik ve nörolojik temellerle yüksek koordineli ve karşılıklı işlevlere sahiptir.

İstemli öksürük testi, hastadan öksürmesini (tipik talimatlar “yapabildiğiniz kadar zor” veya “boğazına sıkışmış bir şey olması gibi istemeyi içerir). Sonuçta ortaya çıkan motor çıkışı dinlenerek veya nesnel olarak özel ekipmanla objektif olarak değerlendirilmektedir (64). Öksürük, üç ayrı aşama ile karakterize edilir:

**İnspirasyon fazı:** Ön göğüs kafesini yükselten ve kasıldığı sırada diyaframı aşağıya çeken dış interkostal kasların kasılmasından oluşur. Laringeal kas aktivasyonu havanın akciğerlere negatif basınç çekmesine neden olan glottis içinden geçişine izin verir.

**Sıkıştırma Fazı:** Vokal kıvrımların addüksiyonunun subglottik basınç oluşumunu oluşturduğu ve koruduğu süreyi kapsar.

**Ekspirasyon Fazı:** Vokal kıvrımların kuvvetli ve hızlı bir şekilde kaçırılmasından oluşur (65,66).

Yapılan çalışmada 43 inmeli hastada ilk önce objektif istemli öksürük hava akımı ölçümleri ile yutma arasındaki ilişki incelenmiş ve hastaların ekspulsif yükselme zamanları ve aspirasyon durumu arasında anlamlı ilişkiler olduğunu belirtmişlerdir (39). Daha sonra, Smith-Hammond ve ark. bu ön bulguları, bilişsel testler, CSE, istemli öksürük spirometri testi, öksürük ses basıncı seviye testi (dB SPL) ve (FEES veya VFSS) gibi yutma değerlendirmesi aracı ile değerlendirilen 96 inme hasta kohortuna genişletilmiştir. Yutma güvenlik durumu, Penetrasyon-Aspirasyon Skalası (PAS) puanı kullanılarak nesnel olarak tanımlanmıştır. Katılımcı grupları aspiratörlerdeki (PAS  $\geq 5$ ) ve aspiratör dışındakiler (PAS  $\geq 4$ ) olarak tanımlanmıştır. Yutma başlangıcında zorluk yaşama, salgılama zorluğu ve postprandiyal refleks öksürüğün ortaya çıkması gibi klinik endikasyonlar klinik değerlendirme önlemleri ile ilgili olarak zayıf duyarlılık ve orta derecede özgüllük olduğunu gösteren % 53 duyarlılığa ve % 83 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Akustik öksürük testi, aspiratörlerdeki ortalama öksürük ses basıncı seviyeleri aspiratörler dışındakilere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Gruplar arasında birkaç öksürük hava akımı ölçümünde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Spesifik olarak, aspiratörlerin daha düşük inspirasyon faz hacmi gösterdiği, düşük inspirasyon tepe akışı, düşük tepe ekspiratuar ekspiratuar akış hızı, daha yüksek ekspiratuar artış zamanı ve daha düşük öksürük hacmi ivme arasında farklılık göstermiştir (47). Bu çalışmalar, değerlendirme araçları ile yutma değerlendirme tekniklerine ek olarak, istemli öksürük spirometresinin objektif ölçümlerinin inme sonrası bireylerde hava yolu güvenliği durumunu belirlemede faydalı olabileceği sonucuna varmıştır.

Öksürük ve yutmaya aracılık eden ortak sinirsel ve anatomik substratları ve ayrıca beraberinde ortaya çıkan disfajinin varlığı önemlidir. Ek olarak, öksürük riski taşıyan hastalarda fizyolojik bir hava yolu savunma göstergelerini sağlamak için hava yolunu ve hava yolu savunma göstergelerini korumada öksürüğün rolü nettir. Klinik yutma değerlendirmesinde öksürük testinin dahil edilmesini desteklemekte, öksürük testi genel işlevsellik ve hava yolu savunma mekanizmalarının

göstergesini sağlamak için klinik ve tanısal karar vermede yardımcı olmak ve yutma emniyetindeki potansiyel bozulma riskini değerlendirmek açısından destek vermektedir. Bu bulguları doğrulamak için pratik uygulamalarda geçerli ve güvenilir sonuçlar almak için yoğun klinik ortamlarda kolayca uygulanabilecek pratik, ucuz ve verimli yöntemler kullanılmasında ek olarak daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.

**KAYNAKÇA**

1. Altman KW. Dysphagia evaluation and care in the hospital setting: the need for protocolization. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145(6):895–8. [PubMed: 21750340]
2. Altman KW, Yu GP, Schaefer SD. YConsequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(8):784–9. [PubMed: 20713754]
3. Cichero JA, Altman KW. Definition, prevalence and burden of oropharyngeal dysphagia: a serious problem among older adults worldwide and the impact on prognosis and hospital resources. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012; 72:1–11. [PubMed: 23051995]
4. Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, Vereecken C, Vanhauwaert E, Declercq A, Bekkering GE, Duyck J. Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data. *Adv Nutr.* 2016; 7(3):507–22. [PubMed: 27184278]
5. Benvenuti CM, Pereira LM, Revay MA. Disfagia pós-acidente vascular cerebral isquêmico unilateral em adultos: estudo de caso [Thesis]. Florianópolis (SC): Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica; 2005. 29 p
6. Damiani IT, Yokoo I. [Internet]. AVC - Acidente Vascular Cerebral. São Paulo: Saúde em Movimento; 2002 [cited 2013 Aug 23]. Available from: [www.saudeemmovimento.com.br/conteudos/conteudo\\_print.asp?cod\\_noticia=44](http://www.saudeemmovimento.com.br/conteudos/conteudo_print.asp?cod_noticia=44)
7. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J.* 2006;82(968):383-91. PMID:16754707. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.043281>.
8. Remesso GC, Fukujima MM, Chiappetta ALML, Oda AL, Aguiar AS, Oliveira ASB, et al. Swallowing disorders after ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(5):785-9. PMID:22042182. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2011000600012>.
9. Özdemir A, Çekin A. H, Disfajiye Genel Yaklaşım, *Güncel Gastroenteroloji* 15/4.2011;227-234. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/39/pdf/100034.pdf>
10. Barros AFF, Fábio SRC, Furkim AM. Correlação entre os achados clínicos da deglutição e os achados da tomografia computadorizada de crânio em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico na fase aguda da doença. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(4):1009-14. PMID:17221014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2006000600024>.

11. Cabre M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A*. 2014; 69(3):330–7.
12. Plowman-Prine EK, et al. The relationship between quality of life and swallowing in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(9):1352–8. [PubMed: 19425089]
13. Tabor L, et al. Defining swallowing-related quality of life profiles in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 2016; 31(3):376–82. [PubMed: 26837611]
14. Paris G, et al. Clinical screening of oropharyngeal dysphagia in patients with ALS. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012; 55(9–10):601–8. [PubMed: 23177322]
15. Maclean J, Cotton S, Perry A. Dysphagia following a total laryngectomy: the effect on quality of life, functioning, and psychological well-being. *Dysphagia*. 2009; 24(3):314–21. [PubMed: 19290578]
16. Leow LP, et al. The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*. 2010; 25(3):216–20. [PubMed: 19680723]
17. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2005;36:1972–6.
18. Fairfield C, Smithard, D. Management of dysphagia in the acute phase: a consideration of international practice. *Dysphagia across ages*. 4th Congress of European Society of Swallowing Disorders. Congress Abstracts. *Dysphagia* 2015;30: 213–271.
19. Odderson R, Keaton JC, McKenna BS. Swallow management in patients on an acute stroke pathway: quality is cost effective. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:1130–3.
20. Gandolfi M, Smania N, Bisoffi G, Squaquara T, Zuccher P, Mazzucco S. Improving post-stroke dysphagia outcomes through a standardized and multidisciplinary protocol: an exploratory cohort study. *Dysphagia*. 2014;29:704–12.
21. Regan J, Walshe M, McMahon BP. Current evaluation of upper oesophageal sphincter opening in dysphagia practice: an international SLT survey. *Int J Commun Disord*. 2012;47:156–165.



22. Kamal RM, Ward E, Cornwell P. Dysphagia management practices among speech-language pathologists in Malaysia. *Asia Pac J Speech, Lang Hear.* 2012;15:111–8.
23. Mathers-Schmidt BA, Kurlinski M. Dysphagia evaluation practices: inconsistencies in clinical practice and instrumental examination. *Dysphagia.* 2003;18:114–25.
24. Ramsey D, Smithard D, Donaldson N, Kalra L. Is the gag reflex useful in the management of swallowing problems in acute stroke? *Dysphagia.* 2005;20:105–7.
25. Bateman C, Lelsie P, Drinnan MJ. Adult dysphagia assessment in the UK and Ireland: are SLTs assessing the same factors? *Dysphagia.* 2007;22:174–86.
26. Martino R, Pron G, Daimonte N. Screening for oropharyngeal dysphagia in stroke: insufficient evidence for guidelines. *Dysphagia.* 2001;15:19–30.
27. Leder SB, Suiter DM, Warner HL, Acton LM, Swainson BA. Success of recommending oral diets in acute stroke patients based on passing a 90-cc water swallow challenge protocol. *Top Stroke Rehabil* 2012;19:40–44.
28. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the Medical Research Council cognitive function and ageing study. *JAGS.* 2011;59:1477–83.
29. Lindroos E, Saarela RKT, Soini H, Muurinen S, Suominen MH, Pitkala KH. Caregiver reported swallowing difficulties, malnutrition and mortality among older people in assisted living facilities. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:718–22.
30. Suiter DM. Dysphagia screening and the clinical swallow evaluations. Atlanta, GA: American Speech Language and Hearing Association Convention; 2012.
31. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. *NSSLHA Journal.* 1984;12:38–50.
32. American Speech-Language-Hearing Association. Clinical indicators for instrumental assessment of dysphagia (guidelines) ASHA Suppl. 2000;20:18–9.
33. Mülazımoğlu D., Kayacan O. Kronik Öksürüğe Yaklaşım Tuberk Toraks 2017;65(3):227-236 doi: 10.5578/tt.57253

34. Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl1):72S-74S.
35. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(Suppl 2 Managing):133S-181S.
36. Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, Morice AH. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough* 2007;3:5.
37. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 33S-47S.
38. McGarvey LP, Morice AH. Clinical cough and its mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152: 363-71.
39. Smith Hammond CA, Goldstein LB, Zajac DJ, Gray L, Davenport PW, Bolser DC. Assessment of aspiration risk in stroke patients with quantification of voluntary cough. *Neurology*. 2001; 56:502-6. Early study on cough and swallow relationships in patients post stroke. [PubMed: 11222795]
40. Pitts T, Morris K, Lindsey B, Davenport P, Poliacek I, Bolser D. Coordination of cough and swallow in vivo and in silico. *Exp Physiol*. 2012; 97(4):469-73. [PubMed: 22198014]
41. Bolser DC, Davenport PW. Functional organization of the central cough generation mechanism. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002; 15:221-5. [PubMed: 12099768]
42. Ross BB, Gramiak R, Rahn H. Physical dynamics of the cough mechanism. *J Appl Physiol*. 1955; 8:264-8. [PubMed: 13271252]
43. Pitts T, Bolser DC, Rosenbeck JC, Troche MS, Sapienza C. Voluntary cough production and swallow dysfunction in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2008;23(3):297-301.
44. Pitts T, Troche MS, Mann G, Rosenbeck JC, Okun MS, Sapienza C. Using voluntary cough to detect penetration and aspiration during oropharyngeal swallowing in patients with Parkinson disease. *Chest*. 2010;138(6):1426-31.
45. Troche MS, Brandimore AE, Okun MS, Davenport PW, Hegland KW. Decreased cough sensitivity and aspiration in Parkinson's disease. *Chest*. 2014;146(5):1294-9.

46. Smith Hammond CA, Goldstein LB, Zajac DJ, Gray L, Davenport PW, Bolser DC. Assessment of aspiration risk in stroke patients with quantification of voluntary cough. *Neurology*. 2001;56(4):502–6.
47. Smith Hammond CA, Goldstein LB, Horner RD, Ying J, Gray L, Gonzalez-Rothi DC, Bolser DC. Predicting aspiration in patients with ischemic stroke: comparison of clinical signs and aerodynamic measures of voluntary cough. *Chest*. 2009;135(3):769–77.
48. Plowman EK, et al. Voluntary cough airflow differentiates safe versus unsafe swallowing in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 2016 Study identifies swallow and cough impairment in ALS as well as provides cut-off measures for peak expiratory flows valuable for clinical use.
49. Pitts T, et al. Voluntary cough production and swallow dysfunction in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2008; 23(3):297–301. Study identifying swallow and cough impairment in patients with PD; provided insight to potential mechanisms of disorder. [PubMed: 18483823]
50. Hegland KW, Okun MS, Troche MS. Sequential voluntary cough and aspiration or aspiration risk in Parkinson's disease. *Lung*. 2014; 192(4):601–8. Study highlights importance of evaluating multiple coughs for detection of swallow impairment and introduces the cough expired volume measure. [PubMed: 24792231]
51. Pitts T, et al. Using voluntary cough to detect penetration and aspiration during oropharyngeal swallowing in patients with Parkinson disease. *Chest*. 2010; 138(6):1426–31. Study provides discriminative ability of cough testing for detection of swallow impairment in patients with PD. [PubMed: 20705802]
52. Smith Hammond CA, Goldstein LB, Zajac DJ, Gray L, Davenport PW, Bolser DC. Assessment of aspiration risk in stroke patients with quantification of voluntary cough. *Neurology*. 2001; 56:502–6. [PubMed: 11222795]
53. Gestreau C, Milano S, Bianchi AL, Grélot L. Activity of dorsal respiratory group inspiratory neurons during laryngeal-induced fictive coughing and swallowing in decerebrate cats. *Exp Brain Res*. 1996; 108(2):247–56. [PubMed: 8815033]
54. Troche MS, et al. A framework for understanding shared substrates of airway protection. *J Appl Oral Sci*. 2014; 22(4):251–60. Article reviews relationship between coughing and swallowing and provides a useful adapted framework which serves as a foundation to shape future studies. [PubMed: 25141195]

55. Davenport PW, Bolser DC, Morris KF. Swallow remodeling of respiratory neural networks. *Head Neck*. 2011; 33(Suppl 1):S8–13. [PubMed: 21901777]
56. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2001; 81(2):929–69.
57. Pitts T, Morris K, Lindsey B, Davenport P, Poliacek I, Bolser D. Coordination of cough and swallow in vivo and in silico. *Exp Physiol*. 2012;97(4):469–73.
58. Widdicombe JG. Afferent Receptors in the airways and cough. *Res Physiol*. 1998;114:5–15.
59. Bianchi AL, Gestreau C. The brainstem respiratory network: an overview of a half century of research. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;168(1–2):4–12.
60. Pitts T, et al. Coordination of cough and swallow: a meta-behavioral response to aspiration. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(3):543–51.
61. Davenport PW, et al. The urge-to-cough and cough motor response modulation by the central effects of nicotine. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):82–9.
62. Widdicombe J, Eccles R, Fontana G. Supramedullary influences on cough. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;152(3):320–8.
63. Hegland KW, Pitts T, Bolser DC, Davenport PW. Urge to cough with voluntary suppression following mechanical pharyngeal stimulation. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(3):109–14.
64. Smith Hammond CA, Goldstein LB, Zajac DJ, Gray L, Davenport PW, Bolser DC. Assessment of aspiration risk in stroke patients with quantification of voluntary cough. *Neurology*. 2001;56:502–6. Early study on cough and swallow relationships in patients post stroke.
65. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. 5. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
66. Bautista TG, Sun QJ, Pilowsky PM. Expiratory-modulated laryngeal motoneurons exhibit a hyperpolarization preceding depolarization during superior laryngeal nerve stimulation in the in vivo adult rat. *Brain Res*. 2012;1445:52–61.
67. David G. Smithard Dysphagia Management and Stroke Units *Curr Phys Med Rehabil Rep* (2016) 4:287–294 doi: 10.1007/s40141-016-0137-2.



**BAŐLİK???**

**BÖLÜM  
4**

**Bartu BADAŁ**



## GİRİŞ

### Rektum Anatomisi:

Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda olup 3. sakral vertebra düzeyinde, sigmoid mezokolonun alt ucundan başlar. Rektum, sakrumla koksiksin konkavlığına uygun bir eğrilik göstererek aşağıya doğru uzanır. Bu anteroposterior eğriliğe "fleksura sacralis" denir. Bu eğrilik önce aşağıya ve arkaya sonra öne doğrudur. Rektum pelvik diyafragmadan geçerek anal kanalla devam eder. Anorektal kavşak koksiks ucunun biraz aşağısında 2-3 cm önünde yer alır. Rektumun alt ucundan itibaren anal kanal aşağıya ve arkaya uzanır. Bu seviye prostatın alt ucu hizasına denk gelmektedir.(1)

Rektum üst, orta ve alt rektum olmak üzere 3 kısma ayrılır. Anal kanaldan itibaren yukarı doğru 0-7 cm alt rektum, 7-12 cm orta rektum ve 12 cm den sonrası üst rektum olarak kabul edilir. Rektumun üst kısmı boş iken çapı yaklaşık 4 cm civarındadır, alt kısmı geniştir ve "ampulla" adını alır. Rektumun sigmoid kolondan farklı olarak haustraları, "appendices epiploica"ları, mezenteri ve tenyaları bulunmamaktadır. Rektumun üçte iki üst kısmı peritonla örtülüdür. Üst 1/3 kısmı anterior ve lateral yüzden, orta 1/3 kısmı ise anterior yüzde periton ile örtülmüştür. Alt 1/3 kısmı tamamen ekstrapitonealdir. Ön yüzünü örten periton mesaneye geçerek erkeklerde, "excavatio rectovesicalis"i, kadınlarda ise uterusu geçerek "excavatio rectouterina"yı (Douglas çıkması) oluşturur. Rektovezikal çıkma anüsten yaklaşık 7,5 cm uzaklıktadır. Rektumun alt parçasında transvers plikalar vardır. (Houston plikaları) Rektum kanserlerinin lümen içi lokalizasyonunun belirlenmesinde bu plikalar büyük önem taşır. Genellikle üç tanedirler ve en üstteki başlangıca yakın yerde bulunur, sağda veya solda olabilir. Ortadaki (Kohlrausch plikası) en büyüktür, ampullanın hemen üstünde yer alır. Periton bu noktada rektumun önünden karşıya atlar. En alttaki plika ise orta plikanın 2,5 cm altında yer alıp soldadır. Bu mukozal iç kıvrımlar proktoskopik incelemelerde zorluğa neden olurlar fakat duvarın tüm katmanlarını içerdikleri için hem ayrımı kolay hem de perforasyon riski en az olan yerlerdir.(1-4)

Rektum fonksiyonel olarak iki parçaya ayrılır. Bu parçalardan biri plikanın altı diğeri üstüdür. Üst parça dışkı içerir ve serbest olarak periton boşluğuna doğru genişleyebilme kapasitesine sahiptir. Alt parça normalde



boş olup, ekstraperitonealdır ve daha az yer kaplar. Dışkının rektuma geçişi defakasyon isteği olduğu zamandır.(3)

Kalın barsağın splenik fleksuradan sonra gelen kısımlarının kanlanması inferior mezenterik arter ile sağlanır. Splenik fleksura ve inen kolona sol kolik arter , sigmoid kolona sigmoid arter , rektuma da superior rektal arterden gider. İ inferior mezenterik arter (İMA ) lomber 2-3 seviyesinde, aorta bifurkasyonunun 3-5 cm üstünde, aortun ön yüzünden çıkar ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortanın ön yüzünden ayrılır. Rektum ve anal kanalın arteriyal beslenmesinde superior rektal arter dışında internal iliak arterin dalı arteria rektalis media,internal pudendal arterin dalı inferior rektal arter ve abdominal aortanın bifurkasyonundan çıkan arteria sakralis media arterleri de yer alır.(3)

Rektumun çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı superior rektal ven vasıtası ile inferior mezenterik vene dökülür. İ inferior mezenterik ven daha sonra splenik ven ve superior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluştururlar. Rektum çevresindeki diğer venlerin bir kısmı da medial ve inferior rektal venler vasıtası ile internal iliak vene dökülürler.(1-4)

Rektum ve anal kanalın lenfatik drenajı genel olarak iki ekstramural pleksusla sağlanır. Bu pleksuslar ektoderm ve endodermin birleşme yeri olan pektinat çizgiye göre ayrılır. Pektinat çizginin yukarısındaki lenfatik drenaj arteria rektalis superioru izleyerek aorta köküne doğru ilerler. Pektinat çizginin altındakiler ise inguinal lenf bezlerine drene olur. Bunlara ek olarak lateral pelvik lenf bezlerine de drenaj olmaktadır. (3)

Anorektal bölgenin sinirsel innervasyonu hem sempatik hem de parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Sempatik sinir lifleri L1-3 ten çıkıp preaortik pleksusa katılırlar. Daha sonra bu sinir lifleri aortun altına doğru uzanarak hipogastrik pleksusu oluştururlar. Parasempatik lifler ise nevri erigentes olarak adlandırılır ve S2-4 ten çıkarlar. Sempatik ve parasempatik lifler birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar. Bu pleksusutan çıkan sinir lifleri daha sonra anorektum ve çevre ürogenital organlara dağılır.(1-4)

### **Rektal Fizyoloji:**

Rektal fizyolojinin anlaşılabilmesi için rektum ve anal kanalın birlikte değerlendirilip anorektal fizyoloji olarak açıklanması gerekmektedir.

Anorektal fizyoloji denince de anlaşılması gereken iki önemli husus fekal kontinans ve defakasyondur. (1-5)

### **Defekasyon:**

Defekasyon karmaşık bir mekanizma olup kolonik kitle hareketi, intra adominal basınç artışı ve pelvik taban gevşemesi ile oluşur. Rektum distansiyona uğradığı zaman internal anal sfinkterler gevşer. Buna rektoanal inhibitör refleks denir. Böylelikle içerik anal kanalla temas etmiş olur. Aynı zamanda bu basınç artışıyla eksternal anal sfinkter ve puborektalis kası da refleks olarak gevşer. Gevşeme ile birlikte pelvik yatak aşağı iner, anorektal açıkları genişler, karın içi basınç artar ve fekal içeriğin boşaltılması sağlanır. Burada dikkat edilmesi gereken husus defakasyonu başlatan mekanizmanın rektum distansiyonu olduğudur. (1)

Defakasyon olmazsa rektum gevşeyerek defakasyon isteği geçer. Rektal ampullanın fekal kitleye uyum sağlamak amacıyla gösterdiği bu reseptiv tipteki gevşemeye akomodasyon cevabı denir. Büyük hacimlerdeki fekal materyal rektuma hızlıca gelirse akomodasyon cevabı oluşmayabilir ve kortikal inhibisyon da gerçekleştirilemeyebilir. Eksternal sfinkterin istemli kasılması defakasyonu 40-60 saniye engelleyebilir. Bu süre bazı durumlarda akomodasyonun oluşması için yetmekle birlikte bazen geçici kaçaklar olabilir.(1-5)

### **Fekal Kontinans:**

Kontinans, dışkılamanın sosyal olarak uygun yer ve zamana ertelenebilmesi yeteneği olarak tanımlanabilir. Serebral uyarıyla birlikte lokal ve spinal refleksleri içeren ve öğrenmekle kazanılan bir mekanizmadır. Pelvik yatağın fonksiyonelliği ve fizyolojik mekanizmalar kontinansı devam ettirir.(1-5)

Fekal kontinansın sağlanmasında rektal mekanizmalar; anorektal açıkları, anorektal duyu ve refleks mekanizması, rektumun distansiyonu, tonusu ve kapasitesi, rektumun motilitesi ve boşalması olarak sayılabilir.(5-6)

Kontinansın uzun süreli sağlanmasında anorektal açıkları yardımcı olur. Bu açıkların oluşmasında puborektal kasın doğrudan çekmesiyle birlikte anorektumun anorektal halka seviyesinde sfinkterler ile sarılmasıyla da oluşur. Bu açıkları sol lateral pozisyonda yaklaşık 102+- 18 derecedir. (Barkel ve arkadaşları) Anorektal duyu mekanizması ise geçecek olan içeriğin

katı gaita, sıvı ve gaz olarak saptar. İçeriğin ne olduğu pelvik taban kasları ve rektal kastaki duyu reseptörleri ile algılanır.(5-6)

Rektal kompliyans, rektal kasların duvar gerginliğine karşı oluşan direnç olarak tanımlanmıştır. Rektum distansiyona pasif olarak uyum sağlar; intraluminal basınç düşerken, intraluminal volüm artar. Maksimum tolere edilebilen volüm yetişkinlerde yaklaşık 400 ml'dir. Kalın barsağın distal kısmı fekal kontinanstaki önemli bir rezervuar fonksiyonuna sahiptir. Boşalma başladığında sigmoid kolon ilk olarak rektuma boşalır. Sigmoid kolonun lateral açılması ve Houston valvleri mekanik bir bariyer oluşturur. Rektum ve sigmoid kolon arasında bir basınç bariyerinin var olduğu düşünülür (O Beirne sfinkteri). Ancak böyle bir bariyerin varlığına dair kesin kanıtlar yoktur. (1-5)

Rektumun istirahat halindeki lümen içi basıncı yaklaşık 5 mmHg dir. Bu basıncın sağlanması için belirli sıklıkta küçük amplitüdümlü kontraksiyonlar olur. Lümen içi basınç artışı gerçekleşse bile bu dalgaların frekansı ve amplitüdü değişmez. Ortalama amplitüd 10 cm H<sub>2</sub>O olup çok düşüktür. Üç tip rektal kontraktıl aktivite vardır, frekansı dakikada 5-10 olan basit kontraksiyonlar, frekansı dakikada 3 olup amplitüdü 100 cm H<sub>2</sub>O'ya çıkan orta şiddetli kontraksiyonlar ve yüksek amplitüdümlü yavaş kontraksiyonlardır.(6)

Rektumdaki tümörlere yönelik tedavilerde çeşitli zorluklar mevcuttur. Bunun başlıca nedenleri arasında rektumun anatomik yerleşimi pelvisin dar bir alan olması ürogenital sınırlara ve organlara bitişik olması, anal sfinkter ilişkisi sayılabilir. Rektum kanseri cerrahisi lokal eksizyonlardan radikal rezeksiyonlara hatta pelvik ekzantrasyona kadar uzanan geniş bir konudur. Bu kadar değişik ve geniş ameliyatların yapıldığı bir alana yönelik hangi cerrahinin uygulanacağı ve güncel yaklaşım olan neoadjuvan tedavinin verilip verilmeyeceği kararı için hastanın preoperatif değerlendirilmesinin ve kanserin evresinin doğru konulması gerekir. Bununla birlikte değerlendirmeyi yapan cerrahın bilgi ve deneyimi de önemlidir. Aksi halde gereksiz abdominoperineal rezeksiyon yani kalıcı stoma, üriner ve seksüel komplikasyonlar ve lokal nüks oranı artacaktır. Bunların önüne geçmek için yapılacak olan tedavi şekli preoperatif değerlendirme ve evrelemenin doğru olarak yapıldıktan sonra bilgili ve deneyimli cerrah tarafından karar verilmesi gerekir (7).

### **Ameliyat Öncesi Değerlendirme:**

Rektum kanseri tanısında yapılacak ilk basamak iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Hastanın geçmiş tıbbi rahatsızlığı cerrahisi gastrointestinal problemi bulmak için bize katkıda bulunacağından özellikle sorgulanmalıdır. Daha önce barsak ameliyatı öyküsü varsa; anastomozun yeri ve gastrointestinal anatomiye ortaya koymak gerekir. Hastanın anorektal cerrahi öyküsü varlığı abdominal veya anorektal şikayetleri olan hastalar için önemlidir. Kadınlarda obstetrik öykü gizli pelvik taban ve / veya anal sfinkter hasarını tespit etmek için önemlidir (8).

Hastanın kolorektal hastalık aile öyküsü var mı yok mu o sorgulanmalıdır. Özellikle inflamatuvar barsak hastalığı, polipler, kolorektal kanserler önemlidir. Bir çok ilaç gastrointestinal problemlere neden olabileceğinden hastanın ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Hastanın karın muayenesi ek olarak anüs,perine muayenesi ve dikkatli rektal tuşe gereklidir (8).

### **Rektal Tuşe:**

Her hastaya yapılması gereken genel muayeneden sonra anorektal bölgenin dikkatli bir değerlendirilmesi gerekir. Öncelikle perianal bölgede lokal ileri bir tümörün yapmış olabileceği invazyonu gösteren bir belirtinin (fistül, endurasyon, kızarıklık, apse vb gibi) varlığı araştırılır. Daha sonra rektal tuşe ile rektumdaki tümör muayene edilir. Anodermal sınır (anal girim) 0 kabul edilerek bu seviyeden yukarıya doğru tümörün en alt sınırının kabaca yüksekliği hissedilir. Anal kanalın sonlandığı anorektal sınır, puborektal kas seviyesinde hissedilerek tümörün buraya olan uzaklığı değerlendirilir. Anal kanalın tümör ile olan mesafesi cerraha sfinkter koruyucu cerrahi için ilk bilgiyi verir. Tümörün proksimal ucuna ulaşmaya çalışılarak boyutu algılanır. Rektum duvarındaki yeri saptanarak ön duvar tümörlerinde vajina veya prostat ilişkisi araştırılır. Lateral ve arka duvar tümörlerinde çevreye fikse olup olmadığı hissedilir. Bu bulguların varlığı tümörün ileri bir tümör olacağını (T3,T4) gösterebilir. Eğer tümör küçük (2-3 cm) ve rektum duvarında hareketli ise T1,T2 tümör olabilir (1).

Genel olarak rektal tuşe ile tümörü şu şekilde evreleyebiliriz (3);

- Tümör rektum duvarı üzerinde mobil ise (mukoza-submukoza tutulmuş) T1,

- Tümör rektum duvarı üzerinde mobil değil ancak duvarla beraber hareketli ise (m.propria tutulmuş) T2,
- Tümör rektum duvarı ile birlikte hafifçe fiksasyon gösteriyor ise (perirektal dokuya invaze) T3,
- Tümör hiç hareket etmiyor ise (komşu organ ve/veya pelvis duvarı tutulumu) T4 olarak değerlendirilir.

## ENDOSKOPI

### Anoskopi:

Anoskopi anal kanalı değerlendirmek için yararlı bir araçtır. Çeşitli boyutlarda anoskoplar vardır ve uzunluğu yaklaşık olarak 8 cm boyundadır. Daha geniş anoskop hemoroid tedavisinde lastik bant ligasyonu ve skleroterapi için uygun exposure sağlar. Bolca kayganlaştırıcı kullanılarak tıkaçıyla birlikte anal kanala nazikçe yerleştirilir. Tıkaç çıkarılır ve anal kanal incelemesi yapılır. Daha sonra anaoskop çekilerek 90<sup>0</sup> döndürülür ve anal kanalın her dört çeyreği değerlendirilir. Eğer hasta rektal muayene sırasında şiddetli ağrı şikayeti oluyorsa anoskopu anestezi olmadan yapmamak gerekir (8).

### Rektoskopi:

Rijit rektoskop rektumun ve distal sigmoid kolonun değerlendirilmesi için yararlı bir araçtır. Bazen terapötik amaçlı kullanılır.(Sigmoid volvulus) Standart rektoskopun uzunluğu 25 cm'dir ve çeşitli çapları mevcuttur. Çoğunlukla 15mm veya 19 mm çaplı rektoskoplar diyagnostik incelemelerde kullanılır. Büyük çaplı (25mm) rektoskoplar polipektomi, elektrokoagulasyon ya da detorsiyon(sigmoid volvulus) gibi prosedürlerde kullanılır. Daha küçük çaplı (11mm) çocuk rektoskopları anal darlığı olan hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. Uygun bir rektoskopik inceleme için aspirasyon gereklidir (8).

### Fleksible Sigmoidoskopi ve Kolonoskopi:

Video ya da fiberoptik fleksible kolonoskopi rektum ve kolonun görüntülenmesinde mükemmel bir araçtır. Sigmoidoskopinin uzunluğu 60 cm'dir. Sigmoid kolonda genelde fazlalık olmasına rağmen fleksible sigmoidoskop hareketliliği sayesinde splenik fleksuraya kadar kolonun görüntülenmesini sağlar. Lavmanlarla kısmi hazırlık genellikle yeterli

olmakta ve hastaları çoğu sedasyonla bu işlemi tolere edebilmektedir. Kolonoskopların uzunluğu 100 ile 160 cm arasında olup terminal ileum dahil tüm kolonun görüntülenmesini sağlar. Tam bir oral ve lavmanın birlikte uygulandığı barsak temizliği gereklidir. İşlem süresi uzunluğu ve rahatsızlık verici olmasından dolayı genellikle bilinçli sedasyon gereklidir. Sigmoidoskopi ve kolonoskopi hem tanısal hem de tedavi amaçlı kullanılır. Tam barsak hazırlığı yapılmadığı zaman; metan ve hidrojen gazı patlama riskinden dolayı elektrokoter kullanılmamalıdır. Teşhis için kullanılan kolonoskoplar snare, biyopsi forcepsi, elektrokoterlerin geçişine izin veren tek bir kanal sahiptir. Bu kanal aynı zamanda aspirasyon ve yıkama için de kullanılır. Terapötik kolonoskoplar ise eş zamanlı aspirasyon , yıkama, biyopsi forcepsi, veya elektrokotere geçişine izin veren iki kanla sahiptir (8).

### **Kapsül Endoskopi:**

Kapsül endoskopi yutulabilir kameranın kullanıldığı gelişmekte olan bir teknolojidir. Kamerayı yuttuktan sonra yakalanan gastrointestinal mukoza görüntüleri, bir kemer yardımıyla tutturulan radyo frekans alıcısına iletilir. Daha sonra bu görüntüler analiz için bir bilgisayara aktarılır. Kapsül endoskopi büyük oranda ince barsak lezyonlarını tespit etmek için kullanılır. Kolorektal hastalık tanısında yararı kanıtlanmamış olmasına rağmen, kolorektal hastalık tanısında da kullanılabileceği ileri sürülmüştür (10-15). Son olarak, manevra kabiliyeti yüksek kapsül geliştirildiğinde bu prosedürün duyarlılığını artırabilir. (8, 15).

### **Tümör belirteçleri:**

Rektum kanserli hastalarda CEA (tanı anında hastaların yaklaşık %70'inde yüksek) ve karbohidrat antijen (CA) 19-9 yükselir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA gastrit, peptik ülser, divertikülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet veya akut ve kronik inflamatuvar durumlarda yükselir.

CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride tümör bırakılmış olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi ise nüks hastalıkla ilişkili olabilir. Tüm bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır. (16)

## **Görüntüleme Yöntemleri:**

### **Kontrastsız ve Kontrastlı Radyografiler:**

İleri radyolojik teknikler olmasına rağmen kolon ve rektum hastalıklarının değerlendirilmesinde kontrastsız ve kontrastlı radyografiler önemli rol oynamaya devam etmektedir. Yatarak ve ayakta çekilen karın radyografileri; batın içi serbest hava, ince barsak ve kalın barsak tıkanıklığını düşündüren gaz opasiteleri ve volvulus tanısında faydalıdır. Kontrastlı çalışmalar; obstrüktif semptomları değerlendirmek, fistül, küçük perforasyonlar ve anastamoz kaçaklarının teşhisinde faydalıdır. Gastrografin baryum gibi mukozayı detaylı gösteremez, fakat perforasyon veya kaçak şüphesinde bu suda çözünür kontrast madde tavsiye edilir. Çift kontrastlı baryumlu grafi (hava verilmesini takiben baryum kullanımı) kolon içerisinde 1 cm'den büyük lezyonları saptamada %70 ile %90 hassas olduğu rapor edilmiştir. (17) Küçük lezyonların saptanması, özellikle geniş divertikülozisi olan hastalarda zor olabilir. Çift kontrastlı baryumlu grafi kolonoskopisi tam yapılamayan hastalarda kullanılır (8).

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT):**

BT rektum kanseri evrelemede uzak metastazı göstermede kullanılır. Akciğer, karaciğer gibi solid organlardaki metastazı göstermede çok yararlıdır (18). Özellikle alt 2/3 rektum tümörlerini evrelemede ve sfinkter invazyonunu değerlendirmede uzak metastazı değerlendirmek kadar iyi olmayıp faydası kısıtlıdır (19). Mesane gibi pelvis içindeki büyük organlara tümör invazyonunu (T4) gösterebilmekle beraber lokal evrelemede diğer tanı araçlarına göre yetersiz kalır.(19-21) Çünkü BT' nin yumuşak doku rezolusyonu MR dan daha azdır. T1,T2 ve T3 ayrımı yapması zordur. Multidedektör BT'ler ile görüntü imkanı artmasına rağmen yine de lokal evrelemede diğerleri kadar iyi değildir.(7, 22)

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):**

Rektum kanserinin lokal evresini belirlemede en önemli yöntemlerden biridir. Teknolojinin ilerlemesiyle MRG'de giderek gelişmiştir (7).

### **Vücut sarmalı-bobinli “vücut-coil” MRG:**

İlk standart MRG’ler evrelemede çok faydalı olamamaktadır. BT’ye göre üstünlükleri görülmemiştir. Vücut sarmalı-bobinli MRG’nin çözünürlüğü düşük olduğundan T ve N değerlendirilmesinde BT’den daha iyi değildir. Bu nedenle bu yöntemle yapılan birçok çalışmada evrelemelerde doğruluk oranları düşük görülmekte ve BT-MRG farkı olmadığı belirtilmektedir (7, 23-26).

### **Endorektal sarmalı-bobinli “rektalcoil” MRG (ERC-MRG):**

Standart MR’lar anorektal bölgede yetersiz olmaları nedeni geliştirilmiştir. Rektuma yerleştirilen bir prob yardımı ile rektumun tabakaları ve çevresinin görüntüleri alınır. Rektum ve anal kanal kanseri yanı sıra fistül ve abselerin doğru tanı konmasında faydalıdır. T değerlendirmesini, özellikle T1, T2 ve erken T3’te %71 ile %91 oranında doğru olarak yapabilir. (24) İleri T3 ve T4 tümörlerini değerlendirmede görüş sahası darlığı ve uygulama zorluğu nedeni başarı şansı düşer. Rektumun üst ve orta 1/3 lük kısımlarına doğru görüntü alabilecek şekilde yerleştirilmesinde zorluklar olabilir. Ayrıca rektumda prob varlığı hastada rahatsız edici bir durum yaratabilir ve her zaman uygulamak mümkün olmayabilir. Mezorektal fasyayı gösterememesi ve tıkaçıcı rektum tümörlerinde proksimale geçemeyişi de çok önemli dezavantajdır (7, 27-34).

### **Pelvik Faz-array sarmalı-bobinli “phased-array-coil” MRG (PF-MRG):**

Geliştirilen bu yüksek çözünürlüklü MRG tekniği ile çok daha detaylı görüntü elde edilmeye başlanmıştır (34). Bu yöntemin sayesinde rektum tümörünün evrelenmesi %71-91 gibi yüksek oranlara çıkmıştır (26-30). PF-MRG ile yapılan evrelemelerde doğruluk oranı BT’den büyük oranda yüksek olmaktadır. Özellikle üst ve orta rektum tümörlerinde rektum duvar tabakaları, mezorektumun ve mezorektal fasyanın (MRF) çok iyi görüntülenmesi T’nin tanımlanmasını çok arttırmıştır. Bu tetkikte MRF’nin çok iyi görülmesi, lokal nüks açısından çok önemli olan bu fasyanın T3 ve T4 tümörleri ile ilişkisini, net bir şekilde ortaya koymaya başlamıştır (35). Son yıllarda bu teknikte yapılan evreleme çalışmalarında T3 tümörlerin mezorektum içerisinde ilerlemesi ve MRF’ya yakınlığı mm olarak ölçülmüş ve bu değerler ameliyat sonrası patolojik incelemede piyeste yapılan ölçümlerle %95’lere varan oranda örtüşmüştür (36, 37). Ameliyat sonrası patolojik olarak farklı sınıflandırması yapılan T3



tümörlerin (38), MRF ilişkisi PF-MRG ile yüksek doğruluk oranlarında gösterilmesi bu tümörlerin tedavi öncesi ayırımlarının iyi bir şekilde yapılmasını sağlayacak ve tedavinin seçiminde büyük rol oynayacaktır. T3 tümörlerin bu alt sınıflandırmasına göre bu tümörlerin nüks ve sağkalım açısından farklı davranış yaptığı gösterilmiştir. Merkel ve ark. ameliyat sonrası yaptıkları bir çalışmada T3 tümörlerin mezorektum içine olan invazyonu 5 mm'ye göre iki gruba ayırmış ve gruplar, lenf bezi invazyonu ve 5 yıllık yaşam açısından değerlendirilmiştir (39). T3 tümörlerin, T3a (<5mm) olanlarının 5 yıllık yaşamı, lenf bezi tutulumları T2 tümörlerine benzer bir davranış gösterirken, T3b'ler (>5mm) belirgin olarak daha agresif bir tutum sergilemişlerdir (39). Bu çalışma 5 mm ve altı T3'lerin, T2 tümörler gibi davrandığını göstermektedir. T3 tümörlerin ameliyat öncesi evrelemede iyi bir ayırımı yapıldığında neoadjuvan tedavilerin daha seçici olarak yapılabileceği belirtilmektedir (24, 40). PF-MRG, T3'ün detaylı değerlendirilmesinde ve tümörün MRF ile ilişkisinin saptanmasında iyi sonuç vermekle beraber bazı durumların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Örneğin alt 1/3 rektum tümörlerinde bu sorun ortaya çıkmaktadır. Üst 2/3 tümörlerinin aksine bu bölgede mezorektumun aşağıya doğru incelenmesi, ön tarafta hemen hiç kalmaması, komşu organlarla çok yakın temas içinde olması, yağlı dokuların azalması doğru evrelemede zorluklara yol açmaktadır (41). Yapılan bir çalışmada alt 1/3 rektum tümörlerinde %63 oranında genel bir doğruluk oranı sağlanırken arka duvardaki tümörlerde bu oran %83'e çıkmakta ancak ön duvarda ise %22'ye düşmektedir (42). Öte yandan PF-MRG, sfinkter kasları ile özellikle internal sfinkter ile tümörün ilişkisini ayırt etmede yeterli olmayabilmektedir. Halbuki bu ayırımların yapılması cerrahi tedaviyi tamamen etkiler. Eksternal kas invazyonu olmayan buna karşın internal sfinkter invazyonu olan bir hastada "intersfinkterik bir rezeksiyon ve koloanal anastomoz" kararı verilebilir. Bu ayırım yapılamaz ise bu hastada APR gündeme gelecektir. Bu ayırımı yapabilmek için Endoanal Ultrasonografi (EAUS) kullanılması gerekecektir. PF-MRG'de T1 ve T2 tümörlerinin farklılığını ortaya koymada da bazen sıkıntı yaşanır. Alt 1/3 rektum tümörlerinde bu daha sık gözlenir. Burada da ERUS T1-T2 ayırımını daha iyi yapar. Öte yandan alt 1/3 T2 tümörlerin özellikle ön duvarda yerleşenlerin komşu organla aralarında mezorektum olmaması nedeni ile "lokal ileri tümör" gibi düşünülmesi ve neoadjuvan tedavi alması gündeme gelebilir (43).

Evrelemede önemli diğer bir unsur da lenf bezinin (N) durumudur. T ne olursa olsun, N'nin pozitif olması evre III'ü (lokal ileri tümör) göstereceğinden bu hastalara neoadjuvan tedavinin eklenmesi gündeme gelecek ve hastanın prognozu açısından da oldukça önemli bilgi verecektir. Lenf bezi pozitifliği lokal nüks riskini çok artırır. Hollanda çalışmasında evre III (TxN1) tümörlerde lokal nüks oranı, evre I (T1-2 No) tümörlerden on misli ve evre II (T3-4 No) tümörlerden ise üç misli fazla görülmüştür (44). Bu nedenle lenf bezinin evrelemede çok önemi vardır. Görüntülemede lenf bezi metastazında, lenf bezinin morfolojik yapısı önemli bir göstergedir. Lenf bezi büyüklüğü bunlardan birisidir. 8 mm'den büyük olanlar metastaz olarak kabul edilir (45). Ancak büyümüş metastatik lenf bezi reaktif lenf bezleri ile de karışabilir. Öte yandan patolojik incelemede metastatik lenf bezlerinin %50'si 5 mm'den daha küçüktür. 4 mm'den büyük olanlarda metastaz oranı artar (24). Görüntülemede metastatik olmuş bu küçük lenf bezleri de ayırt edilemeyebilir. Bu ve benzer nedenlerden lenf bezi büyüklüğüne göre invazyona karar vermede yanılgılar olmakta ve doğruluk oranı %70-80'ler arasında kalmaktadır. Bu da ameliyat öncesi evrelemede belirgin bir yetersizlik olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda lenf bezinin yapısının PF-MR ile ortaya konulması N değerlendirmesinin oranını çok arttırmıştır (7).

### **Endorektal ve Endoanal Ultrasonografi:**

Endorektal ultrason esas olarak rektumdaki neoplastik lezyonların invazyon derinliğini değerlendirmek için kullanılır. Normal rektum duvarı 5 tabakalı bir yapı olarak görülür. Ultrason iyi huylu polipleri invaziv tümörlerden submukozal tabakanın bütünlüğünden yola çıkarak ayırt edebilir. Ultrason yüzeysel T1,T2 tümörlerini, derin T3,T4 tümörlerden ayırt edebilir. Genel olarak rektal ultrasonun duvar invazyon derinliğini saptamada doğruluk oranı %81 ile %94 arasında değişmektedir. (46) Bu yöntemle aynı zamanda perirektal büyümüş lenf nodları da görülebilir ve hangisinin metastaz olduğunu söyleyebilir. Patolojik olarak pozitif lenf nodlarını saptama oranı %58-%83 arasındadır. Cerrahi sonrası erken lokal rekürrensi saptamada faydalıdır (8).

**KAYNAKLAR:**

1. Sayek İ, Temel Cerrahi Gastrointestinal Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi Ed: İ Sayek, 3. baskı, Güneş Kitabevi, 122:1243-9 Ankara, 2004
2. Keith L. Moore Arthur F. Dalley Pelvis ve Perineum, Klinik Yönelik Anatomi, Nobel Kitabevi 4.Baskı, 385-8, İstanbul, 2007.
- 3.Taviloğlu K, Laparoskopik Rektum Kanseri Cerrahisinde Kanama, 11. Ulusal Endoskopik Laparoskopik Cerrahi Kongresi Bodrum, 2013
- 4.Kuzu M.A, Aşlar A.K, Rektum Kanseri: Radikal Cerrahinin İlkeleri, Türk Kolorektal Cerrahi Derneği
- 5.Menteş B, Kolorektal Cerrahi Çalışma Grubu, Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi AD, Ankara
- 6.Guyton Arthur C. Gastrointestinal Sistem Fizyolojisi. Textbook of Medical Physiology Guyton and Hull , Çeviri Ed: Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z, İstanbul, 2014.
- 7.Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. (der.) (2010), *Kolon ve Rektum Cerrahisi*. İstanbul, Seçil Ofset ve Matbaacılık. s: 371-398.
- 8.Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. (2015) *Schwartz's Principles of Surgery. Tenth Edition*. United States. McGraw-Hill Education.
- 9.McGory, ML, Shekelle, PG, Ko, CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1623.
- 10.Beynon J, Mortensen NJM, Foy DMA, Channer JL. Preoperative assessment of local invasion in rectal cancer: Digital examination, endoluminal sonography or computed tomography? Br J Surg 1986;73:1015-1017.
- 11.Tran K. Capsule colonoscopy: PillCam Colon. Issues Emerg Health Technol. 2007;106:1-4.
- 12.de Franchis R, Rondonotti E, Villa F. Capsule endoscopy— state of the art. Dig Dis. 2007;25:249-251.
- 13.Fireman Z, Kopelman Y. The colon: the latest terrain for capsule endoscopy. Dig Liver Dis. 2007;39:895-899.
- 14.Spada C, De Vincentis F, Cesaro P, et al. Accuracy and safety of second-generation PillCam COLON capsule for colorectal polyp detection. Ther Adv Gastroenterol. 2012;5:173-178.

- 15.Keller J, Fibbe C, Rosien U, et al. Recent advances in capsule endoscopy: development of maneuverable capsules. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:561-566.
- 16.<http://www.tcdcerahi.org/bolum/674>. Erişim tarihi: 12.04.2016.
- 17.Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:38-75.
- 18.Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
- 19.Maier A, Fuchsjager M. Preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2003;47:89-97.
- 20.Beets-Tan RGH, Beets GL, Borstlap ACW, Engelshoven J.M.A, Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high-resolution MRI? *Abdom Imaging* 2000;25:533-541.
- 21.Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SIL, Min JS, Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000;7:732-737.
- 22.Kulinna C, Eibel R, Matzek W, Bonel H, Strauss T, Scheidler J, Staging of rectal cancer: Diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT. *AJR* 2004;183:421-427.
- 23.Mathur P, Smith JJ, Ramsey C, Owen M, Thorpe A, Dawson PM. Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Disease* 2003;5:396-401.
- 24.Regina Beets-Tan R, Beets GL. Rectal Cancer: Review with emphasis on MR Imaging. *Radiology* 2004;232:335-346.
- 25.Starck M, Bohe M, Fork FT, Lindstrom C, Sjoberg S. Endoluminal ultrasound and low-field MRI are superior to clinical examination in the preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:841-845.
- 26.Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR. CT and MRI in thee staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996;200:443-451.
- 27.Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal MRI. *Dis Colon Rectum* 2000;43:338-345.

28. Maldjian C, Smith R, Kilger A, Kochman M. Endorectal surface coil MRI as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdom Imaging* 2000;25:75-80.
29. Chan TW, Kressel HY, Milestone B, Rosato E, Daly J. Rectal carcinoma: Staging at MRI with endorectal surface coil. *Radiology* 1991;181:461-467.
30. Vogl TJ, Pegios W, Mack MG, et al. Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MRI. *AJR* 1997;168:1427-1434.
31. Akin O, Nessar G, Agildere MA, Aydog G. Preoperative local staging of rectal cancer with endorectal MRI comparison with histopathologic findings. *J Clinical Imaging* 2004;28:432-438.
32. Böni HRA, Meyenberger C, Lundquist JP, Trinkler F, Lütolf U, Krestin GP. Value of endorectal coil versus body coil MRI for diagnosis of recurrent pelvic malignancies. *Abdom Imaging* 1996;21:345-352.
33. Hünerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. *Surg Endosc* 2000;14:1005-1009.
34. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, et al. Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil MRI in patients with anorectal tumor. *Am J Surg*, 2003;185:328-332.
35. Beets-Tan RGH, Vliegen RFA, Kessels AGH, Boven HV, Bruine AD. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
36. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ (Clin Res ed)* 2006;333:779-785.
37. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
38. Hermanek P, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH (1993) *UICC TNM suppl. 1993. A commentary on uniform use*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York).
39. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.

40. Beets-Tan RGH. MRI in rectal cancer: the T satage and circumferential resection magrin. *Colorectal Diseases* 2003;5:392-395.
41. Salerno G, Daniels IR, Brown G. MRI imaging of the low rectum: defining the radiological anatomy. *Colorectal Disease* 2006;8(suppl.3):10-13.
42. Peschaud F, Cuenod CA, Benoist S, et al. Accuracy of MRI in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1603-1609.
43. Crawshaw A, Hennigan T, Smedley FH, Leslie MD. Perioperative radiotherapy for rectal cancer: the case for a selective pre-operative approach-the third way. *Colorectal Disease* 2003;5:367-372.
44. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
45. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging rectal cancer: are there any criteria in addition to size? *Eur J Radiol* 2004;52:78-83.
46. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:10-15.



**GELENEKSEL BİR TEDAVİ  
YÖNTEMİ: TIBBİ SÜLÜK  
TEDAVİSİ (HİRUDOTERAPİ)**

**BÖLÜM  
5**

**Bilge BAL ÖZKAPTAN,  
Yelda GÜLER**





## GİRİŞ

Anadolu geçmişten günümüze kadar birçok uygarlığa ev sahipliği yaparak değişik kültürlerin kaynağı olmuştur. Bu kültürlerden birisi toplumun sağlık ve hastalıkla ilgili alışkanlıkları, inanışları ve uygulamalarıdır (Arslan ve ark., 2016). Tıbbi sülük uygulaması, eski Anadolu uygarlıklarından günümüze kadar uygulanan geleneksel bir iyileşme yöntemi olmuştur (Hoflnuter ve ark., 2003). Ülkemizde Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nce 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmi Gazete'de "*Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği*" yayımlanarak yürürlüğe girmiş olup bu yönetmelikte sülük tedavisi ile ilgili düzenlemeler de yer almıştır (Geleneksel, Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, 2014).

İngilizce, sülük "leech" eski İngilizcedeki "leace" (tabip) sözcüğünden gelmektedir ve Latince'de ise sülük "Hirudo" anlamındadır (Hoflnuter ve ark., 2003). Tedavi amacıyla sülük veya sülükten elde edilen ürünlerin kullanılmasına Latince'de hirudoterapi, İngilizcede leech therapy olarak tanımlanmaktadır (Küçük ve Yaman, 2019).

### Hirudoterapinin Tarihçesi ve Türkiye'deki Durum

Sülüklerin tıbbi tedavi amacı ile kullanımı çok eski çağlara uzanmaktadır (Işık ve Aksoy, 2012). Sülük tedavisi ile ilgili olarak ilk yazılı belge M.Ö. 600 yılında Hindistan'da yazılmış olup M.Ö. 14. yüzyıldan kalma Mısır duvar resimlerinde sülüklerin tedavi amaçlı kullanımı tasvir edilmiştir. Ayrıca M.Ö. 15. yüzyıla ait Babil yazılı kayıtlarında tıbbi sülük tedavisinden söz edilmiştir. Tıbbi sülük uygulaması Mezopotamyalılar, Yunanlılar, Maya, Aztekler gibi eski uygarlıklarda, Eski Hindistan, Roma ve Arap medeniyetlerinde tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır (Ayhan ve Mollahaliloğlu, 2018).

Sülük tedavisi 11. yüzyılda İbn-i Sina tarafından geniş çaplı olarak incelenmiştir. İbn-i Sina, 18. yüzyıla kadar Avrupa'nın birçok üniversitesinde ders kitabı olarak okutulan El Kanun Fi't Tıb (Tıbbın Kanunu) isimli eserinde birçok hastalığın tedavisinde sülüğün kullanılabileceğini belirterek hastalıklarda kullanımı ve sülükler hakkında çok detaylı bilgiler vermiştir (Sert ve ark., 2015). Hirudoterapi Osmanlılar tarafından da yaygın olarak tedavi amacı ile kullanılmıştır. Osmanlılar ile birlikte Fransızlar da tıbbi sülük tedavisinden yararlanmışlardır. Paris hastanelerinde 1830'da beş milyon sülük

kullanılmıştır (Gödekmerdan ve ark., 2011; Işık ve Aksoy, 2012). İsveçli hekim, zoolog ve bilim adamı olan Linnaeus 1754 yılında ilk defa tıbbi amaçlı kullanılan sülükler için *Hirudo medicinalis* terimini kullanmıştır (Küçük ve Yaman, 2019; Sert ve ark., 2015). Haycraft, 1884 yılında sülük salyasında bulunan, antikoagulan etkiye sahip olan hirudinin varlığını tespit etmiştir (Işık ve Aksoy, 2012). Avrupa’da 18. ve 19.yüzyılda tıbbi sülük kullanımı çok yaygınlaşmıştır (Işık ve Aksoy, 2012).

Günümüzde hirudoterapi, başta Almanya, İsviçre, Fransa, Rusya ve İngiltere olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada Fransa, Hollanda gibi birçok ülkede klinik ve hastanelerde tıbbi tedaviye yardımcı olarak uygulanmakta ve kullanımı giderek artmaktadır (Arusan ve ark., 2013). Tıbbi sülüklerin neslinin tükenmesi tehlikesi nedeni ile ABD, Almanya, Fransa, Rusya gibi dünyanın çeşitli ülkelerinde ve ülkemizde sülük üretimi için çiftlikler kurulmuştur. Tıbbi sülükler bu anlamda ekonomik öneme de sahiptir (Gödekmerdan, 2011). Türkiye günümüzde en önemli sülük ihraç eden ülkelerden birisidir. Dünya tıbbi sülük ticaretinin yaklaşık 2/3’lük kısmı ülkemizin elinde bulunmaktadır. Modern tıbbi ilaç ve uygulamalarla karşılaştırıldığında Hirudoterapi daha az yan etkili ve çok daha düşük maliyetlidir (Gödekmerdan, 2011). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2004 yılında sülüğün tıbbi tedavi amacı ile kullanılmasını onaylamıştır (Trak, 2019). Ülkemiz bu gelişmelere kayıtsız kalamamış ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde geleneksel ve tamamlayıcı tıp üzerine çalışmalar başlatılmıştır ve 2014 yılında yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp yönetmeliği ile düzenlemeler yapılmıştır (Geleneksel, Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, 2014).

### **Sülüklerin Genel Özellikleri**

Sülükler, helmintlerin Annelida şubesinin Hirudinea sınıfındandır. Bu sınıfta genellikle deniz, tatlı su ve karasal sülükler yer alır (Gödekmerdan, 2011; Gönenç, 2000). Sülük, kan emici, halkalı ve hermafrodit özellikte solucan olup 650’nin üzerinde türü bulunur (Arusan, ve ark., 2013; Hoflnuter ve ark., 2003). Tıbbi uygulamalarda en sık kullanılan sülük türleri *Hirudo Medicinalis* ve *Hirudo Verbanadır*. *Hirudo medicinalis*, hastalıkların tedavisinde en fazla tercih edilen ve üzerinde en çok çalışma yapılan sülük türü olup boyu 20cm’ye kadar ulaşmaktadır ve baş kısmında gözleri vardır. Ağzının etrafında bulunan

vantuz, 100'den fazla dişi olan üç çeneden oluşur (Hoflnuter ve ark., 2003; Yakışan Maden, 2015; Wollina ve ark., 2016).

Sülük, konağa, kuyruk bölgesinde bulunan büyük vantuzları ile yapışır ve küçük baş emicisiyle ısırır. Sülükler ağrı oluşturmada deriyi, üç adet çenesinin üstünde bulunan keskin dişleriyle 1,5 mm derinliğinde insize ederek kan emerler (Gödekmerdan, 2011). Sülüğün dişleri arasında salyasının salgılandığı küçük ağızlar vardır (Yakışan Maden, 2015; Sig ve ark., 2017). Sülük kan emmeye başladığında salyasında bulunan lokal anestezi, histamin benzeri vazodilatörler, antikoagülan maddeler, yayılma faktörleri, antibiyotikler gibi çeşitli mediatörleri kan emdikleri dokuya salgırlar. Hirudoterapi seansında genellikle bireylere 5 ile 12 adet tıbbi sülük uygulanmaktadır. Sülük ısırıldığı bölgede “Y” şeklinde yara izi oluşturur ve yaklaşık 3-24 saat kanama olabilir (Gödekmerdan ve ark., 2011; Yakışan Maden, 2015).

### **Sülük Salyası ve Özellikleri**

Tıbbi sülüklerin teröpatik etkisi kanın alınmasında değil, kan emilirken sülüğün vücuda bıraktığı salgıdadır (Arusan ve ark., 2013; Das, 2014). Tıbbi sülükler, salyasında bulunan lokal anestezi, histamin benzeri vazodilatörler, antikoagülan maddeler, yayılma faktörleri, antibiyotikler gibi çeşitli mediatörleri kan emdikleri dokuya salarlar. Sülük salyasında birbirinden farklı etkileri bulunan 100'ün üstünde biyoaktif madde (vazodilatörler, antikoagülan moleküller, bakteriyostatikler, analjezikler, antiinflamatuvarlar, lokal anestezi, prostaglandinler, protienazlar vb.) izole edilmiş olup, bunlardan hirudin en iyi bilinen çok güçlü bir antikoagülan moleküldür. Sülük salgısında bulunan başlıca biyoaktif bileşenler ve etkileri şu şekildedir (Das, 2014; Gödekmerdan ve ark., 2011; Hoflnuter ve ark., 2003; Işık ve Aksoy, 2012; Sert ve ark., 2015; Sig ve ark., 2017; Şahin, 2016; Yakışan Maden, 2015; Yıldız ve ark., 2014);

**Hirudin:** Adını, sülüklerin *hirudo medicinalis* türünden almıştır. Antikoagülan etki gösterir. Hirudin, trombinin aktivitesini engelleyen en güçlü inhibitördür. Trombine bağlanarak fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller ve koagülasyonu inhibe eder.

**Hementin:** Sülük salyasında bulunan hementin, fibrinolitik etki gösterir. En çok, büyük boy sülüklerin salyasında bulunur. Hementin antikoagülan proteolitik bir enzimdir.

**Hyaluronidase (Spriding faktör):** İşlevi dokularda bulunan hyaluronik asidi çözmektir. Bu şekilde sülüğün salyasında bulunan biyoaktif maddelerin dokuya geçişini kolaylaştırır. Hyaluronidaz, bazı kemoterapotiklerin etkisini artırmak amacıyla da kullanılmaktadır. Bu özelliği nedeni ile sülüklerden elde edilen hyaluronidaz, antibiyotiklerin yapısına katılmaktadır.

**Ghilanten:** Protrombinaz İnhibitörüdür. Antikoagülan etkilidir.

**Antistasin (Factor Xa İnhibitor):** Sülük salyasında bulunan anti-statin, protrombini trombine çeviren faktör Xa'ya bağlanarak işlevini engeller. Çok güçlü protrombinaz inhibitörüdür.

**Calin:** Sülük salyasında bulunan calin trombosit agregasyon inhibitörüdür. Von Willebrand faktörünün kollajene bağlanmasını engelleyerek kanın pıhtılaşmasını inhibe eder. Doku geçirgenliğini artırır. Tıbbi sülük ısırıldığı bölgeden ayrıldıktan sonra, yaklaşık 12 saat süren kanamayı sağlar.

**Hirustasin:** Kallikrein, tripsin, kimotripsin ve nörofolik katepsin G inhibisyonunu sağlar. Bu nedenle Hirustasinin, antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra antimetastatik etkili olduğu düşünülmektedir.

**Destabilase:** Destabilaz trombolitik etkilidir, fibrinin çözülmesini sağlar. Destabilazın lizozime benzer bir aktivitesi vardır. Bu nedenle hücre yapısını parçalayabilme özelliği bulunur. Bu proteinin bazı bakteriyel suşlara karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

**Decorsin:** Sülük salyasında bulunan decorsin, güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörüdür. Bu etkisini, hücre adezyon reseptörleri olan glikoprotein (GP) IIb/III'ya bağlanarak trombositlerin fibrinojene bağlanmasını engelleyerek gösterir.

**Eglin:** Alfa-kimotripsin kimaz, subtilisin, elastaz ve katepsin G inhibitörüdür. Antiinflamatuvar etkiye sahiptir.

**Bdellins:** Bdellins tripsin, plazmin ve akrosini inhibe ederek kanama zamanını uzatır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Bdellins proteinaz inhibitörü olarak da görev yapar. Bu etkilerinin yanı sıra duyu nöronlarını uyarıcı etkisi tespit edilmiştir.

**Acetylcholine:** Vasküler dilatasyon oluştururlar. Bu etki ile uygulandığı bölgeye kan akımını artırarak, dolaşımın devamlılığını sağlar.

**Histamin Benzeri Madde:** Vazodilatör etkiye sahiptir. Sülük uygulanan bölgedeki kan akımını artırır. Histamin, tıbbi sülük uygulamalarından sonra alerjik reaksiyonların meydana gelmesine neden olabilir.

**Carboxypeptidase A İnhibitörü:** Isırık etrafındaki kan dolaşımını artırır.

**Apyrase (Adenosin difosfat):** Trombosit agregasyonunu engelleyen nonspesifik inhibitördür, kollajenaz ve prostaglandini antagonize eder. Tıbbi sülük uygulamalarından sonra birkaç saat devam eden sekonder hemorajiyi sağlar.

### **Sülük Tedavisinin Kontrendikasyonları**

Tıbbi sülük uygulaması doğal bir tedavi yöntemi olmasına karşın hastada mevcut olan bazı durumlarda bu tedavi yönteminin uygulanması hasta açısından çok riskli olabilir ve kontrendikedir. Bunlar, antikoagülan ilaç tedavisi alan hastalar, hemorajik hastalığa sahip olan hastalar, özellikle hemofili hastaları, aktif bir kanama odağı olan hastalar, ciddi anemisi olan hastalar (Hb < 10), cerrahi girişim uygulanacak olan hastalar, aktif tüberkülozu olan hastalar, hipotansiyonu olan hastalar, edinsel immun yetmezliği olan hastalar veya immün sistemi baskılayıcı tedavi gören hastalar, ileri derecede kronik hastalığı olanlar hastalar, yara iyileşmesi geç olan hastalar, kan glukoz düzeyi regüle olmayan diyabet hastaları, arterial yetersizliği olan hastalar, tıbbi sülük uygulamasına karşı alerjik reaksiyon gelişen hastalar ve mental hastalıkların akut döneminde olan hastalardır. Tıbbi sülük uygulamasının hamile ve emziren kadınlarda kullanımı ile ilgili bir veri bulunmadığından, bu hastalara uygulanmamalıdır (Hoflnuter ve ark., 2003; Işık ve Aksoy, 2012; Kavaklı ve Tanrıverdi, 2010; Yakışan Maden, 2015; Yıldız vd., 2014).

### **Sülük Tedavisinin Kullanıldığı Klinik Durumlar**

#### *Rekonstrüktif ve Mikrocerrahi*

Plastik ve rekonstrüktif cerrahi ve mikrocerrahide, dolaşımın düzenlenmesi, venöz konjesyonun giderilmesi ve fleplerin mikrovaskülarizasyonunu sağlamak amacıyla post operatif dönemde hirudoterapi kullanılmıştır (Duruhan ve ark., 2014). Literatürde plastik ve rekonstrüktif cerrahi alanında, flep rekonstrüksiyonu sonrası gelişen

linik durumlarda tıbbi sülük uygulamasının tedavi edici etkisi gösterilmiştir kullanılmıştır (Duruhan ve ark., 2014).

### *Vasküler Hastalıklar*

Vasküler hastalıkların tedavisinde, uygulama yapılan alana, lokal olarak kan akışının artması ve bağ dokusunda oluşan ağrıyı azaltması şeklindeki etkilerinin görülmesi ile tıbbi sülük uygulanmaya başlanmıştır. Yüzeysel flebitlerin tedavisinde de tıbbi sülük uygulamasının olumlu etkileri kısa sürede ortaya çıkmıştır (Harun ve ark., 2018). Sülük salyasında bulunan biyoaktif maddelerin, anti-inflamatuar, antikuagulan ve lenfatik dolaşımı kolaylaştırıcı etkisi ile şişlik ve ağrı semptomlarının azaldığı, tedavi sırasında bile hastanın rahatladığı tespit edilmiştir. Kronik venöz yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkan varis tedavisinde de tıbbi sülük uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülük salyasının fibrinolitik ve kan sulandırıcı etkisinin yanında bakterisidal ve spazmolitik etkisi ile de yarar sağlamaktadır. Tıbbi sülük uygulamasından sonra özellikle varisli bacaklarda görülen ağrı, şişlik, ağırlık hissini hızlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Tıbbi sülük uygulaması semptomatik iyileşmeyi sağlasa da modern tıbbin sunduğu yöntemlerle beraber kullanılmalıdır. Varikoz ülserlerin iyileşmesinde de tıbbi sülük uygulamasının yararlı olduğu gözlenmiştir (Cornejo ve ark., 2017).

### *Ekstravazyon*

Eroğlu ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, ekstravazyon bölgesine erken dönemde uyguladıkları tıbbi sülük tedavisi ile doku hasarının ve nekrozun azaldığını gözlemişlerdir. Tıbbi sülük tedavisi ile bölgenin kanatılması sağlanarak bu kanama ile birlikte ekstravazyona neden olan madde seyreltilmiş ve doku dışına çıkartılmıştır. Tıbbi sülük uygulaması ile dokuda oluşan nekroz alanın küçüldüğünü belirtmişlerdir (Eroğlu ve ark., 2014).

### *Eklem Hastalıkları*

Eklem hastalıklarının semptomatik tedavisinde, tıbbi sülük uygulamasının etkili olduğu belirtilmiştir. Sülük salyasında bulunan bioaktif eklem çevresinde kan ve lenf dolaşımını artırarak konjesyonun azalmasını, ödemin çözülmesini, ağrının giderilmesini ve eklem hareketlerinin kısıtlılığının azalmasını sağlarlar. Yüksel ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, patellofemoral eklemde şiddetli ağrı, ödem ve kitlenme şikayetleri olan kadın hastaya, yedi seans tıbbi

sülük uygulayarak hastanın tedavi edildiğini belirtmişlerdir (Yüksel ve ark., 2015). Tıbbi sülük uygulamasının topikal diklofenak uygulamasına göre işlev, tutukluk ve genel semptomlar yönünden üstün olduğu belirtilmektedir (Yıldız ve ark., 2015).

Yukarıda belirtilen hastalıklar dışında tıbbi sülük uygulaması günümüzde farklı ülkelerde birçok merkezde şu hastalıklarda da sıklıkla kullanılmaktadır (Ayhan ve Mollahaliloğlu, 2018; Tokem, 2006; Yıldız ve ark., 2014) ;

- İnflamatuvar hastalıklar
- Üveit, glokom, katarakt, sarı nokta, diyabetik retinopati gibi göz hastalıkları
- Romatoid artrit ve romatizmal hastalıklar
- Migren ve gerilim baş ağrıları
- Baş dönmesi, kulak çınlaması ve menier hastalığı
- Fibromyalji ve huzursuz bacak sendromu
- Omurganın ağrılı sendromları
- Dejeneratif sinir sistemi hastalıkları (MS, ALS, Parkinson hastalığı ve felçler)
- Dermatit, psöriasis ve kronik gibi cilt hastalıkları
- Erkek ve kadın infertilitesi
- Gingivit ve paradontit gibi diş hastalıkları
- İmmun sistemini güçlendirme
- Depresyon
- İşitme kayıpları
- Endometriosis ve mastit
- Kozmetoloji

### **Sülük Tedavisinin Komplikasyonları**

Tıbbi sülük tedavisinin uygulamasına bağlı olarak en sık görülen komplikasyonlar, kanama, anemi, alerjiler, enfeksiyon ve lokal cilt lezyonlardır (Duruhan ve ark., 2015).



*Kanama ve Cilt Lezyonları:* Sülük salgısında bulunan biyoaktif bileşenlerden hirudin, trombini ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Hirudin yara bölgesinde spontan kanamalara neden olabilir. Hyalüronidaz ve proteaz inhibitörleri ise antikoagülanların yara bölgesinde yayılımını sağlayan bileşenlerdir. Ayrıca vazodilatasyon sağlayan biyoaktif bileşenlerin salınımı ile tedavinin sonuna doğru kanama zamanı uzayabilmektedir. Tüm bu etkiler sonucunda cilt ve cilt altı kanamalar ve lezyonlar gelişebilmektedir (Duruhan ve ark., 2015). Yılmaz ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışmada, çok sayıda, kontrolsüz ve bilinçsizce uygulanan sülük tedavisinin hayati tehlike oluşturabileceğine dikkat çekmiştir. Bu olguda 56 yaşında her iki bacağına derin ven trombozu bulunan ve varfarin kullanan bir erkek hastaya uygulanan sülük tedavisi sonrasında hasta, aşırı cilt ve cilt altı kanama şikâyeti ve hemorajik şok belirtileri ile acil servise başvurmuştur. Hastanın tedavisi acil serviste sağlandıktan sonra, hasta hastaneye yatışının 7. gününde normal laboratuvar bulgularına ulaştıktan sonra taburcu edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2014).

*Enfeksiyon:* Tıbbi sülük uygulamasında çeşitli mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen enfeksiyon, %2-36 oranında görülmektedir. En kaygı verici olanı aeromonas hydrophila enfeksiyonudur. Hirudoterapi uygulanan hastalarda selülitten, miyokardit ve sepsise kadar uzanan geniş bir spektrumda enfeksiyonlar görülebilir. Bu nedenle tıbbi sülük tedavisinde gerekli durumlarda antibiyotik profilaksisi uygulanmaktadır. Sülüklerin bir kez kullanılması, aynı hastada bile olsa farklı zamanlarda yapılan uygulamada yeni sülük tercih edilmesi ve hastalar arasında değişim yapılmaması ile enfeksiyon oluşumunu önlenmelidir (Kuvat ve ark., 2006). Aeromonas hydrophila amoksisilin/ klavulanik asit ve ikinci kuşak sefalosporinlere karşı dirençli; fakat, üçüncü kuşak sefalosporinler veya siprofloksasin ve ofloksasin gibi kinolon antibiyotiklerine duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Uygulama yapılan bölgede enfeksiyona bağlı olarak ağrı, ciltte yanma ve kaşıntı, bazı ileri durumlarda geniş eritematöz ve ödemli alanlar, endürasyon, lokal ağırlı lenfadenopati ve vücut ısısında yükselme görülebilir. Enfekte, sülüklerin hastadan hastaya HIV, hepatit virusleri, sfiliz ve toksoplazmozis gibi olası bazı viral ve parazitik hastalıkları kan yolu ile bulaştırmaları da mümkün olabilir (Duruhan ve ark., 2015).

*Alerji:* Tıbbi sülük tedavisinde deride oluşan her lezyon enfeksiyona bağlı gelişmez. Uygulama sonrası görülen deride görülen eritem ve

ödemin enfeksiyon kaynaklı olmadığı tespit edildiğinde, alerji kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. Ayrıca sülük salyasında bulunan biyoaktif bileşenlerin etkilerine bağlı olarak kaşıntı, lokal hipersensitivite, ülseratif nekroz, doku ölümü ve skar dokusu gelişebilmektedir (Duruhan ve ark., 2015).

*Anemi:* Kanıt düzeyi yüksek olmasa da sürekli sülük tedavisinin uygulandığı hastalarda anemi geliştiği bilgisi literatürde mevcuttur (Duruhan ve ark., 2015).

### **Hirudoterapi Uygulanan Hastanın Bakımı**

Tıbbi sülük uygulamasının tedaviye yardımcı rolü ve hasta şikâyetlerinin giderilmesindeki etkisi bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Arusan ve ark., 2013). Tedavi sırası ve sonrasında oluşabilecek yan etki ve komplikasyonların önlenmesi, tedavinin etkinliğini ve hastanın memnuniyet düzeyini artıracaktır. Tıbbi sülük tedavisi uygulanacak hastanın bakımını üç aşamada ele alabiliriz (Yıldız ve ark., 2014);

-Uygulama öncesi: Tıbbi sülüklerin temini, saklanması, uygun hastanın seçimi.

-Tıbbi sülüğün uygun teknik ile seçilen bölgeye yerleştirilmesi, uygulama süresince hastanın gözlenmesi ve sülüklerin kontrol edilmesi.

-Uygulama sonrası: Tıbbi sülüğün ayrılması, kanamanı kontrolü, hastaya uygulama sonrasında gelişebilecek durumlar ve dikkat etmesi gereken hususlar ile ilgili bilgi verilmesi ve sülüğün tıbbi atık prosedürüne uygun olarak imha edilmesi.

#### *Tıbbi Sülük Tedavisi Uygulamadan Öncesi Bakım*

Tıbbi sülük tedavisi uygulanacak olan hastadan alınan verilerde, bu tedaviye engel olacak kontrendike bir durumun olmaması tespit edilmelidir. Hirudoterapi invaziv bir girişim olması nedeniyle bu konuda eğitim almış, sağlık profesyonelleri tarafından uygulanmalıdır. Tedavi amaçlı kullanılan sülükler mutlaka steril koşullarda, kültür ortamında üretilmiş olmalıdır. Uygulama esnasında da steril koşullarda çalışılmalı, hastalar arasında sülük alışverişi yapılmamalıdır. Aynı hasta bile olsa her uygulamada yeni sülük kullanılmalıdır. Tedavi öncesi hastanın anksiyete düzeyi azaltılmalıdır. Bu amaçla hasta ile açık bir iletişim kurulmalı, tedavi sırası ve sonrası hakkında bilgi verilmeli, soruları yanıtlanmalı, kendisini ifade etmesine izin verilmelidir. Bunun yanı sıra hastanın canlı

sülükleri görmesi sağlanabilir. Tıbbi sülük tedavisinin vücut üzerinde yapabileceği fizyolojik değişiklikleri tespit etmek ve gelişebilecek komplikasyonları fark edebilmek için tedavi öncesi ve sonrası INR, hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, kreatin ve açlık kan şekeri tetkikleri istenebilir (Işık ve Aksoy, 2012). Tıbbi sülük tedavisi uygulanacak hastalara, sülük tedavisi hakkında bilgi veren bir onam formu, hastaların okuması sağlanarak imzalatılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ve sonra hastanın vital bulguları ölçülmelidir.

#### *Tıbbi Sülük Tedavisi Uygulama Sırasındaki Bakım*

Hirudoterapi seansında genellikle bireylere 5 ile 12 adet tıbbi sülük uygulanır. Tek bir tedavi seansında on ikiden fazla tıbbi sülük uygulaması yapılmamalıdır. Boyun, çene altı, koltuk altı ve kasık gibi büyük arter ve venlerin bulunduğu bölgelere tıbbi sülüğün uygulanması tehlikeli olabilir. Ayrıca tıbbi sülük, göz kapağı çevresi gibi yumuşak deri bölgeleri, avuç içi, ayak tabanı gibi keratenize alanlara uygulanmamalıdır. Diş eti hastalıklarında ve bazı jinekolojik hastalıklarda tıbbi sülük uygulanmaktadır. Bu bölgelere yapılan tıbbi sülük uygulaması beraberinde birçok riskli durumun oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle tedavi boyunca hasta gözlem altında tutulmalıdır. Hasta, tedaviye gelmeden önce cilt üzerine herhangi bir kimyasal uygulamamalı ve parfüm kullanmamalıdır. Sülük uygulanacak bölge su ile temizlenmelidir. Sülük uygulanacak bölge soğuksa cilt, ılık su ile temizlenmelidir. Bu şekilde sülüğün kolay bir şekilde yapışması sağlanır. Tıbbi Sülük, dışarıdan bakıldığında belirginleşmiş veya palpe edilebilen damarın doğrudan üstüne konulmamalıdır. Tıbbi Sülük varisleşmiş damar cidarının 1 cm uzağına konulmaya çalışılmalıdır. Tıbbi sülükler steril olarak ve travmatize edilmeden uygulanacak bölgeye yerleştirilmelidir. Tıbbi sülüğün uygulama alanına yapışmasını kolaylaştırmak amacı ile bölge steril bir enjektör iğnesi ile hafifçe çizilebilir. Tıbbi sülüklere bariyer koymak amacı ile uygulama alanının çevresi kompresle örtülebilir. Uygulama boyunca hasta gözlem altında tutulacak sülükler kontrol edilmelidir (Ayhan ve Mollahaliloğlu, 2018; Düzgün, 2015).

#### *Tıbbi Sülük Tedavisi Uygulama Sonrasındaki Bakım*

Tıbbi sülük yaklaşık 40 dakika, deriye tutunarak 2-20ml kan emer ve tamamen doyduğunda deriyi kendiliğinden bırakır. 60 dakika geçmesine rağmen kendiliğinden bırakmayan sülükler, sirke veya salin solüsyonu ile

bölgeden uygun şekilde ayrılması sağlanır ya da bir gazlı bez yardımı ile deriden sıyrılarak çıkarılabilir. Tıbbi sülük kesinlikle ısırıldığı bölgeden çekerek çıkartılmaya çalışılmamalıdır. Aksi halde sülüğün dişleri ısırık yerinde kalabilir ve bu durum enfeksiyon gelişmesine yol açabilir. Isırık bölgesinde, tıbbi sülüğün salyasında bulunan biyoaktif maddelerin etkisi ile sızıntı şeklinde kanama devam eder. Sülük tedavisinde hasta ağrı hissetmez ve ısırılan bölgede belirgin bir skar dokusu kalmaz. Tedavide kullanılan sülükler ya tıbbi atık poşetlerine konularak ya da %70'lik alkol solüsyonuna konarak imha edilir. Bacak ve ayak bölgesine tıbbi sülük uygulaması yapılmış hastalara, uzun süre ayakta kalmamaları ve tıbbi sülük uygulanan bölgelerde kaşıntı, kızarıklık ve hafif ödem olabileceği konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi sonrasında, 24-36 saate kadar sürebilen kanama, kaşıntı, morarma ve tedavinin yapıldığı gün halsizlik olabileceği hastaya ifade edilmelidir. Tedaviden sonraki günlerde bacaklarda oluşan hafif ödeme yönelik olarak hastaya bacaklarını yükselterek dinlenmesi önerilmelidir. Uygulama yapılan bölgelerde kaşıntı olabileceği ve bölgenin kaşınmaması gerektiği konusunda hastalar önceden mutlaka uyarılmalıdır. Uyarıyı dikkate almayıp yara bölgesini kaşıyan hastalarda enfeksiyon gelişebilir ve yara bölgesinde kalıcı iz oluşabilir. Kaşıntıyı gidermek amacıyla hastalara uygulama yapılan bölgelerde soğuk kompres ve sirkeli soğuk su uygulaması ya da ince dilimler halinde kesilmiş ve soğutulmuş limonun kaşınan bölgeye konulması önerilebilir. Gerekirse antihistaminik tedavi de başlanabilir. Sülükler hastadan ayrıldıktan sonra kanamayı önlemek amacıyla yara yerine baskılı bandaj uygulanabilir bu durumda hastalar 10-12 saat sonra bandajı açmaları hususunda uyarılmalıdır. Sıkı bandaj uygulamasının ekimoza neden olabileceği hastaya belirtilmelidir. Uygulama alanı travmalardan korunmalıdır. Yara bölgesinde oluşan enfeksiyon sonucu ağrı, akıntı, vücut ısısında yükselme, nabız sayısının artma gibi belirtiler oluşabilir bu durumda hastanın mutlaka doktoruna başvurması belirtilmelidir. Hasta tedavi sonrası alkollü içecekler almamalıdır, derin doku masajı yoğun masaj yaptırmamalıdır. Tedaviden 24 saat sonra ılık bir duş alabilir. Tedavi sonrası hastanın hidrasyonu yeterli düzeyde sağlanmalıdır (Ayhan ve Mollahaliloğlu, 2018; Düzgün, 2015).

## Sonuç

Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamalarından biri olan sülük tedavisi, modern tıbbın içinde yaygın olarak kullanılan, yüksek etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Günümüzde birçok gelişmiş ülkede klinik ve hastanelerde tıbbi tedaviye yardımcı olarak hirudoterapi uygulanmakta ve kullanımı giderek artmaktadır. Hirudoterapi doğal bir tedavi yöntemi olmakla birlikte hastanın genel durumu, hastalıkları ve kullandığı ilaçlar gibi bireye özgü faktörler tedavi sürecini etkilediğinden her hasta için uygulanabilir bir yöntem değildir. Bu nedenle hirudoterapinin endikasyonları ve kontrendikasyonları çok iyi bilinmelidir. Tıbbi sülük uygulamasında bazı yan etkiler ve komplikasyonlar oluşabilir. Olası yan etki ve komplikasyonlar için gerekli önlemler alınmalı ve konu ile ilgili yasal mevzuata uygun uygulama koşulları sağlanmalıdır. Hirudoterapi; sülüklerin temininden başlanarak hasta seçimi, uygulama aşaması ve sonrasında bu konu ile ilgili eğitim almış, bilgili ve tecrübeli kişiler tarafından uygulandığında yan etki ve komplikasyonların çok az görüldüğü, tedavi oranı yüksek ve maliyeti düşük bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

- Arslan, M., Şahne, B. S., Şar, S. (2016). Dünya'daki Geleneksel Tedavi Sistemlerinden Örnekler: Genel Bir Bakış. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 6(3), 100-105.
- Arusan, S., Bayar, B., Gödekmerdan, A., Sağlam, N. (2013). Olgu Sunumu: Mikro Cerrahiye Yardımcı Bir Metot Hirudoterapi. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 37:154-156.
- Ayhan, H., Mollahaliloğlu, S. (2018). Tıbbi sülük tedavisi: Hirudoterapi. *Ankara Medical Journal*, 1, 141- 148.
- Cornejo, A., Shammass, R. L., Poveromo, L. P., Lee, H. J., Hollenbeck, S. T. (2017). Institutional outcomes of leech therapy for venous congestion in 87 patients. *Journal of reconstructive microsurgery*, 33(09), 612-618.
- Das, B.K. (2014). An Overview on Hirudotherapy/Leech therapy. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, 1(1), 33-45.
- Duruhan, S., Biçer, B., Tuncay, MS., Uyar, M., Güzel, S. (2014). Travma ve Plastik Cerrahi Operasyonları Sonrası Sülük Uygulamaları. *İntegratif Tıp Dergisi*, 2(2):32-37.
- Duruhan, S., Biçer, B., Tuncay, MS., Uyar, M., Güzel, S.(2015). Sülük Uygulamasının Komplikasyonları. *İntegratif Tıp Dergisi*, 3(1):16-20.
- Düzgün, Ö. (2015). Sülük Tedavisi: Ruhsal ve Fiziksel Hastalıklarda Geleneksel Tedavi, Mercan Kitap Yayınları.
- Eroğlu, L., Orak, İ., Şimşek, T. (2004). Ekstravazyon Yaralanmasının Tedavisinde Tıbbi Sülük Kullanımı: Ön Çalışma. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 12(3): 208-211.
- Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (GTA) Yönetmeliği İle İlgili Totbid Çalışma Grubu Raporu, [www.totbid.org/alternatifpyonemleri/hakkında.pdf](http://www.totbid.org/alternatifpyonemleri/hakkında.pdf)20153395856.pdf Erişim tarihi: 20.08.2019
- Gödekmerdan, A., Arusan, S., Bayar, B., Sağlam, N. (2011). Tıbbi Sülükler ve Hirudoterapi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 35: 234-239.
- Gönenç, B.(2000). Sülüklerin Genel Özellikleri, Patojenite ve Tedavi Şekilleri. *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*,6(1-2):137-144.
- Harun, A., Krueger, R. M., Lee, A., Boahene, K., Byrne, P. J., & Richmon, J. D. (2018). Experience with pharmacologic leeching with bivalirudin for

- adjunct treatment of venous congestion of head and neck reconstructive flaps. *Microsurgery*, 38(6):643-650.
- Hoflnuter, M., Demircan , N., Ünalacak, M., Kargı, E., Aktunç, E., Babuççu, O. (2003).Modern Tıbbın Yeniden Keşfettiği Bir Alternatif Tedavi Metodu: Hirudoterapi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 7(4):177-179.
- Işık, M., Aksoy, F.N. (2012). Tıbbi Sülük Tedavisi (Hirudoterapi) ve Hacamat. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 22:80-82.
- Küçük, M. Ö., Yaman, O. (2019). Tıbbi Sülük Terapisi (Hirudoterapi). *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3:29-46.
- Kuvat, S.V., Aydın, A., Tunçer, S., Kesim, SN., Arıncı, A., Kabakaş, F., Gürler, N. (2006). Sülük Kullanımında İnfeksiyon Önlenmesi İçin Farklı Profilaksi Metodlarının Karşılaştırılması: Ön Çalışma. *Ankem Dergisi*, 20(2):76-80.
- Sert, E., Sakarya, AA., Yüksel, ŞB., Sert ,A., Tüfekçi, S. (2015). Tıbbi Sülükler ve Tıbbi Sülük Salyasının Özellikleri. *İntegratif Tıp Dergisi*, 3(2):12-18.
- Sig, A.K., Guney, M., Uskudar Guclu, A., Ozmen, E. (2017). Medicinal leech therapy-an overall perspective. *Integr Med Res* 6, 337-343.
- Trak, G. (2019). Hirudoterapi ve Cerrahide Kullanımı, *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3:47-54.
- Tokem, Y. (2006). Astımlı Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanımı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 54(2):189-196.
- Yakışan Maden, R.Ş. ( 2015). Varis tedavisinde rutin tedaviler ile tıbbi sülük tedavisinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum.
- Yıldız, S., Eriş, S., Polat, NY., Ürper, S., Kurt, Y., Kurt, BB., Yıldız, ÜG. (2015). Diz Osteoartritinde Sülük Tedavisinin Etkinliği. *İntegratif Tıp Dergisi*, 3(1):1-5.
- Yıldız, S., Eriş, S., Polat, NY., Ürper, S., Kurt, Y., Kurt, BB., Yıldız, ÜG. (2014). Sülük Tedavisi. *İntegratif Tıp Dergisi*, 2(1): 21-25.
- Yılmaz, M., Ay, M.O., Atlı, M., Arıkan, A. (2014). Hemorrhagic Shock Due to Hirudotherapy Made with Uncontrolled Multiple Leech Bites. *Çukurova Medical Journal*, 39(1):147-151.
- Yüksel, ŞB., Sert, E., Sakarya, AA., Sert, A. (2015) Olgu sunumu: Kondromalazi Patella Tedavisi ve Hirudoterapi. *İntegratif Tıp Dergisi*, 3(2):7-11.

Wollina, U, Heinig, B, Nowak, A. (2016). Medical Leech Therapy (Hirudotherapy). Our Dermatol Online. 7(1):91-96.



**DOĞAL BAĞIŞIKLIĞIN TEMEL  
MOLEKÜLLERİ: KALIP TANIMA  
RESEPTÖRLERİ**

**BÖLÜM  
6**

**Cansu Özbayer<sup>1</sup>,  
Emine Yağcı<sup>2</sup>,  
Hülyam Kurt<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

<sup>2</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı



## GİRİŞ

Genel olarak doğal bağışıklık olarak tanımlanan savunma sistemimiz, tüm çok hücreli organizmalarda evrimsel olarak korunmuş mekanizmalardır ve ev sahibi organizmanın potansiyel zararlı patojenlere karşı hayatta kalmasını sağlar [1].

Bağışıklık sistemi doğuştan gelen ve kazanılmış olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Kazanılmış bağışıklık, yaşam boyu gelişimini sürdüren, sınırsız çeşitlilikteki antijenleri tanıyan milyonlarca lenfoid hücre yüzeyi reseptörüne dayanan, farklı patojenlere ve antijenlere özgün yanıt verebilen humoral (B lenfosit) ve hücreli (T lenfosit) bağışıklık sistemimizdir [1-3].

Doğuştan gelen bağışıklık ise, patojenlere karşı öncül savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizma ile patojene karşı anlık bir tepki verilir. Bu yanıt, immün hücreler üzerinde eksprese edilen kalıp tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors-PPR'ler) olarak bilinen özel reseptörler yoluyla gerçekleştirilir.

Doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık birlikte çalışarak, memeli immün sisteminin istilacı patojenleri maksimum etkinlik ve kendi kendine minimum hasarla tanımalarını ve ortadan kaldırmalarını böylelikle de aynı patojen ile yeniden enfeksiyondan korunmalarını sağlar [3].

Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri, patojenleri tanımak için iki farklı mekanizma kullanır;

- doğuştan gelen bağışıklık sistemi, enfeksiyöz mikrop sınıflarına özgü moleküler yapıları tanıyan sınırlı sayıda germ-line kodlanmış reseptör kullanarak enfeksiyonu tespit eder,
- adaptif bağışıklık sistemi rastgele oluşturulmuş, klonal olarak ifade edilmiş, görünüşte sınırsız özgüllüklü yüksek oranda spesifik reseptörler kullanmaktadır [3].

Doğal bağışıklık savunmasında en önemli görevi makrofajlar ve dendritik hücreler üstlenmekle birlikte epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi profesyonel olmayan hücreler de doğal bağışıklık yanıtında yer alır [4].

Kalıp tanıma reseptörleri, mikroorganizmaların varlığının algılanmasından sorumludur. Bunu, yabancı organizmalarda (virüsler,

bakteriler, mantarlar ve parazitler) bulunan viral nükleik asitler, bakteri ve mantar hücre duvar bileşenleri, flagellar proteinler gibi patojene bağlı moleküler kalıplar (pathogen-associated molecular patterns-PAMP'ler) olarak adlandırılan yapıları tanıyarak yaparlar [1, 4].

Bununla birlikte, bu algılama sistemi kusursuz değildir ve çeşitli normal konak proteinleri ve ölen hücreler tarafından salınan tehlike sinyalleri tarafından da aktive edilebilir. Bu nedenle PRR'lerin normal host moleküller tarafından yanlışlıkla aktivasyonu, çeşitli otoimmün ve enflamatuar hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabilir [1].

Buna ek olarak, PRR'ler hasarlı hücrelerden salınan, hasarla ilişkili moleküler paternler (Damage-associated molecular pattern -DAMP'ler) olarak adlandırılan endojen molekülleri tanımaktan da sorumludur [4].

Günümüzde tanımlanan PRR aileleri sınıfında; Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) gibi transmembran proteinleri ve ayrıca Retinoik asitle indüklenebilir gen (RIG) benzeri reseptörler (RLR'ler), NOD benzeri reseptörler (NLR'ler), AIM2-benzeri reseptörler (ALR'ler) ve diğer PRR aileleri (atık alıcıları, galektinler) bulunmaktadır [1, 4].

### **Toll benzeri reseptörler (TLR'ler)**

TLR'ler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi doğal immün hücrelerde ve ayrıca fibroblast hücreleri ve epitel hücreleri gibi immün olmayan hücrelerde eksprese olur. TLR'ler lokalizasyonlarına bağlı olarak hücre yüzeyi TLR'leri ve hücre içi TLR'leri olarak iki alt aileye sınıflandırılır. Hücre yüzeyi TLR'leri TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 ve TLR10'u içerirken, hücre içi TLR'ler endozomda bulunur ve TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12 ve TLR13'ü kapsar [5]. Her ne kadar TLR1 - TLR9 insanlar ve fareler arasında korunsun da, bir retrovirüs yerleştirilmesi nedeniyle TLR10 farelerde işlevsel değildir ve TLR11, TLR12 ve TLR13 insan genlerinde kaybolmuştur [6]. Hücre yüzeyi TLR'leri esas olarak lipitler, lipoproteinler ve proteinler gibi mikrobiyal membran bileşenlerini tanıyabilir [5].

TLR4, MD-2 molekülü ile TLR4/ MD-2 heterodimerleri oluşturarak Gram-negatif bakterilerin bir zar bileşeni olan lipopolisakariti (LPS) tanıyabilir ve sinyal molekülü olarak işlev görür [7]. Yani TLR4 ve LPS arasında doğrudan bir etkileşim yoktur, burada MD-2, TLR4-MD-2 kompleksinde LPS bağlayıcı bileşen olarak işlev görür [6].

TLR2 bakteri, mantar, parazit ve virüslerden oluşan çeşitli patojenlerden türetilmiş geniş bir PAMP grubunu tanır [6]. TLR2'nin, TLR1 veya TLR6 ile birlikte tanıdığı PAMP'lar, lipoproteinler, peptidoglikanlar, lipotechoic asitler, zimosan, mannan ve tGPI-musin'dir [5].

Memeli TLR5'i, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilerden bakteriyel flagellini tanır ve reseptörün aktivasyonu sonrasında nükleer faktör NF- $\kappa$ B ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  üretimini uyarır [8].

TLR10, bir durdurma kodonunun insersiyonu nedeniyle farede psödojendir, ancak insan TLR10 listeria kaynaklı ligandları tanımak için TLR2 ile işbirliği yapar. TLR10 ayrıca influenza A virüs enfeksiyonunu da algılayabilir [5].

Hücre içi TLR'ler bakteri ve virüslerden türetilen nükleik asitleri tanır ve ayrıca otoimmünite gibi hastalık koşullarında kendi kendine nükleik asitleri tanır [5].

TLR3 hasarlı dokulardan veya virüs bulaşmış hücrelerden salınan hücre dışı viral çift sarmallı RNA'yı (dsRNA) tanır. DsRNA ile TLR3 aktivasyonu, virüsle enfekte olmuş hücrelerde antiviral genlerin doğrudan indüklenmesine yol açar. Her ne kadar TLR3 sinyalizasyonu çeşitli virüs enfeksiyonu ile aktive edilse de, TLR3'ün viral patogenezdaki rolü hem pro- hem de anti-viral etkiye neden olabilir. Hücre intrinsik antiviral fonksiyonuna ek olarak, TLR3 sinyalleri ayrıca doğal ve adaptif immün yanıtları da düzenler: dsRNA, antijen spesifik T-hücre yanıtlarını destekleyen dendritik hücrelerin olgunlaşmasını düzenler [9].

TLR7 baskın olarak plazmasitoid dendritik hücrelerde eksprese edilir ve virüslerden gelen tek iplikli RNA'ları tanır. Aynı zamanda geleneksel dendritik hücrelerde streptokok B bakterisi kaynaklı RNA'yı da tanır [5].

İnsan TLR8 viral ve bakteriyel RNA'ya cevap verir ve anti-viral bir TLR olarak sınıflandırılır. Hücre yüzeyinde eksprese olan küçük küçük bir bölümü haricinde TLR8 hücre içi endozomal zarlara lokalizedir. TLR8, tek iplikli RNA için doğal bir reseptördür ve virüs enfeksiyonları üzerine doğal immün yanıtın güçlü bir aktivatörleri olarak görev alır. Ek olarak, dahili bir 5'-UGUGU-3' motifi içeren siRNA dizilerinin TLR7 ve 8'e bağlandığı bilinmektedir [5, 10].

TLR13 bakteri 23S ribozomal RNA'sından korunmuş bir 10 nükleotitlik bir sekans olan 5'-CGGAAAGACC-3' dizisini tanır ve

TLR13'ün hedef rRNA molekülüne bağlanması bağışıklık tepkilerini tetikler. TLR'leri algılayan diğer nükleik asitlere kıyasla, TLR13 RNA'yı yüksek oranda sekansa özgü bir şekilde tanır [11].

TLR9 ilk kez 2000'de bakteri DNA'sının yanı sıra metillenmiş CpG-DNA'yı tanıyan bir reseptör olarak tanımlandı. TLR9 eksikliği bulunan farelerin analizi, TLR9'un sadece proinflamatuvar sitokin üretimi ve diğer inflamatuvar tepkiler için değil aynı zamanda T helper 1'in (Th1) edinilmiş immün tepkisi ve B hücrelerinin çoğalmasında önemli rol oynadığını ortaya koydu [12]. TLR9'un, beyinde sıtmanın patogeneğinde, beyne bağışıklık hücreleri olarak veya düzenleyici T hücrelerinin uyarılması ve/veya interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) sinyalizasyonu ile birlikte önemli rol oynadığı rapor edilmiştir. Ayrıca, konakçı hemoglobinin sindirilmesinden sonra detoksifikasyon işlemi sırasında Plasmodium falciparum tarafından üretilen çözünmeyen bir kristalin yan ürünü olan hemozoini de tanır [13].

TLR11 endolizozomda lokalizedir ve flagellini veya üropatojenik Escherichia coli'nin (UPEC) bilinmeyen bir proteinli bileşenini ve Toxoplasma gondii'den türetilen bir profilin benzeri molekülü tanır. TLR11 böbrek ve mesanede de yüksek oranda ifade edilir. Buna göre TLR11 eksikliği bulunan fareler üropatojenik bakteri enfeksiyonuna karşı hassastır. Bu nedenle, buradaki ligandı henüz tanımlanmamış olmasına rağmen TLR11'in üropatojenik bakteri ürünlerini algılaması muhtemeldir [5, 6].

TLR12, ağırlıklı olarak miyeloid hücrelerinde eksprese edilir ve TLR11'e oldukça benzerdir ve T. gondii'den profilini tanır. TLR12, bir homodimer veya TLR11 ile bir heterodimer olarak işlev görür [5].

TLR'ler mikrobik enfeksiyonun önemli sensörleridir. TLR sinyalindeki bileşenlerin yapısal bütünlüğünün korunması, daha sonraki immünolojik yanıt ve immün korunma için önemlidir. Bu sinyal moleküllerinin yapısındaki değişiklikler genellikle önemli klinik sonuçlar ve çeşitli bulaşıcı hastalıklara duyarlılık ile yakından ilişkilidir. Yapıdaki bu değişiklikler bazen tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) bir sonucudur [14].

TLR'ler, çeşitli hücre tiplerinde eksprese olarak hiperkolesterolemi, hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri tarafından farklı şekilde düzenlenir ve kronik inflamasyon,

kardiyovasküler hastalık ilerlemesini ve bağışıklık sisteminin aktivasyonunu birleştiren önemli bir mekanizmada yer alır [15].

Bunlara ek olarak TLR'ler, anti-mikrobiyal peptid ekspresyonu, bariyer takviyesi ve epitel hücrelerinin proliferasyonu için bağırsaktaki patojene bağlı molekülleri tanıyarak sinyallere dönüştürür. Hasarlı intestinal epitelde iyileşme ve intramukozal bakterilerin temizlenmesi için de TLR sinyalizasyonu gereklidir [16].

Kronik inflamatuvar hastalıkların birçoğu TLR sinyali ile kanser gelişimine katkıda bulunur. Birçok çalışmada, farklı tümör hücrelerinde TLR ekspresyonu artışı bildirilmiştir. İnflamatuvar hücrelerden salınan çeşitli endojen TLR ligandları, sitokinlerin ekspresyonu, büyüme faktörleri, anjiyogenik faktörler ve hücre dışı matrisi parçalayan proteazlar ile prekanseröz hücrelerde TLR sinyal yollarını aktive eder. Böylece, TLR kanserin gelişmesini ve ilerlemesini destekleyen mikro-çevresel koşulları tetikler [17].

İnflamasyon mekanizması, insülin direncinin ve dolayısıyla tip 2 diyabetin gelişimini etkileyen önemli bir mekanizmadır. TLR4, tip 2 diyabette insülin direncinin gelişimini, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve MCP-1 gibi inflamatuvar düzenleyiciler aracılığıyla MyD88'e bağlı yolağı etkileyebilir. Bu nedenle, TLR4 genindeki veya MyD88'e bağlı TLR4 yolağının üyesi olan IRAK ve TIRAP genlerindeki genetik varyantlar, tip 2 diyabet ve insülin direncinin gelişiminde önemli bir role sahip olabilir [18].

### **NOD benzeri reseptörler (NLR)**

Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon domaini (NOD) benzeri reseptörler, RIG-I benzeri reseptör (retinoik aside uyarılabilir gen 1), Toll benzeri reseptör (TLR) ve C-tipi lektin ailesi ile birlikte doğal patojen örüntü tanıma sistemini oluşturan sitoplazmik örüntü tanıma reseptörleridir [19].

NLR'ler, bir NH<sub>2</sub>-terminali protein-protein etkileşim alanı, bir merkezi NOD alanı ve COOH-terminal lösin bakımından zengin tekrarlar (LRR) içerirler. NLR reseptörleri arasındaki çeşitlilik, lösin bakımından zengin tekrarlar ve NH<sub>2</sub>-terminal efektör bölgesi tarafından sağlanan ligand spesifikiğinden kaynaklanmaktadır [19, 20].

NLR'ler evrimsel ve yapısal olarak dört alt aileye ayrılır: NLRA, NLRB, NLRP ve NLRC [21, 22].

NLR'ler, mikrobik ürünleri ve tehlike ilişkili moleküler kalıpları tanıyan sitoplazmik reseptörlerdir. Ayrıca, antijen sunumunun düzenlenmesi, hücrede metabolik değişiklikleri algılamak, inflamasyon modülasyonu, embriyo gelişimi, hücre ölümü ve adaptif immün yanıtın farklılaşması gibi farklı biyolojik işlemlerde önemli rol oynarlar. Ek olarak, memelilerde gelişimsel süreçlerde rol oynarlar. Örneğin, NLRP5, NLRP7, NLRP12 ve NLRP14 genlerinin bazılarındaki mutasyonlar, farelerde kısırlığa ve insanlarda anormal trofoblast ve fetal gelişime yol açtığından fetal gelişimde rol oynadığı belirtilmiştir [23-25]. İnsanlarda 22, farelerde 34 NLR üyesi vardır [19].

NLR genindeki birçok mutasyon, insanlarda kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Bazı NLR ailesi üyelerindeki mutasyonların, patojen enfeksiyonlarına karşı seçici bir avantaj sağlamak yerine, konukçu için zararlı olma olasılığı daha yüksek olduğu belirtilmiştir [26].

NOD2 veya RIP2-eksik farelerin bağırsaklarındaki proinflamatuvar bir mikro-ortamın, dekstran sülfat sodyum (DSS)'nin neden olduğu yaralanmayı takiben epitelyal displaziyi arttırdığı belirtilmiştir. DSS kaynaklı kansere karşı bu duyarlılık, mikrobiyota bağımlı gibi görünmektedir [27].

NOD2'nin kanser gelişimi ile bağlantısı da, genellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarına inflamatuvar tepkilerin neden olduğu bir mide kanseri kohort çalışmasında gösterilmiştir. Chen ve arkadaşları iki kolon kanseri modelini kullanarak, NOD1 nakavt farelerin, kolon kanseri gelişimine daha duyarlı olduğunu gösterdi [28].

NLRP12, inflamasyonun negatif düzenleyici molekülü olarak işlev gören NLR ailesinin bir üyesidir. Kolit ve kolorektal tümörjenez hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, NLRP12 nakavt hayvanların, artan inflamatuvar sitokin üretimi ve makrofajlarda NF- $\kappa$ B ve ERK aktivasyonunu kontrol edememesi ile ilişkili kolon inflamasyonu ve tümör gelişimine daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [29].

NLR'ler, sitosolde bulunurlar ve bakteriyel ve viral ligandlara bağlanarak doğal ve adaptif immün yanıt, apoptoz, otofaji ve reaktif oksijen türlerinin oluşmasında kilit bir rol oynadığı bilinmektedir. NLR gen polimorfizmlerinin, proinflamatuvar ve proliferatif sitokinler arasındaki dengeyi değiştirebilir ve enfeksiyon, kronik inflamasyon ve kanser riskini düzenleyebileceği rapor edilmiştir [30].



## Retinoik asitle indüklenebilir gen benzeri reseptörler (RLR'ler)

RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler), viral RNA içindeki patojene bağlı moleküler yapıların (PAMP'lerin) sitoplazmik sensörleri olarak işlev gören DExD/H kutusu RNA helikazlarının bir ailesidir [31].

İnsan ve fare genleri retinoik aside uyarılabilir gen I (RIG-I), melanom farklılaşması ile ilişkili antijen 5 (MDA5) ve genetik ve fizyoloji laboratuvarları 2 (LGP2) olarak adlandırılan üç tip RIG-I benzeri reseptör kodlar [32].

Sinyal aktivasyonunu başlatan bir konformasyon değişikliğini indüklemek için RNA bağlanması ve ATPaz fonksiyonunda rol oynayan DEX/H kutusuna ek olarak, RIG-I ve MDA5'te (LGP2 de bulunmaz) diğer CARD içeren moleküller ile etkileşimlerini kolaylaştıran ve N terminalinde bulunan iki karakteristik kaspaz alım alanı (CARD) vardır [33, 34].

Bu CARD-CARD etkileşimi RIG-I / MDA5'in interferon promotör stimülatör-1'e (IPS-1; MAVS / VISA / Cardif olarak da bilinir) bağlanmasını teşvik ederek interferon regülatör faktörü (IRF) -3, IRF-7 ve nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)'nin IPS-1'e bağlı aktivasyonunu sağlar [34].

RIG-I ilk olarak retinoik asit ile tedavi edilen akut promyelositik lösemi hücrelerinde indüklenebilir bir gen olarak tanımlanmıştır. Sonrasında domuzlardaki RIG homologunun, domuz üreme ve solunum sendromu virüsü kaynaklı bir gen olarak tanımlanması, RIG-I ile viral enfeksiyon arasında olası bir bağlantı olduğunu ortaya koydu [33].

RIG-I nakavt farelerin analizi RIG-I'in virüs kaynaklı tip-I IFN ekspresyonunda sadece fibroblastlarda değil, aynı zamanda adaptif immünitinin düzenlenmesi için kritik olan geleneksel dendritik hücrelerde de önemli bir rol oynadığını göstermiştir [33, 35].

RIG-I, enfekte olmamış hücrelerde bulunmayan fakat virüs bulaşmış hücrelerde biriktiği bilinen dsRNA için spesifik bir sensördür. Bununla birlikte, influenza A virüs enfeksiyonu, saptanabilir dsRNA birikimi olmadan IFN gen aktivasyonu ile sonuçlanan tipte bir enfeksiyondur. Bu hücrelerde, 5-trifosfat içeren tek iplikli RNA'nın (ssRNA), RIG-I için bir ligand olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Aslında RIG-I, 5'-trifosfat içeren RNA'ya spesifik olarak bağlanırken 5'-di- veya 5'-monofosfat içeren RNA ile bağlanamaz [32].

Memeli genomu, RIG-I ile yakından ilişkili iki helikaz genini daha kodlar. Bunlardan ilki melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen 5 (MDA5) dir ve bir melanom hücre hattında IFN $\gamma$  ve protein kinaz C-aktif edici bir bileşik olan mezerein tarafından indüklenen bir gen olarak izole edilmiştir [33].

MDA5, picornavirüsler dahil olmak üzere birçok virüs için önemli bir hücre içi sensördür ve viral dsRNA'ları tanıyarak antiviral interferon yanıtlarını ortaya çıkarır [36]. RIG-I ve MDA-5, aynı yoldan tip-I IFN sentezini indükleyen benzer proteinler olmasına rağmen, farklı virüslerin tanınmasında özelleşmiştir. RIG-I veya MDA-5'i kodlayan genen yoksun fareler ile yapılan analizler, RIG-I'in influenza virüsleri, paramiksovirüsler ve Japon ensefalit virüsü ile enfeksiyonu tespit etmek için gerekli olduğunu buna karşılık MDA-5'in, ensefalomyokardit virüsü (EMCV) ile enfeksiyonu tespit etmek için kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir [37].

İnsanda IFIH1 geni tarafından kodlanan MDA5 spesifik otoimmün hastalıklarla yakından ilişkilidir. Amiyopatik dermatomyozit hastalarında, MDA5'i potansiyel olarak hedefleyebilecek anti-CADM140 antikolları, hastaların serumlarında tespit edilmiştir. Bu bulgular, MDA5 ile otoimmün hastalıklar arasında bir bağlantı olduğunu göstermekle birlikte hastalığa yol açan spesifik mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir [36].

Dhx58 olarak da bilinen RLR ailesinin üçüncü üyesi LGP2'dir ve herhangi bir CARD domaini içermez. LGP2 ilk olarak RLR sinyalinin negatif düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. İn vitro çalışmalar, LGP2'nin RIG-I aracılı dsRNA tanınmasını negatif olarak düzenlediğini göstermiştir. Bu inhibisyon mekanizması için çeşitli modeller önerilmiştir. İlk model, LGP2'nin viral dsRNA'ya bağlanması ve RIG-I ve MDA5 aracılı tanımayı önlemesidir. İkinci model, LGP2'nin, RIG-I'in multimerizasyonunu ve IPS-1 ile etkileşimini LGP2'nin düzenleyici bölgesi yoluyla inhibe etmesidir. Üçüncü model, LGP2'nin IPS-1'e dahil olmak için IKK-i ile rekabet etmesi ve böylece RLR sinyalini bastırmasıdır [38].

LGP2'nin viral enfeksiyonlardaki rolü daha az belirlenmiştir. İlk deneyler, LGP2'nin aşırı ekspresyonunun, Sendai virüsüne (SeV), Newcastle hastalık virüsüne (NDV) veya sentetik bir dsRNA olan polinosinik-polisiktirilik asite [poli (I: C)] cevap olarak IFN

indüksiyonunu inhibe ettiğini ve bunun tersine, LGP2 ekspresyonunun azalmasının, IFN'ye cevap veren bir promotörün NDV tarafından IFN aktivasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, LGP2 fareler üzerindeki çalışmalar, LGP2'nin IFN indüksiyonunda negatif rollerin yanı sıra pozitif rol oynayabileceğini öne süren karmaşık bir fenotip ortaya çıkarmıştır [39].

### **C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler)**

Son araştırmalar, C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler); TLR sinyalinin düzenleyerek veya doğrudan gen ekspresyonunu indükleyerek spesifik bir patojene özgü bir gende ekspresyon indüklenmesine neden olan önemli bir PRR ailesi olarak tanımlamıştır [40].

CLR'ler, heterojen bir transmembran protein grubundan oluşur. Birçoğu miyeloid hücrelerde eksprese olur ve hücre aktivasyonunu başlatmak veya düzenlemek için patojen türevli veya kendi kendine ligandlara cevap olarak sinyal verir [41].

CLR'ler öncelikli olarak çeşitli rollere sahip oldukları, ancak örüntü tanıma reseptörleri olarak etkin bir şekilde işlev gördükleri miyeloid hücrelerde eksprese edilir. Kendi kendine olmayan PAMP'lerden, zarar görmüş kendi DAMP'lerinden (hasarla ilişkili moleküler kalıplar) veya değiştirilmiş kendi TAMP'lerinden (tümörle ilişkili moleküler kalıplar) ligandlarla karşılaşıldığında bağışıklık fonksiyonunu aktive veya modüle ederler [42].

C-tipi lektin terimi  $Ca^{2+}$  bağımlı ve  $Ca^{2+}$  bağımsız karbonhidrat bağlayıcı lektinleri ayırt etmek için kullanılmaktadır. CLR'ler, en az bir karbonhidrat tanıma alanını paylaşır; bu alanlar korunmuş kalıntı motifleri içeren ve CLR'nin karbonhidrat özgüllüğünü belirleyen kompakt bir yapıdır [40]. CLR'lerin genel olarak, mannoz reseptörleri ve asialoglikoprotein reseptörleri olarak sınıflandırılır [42].

Mannoz reseptörleri, enfeksiyöz ajanların yüzeylerini ve hücre duvarlarını biçimlendiren karbonhidrat desenlerini tanır. Bu makrofaj ve dendritik hücre deseni tanıma reseptörü, endositoz ve fagositoza da aracılık eder. Mannoz reseptörleri, yeni bir multilektin reseptör proteinleri ailesinin prototipi (konak savunmasında kilit bir rol oynadığı görülmekte olan sekiz on lektin benzeri alan içeren zar içeren reseptörler) olarak tanımlanmış olup doğal ve adaptif bağışıklık arasındaki bağlantıyı sağlar [43].

Asialoglikoprotein reseptörleri genellikle hepatositlerde ve minimal olarak ekstra-hepatik hücrelerde eksprese olur. Asialoglikoprotein reseptörü, klatrin aracılı endositoz ile taşınmayı kolaylaştırır ve özellikle galaktoz, N-asetilgalaktozamin ve glukoz olmak üzere karbonhidratlar için yüksek afinite gösterir. Asialoglikoprotein reseptörler aracılı hedefleme için popüler ligandlar, karbonhidrat polimerleri, arabinogalaktan ve pullulandır. Diğer ligandlar arasında galaktoz taşıyan glikoproteinler, glikopeptitler ve galaktoz ile modifiye edilmiş polimerler ve lipitler bulunur [44].

CLR'ler ve CLR sinyal yolları, antifungal bağışıklık için şarttır. CLR'ler, hepsinde olmasa da insanlarda hastalığa neden olan mantar türlerinin birçoğuna bağlanarak antifungal aktiviteyi sağlar [45]. CLR'lerin mantar ve mikobakterilere karşı bağışıklıkta, homeostaz, otoimmünite ve alerjinin düzenlenmesinde, ölü ve kanserli hücrelere hücrel tepkilerin tanınmasında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir [42].

### **AIM2-benzeri reseptörler (ALR'ler)**

Absent in melanoma 2 (AIM2), hücre içindeki çift zincirli DNA'ya (dsDNA) yanıt olarak inflamasyon aktivasyonu, piroptoz ve IL-1 ve IL-18 salınımını tetikleyen bir sensör olarak tanımlanmıştır [46-48]. AIM2'yi şifreleyen gen başlangıçta insan melanom hücrelerinden izole edilmiştir [49]. AIM2, doğrudan dsDNA'ya bağlanan bir C-terminal HIN-200 bölgesi ve bir N-terminal pirin domaini (PYD) içerir. N-terminal pirin domaini, bipartit PYD-CARD içeren inflamozom adaptör proteini ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)'nin PYD'si ile etkileşime girer. ASC'nin CARD'ı prokaspaz-1'in CARD'ını bağlayarak, bir inflamazomun temel yapısal elemanları olan makromoleküler bir kompleks oluşturur [50].

AIM2, dsDNA'yı diziden bağımsız olarak tanır; bununla birlikte, DNA dizisinin uzunluğu en az 80 baz çifti olmalıdır. AIM2'nin PYD ve HIN-200 domaini, molekül içi bir kompleks oluşturur ve homeostaz sırasında oto-inhibitör olarak görev yapar. dsDNA'nın HIN-200 alanına bağlanması, PYD'yi intramoleküler kompleksden uzaklaştırır ve ASC ile etkileşime girmesi için PYD'yi serbest bırakır [51]. dsDNA'nın şeker-fosfat omurgası, elektrostatik çekim yoluyla pozitif yüklü HIN-200 alanı ile etkileşime girerek DNA'nın AIM2 tarafından diziden bağımsız olarak

tanınmasını sağlar. AIM2'nin PYD'si, AIM2 inflamazomunun aktivasyonunu indüklemek için kendi kendini oligomerize edebilir [52, 53]. AIM2 veya bununla ilişkili bir inflamasyon sensörü NLRP3'ün aktivasyonu, ASC'nin PYD'sinin polimerizasyonunu başlatır, sonuçta birincil makrofajlarda ve dendritik hücrelerde kolayca gözlenen farklı bir inflamazom noktası oluşturur [54]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, AIM2'nin PYD'sinin aynı zamanda filaman oluşumunu oligomerize etmek ve ilerletmek rolü olduğunu da göstermiştir [55].

AIM2 inflamazomunun aktivasyonu, piroptoz adı verilen bir tür inflamatuvar hücre ölümü ile sonuçlanır [50]. Bu aktivasyon hücre tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve ASC'nin fosforilasyonu ve lineer ubiquitinasyonunu gerektirir [56, 57]. Otofaji, inflamatuvar yanıtları sonlandırmak için AIM2 inflamazomun bozulmasına aracılık edebilir. Ayrıca, hücrede üretilen birçok protein, AIM2 inflamazomun aktivasyonunu inhibe etme kabiliyetine sahiptir [54]. Bunlar, insan hücrelerinde PYD içeren proteinler POP1 [58] ve POP3 [59]'dür.

AIM2'nin kanser gelişimini baskıladığı gösterilmiştir [54]. Kolorektal kanserli hastaların tümör dokularında AIM2'nin azalmış ekspresyonu gözlenmiştir [60-62]. Dokularında AIM2 ekspresyonu azalan kolorektal kanser hastaları, daha yüksek düzeyde AIM2 ekspresyonuna sahip olanlara kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir [60].

AIM2'nin azalmış ekspresyonu prostat kanserinde de bildirilmiştir [63], ancak nazofarenks karsinom tümörlerinde [64, 65], oral skuamöz hücreli karsinomda [66] ve akciğer adenokarsinomunda [67] artmış ekspresyon saptanmıştır. AIM2'nin bir dizi tümör dokusunda farklı ekspresyonlara sahip olması, farklı kanser türlerinde benzersiz rollere sahip olabileceğini göstermektedir.

## SONUÇ

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, hem hücre yüzeyinde hem de sitozolde olmak üzere birçok kalıp tanıma reseptörünü içeren çeşitli hücre tiplerine sahiptir. Kalıp tanıma reseptörleri, doku tiplerindeki ekspresyonlarına, konak savunmasındaki rollerine ve patojen etkenlerinin tanınmasına göre farklılık gösterir. Günümüzde tanımlanmış olan kalıp tanıma reseptör aileleri, Toll benzeri reseptörler, C tipi lektin reseptörleri, nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi benzeri reseptörler, retinoik aside uyarılabilir gen-I benzeri reseptörler ve AIM2 benzeri reseptörlerdir. Bu reseptör ailelerin tümü, immün ve inflamatuvar gen ekspresyonu artırır.

Bu nedenle kalıp tanıma reseptörleri başta enfeksiyöz ajanlar ile savaşıma olmak üzere, kanser, Alzheimer, Crohn hastalığı, romatizmal hastalıklar gibi birçok inflamatuvar hastalık ile yakından ilişkilidir.

Doğal immünite ve kalıp tanıma reseptörleri hakkındaki bilgilerin artması, daha iyi aşuların üretilmesini sağlayabileceği gibi adaptif immün yanıtları manipüle edebilmek adına yeni yollar bulmak için doğal immüniteyi kullanabilmemizi sağlayabilir. Bu alandaki gelişmeler bulaşıcı hastalıkların azalmasına ve otoimmünitenin önlenmesine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Meylan, E., J. Tschopp, and M. Karin, *Intracellular pattern recognition receptors in the host response*. Nature, 2006. **442**(7098): p. 39.
2. Wahlgren, M. and P. Perlmann, *Malaria: Molecular and clinical aspects*. 2003: CRC Press.
3. Palm, N.W. and R. Medzhitov, *Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity*. Immunological reviews, 2009. **227**(1): p. 221-233.
4. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation*. Cell, 2010. **140**(6): p. 805-820.
5. Kawasaki, T. and T. Kawai, *Toll-like receptor signaling pathways*. Frontiers in immunology, 2014. **5**: p. 461.
6. Kawai, T. and S. Akira, *The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition*. International immunology, 2009. **21**(4): p. 317-337.
7. Kimoto, M., K. Nagasawa, and K. Miyake, *Role of TLR4/MD-2 and RP105/MD-1 in innate recognition of lipopolysaccharide*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2003. **35**(9): p. 568-572.
8. Hayashi, F., et al., *The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5*. Nature, 2001. **410**(6832): p. 1099.
9. Chattopadhyay, S. and G.C. Sen, *dsRNA-activation of TLR3 and RLR signaling: gene induction-dependent and independent effects*. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2014. **34**(6): p. 427-436.
10. Schön, M. and M. Schön, *TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy*. Oncogene, 2008. **27**(2): p. 190.
11. Wang, J., J. Chai, and H. Wang, *Structure of the mouse Toll-like receptor 13 ectodomain in complex with a conserved sequence from bacterial 23S ribosomal RNA*. The FEBS journal, 2016. **283**(9): p. 1631-1635.
12. Kumagai, Y., O. Takeuchi, and S. Akira, *TLR9 as a key receptor for the recognition of DNA*. Advanced drug delivery reviews, 2008. **60**(7): p. 795-804.
13. Coban, C., et al., *Immunogenicity of whole-parasite vaccines against Plasmodium falciparum involves malarial hemozoin and host TLR9*. Cell host & microbe, 2010. **7**(1): p. 50-61.
14. Lasker, M.V. and S.K. Nair, *Intracellular TLR signaling: a structural perspective on human disease*. The Journal of Immunology, 2006. **177**(1): p. 11-16.

15. Spirig, R., J. Tsui, and S. Shaw, *The emerging role of TLR and innate immunity in cardiovascular disease*. *Cardiology research and practice*, 2012. **2012**.
16. Abreu, M.T., M. Fukata, and M. Arditi, *TLR signaling in the gut in health and disease*. *The Journal of Immunology*, 2005. **174**(8): p. 4453-4460.
17. Kurt, H., et al., *Determination of the relationship between rs4986790 and rs4986791 variants of TLR4 gene and lung cancer*. *Inflammation*, 2016. **39**(1): p. 166-171.
18. Degirmenci, I., et al., *Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  levels in type 2 diabetes and insulin resistance*. *Inflammation Research*, 2019: p. 1-14.
19. Motta, V., et al., *NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels*. *Physiological reviews*, 2015. **95**(1): p. 149-178.
20. Koonin, E.V. and L. Aravind, *The NACHT family-a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation*. *Trends in biochemical sciences*, 2000. **25**(5): p. 223-224.
21. Schroder, K. and J. Tschopp, *The inflammasomes*. *cell*, 2010. **140**(6): p. 821-832.
22. Ting, J.P.-Y., et al., *The NLR gene family: a standard nomenclature*. *Immunity*, 2008. **28**(3): p. 285-287.
23. Kufer, T.A. and P.J. Sansonetti, *NLR functions beyond pathogen recognition*. *Nature immunology*, 2011. **12**(2): p. 121.
24. Tian, X., G. Pascal, and P. Monget, *Evolution and functional divergence of NLRP genes in mammalian reproductive systems*. *BMC evolutionary biology*, 2009. **9**(1): p. 202.
25. Zhang, P., et al., *Expression analysis of the NLRP gene family suggests a role in human preimplantation development*. *PLoS One*, 2008. **3**(7): p. e2755.
26. Vasseur, E., et al., *The evolutionary landscape of cytosolic microbial sensors in humans*. *The American Journal of Human Genetics*, 2012. **91**(1): p. 27-37.
27. Couturier-Maillard, A., et al., *NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer*. *The Journal of clinical investigation*, 2013. **123**(2).



28. Chen, G.Y., et al., *The innate immune receptor Nod1 protects the intestine from inflammation-induced tumorigenesis*. Cancer research, 2008. **68**(24): p. 10060-10067.
29. Zaki, M.H., et al., *The NOD-like receptor NLRP12 attenuates colon inflammation and tumorigenesis*. Cancer cell, 2011. **20**(5): p. 649-660.
30. Özbayer, C., et al., *The role of NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genetic variations in lung cancer risk*. Inflammation Research, 2015. **64**(10): p. 775-779.
31. Loo, Y.-M. and M. Gale Jr, *Immune signaling by RIG-I-like receptors*. Immunity, 2011. **34**(5): p. 680-692.
32. Yoneyama, M. and T. Fujita, *Function of RIG-I-like receptors in antiviral innate immunity*. Journal of Biological Chemistry, 2007. **282**(21): p. 15315-15318.
33. Yoneyama, M. and T. Fujita, *RNA recognition and signal transduction by RIG-I-like receptors*. Immunological reviews, 2009. **227**(1): p. 54-65.
34. Ramos, H.J. and M. Gale Jr, *RIG-I like receptors and their signaling crosstalk in the regulation of antiviral immunity*. Current opinion in virology, 2011. **1**(3): p. 167-176.
35. Kato, H., et al., *Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response*. Immunity, 2005. **23**(1): p. 19-28.
36. Funabiki, M., et al., *Autoimmune disorders associated with gain of function of the intracellular sensor MDA5*. Immunity, 2014. **40**(2): p. 199-212.
37. Barral, P.M., et al., *MDA-5 is cleaved in poliovirus-infected cells*. Journal of virology, 2007. **81**(8): p. 3677-3684.
38. Satoh, T., et al., *LGP2 is a positive regulator of RIG-I-and MDA5-mediated antiviral responses*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(4): p. 1512-1517.
39. Childs, K.S., R.E. Randall, and S. Goodbourn, *LGP2 plays a critical role in sensitizing mda-5 to activation by double-stranded RNA*. PloS one, 2013. **8**(5): p. e64202.
40. Geijtenbeek, T.B. and S.I. Gringhuis, *Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses*. Nature Reviews Immunology, 2009. **9**(7): p. 465.
41. Osorio, F. and C.R. e Sousa, *Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense*. Immunity, 2011. **34**(5): p. 651-664.

42. Dambuza, I.M. and G.D. Brown, *C-type lectins in immunity: recent developments*. Current opinion in immunology, 2015. **32**: p. 21-27.
43. Stahl, P.D. and R.A.B. Ezekowitz, *The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense*. Current opinion in immunology, 1998. **10**(1): p. 50-55.
44. D'souza, A.A. and P.V. Devarajan, *Asialoglycoprotein receptor mediated hepatocyte targeting—Strategies and applications*. Journal of controlled release, 2015. **203**: p. 126-139.
45. Hardison, S.E. and G.D. Brown, *C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity*. Nature immunology, 2012. **13**(9): p. 817.
46. Hornung, V., et al., *AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC*. Nature, 2009. **458**(7237): p. 514.
47. Fernandes-Alnemri, T., et al., *AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA*. Nature, 2009. **458**(7237): p. 509.
48. Bürckstümmer, T., et al., *An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome*. Nature immunology, 2009. **10**(3): p. 266.
49. DeYoung, K.L., et al., *Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma*. Oncogene, 1997. **15**(4): p. 453.
50. Man, S.M. and T.D. Kanneganti, *Regulation of inflammasome activation*. Immunological reviews, 2015. **265**(1): p. 6-21.
51. Jin, T., et al., *Structures of the HIN domain: DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor*. Immunity, 2012. **36**(4): p. 561-571.
52. Lu, A., et al., *Crystal structure of the F27G AIM2 PYD mutant and similarities of its self-association to DED/DED interactions*. Journal of molecular biology, 2014. **426**(7): p. 1420-1427.
53. Hou, X. and X. Niu, *The NMR solution structure of AIM2 PYD domain from Mus musculus reveals a distinct  $\alpha 2$ – $\alpha 3$  helix conformation from its human homologues*. Biochemical and biophysical research communications, 2015. **461**(2): p. 396-400.
54. Man, S.M., R. Karki, and T.D. Kanneganti, *AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: Role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity*. European journal of immunology, 2016. **46**(2): p. 269-280.

55. Morrone, S.R., et al., *Assembly-driven activation of the AIM2 foreign-dsDNA sensor provides a polymerization template for downstream ASC*. Nature communications, 2015. **6**: p. 7827.
56. Hara, H., et al., *Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity*. Nature immunology, 2013. **14**(12): p. 1247.
57. Rodgers, M.A., et al., *The linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) is essential for NLRP3 inflammasome activation*. Journal of Experimental Medicine, 2014. **211**(7): p. 1333-1347.
58. de Almeida, L., et al., *The PYRIN domain-only protein POPI inhibits inflammasome assembly and ameliorates inflammatory disease*. Immunity, 2015. **43**(2): p. 264-276.
59. Khare, S., et al., *The PYRIN domain-only protein POP3 inhibits ALR inflammasomes and regulates responses to infection with DNA viruses*. Nature immunology, 2014. **15**(4): p. 343.
60. Dihlmann, S., et al., *Lack of Absent in Melanoma 2 (AIM2) expression in tumor cells is closely associated with poor survival in colorectal cancer patients*. International journal of cancer, 2014. **135**(10): p. 2387-2396.
61. Schulmann, K., et al., *HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics*. Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 590-599.
62. Woerner, S.M., et al., *The putative tumor suppressor AIM2 is frequently affected by different genetic alterations in microsatellite unstable colon cancers*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2007. **46**(12): p. 1080-1089.
63. Ponomareva, L., et al., *AIM2, an IFN-inducible cytosolic DNA sensor, in the development of benign prostate hyperplasia and prostate cancer*. Molecular Cancer Research, 2013. **11**(10): p. 1193-1202.
64. Wang, L.-J., et al., *Interactome-wide analysis identifies end-binding protein 1 as a crucial component for the speck-like particle formation of activated absent in melanoma 2 (AIM2) inflammasomes*. Molecular & Cellular Proteomics, 2012. **11**(11): p. 1230-1244.
65. Chen, L.C., et al., *Tumour inflammasome-derived IL-1 $\beta$  recruits neutrophils and improves local recurrence-free survival in EBV-induced nasopharyngeal carcinoma*. EMBO molecular medicine, 2012. **4**(12): p. 1276-1293.
66. Kondo, Y., et al., *Overexpression of the DNA sensor proteins, absent in melanoma 2 and interferon-inducible 16, contributes to tumorigenesis*

*of oral squamous cell carcinoma with p53 inactivation.* Cancer science, 2012. **103**(4): p. 782-790.

67. Kong, H., et al., *Differential expression of inflammasomes in lung cancer cell lines and tissues.* Tumor Biology, 2015. **36**(10): p. 7501-7513.



# İNFERTİLİTE KAVRAMI

BÖLÜM  
7

Demet ÇAKIR



## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. İnfertilite Kavramı

Üreme çok eski zamanlardan beri önemini koruyan bir kavramdır. Üreme dürtüsü evrenselidir ve infertilite, insanlık için yeni bir konu değildir. İnfertilite ile ilgili ilk metinler (MÖ) 2200-1950 yıllarına dayanır. İlk defa eski Mısırda gebeliğin erken tanısı ve kısırlığın önlenmesiyle ilgili reçeteler kullanılmıştır. M.Ö 460-370 yılları arasında yaşamış olan Hipokrat da infertiliteden bahsetmiştir (Karaca ve Ünsal, 2012).

Efes'te doğan Soranus (MS 98- 138) fertil dönemi ilk açıklayan kişilerdendir. Anton Van Leuwenhook (1632-1723) ve Hollandalı öğrencisi Hamen 1674 ve 1677 yıllarında spermin ilk kez mikroskopik görünümünü tarif etmişlerdir. Regnier de Graff (1641-1673) gamet üretimini ayrıntılı bir şekilde tarif etmiş ve 1668 ve 1672 yılları arasında yayınladığı eserlerinde kadın-erkek üreme sistemlerini geniş bir biçimde ortaya koymuştur (Uğur, 2014).

Yıllar içinde artan araştırmalar ve özellikle 1970'li yıllarda geliştirilen yeni teknolojilerin klinik yararlanmasıyla, infertilite tedavisinde devrim sayılan ilk in vitro fertilizasyon tedavisi başlamıştır. 1978 yılında Patrick Steptoe ve Robert Edwards, Oldham'da ilk IVF bebeği Louise Brown'ın doğumunu bildirdiler. Steptoe Time dergisinde şu sözleriyle anıldı: "Biz ilk defa problemlerin hepsini bir arada çözdük, biz şu anda başlangıcın sonundayız, sonun başlangıcında değil" (Kahraman ve Karlıkaya, 2009).

Üremeye ait referanslar antik çağlara kadar dayanır ve ilk örneklerden biri de İncil'in emri olan "üretken olun ve çoğalın"dır. Dini inanışlara göre, Tanrı hem fertilitenin hem infertilitenin kaynağıydı. Bir kadının çocuk doğurabilme becerisi kadınlığının bir ölçüsü olarak değerlendirilmekte; infertilite yanlış davranışın bir cezalandırılması olarak görülmekteydi. İncil'de Rachel ve Leah'ın hikayesi anlatılır: Rachel güzel ve çekiciyken Leah da o kadar çirkin ve iticidir; ancak Tanrı Leah'ı doğurganlıkla ödüllendirmişken Rachel'i kısır kılmıştır. Yıllarca süren umudun sonunda Rachel bir erkek çocuğu doğurmayı başardığında tanrıya "Tanrım sana şükürler olsun, beni yüzkarasından kurtardın" diye dua etmiştir. Rachel'in inancına göre, kısırlık yüzkarasıyken bu düşünce kadınlar arasında yüzyıllarca aynı kalmıştır. Günümüzün gelişmiş tıbbi bilgisine, bilgi çağına, gelişmiş sosyal ilişkilerine rağmen infertilite hala kadınlar için utanç verici, küçük düşürücü bir deneyimdir (Karaca ve Ünsal, 2012).

Küçük düşürülme acı verici bir deneyimse, kısır kadınlara tarih boyunca verilen cezalar kadar acı verici değildir. Bazı yerleşik



kültürlerde eşlerine kısır kadınlarını asma hakkı verilirdi. Kraliyet İngiltere'sinde eşlerin kısır eşlerini boşama hakları vardı. Daha yakın zamanlarda Kızılderili geleneklerine göre erkeğin kısır eşini mutfakta bir sandalyeye bağlayarak etrafında ateş yakarak işkence yapma hakkı vardı (Oğuz, 2004).

Geçen 30 yıl içerisinde ovulasyonun uyarılması, oositlerin toplanması, oosit ve embriyo kültürü, embriyoların dondurularak saklanması ve embriyo transfer tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1991 yılında sadece yardımcı üreme teknikleri (YÜT) yöntemleri kullanılarak yılda 3200'ün üstünde canlı doğum gerçekleştirilmiştir. Bütün bu gelişmeler, daha önce imkansız olarak kabul edilen infertilite problemlerinin çözümünü sağlamaya başlamıştır (Uğur, 2014). Psikolojik faktörlerin infertilite ile ilişkisi uzun yıllar araştırmacıların ilgi alanı olmuş, ancak aradaki gerçek ilişkinin biçimine dair 3 farklı varsayım üzerinde yoğunlaşmıştır:

- 1) Duygusal ve psikososyal sorunlar infertilite için risk faktörüdür.
- 2) İnfertilite ile ilişkili tanı ve tedavi süreci psikososyal sorunların nedenidir.
- 3) İnfertilite ve psikososyal sorunlar arasında karşılıklı bir ilişki vardır (Karaca ve Ünsal, 2012).

## 1.2. Temel Kavramlar

Halk arasında kısırlık olarak bilinen infertilite, üreme fonksiyonun istemsiz olarak azalması ya da kaybolmasıdır. Amerikan Society for Reproductive Medicine Practice Committee'nin (ASRM) tanımına göre infertilite, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınamaması durumudur (Koçyiğit, 2012). Günümüzde daha çok kabul gören tanım ise; 35 yaşını doldurmamış çiftlerde 1 yıllık süre içerisinde, 35 yaşını dolduran çiftlerde 6 aylık süre içerisinde herhangi bir kontrasepsiyon bir yöntem kullanılmadan, haftada 3-4 kez düzenli ilişkiye rağmen gebelik meydana gelmemesidir. Dünya Sağlık Örgütü' ne göre bu süre 2 yıla kadar uzayabilmektedir.

**Fertilite:** Bir yıldan kısa süre içinde, gebeliğin oluşması ve ilerlemesi yani yaşayan bir bebeğin doğması anlamına gelir. Fertilite yaşayabilir bir oosit üretilmesi, fallop tüpü boyunca taşınması ve sperm hücresi ile fertilizasyonunu gerektirmektedir. Oluşan zigot daha sonra uterusu geçmeli ve endometrial tabakaya implante olmalıdır (Erdem, 2012). Fertilizasyon ve devamında spontan gebeliğin gerçekleşmesi için kadın ve erkeğe ait bir takım faktörlerin bir arada ve kusursuz çalışması gerekir.

**Konsepsiyon (Fekondasyon/Döllenme):** Yeni bir canlı oluşturmak üzere sperm ile ovumun birleşmesidir (Dökmeci, 2007).

**Üreme:** Erkek üreme hücresi sperm ile dişi üreme hücresi oositin birleşerek yeni bir canlının doğması ile sonuçlanacak süreci ifade eder (Gürkan, 2008).

**Fertilizasyon:** Ovum ve sperm hücrelerinin, tubaların ampulla kısmında birleşme sürecidir (Dökmeci, 2007).

**Fekundite (Fekundity):** Bir siklusta canlı doğum olma olasılığı, üreme ya da üretkenlik yeteneği (Dökmeci, 2007; Yao ve Schust, 2004).

**Fekundabilite:** Bir menstrüel siklusta gebelik elde etme olasılığıdır. Normal çiftlerde fekundabilite %20-25 olarak tahmin edilmektedir ve buna göre çiftlerin %90'ının 12 ayda gebe kalması gerektiği düşünülmektedir (Dökmeci, 2007; Yao ve Schust, 2004).

**İnfertilite:** Çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerde, en az bir yıl süreyle kontrasepsiyon uygulamadan düzenli ilişkiye (haftada iki kez) rağmen gebelik oluşmaması durumudur (Petraglia, 2013).

**Subfertilite:** Eşlerden birinin ya da her ikisinin fertilesinin azalmasına bağlı olarak çocuk sahibi olamamasına denir (Dökmeci, 2007).

**Primer İnfertilite:** En az bir yıl süre ile korunmaksızın cinsel ilişkide bulunduğu halde gebeliğin olmamasıdır (Şahin ve Bilgiç, 2017).

**Sekonder İnfertilite:** Daha önce gebelik olduğu halde, son 12 ay içinde korunmaksızın cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebe kalınmamasına denir (Şahin ve Bilgiç, 2017)

**Fizyolojik İnfertilite:** Kadın yaşamının bazı dönemlerinde (puberte öncesi, menarş sonrası ilk aylar, gebelik dönemi, laktasyon, postmenopozal dönem) gebeliğin oluşması çok zor hatta imkansız olduğu dönemler için denir (Arıcı, 2006).

**Açıklanamayan İnfertilite:** Erkekte ya da kadında tıbben infertiliteye neden olabilecek bir sorun saptanamadığı durumlarda konulan tanıdır (Erdem, 2012). Yapılan değerlendirme sonucunda hem kadın hem de erkekte infertiliteye özgü spesifik bir neden belirlenemediği durumlarda bu tanım kullanılır.

**Sosyal İnfertilite:** Evli çiftlerin, evlendikten sonra hastalık, askerlik, eğitim, iş durumu vb durumlarda düzenli cinsel yaşam sürdürülemediğinden bu koşullarda meydana gelen infertilite durumudur (Aktürk, 2006).

**Gönüllü (Volenter) İnfertilite:** Çiftlerin kendi arzusu ile çocuk sahibi olamama istekleri sonucu olan infertilitedir (Aktürk, 2006).

**Sterilite:** Konsepsiyon veya gebeliğin gerçekleşmediği ve çocuk sahibi olmanın mümkün olmadığı durumdur (Şahin ve Bilgiç, 2017).

**Gebelik Kaybı:** Kadının gebe kalabilmesine rağmen canlı doğum yapamaması (gebeliği canlı canlı bir çocuk doğuracak kadar uzun sürdürememesi) / embriyo yada fetüsün döllene, gebelik, doğum ve erken neonatal dönem süreçlerinin birinde ölümünü ifade etmektedir (Aktürk, 2006).

**Kadınlarda İnfertilite Prevelansı:** Gebe kalabilecek durumda olup (gebe değil, cinsel yönden aktif, kontraseptif yöntem kullanmayan ve emzirmeyen) ez az 2 yıl veya daha uzun sürede gebe kalamayan doğurganlık çağındaki kadınların yüzdesidir (Akın ve Güler, 2012).

### 1.3. Fertilite Koşulları

Kadında;

- Servikal mukus spermilerin yaşaması için uygun olmalıdır
- Kadın üreme sisteminde enfeksiyon ve tıkanıklık olmamalıdır
- Uterus anatomik olarak normal olmalıdır
- Ovulasyon mevcut olmalıdır
- Over fonksiyonlarını etkileyecek sistemik bir hastalık (diyabet, tiroid, kronik anemi, aşırı şişmanlık gibi) bulunmamalıdır

Erkek;

- Testisler normal kalite ve sayıda sperm üretmelidir
- Erkek üreme sisteminde bir tıkanıklık olmamalıdır
- Üreme sisteminin salgıları normal olmalıdır. Atılan sperm kadının serviksine ulaşabilmelidir

Ayrıca her iki eşinde doğurganlık bilinci olmalı ve psikolojik olarak sağlıklı olmaları gereklidir. Fertiliteyi bilinen ve bilinmeyen birçok faktör etkileyebilmektedir. Ancak fertiliteyi etkileyen faktörler kadın ve erkeğin yaşı, koitus sıklığı ve zamanlamasıdır (Şahin ve Bilgiç, 2017).

Bireylerde fertilite şansını artırmak için bazı koşullar bulunmaktadır. Bu koşulları algoritmik olarak gösterecek olursak (doğal fertilitenin optimizasyonun stratejileri) (Kahyaoğlu ve ark. 2017);

Fertilitenin Optimizasyonu;

- Kadın için en ideal vücut kitle indeksi 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>
- İnfertil çift sigara içmemelidir
- Düzenli cinsel ilişki olmayan çiftlerde idrarda LH takibi için ovulasyon kitleri yardımcı olabilir
- Servikal mukusun kıvamının yumuşadığı ve miktarının arttığı dönemde koitusun gerçekleşmesi fertilite şansını artırır

- Aşırı egzersiz kadında fertliliteyi kötü etkiler
- Fertil dönem kadında ovulasyondan önceki 5 gün ve ovulasyon gününü kapsar
- Kadında 20’li ve erken 30’lu yaşlarda fertlilite en yüksektir

Fertilite arzusu içindeki çiftler çevresi toksik ajanlardan uzak durmalıdır (Kahyaoğlu ve ark. 2017);

#### 1.4. İnfertilitenin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

İnfertilite olgularının büyük kısmını sonradan gelişen ikincil infertilite oluşturmaktadır. Bunun en yaygın ve önemli nedeni; cinsel yolla bulaşan hastalıklara, güvenli olmayan düşüklere ve puerperal enfeksiyonlara bağlı pelvik enfeksiyonlardır. İnfertilite tedavisinde son yıllarda büyük gelişmeler olmasına rağmen, etik, moral ve yasal yönü konusunda tartışmalar hâla devam etmektedir (Denson,2006).

Kadınlar için risk faktörleri;

- İleri yaş (35 yaş ve üzeri)
- Kilolu yada normalden zayıf olma
- Düzensiz ovulasyonlara neden olan hormonal dengesizlik
- Fibroidler
- Tubal tıkanıklıklar
- Diyabet, tiroid, astım gibi kronik hastalıklar
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- Endometriozis
- Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü
- Sigara ve alkol alışkanlığı
- Birden fazla düşüklere
- Psikolojik stres

Erkekler için risk faktörleri;

- Toksik maddeler maruz kalma (kurşun, civa, X-ray ışınları)
- Sigara yada esrar içme
- Aşırı alkol tüketme
- Geçirilmiş batin operasyonu
- Sık sık uzun mesafe bisiklet kullanma
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- İnmemiş testis
- Puberte sonrası kabakulak geçirme (Şahin ve Bilgiç, 2017).

#### 1.5. İnfertilitenin İnsidansı

Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminlerine göre dünyada 80 milyondan fazla infertil birey bulunmaktadır. İnfertilite insidansı, ülkeden ülkeye

değişiklik gösterdiği gibi, aynı ülkenin farklı coğrafi bölgelerinde de değişiklik göstermektedir. Sağlık Bakanlığı'nın infertilite oranları incelendiğinde; Türkiye'de çocuk sahibi olamayan infertil çift sayısı 2 milyon civarındadır. Bu çiftlerden sadece 150 bini çocuk sahibi olmak için tedavi görmektedir. Bir başka deyişle dünyada ortalama her 10 kadından biri, Türkiye'de evli her 6 kadından birinin infertilite sorunu yaşadığı bilinmektedir. Sadece kadınlar değil, onların kendi kök aileleri, eşleri, eşlerinin kök aileleri ve yakın çevrelerindeki birçok kişi de aynı sorundan etkilenmektedir. Tüm bunlar hesaba katıldığında infertilitenin etki alanı katlanmakta ve bu sorunun, önemli bir nüfusu etkilediği ortaya çıkmaktadır (Koçyiğit, 2012).

Yıllara göre Türkiye'de infertilite oranına bakıldığında giderek artış olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin; 1975 yılında tespit edilen oran %2 iken, 2004 yılında %10, 2009 yılında ise %25 olarak tespit edilmiştir. 2020 yılı için %50 gibi ciddi bir oran tahmin edilmektedir. Evlilik yaşının artması, sosyoekonomik şartlarda farklılıklar, bulaşıcı hastalıklar ve doğum kontrol yöntemlerinin kullanım oranlarındaki artışlar insidansın artmasına neden olmaktadır (Çavuşoğlu, 2015).

Türkiye'de olduğu gibi kadın ve anne sözcüklerinin eş anlamlı kullanılabilirdiği kültürlerde; çocuksuzluk önemli bir statü kaybı olarak algılanır. İnfertil bireylerin yetersizlik duyguları sadece doğurma konusunda değildir. Birey tarafından infertilite iyi bir eş olamama, çekicilikte yetersizlik, erkeklik veya kadınlığın kaybı olarak algılanır. İnfertiliteye özellikle kadınlarda utanç, suçluluk, yetersizlik, değersizlik, anormallik, kusur, güçsüzlük gibi stigmaların eşlik ettiği birçok çalışmada vurgulanmıştır. İnfertil çifti bir taraftan yetersizlik hisleri ve suçluluk duygusu yıpratırken, bir taraftan da; aile arkadaş ve yakın çevrenin 'ne zaman çocuk yapmayı, düşünüyorsunuz?' benzerindeki meraklı ve ısrarcı soruları ile psikolojik baskı yaşarlar. Çocuksuzluk yükü en fazla da kadının omzuna yüklenir. Özellikle kırsal kesimde kadınlar toplumdan dışlanır ve hatta eşlerinin başka bir kadınla (kuma) evlenerek çocuk sahibi olmasına katlanmak zorunda bırakılır. Diğer toplumlarda da durum farklı değildir (Kavlak, 1999; Kızılkaya Beji, 2001; Nahar, 2011).

İnfertilite bölgeden bölgeye nedenleri ve sıklığı değişen bir sorundur. Dünya doğurganlık çalışmasına göre 40–49 yaş aralığındaki çocuksuz kadınların oranı, en düşük Güney Kore (%1.3) da sonra Ürdün (%2.2), ve Suriye (%2.9)'dur. Afrika'da da bazı kabile ve topluluklarda yüksek oranda infertilite izlenmektedir. Örneğin Zaire'de Mbelo'da 45–49 yaş aralığındaki kadınların %65'i çocuksuzdur. Amerika'da sağlık bakımı uygulayıcıları, infertilitenin her 6 çiftten birini ya da 4.8 milyon kadını etkilediğini bildirmektedirler. Ülkemizde infertilite sıklığı açısından net bilgiler bulunmamaktadır. Ancak %10-15 civarında olduğu düşünülmektedir (Taşkın, 2016).

Gelişmekte olan ülkelerden; Sub-Saharan Afrika bölgesi infertilite kuşağı olarak tanımlanır. Çünkü bu toplumun 1/3'nin reproduktif yaşamlarında infertilite sorunu olduğu belirlenmiştir. 2005 yılında primer ve sekonder infertilitenin değerlendirildiği Güney Asya ülkelerinde yapılan bir çalışmada 15-49 yaş grubunda infertilite sıklığı %10 olup, Hindistan'da %8, Pakistan'da %10, Sri-Lanka'da %11, Nepal'de %12 ve Bangladeş'te %15 olarak bulunmuştur. Ancak Hindistan kabilelerinde infertilite %14,2'ye ulaşmaktadır (

2015 yılı verilerine göre, ABD'de yaklaşık 7 milyon erkek ve kadının infertil olduğu ve yardımcı üreme tekniklerinden biri olan in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi için başvuruların sayısının giderek arttığı belirlenmiştir. Yardımcı Üreme Teknolojisi Derneği (SART) 'na göre, 2013 yılında yaklaşık 175.000 IVF yapıldığı, 2012'den bu yana %6 artış olduğu tespit edilmiştir (SART, 2015).

Özellikle tüm ülkelerde infertilite kliniklerine başvuruların sayısında hızla artış görülmektedir. Bu artışın en önemli nedenleri arasında medyada son zamanlarda yardımcı üreme teknikleri ve diğer infertilite tedavileri ile ilgili yayınların artması ve bunun sonucunda toplumun sorunlar ilgili bilgilerinin artması, ikinci dünya savaşı sonrasında oluşan nüfus patlaması sonucu doğan kuşağın doğurganlık çağına gelmesi ve sosyolojik değişiklikler sonucu geç evlenme ve çocuk doğurma yaşının ertelenmesi sayılabilir. İnfertilite tedavileri ile ilgili bilgilenmedeki artışa karşın, infertil çiftlerin sadece %43'ü tedavi için ve %24'ü ileri düzeyde bir tedavi için başvurmaktadır. İleri düzey tedavi için başvuran grubu genellikle 30 yaş ve üstü, beyaz ırktan, evli ve relatif olarak daha üst sosyoekonomik düzeydeki kadınlar oluşturmaktadır. Amerika Ulusal Aile Büyümesi Araştırması (NSFG)'na göre (2014), 15-44 yaş ve 25-44 yaş grubundaki kadınların infertilite hizmetlerini kullanma durumlarının, 1995 ve 2010 yılları arasında başvuran kadınlara göre değerlendirildiğinde sırasıyla % 23 ve % 16 azaldığını belirtmektedir (Chandra, 2014). İnfertilite tedavisine başvuran çiftlerin büyük bir bölümü yüksek sosyoekonomik düzeyden gelmesine karşın, aslında infertilite oranı düşük sosyoekonomik grupta daha yüksektir. Yüksek sosyoekonomik grubun daha fazla infertilite kliniklerine başvurularının nedenleri arasında bu konuda daha bilinçli olmaları, tedavi giderlerini daha kolay karşılayabilmeleri ve diğer tıbbi servisleri kullanma konusunda tecrübeli olmaları sayılabilir (Chandra, 2014).

## KAYNAKLAR

- Akın, L., Güler, Ç. (2012). Halk Sağlığı Temel Bilgiler, 1.Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 211
- Aktürk, F.S. (2006). Türk Toplumunun Yardımcı Üreme Tekniklerine Bakışı. A.K.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon.
- Akyüz, A. (2016). İnfertiliteye Neden Olan Genetik Faktörler, Tanı ve Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klinikleri Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Özel Dergisi*, 2(3):1-6.
- Arıcı, A., Attar, E., Balaban, E. Ve ark. (2006). Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- Chandra, A., Copen, C.E., Stephen, E.H. (2014). Infertility service Use in the United States: Data From the National Survey of Family Growth, 1982-2010. *Natl Health Stat Report*, (73):1-21.
- Çavuşoğlu, İ. (2015). İnfertilite Tedavileri Sonrası Gebe Kalan Kadınların Yaşam Kalitesi Ve Depresyon Durumlarının İncelenmesi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Datta, J., Palmer, M.J., Tanton, C., et al. (2016). Prevalence of Infertility and Help Seeking Among 15000 Women and Men. *Hum Reprod*, 31(9):2108-2118
- Demirci, N., Yiğit Engin, F., Doğan, D. (2009). İnfertilite Hemşireliğinde Kanıtla Dayalı Uygulamalar. Kızılkaya Beji N. (Ed.). İnfertilite Hemşireliği Kitabı. 1. Baskı. Acar Basım ve Cilt San. Tic. A.Ş. İstanbul.s:227-241.
- Demirci, N., Potur Coşkuner, D. (2014). Erkek Fertilitesi ve Riskli Yaşam Biçimi Davranışları. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 22(19):39-45
- Denson, V. (2006). Diagnosis And Management of Infertility. *J Nurse Pract*, 1:380-386.
- Dökmeci, İ. (2007). Tıp Terimleri Cep Sözlüğü, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti, 2.Baskı, 170
- Erdem, K. (2012). İnfertil Kadınlarda Algılanan Sosyal Destek ile Depresyon Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- Gürkan, T., Demirel, C.L. (2008). Üremenin Fizyolojisi. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitapevleri, 2.Baskı, 1499-1508
- Kahraman, S., Karlıkaya, G. (2009). Ovulasyon İndüksiyonu, Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi, s:7

- Kahyaoğlu, S., Gülerman, H.C., ve ark. (2017). İnfertil Hastalarda Değerlendirme ve Yönetim: Bir Derleme Makalesi, *Jinekoloji, Obstetrik ve Neonotoloji Tıp Dergisi*, 14(3):138-145.
- Karaca, A., Ünsal, G. (2012). İnfertilitenin Kadın Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2:80-85.
- Kavlak, O. (1999). İnfertil Kadınlarda Yalnızlık Düzeyi ve Bunu Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. (Yüksek lisans tezi). İzmir, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kızılkaya Beji, N. (2001). Doğurganlıkla İlgili Sorunlar Ve Hemşirenin Değişen Rolü: İnfertilite Sorunu, Yardımcı Üreme Teknikleri ve Hemşirelik Yaklaşımı (Ed N Kızılkaya Beji):134-141. İstanbul, Emek Matbaacılık.
- Koçyiğit, O.T. (2012). İnfertilite ve Sosyokültürel Etkileri. *İnsanbilim Dergisi*. 1(1):27-38.
- Nahar, P., Richters, A. (2011). Suffering Of Childless Women In Bangladesh: The Intersection Of Social Identities Of Gender And Class. *Med Anthropol*, 18:327-338
- Society for Assisted Reproductive Technology. (2015). Clinic Summary Report. Retrieved from [https://www.sartcorsonline.com/rptCSR\\_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0](https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0)
- Şahin, N.H., Bilgiç, D. (2017). Hemşire ve Ebelere Yönelik Kadın Sağlığı ve Hastalıkları, 2.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 141-145.
- Taşçı, E., Bolsoy, N., Kavlak, O., Yücesoy, F. (2008). İnfertil Kadınlarda Evlilik Uyumu, *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2:105-110.
- Taşkın, L. (2016). Doğum, Kadın Sağlığı Hemşireliği. Akademisyen Yayınevi, Ankara, 13. Basım, s:516-520.
- Oğuz, H.(2004). İnfertilite Tedavisi Gören Kadınlarda İnfertilitenin Ruh Sağlığına, Evlilik İlişkileri ve Cinsel Yaşama Etkileri. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Psikiyatri Birimi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Petraglia, F., Serour, G.I., Chapron, C. (2013). The Changing Prevalence of Infertility. *Int J Gynecol Obstet*, 123:4-8
- Uğur, A.S. (2014). İnfertilite Tedavisi Alan Kadınlarda Üreme Problemlerinin Fiziksel, Duyusal, Sosyal ve İlişkisel Yaşam Alanlarına Etkisi. İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. (Danışman: Yrd.Doç.Dr. Hacer Erten Yaman).



Yao, M.W.M., Schust, D.J. (2004). Novak Jinekoloji, İnfertilite, Çeviri: Mercan R., Mumcu A., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s:973-974

World Health Organization (WHO) (2011). Mother Or Nothing: The Agony Of İnfertility. *World Health Organization Bulletin*; 88(12): 877-953. <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/12/10-011210/en>.

**POLİKİSTİK OVER  
SENDROMUNDA KLİNİK VE  
TANI KRİTERLERİ**

**BÖLÜM  
8**

**Dilay KARADEMİR**



## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. PKOS bütün yaş gruplarında anovulasyon, hirsütizm ve infertilitenin en başta gelen nedenidir. Kronik anovulasyon, klinik olarak menstürel düzensizlikler, oligomenore, disfonksiyonel uterin kanamalar ve infertilite ile kendini gösterir. Perimenarşial dönemde başlayan ovulatuvar fonksiyon bozukluğu, hiperandrojenizm, hiperinsulinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Erişkin kadınlarda PKOS prevalansı %5-10 olarak bildirilmektedir (1). PKOS ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal adlı 2 jinekolog tarafından tanımlanmıştır (2).

PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Over ultrasonografisine göre bir overde 2-9 mm çaplı periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikül izlenmesi ve over hacminin 10 mililitreden büyük olması (>10 ml) polikistik over olarak tanımlanır (3). Polikistik over tanımı ile polikistik over sendromu (PKOS) birbirinden farklı kavramlardır. Polikistik over durumu USG'de çok sayıda (>12) folikül kistinin olmasıdır. Polikistik over sendromu ise androjenlerin artışı, ovulasyon bozukluğu ve ovaryumlardaki kistik yapıları içeren heterojen bir düzensizliği ifade eder. Polikistik overleri bulunan ancak PKOS'u olmayan kadınlar, normal overleri bulunan kadınlara göre daha fazla folikül, oosit ve embriyo oluştururlar ve canlı doğum yapma olasılıkları daha fazladır (4).

### Tanı:

PKOS tanısının evrensel kriterleri ilk olarak 1990 yılında "U.S. National Institutes of Health (NIH)" tarafından yapılan bir toplantı sonunda açıklanmıştır ve tanım için gerekli kriterler;

**1-**Hiperandrojenizm (hirsütizm, akne, erkek tipi kellik) ve/veya hiperandrojenemi (yüksek serum androjen konsantrasyonu),

**2-** Kronik oligoanovulasyona bağlı menstrual düzensizlik,

**3-**Sekonder nedenlerin (hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve Cushing sendromu vb.) ekartasyonu olarak belirlenmiştir (5).

2003 yılında ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) önderliğinde Hollanda'nın Rotterdam kentinde yapılan toplantıda belirlenen tanısıl kriterler;

**1-Kronik oligo-anovulasyon,**

**2-Klinik veya laboratuvar bulguları ile desteklenen hiperandrojenemi,**

**3-Ultrasonografide polikistik over görüntüsü izlenmesi** olarak belirlenmiştir ve yine diğer hastalıkların ekartasyonu ile birlikte PKOS tanısının konulabilmesi için bu kriterlerden en az iki tanesinin birlikte izlenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Polikistik over görünümünün oligoamenore veya hiperandrojenizm yokluğunda PKOS olarak değerlendirilmemesi önerilmiştir (3).

PKOS tanımında devam eden tartışmalar nedeni ile 2009 yılında Androgen Excess Society tarafından PKOS kriterleri yeniden düzenlenmiştir.

**1- Androjen fazlalığı (klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm)**

**2- Over disfonksiyonu (oligoanovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)**

**3- Diğer androjen fazlalıklarının ve ovulatuvar hastalıkların dışlanması** olarak belirlenmiştir.

Androgen Excess Society PKOS tanısı için bu 3 kriterin birlikte bulunması gerektiğini önermektedir.

### **Klinik**

Günümüzde PKOS, hiperandrojenizme bağlı; hirsütizm, alopesi, akne, saç dökülmesi, hiperhidrozis gibi cilt bulguları, menstrüel düzensizlik ve insülin direncine ait bulgu olan akantozis nigrikans ve obezite ile karşımıza çıkabilir. İnsülin artışı ve insülin direnci PKOS'lu hastalarda sık görülen bulgudur ve düşük seviyede kronik inflamasyon ve artmış kardiovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (6,7,8).

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak menstrüel dönem arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekizden az menses görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsütizm varlığı akne, androgenik alopesi, akantosis nigrikans ve laboratuvar bulgusu olarak

serum total testosteron ve serbest testosteron seviyelerinde artış kullanılmaktadır (9).

Düzensiz uterin kanamanın nedeni anovulasyona bağlı östrojen miktarında artış ve östrojenin progesteron ile karşılanamamasıdır. Yüksek östrojen düzeyleri endometriyumda aşırı proliferasyona ve damarlanmada artışa sebep olur, progesteron olmadığı için de endometriyum stromal desteği sağlanamadığından kanamaya meyilli bir endometriyum tabakası meydana gelir. Anovulatuvar döngüler kısa dönemde disfonksiyonel uterus kanamalarına ve infertiliteye, uzun dönemde ise endometriyum kanserine neden olabilir (10).

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Kadınlarda androjenik bölgelerde terminal kıllanmanın olması hirsütizm olarak tanımlanır. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Kıl foliküllerinin androjene duyarlılığı artmıştır. Ferriman-Gallwey skorlaması ile androjenik bölgelerin (Bıyık, çene, yukarı göğüs, karın ve sırt) kıllanması derecelendirilir; 8 ve üzeri değerler hirsütizm olarak belirlenir. Hirsütizm prevalansı %2 ile 8 arasında değişmektedir. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilir, ancak tanı için bu klinik bulguların izlenmesi şart değildir (11).

PKOS'de obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipindedir. Obesiteye akantozis nigrikans denilen; meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz cilt lezyonları da eşlik edebilir (12).

PKOS gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında prepubertal ve peripubertal obezitenin rolü bilinmektedir. Çevresel faktörler özellikle beslenme, genetik olarak yatkın kişilerde PKOS' un klinik ve biyokimyasal fenotipini etkilemektedir. Prepubertal obezitenin ciddi insülin direnci sendromları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Metabolik sendrom gibi insülin direncinin daha bilinen belirtileri PKOS'a zemin hazırlayabilir. Özellikle erken başlangıçlı obezitenin, insülin direncini şiddetlendirerek kalıtsal PKOS' a yatkınlığa neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca, insülinin direkt olarak teka hücrelerinden androjen salınımını uyardığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan hiperinsülinemi LH ile birlikte hareket ederek ovaryan teka hücrelerinin androjen üretimini

arttırmaktadır ve ayrıca yağ dokusu, dolaşımdaki steroid öncülerinden direkt olarak testosteronun sentezlenebildiği en büyük alandır (13).

Obezite, normal ovulasyonu bozan önemli değişiklikler yapmaktadır; periferde androjenlerin östrojenlere aromatzasyonunda artış, serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan Seks Hormon Binding Globuin (SHBG) düzeylerinde azalma ve overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış bu değişiklikler arasında sayılabilir. Android obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsızdır. Böylece hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Android obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir (14).

### **Laboratuvar**

İnsulin direnci, hiperandrojenizm, LH fazlalığı ve ultrasonografide (USG) polikistik over görüntüsü laboratuvar bulgularıdır. Polikistik over sendromu olan adolesanlarda serum androjen düzeyleri yükselmiştir. Olguların %80'inde androjen kaynağı overdir ve bu durum fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm (FOH) olarak adlandırılır. FOH gonadotropin veya human korionik gonadotropin (HCG) uyarısına 17-hidroksiprogesteron cevabının artması ve glukokortikoid ile adrenal baskılanmaya rağmen serum testosteron düzeylerinin baskılanmaması ile karakterizedir. Olguların %60'ında deksametazon ile baskılanabilir fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) bulunur. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm ACTH uyarısına orta derecede 17-hidroksipregnenolon veya dehidroepiandrosteron (DHEA) yüksekliği ile tanımlanır. FAH'lı olguların yaklaşık yarısında FOH da bulunur. Polikistik over sendromu olan ergenlerin normale göre daha yüksek LH düzeyleri bulunur ve belirgin insülin dirençleri vardır (15).

USG' de PKOS'li hastaların görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir(3).

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayrırcı tanıda menstrüel

düzensizlikler ve hirsütizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Androjen salgılayan tümörler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Konjenital adrenal hiperplazi ekarte edilmelidir. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda ekarte edilmelidir. PKOS'da % 30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebileceği hatırlanmalıdır (15,16).

PKOS reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen en yaygın hastalıklardan biridir. Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS multisistemik metabolik bir sendrom olan tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrial karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır.



## KAYNAKÇA

- 1.Çakır ve ark. (2013). Polikistik Over Sendromu ve Kardiovasküler Hastalık Risk İlişkisi. Turk Jem; 17: 33-7.
2. Stein IF, L. MI.(1935). Amenorrhea associated with polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol ;29:181-91.
- 3.Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod; 19: 41-7.
4. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. (1999). The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. Hum Reprod, 14: 167-71.
5. Dunaif A. (1992). Polycystic ovary syndrome. Boston ; Oxford: Blackwell Scientific Publications.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril, 91:456-88.
7. Legro RS.(2003). Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev;24:302-12.
8. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. (2008). Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab ;93:1105-20.
9. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE.( 2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab; 90:1929-35.
10. Yılmaz M, İsaoğlu Ü, Kadanalı S. (2009). Polikistik Over Sendromuna Güncel Yaklaşım . Med Bull Haseki;47(1):1-5.
11. Evliyaoğlu O.(2011). Polikistik over sendromu ve hirsutizm. Türk Ped Arşivi; 46 Özel Sayı: 97-102.
12. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab.;90:1929-35.
13. Şahin L, Aygün BK. (2013). Adolesanda polikistik over sendromu. Fırat Tıp Derg/Firat Med J ; 18(2): 66-74

14. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N.(1990). Androgenestrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. J Clin Endocrinol Metab;70:473.
15. Geisthovel F.(2003). A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. Reprod Biomed Online; 7:602-5.
16. Pehlivanoglu V. (2009). Polikistik over sendromlu hastaların reproduktif çağdaki anne ve kız kardeşlerinde endokrin ve metabolik parametrelerin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.



# KEDİ VE KÖPEK MAMALARINDA KATKI MADDELERİ<sup>1</sup>

BÖLÜM  
9

Selçuk MARSAK<sup>2</sup>,  
Dilek AKSU ELMALI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bu çalışma, Selçuk MARSAK'ın Yüksek Lisans seminerinden derlenmiştir.

<sup>2</sup> Veteriner Hekim

<sup>3</sup> Prof. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Antakya/Hatay.



## 1. GİRİŞ

Köylerden kentlere göçlerin artması, kentlerin büyümesi ve gelişmesiyle birlikte hızla büyüyen teknoloji beraberinde insanların yalnızlaşmasına neden olmaktadır. Kentleşmenin büyümesiyle birlikte insanların büyüyen yalnızlıklarını kedi ve köpeklerle birlikte yaşayarak, onları evin bir bireyi gibi görüp, evlerinin en güzel yerlerinde özenle yetiştirerek, sıkı dostluklar kurarak gidermeye çalıştıkları görülmektedir.

Kedi ve köpeklerin, evin bir bireyi gibi görülmesiyle beslenmelerine gösterilen özen de giderek artmaktadır. Teknolojiyle birlikte, kedi ve köpek diyetlerinde artan çeşitlilik de göze çarpmaktadır. Çeşitliliğin artmasıyla, mamaların içerdiği besin madde miktarları, mamalarda kullanılan katkı maddeleri, mamaların raf ömrü, kullanılan katkı maddelerinin hayvanlar üzerindeki etkileri de artmıştır. Tüm bunlarla birlikte diyetlerin de daha çok incelenmesine gerek duyulmuştur.

Bu bağlamda, yapılan bu çalışmada kedi ve köpek mamalarında çeşitli amaçlarla kullanılan katkı maddeleri derlenmiştir.

## 2. Katkı Maddeleri

Katkı maddesi, mamalarda, besin madde miktarını arttıran, sindirim sistemi mikroflorasını düzenleyen, mamaların korunmasına katkıda bulunan, duyuşal özelliklerini koruyan, hazırlanmasına yardımcı olan ve hayvansal üretimin çevreye zararını minimize eden ürünler ve mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir. Hazırlanan evcil hayvan gıdalarında yaygın olarak kullanılan katkı maddeleri arasında; renklendiriciler, tat arttırıcılar, emülsifiye edici maddeler, jelleştiriciler, dengeleyiciler, koruyucular ve işleme yardımcılar bulunur. Koruyucu ve katkı maddesi terimleri belirgin biçimde farklıdır. Koruyucular, normal kullanımda, saklama koşullarında çürümeyi, renk bozulmasını, bozulmayı geciktirmek için gıdalara eklenen maddelerdir. Bu nedenle, tüm koruyucular katkı maddesidir, fakat bütün katkı maddeleri koruyucu işlevi görmez (Ergün ve ark., 2013; Crane ve ark., 2010).

Katkı maddeleri; hayvan sağlığına olumsuz etki yapmaması, çok az kullanıldıklarından miktarlarını hesaplayıcı metotların geliştirilmiş olması, toksik olarak çerçeveselendirilmesi, katılması sonucunda bir hile ile karşılaşılması, çevreye herhangi bir zararı olmaması, hayvanlarda

performans artırıcı olarak kullanılması, bilinçli ve ekonomik düzeyde olması gibi özellikleri kapsmalıdır (Ergün ve ark, 2013).

### 3. Mamalarda Katkı Maddeleri

1920'den bu yana yasal olarak onaylanmış gıda katkı maddeleri, hayvan gıdalarında yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Evcil hayvan gıda üreticileri görsel çekiciliği, uzun süreli beslenme kalitesi, lezzet ve uzun raf ömrü olan ürünler üretmek için çeşitli katkı maddeleri kullanırlar (Crane ve ark., 2010). Bunların yanı sıra, sindirilebilirliği, dışkı kalitesi ve bağırsak mikrobiyotasını geliştiren, ayrıca deri, bağırsak ve eklem problemleri gibi hayvanların maruz kalabileceği durumları hafifleten katkı maddeleri de bulunmaktadır (Cappelli ve ark., 2016).

Son yıllarda kullanılan ticari evcil hayvan gıdalarının çoğu tam gıdalar olarak tasarlandığından, vitamin ve minerallerle zenginleştirme evcil hayvan gıda katkı maddelerinin en önemlileridir. Genel olarak, vitaminler ve mineraller dışındaki katkı maddeleri, nemli yiyeceklerde en az miktarlarda, en çok olarak da kuru yiyeceklerde, yarı nemli yiyeceklerde ve atıştırmalıklarda bulunur (Crane ve ark., 2010).

Mamalarda kullanılan katkı maddeleri;

- a- Antimikrobiyaller
- b- Antioksidanlar
- c- Emülgatörler, stabilizatörler ve incelticiler
- d- Tatlandırıcılar
- e- İştah artırıcılar
- f- Renklendiriciler
- g- Diğer katkı maddeleri, şeklinde sınıflandırılabilir (Ergün ve ark, 2013).

#### 3. 1. Antimikrobiyaller

Yarı nemli evcil hayvan gıdaları yüksek nem içeriğine sahip olduklarından ve steril bir ortamda muhafaza edilmediklerinden, genellikle antimikrobiyal koruyucular içerir. Bu bileşikler bakteri oluşumunu, küf oluşumunu veya her ikisini de inhibe eder. Asitler, propilen glikol ve propiyonat ve sorbat tuzlarını içerir (Crane ve ark.,

2010). Örneğin, kalsiyum karbonat kedi köpek mamalarında kalsiyum kaynağı ve antimikrobiyal olarak kullanılabilir (Wellock, 2013; NRC, 2005). Yine doğal bir meyve asidi olan sitrik asit tamamen zararsız olup, bağırsak florasında stabiliteyi sağlar ve yemin etki derecesini artırır. Fumarik asit de suda az eriyen, beyaz ve kokusuz bir toz olup, bağırsak florası üzerinde olumlu etkisi vardır. Bu asit, diyetin lezzetini artırmak, etki oranını düzenlemek ve ortamdaki asit pH'sını artırmak için kullanılır (Ergün ve ark, 2013).

### 3. 2. Antioksidanlar

Oksidasyon elektronların kaybıyla karakterizedir. Bu durum biyolojik sistemlerde bir ya da iki elektron kaybıyla meydana gelmektedir. Antioksidanlar, okside olabilir substratın oksidasyonunu geciktirir veya önler. Böylece hücrelerde, biyolojik moleküllerin yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyabilir (Zicker ve Wedekind, 2010).

Pet yemlerinde yağları acılaştırmadan korumak için antioksidanlar ilave edilebilmektedir (Dodds ve Donoghue, 1994; Michel, 2006). Antioksidanların katılması, gıdaların sağlıklı ve kaliteli olmasına yardımcı olur (Gross ve ark, 1994; PFIAA, 2012). Antioksidanlar, işlemden sonra oksijene maruz kalmalarını önlemek için kuru gıdalara ilave edilirler. Bunlar genellikle konserve gıdalara eklenmez, çünkü bunlar yüksek sıcaklıklarda pişirilir, sterilize edilir, ardından sızdırmaz ve hava geçirmez kaplarda muhafaza edilir. Kutu hasar görmüşse veya açıldıktan çok uzun süre sonra bırakılırsa, bozulma meydana gelebilir. Antioksidanlardan bazıları; biberiye ekstresi, sitrik asit, E vitamini, C vitamini gibi koruyuculardır (PFIAA, 2012).

#### 3. 2. 1. Vitamin E

Antioksidanların emilimi arasında farklılıklar olabilmektedir. Bazı antioksidanlar daha hızlı emilebilmektedir. E vitamininin emilimi genellikle suda çözünmeyen bitki fenollerinden daha kolay gerçekleşmektedir. Vitamin E gıdayla birlikte verildiğinde daha etkili bir şekilde emilmektedir. Kedi ve köpeklerde önerilen Vitamin E ihtiyacı gıdaların selenyum ve çoklu zincirli yağ asitleri içeriğine göre değişmektedir. Örneğin, NRC köpekler için 22 IU vitamin E/kg/KM (0.1 ppm Se, maksimum %1 linoleik asit, 3670 kcal ME/kg KM) olarak belirtilmektedir. Kedi mamaları yağ ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından köpek mamalarından daha yüksektir. Fakat kedilerde de



büyüme ve üremeyi desteklemek için gereken E vitamini miktarı yeterli selenyum çoklu doymamış yağ asitleri dikkate alındığında köpeklerdeki ile aynı genel aralıktadır (Zicker ve Wedekind, 2010).

### **3. 3. Emülgatörler, Stabilizatörler ve İncelticiler**

Emülgatörler gıdadaki yağın ve suyun ayrılmamasına yardımcı olurlar. Sakızlar, lesitin, gliserin ve modifiye nişasta, bileşenlerin ayrılmasını önlemek ve konserve, poşet, diğer nemli evcil hayvan gıdalarında et suyu veya jeli oluşturmak için kullanılırlar. Yiyecek zamları, aljinat ve İrlanda yosunu gibi deniz yosunu özütlerini ve guar zamkı gibi tohum zamlarını içerir (PFIAA, 2012).

### **3. 4. Tatlandırıcılar**

Tatlandırıcılar, bazı besin içerikli mamalarda lezzeti artırmak ve ürün çeşitliliği sağlamak amacıyla kullanılırlar. Pişirme işlemi çoğu zaman birçok diyetin lezzetini artırır. Evcil hayvan gıdalarında tatlandırmayı artırmak için balık veya kümes hayvanlarından elde edilen ekstratlar veya doğal tatları taklit etmek için tasarlanmış maddeler gibi doğal tatlandırıcılar ilave edilebilir. Avustralya standardı, lezzet verici ajanların, evcil hayvan gıda etiketlerinin üzerindeki içerikler listesinde belirtilmesini gerektirmektedir (PFIAA, 2012).

### **3. 5. İştah Artırıcılar**

Asitleştirilmiş maya, enzimlerle muamele edilerek üretilen et suları, L-lizin, baharatlar, peyniraltı suyu ve şeker kamışı melası, humektanlar ve sorbitol gibi birçok katkı maddesi iştah artırıcı olarak kullanılabilir (Ergün ve ark, 2013). İştahsızlık görülen kedi ve köpeklerde diyetlere lezzeti artırmak amacıyla çeşitli aromalar katılabilir. Böylece hayvan bu gıdaları tüketebilir (Voith, 1994).

### **3. 6. Renklendiriciler**

Genelde evcil hayvanların yemlerinde renklendirmek amacıyla kullanılan katkı maddeleridir. Sıcak havalarda pigmentler hızlı bir şekilde okside olarak etkilerini kaybettiklerinden dolayı üreticilerin buna dikkat etmeleri gereken bir husustur (Ergün ve ark, 2013).

### 3. 7. Diğer Katkı Maddeleri

Polifosfatlar, fırınlanmış ürünlerde ve nemli evcil hayvan mamalarında katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Kullanılan bu katkı maddeleri, hamur hazırlayıcı olarak işlev görür ve dokuyu iyileştirmede yardımcı olur. Et bileşenlerinde doğal nemi ve proteini tutar. Oksidasyonu azaltır ve daha iyi renk gelişiminde yardımcı olur (Crane ve ark., 2010).

Yucca schidigera özleri, dışkı kokusunu azaltma aracı olarak evcil hayvan gıdalarında satışı sunulmaktadır. Yucca özleri, atmosferik amonyağı azaltır. Saponinler veya ekstrakttaki diğer aktif bileşikler, amonyağı bağlayarak veya amonyağı diğer ürünlere dönüştürerek serbest amonyak seviyelerini azalttığı görülmektedir. Bazı yucca ekstreleri üreaz enzimlerini de engelleyebilir. Serbest amonyağın bağlanması veya önlenmesinin, hayvan dışkı kokusunun azaltılmasının etkili bir yolu olduğu kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, yucca özü, bir tatlandırıcı olarak onaylanmasına rağmen, evcil hayvan gıdalarında koku azaltma kullanımı için resmi olarak onaylanmamıştır (Crane ve ark., 2010).

#### 3. 7. 1. Taurin

Taurin, kükürt içeren  $\beta$ -amino asit olup, beyin, karaciğer, iskelet kası gibi birçok dokuda ve süt, safra asitleri gibi komplekslerde bulunmaktadır. Taurin suda çözünür safra oluşturmak için safra asitlerine konjuge edilir. Taurin ayrıca merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak, vücut ısısının düzenlenmesine, beyin gelişimine, normal retina yapısının korunmasına katılır. Aynı zamanda taurin bir antioksidan olarak hizmet etmektedir (Gross ve ark., 2010).

Taurin kediler için esansiyel bir amino asittir (Gross ve ark., 2010). Köpeklerde, metiyonin ve sistinden yeterli taurin sentezlenmektedir. Kedilerde köpeklerin aksine kolik asit taurinle konjuge edilir (Ergün ve ark, 2013). Diğer hayvanların aksine, kediler safra asitlerini glisine değil sadece taurine bağlarlar. Ayrıca, kedilerde zorunlu bir taurin kaybı vardır. Bağırsakta bakteriyel bozulmaya bağlı ve enterohepatik dolaşım yoluyla bağırsakta taurin kaybı olmaktadır (Gross ve ark., 2010). Dışkıyla olan taurin kaybını telafi etmek durumundadırlar (Ergün ve ark, 2013).

Taurin eksikliğinin köpek mamasıyla, ev yapımı, tamamlanmamış yiyecekler ve vejeteryan yiyecekler ile beslenen kedilerde, ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (Gross ve ark., 2010). Taurin eksikliğine

çoğunlukla kedi yavrularında rastlanılmaktadır. Düşük taurin konsantrasyonuna sahip ve laktasyondaki anne kedilere 1000-1200 mg taurin/kg KM veya 2000-2500 mg taurin/kg konserve yem verilebilmektedir (Ergün ve ark, 2013).

Kedilerde taurin gereksinimleri gıdaların işlenmesine son derece bağımlıdır. Kuru gıdalarda en az 1 g saflaştırılmış kristal taurin/kg (% 0.1 KM), nemli yiyecekler için en az 2 g saf kristalimsi taurin/kg (% 0.2 KM) önerilmektedir (Gross ve ark., 2010).

### 3. 7. 2. L-Karnitin

L-karnitin en çok bilinen vitamin benzeri maddelerden biri olup, tüm hayvan hücrelerinin doğal bir bileşenidir. Birincil fonksiyonu uzun zincirli yağ asitlerini mitokondrial matrikse taşımaktır. İskelet ve kalp kası, vücuttaki L-karnitininin % 95-98'ini içerir ve önemli depolama alanlarıdır. L-karnitin biyosentezi, vücuttaki birçok hücrede meydana gelen beş enzimatik adım gerektirir. Bütirobotainin L-karnitine dönüştürüldüğü son adım öncelikle karaciğerde meydana gelir. Lizin, metiyonin, askorbik asit, demir iyonları, B6 vitamini ve niasin, L-karnitin metabolizmasında önemlidir (Wedekind ve ark., 2010).

Kedilerdeki açlık ketozisine karşı L-karnitin koruyucu etkisini göstermektedir. Kısır kediler obezite açısından daha yüksek risk altındadır. Çünkü kısırlaştırılmış kedilere göre enerji gereksinimleri daha düşüktür ve kendileri için müsait olan her yiyeceği yeme eğilimindedirler. Obez kediler anaroksiyaya duyarlı olduklarından kısır ve obez kedilerde L-karnitin önerilebilir (Blanchard ve ark., 2002). Kilo verdimen amacıyla, kedi diyetlerine 500 ppm, köpek diyetlerine 300 ppm L-karnitin önerilmektedir (Ergün ve ark, 2013).

### 3. 7. 3. Prebiyotikler

Prebiyotikler *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* spp. Gibi yararlı mikroorganizmaların geleneksel hedefleridir. Prebiyotiklerin fekal konsantrasyonunu değiştirerek dışkı kokusunu azalttığı ve bağırsakla ilişkili bağışıklık hücrelerini etkileyerek bağışıklık fonksiyonunu geliştirdiği düşünülmektedir. Prebiyotik aktiviteye sahip olabilecek maddeler esas olarak mannanoligosakkarit, fruktooligosakkarit, galaktooligosakkarit, ksilooligosakkarit, izomaltooligosakkarit, pektik oligosakkaritler, kitooligosakkarit, laktosukroz ve laktuloz gibi

oligosakaritler ve inulin, arabinogalaktanlar gibi diğer polisakarit / oligosakarit içeren kaynaklardır. Bu prebiyotiklerin çoğu, özellikle oligosakaritler, enginar, soğan, muz, buğday kepeği ve hindiba gibi gıdalarda doğal olarak bulunur (Gross ve ark., 2010).

### 3. 7. 4. Probiyotikler

Kedi ve köpek mamalarına probiyotik katkısı yapılabilmektedir (Weese ve Arroyo, 2003). Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında konakçının sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan canlı veya canlı bakteri hücre preparasyonlarıdır. Probiyotikler patojenik olmamalı ve mide asidine ve safraya karşı direnç göstermelidir. Bazı probiyotikler bağırsak epitel dokusuna yapışır ve bağırsak yolunu kolonize eder. Ancak kolonileşme, bazı faydalı etkiler için gerekli olabilir. Bağırsaklara yapışma yeteneği, konakçı türlerden ziyade bakteri suşuna bağlıdır (Gross ve ark., 2010).

Yapılan bir çalışmada, yüksek proteinli diyetle beslenen kedilerin dışkılarında *C.perfringens* popülasyonu artarken *Bifidobacterium* popülasyonunun azaldığı görülmüştür. Böylece yüksek proteinli diyetle beslenen kediler için probiyotik takviyesinin faydalı olduğu görülmektedir. Yüksek proteinle beslenmenin aynı zamanda orta düzey proteinle beslenmeye kıyasla mikrobiyal çeşitliliği artırmadığı görülmüştür (Lubbs ve ark., 2009).

## 4. Sonuç

Türkiye’de son yıllarda kedi ve köpek besleyen, onları evlerinde bir birey görüp, hayatlarının ayrılmaz bir parçası yapan hayvanseverler artmaktadır. Gittikçe artan ilgi ile birlikte kedi ve köpek gıda sektörüne de ilgi artmaktadır. Bu çalışmada evcil kedi ve köpeklerin beslenmesinde kullanılan mamalar ve mamalarda kullanılan katkı maddeleri değerlendirilmiştir.

Mama çeşitleri göze alındığında hayvan sahipleri bu çeşitli mamaları kullanırken hayvanın özelliklerinin yanısıra kendi özellikle ekonomik kriterlerini de hesaba katmaktadırlar. Elbetteki hayvanların özelliklerine göre besleme, beslemede kullanılan mama içeriklerinin bilinmesi hayvanların sağlığı açısından önemlidir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada Türkiye’de kedi ve köpeklerin beslenmesi, mamaların özellikleri ve mamalarda kullanılan katkı

maddeleri gibi birçok konuda çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Blanchard G., Paragon B. M., Milliat F., Lutton C.:** Dietary L-Carnitine Supplementation in Obese Cats Alters Carnitine Metabolism and Decreases Ketosis during Fasting and Induced Hepatic Lipidosis. *J. Nutr.* 132: 204–210, 2002.
- Cappelli S., Manica E., Hashimoto J. H.:** Importância dos aditivos na alimentação de cães e gatos: Revisão. *Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.* 10 (3): 212-223, 2016.
- Crane S.W., Cowell C. S., Stout N. P., Moser E. A., Millican J., Romano P.J ,Crane S. E.:** Commercial Pet Foods. Chapter 8. Small Animal Clinical Nutrition, Eds.: Hand M. S., Thatcher C. D., Remillard R. L., Roudebush P., Novotny B. J.,5th Edition Hardcover – 2010.
- Dodds W. J., Donoghue S.:** Interactions of Clinical Nutrition with Genetics. Chapter 8. The Waltham Book of Clinical Nutrition of The Dog & Cat. Eds. Wills J. M., Simpson K. W., First edition, 1994.
- Ergün A., Muğlalı Ö. H., Saçaklı P.:** Köpek ve Kedi Besleme Beslenme Hastalıkları ve Klinik Besleme. Gezegen Basım San. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 2013.
- Gross K. L., Bollinger R., Thawngmung P., Collings G.F.:** Effect of Three Different Preservative Systems on the Stability of Extruded Dog Food Subjected to Ambient and High Temperature Storage. *The Journal of Nutrition*, 124 (suppl 12): 2638–2642, 1994.
- Gross K. L., Yamka R. M., Khoo C., Friesen K. G., Jewell D. E., Schoenherr W. D., Debraekeleer J., Zicker S. C.:** Macronutrients. Chapter 5. Small Animal Clinical Nutrition, Eds.: Hand M. S., Thatcher C. D., Remillard R. L., Roudebush P., Novotny B. J.,5th Edition Hardcover – 2010.
- Lubbs D. C., Vester B. M., Fastinger N. D., Swanson K. S.:** Dietary protein concentration affects intestinal microbiota of adult cats: a study using DGGE and qPCR to evaluate differences in microbial populations in the feline gastrointestinal tract. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 93 (2009) 113–121.
- Michel K. E.:** Unconventional Diets for Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* 36 (2006) 1269–1281

**NRC.:** Mineral Tolerance of Animals: Second Revised Edition, 2005.

**PFIAA.:** What Additives are in Pet Foods? Pet Food Industry Association of Australia. Australia, 2012.

**Wedekind K. J., Yu S., Kats L., Paetau-Robinson I., Cowell C. S.:** Micronutrients: Minerals and Vitamins. Chapter 6. Small Animal Clinical Nutrition, Eds.: Hand M. S., Thatcher C. D., Remillard R. L., Roudebush P., Novotny B. J., 5th Edition Hardcover – 2010.

**Weese J.S., Arroyo L.:** Bacteriological evaluation of dog and cat diets that claim to contain probiotics. Can Vet J 2003;44:212–215.

**Wellock D.G.:** Health and Nutrition for Dogs and Cats: A Guide for Pet Parents. Amerika, 2013.

**Voith V. L.:** Feeding Behaviours. Chapter 9. The Waltham Book of Clinical Nutrition of The Dog & Cat. Eds. Wills J. M., Simpson K. W., First edition, 1994.

**Zicker S. C., Wedekind K. J.:** Antioxidants. Chapter 7. Small Animal Clinical Nutrition, Eds.: Hand M. S., Thatcher C. D., Remillard R. L., Roudebush P., Novotny B. J., 5th Edition Hardcover – 2010.



**ELEKTROMANYETİK ALAN  
MARUZİYETİNİN ÜREME  
SİSTEMİ ÜZERİNE  
FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİ**

**BÖLÜM  
10**

**Dilek SAĞIR<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sinop Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu





## GİRİŞ

Teknolojinin hızla gelişimine paralel olarak yaşamımıza giren elektronik cihazlar yaşantımıza kolaylıklar sağlarken yaydıkları elektromanyetik alan (EMA) nedeniyle birtakım sağlık sorunlarını da beraberinde getirmişlerdir. EMA'lar elektrikli cihazlar ile çevrelenmiş özel bir enerji alanıdır. EMA kaynakları: güç hatları, bilgisayarlar, mikrodalga fırınlar ve cep telefonlarıdır. İnsanların EMA'lardan etkilenme derecesini etkileyen birçok faktör vardır. Örneğin, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kemik yoğunluğu, su ve elektrolit seviyeleri EMA'ların iletkenliğini ve biyolojik reaktivitesini değiştirebilir (Vesselinova, 2015; Tabrah ve ark., 1998). Bu nedenle, bu çevre kirliliğinin etkileri cinsiyete, vücudun doku yoğunluğuna, yaşam süresine ve EMA'lara maruz kalma seviyelerine bağlı olabilir. EMA'ların biyolojik etkileri hala tartışmalı olsa da, genel olarak, olumsuz etkiler göz ardı edilmemelidir. İnsanlar elektronları serbest bırakmayan iyonik olmayan radyasyon olan çeşitli EMA'lara maruz kalmaktadırlar. Bunlar bir noktadan diğerine dönüştürülen salınımlı elektrik ve manyetik alanlar şeklinde enerjidirler. X ışınları, UV ışığı ve güneş ışığı gibi birçok fiziksel enerji türü EMA'lar üretir (Gye ve Park, 2012).

EMA'lar genel olarak dört farklı sınıfa ayrılmaktadır. Birinci tip EMA'lar, 300 HZ'nin altındaki EMA olan ve askeri teçhizat ve demiryolları tarafından üretilen son derece düşük frekanslı (ELF) EMA'ları ifade eder. Ara frekans (IF) EMA'lar olarak bilinen ikinci tip, 300 Hz ila 10 MHz aralığında frekanslara sahiptir ve bunlar, televizyonlar ve bilgisayar monitörleri gibi evlerde endüstriyel kablolar ve elektrikli ekipman tarafından üretilmektedir. Üçüncü tip, frekansları 10 MHz ila 3000 GHz aralığında olan, cep telefonları ve radyo yayınları tarafından üretilen hiper frekans (HF) EMA'larıdır. Radyo frekansları (RF'ler), aynı zamanda 100 MHz'e (Gye ve Park, 2012) kadar frekanslara sahip olan bu kategorinin bir parçasıdır (Gye ve Park, 2012). Ayrıca MRI ve jeomanyetizma tarafından üretilen ve sıfır frekansla belirtilen statik EMA'lar da vardır (Juutilainen, 2005). 1979'da Wertheimer ve Looper, EMA'lar ile bebeklerde lösemi insidansının artması arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (London ve ar., 1991). Vücudun biyolojik sistemi, elektrik akımı ve alan üreten EMA'lara maruz kalırsa, normal fizyolojik denge bozulur. Elektrik akımının yoğunluğu stimülasyon eşiğine yükselirse, sinir ve kasların membran depolarizasyonu ortaya çıkabilir. Çevresel seviyelerde elektrik ve manyetik alanlar serbest

radikallerin ömrünü uzatabilir ve insanların deoksiribonükleik asidine (DNA) zarar verebilir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar çeşitli popülasyonlarda yapılmış, ancak bunların çoğu laboratuvar hayvanları ve hücre hatlarında yapılmıştır (Gye ve Park, 2012). EMA'ların biyolojik etkileri genellikle termal ve termal olmayan etkilere ayrılabilir (Scenirh, 2015). Termal etkiler, belirli bir alanda EMA'lar tarafından üretilen ısı olarak tanımlanmaktadır. Termal olmayan etkiler, enerjinin emilimine ve dokuların ısı üretmeden davranışlarındaki değişikliklere bağlıdır. EMA'lar yüksek penetrasyon gücüne sahiptir ve elektronlar, büyük makromoleküller ve polimerlerin iyonları gibi yüklü parçacıkları hareket ettirebilirler (Scenirh, 2015). Bu nedenle, EMA'ların yüksek konsantrasyonlarda elektron ve iyon içeren doku üzerinde yıkıcı etkileri olabilir.

Hücrelerin (Leszczynski ve ar., 2002) ve dokuların davranışlarında değişikliklere neden olan EMA'lar, kardiyovasküler sistemin (Dasdag ve ark., 2000) ve kemik iliğinin (Scenirh, 2015) fonksiyonunu değiştirir. Elektromanyetik alanlar, hücre proliferasyonu ve farklılaşmada bozukluklar, hücrelerde hasarlı DNA, kromozomal anormallikler (Aitken ve ark., 2005), kan bozuklukları (Dasdag ve ark., 2000), doğum kusurları (Cao ve ark., 2006) ve mutasyonlar gibi hücresel bileşenler üzerinde birçok farklı etkiye neden olabilirler. Bu alanların etkisi altında, merkezi sinir sistemi, endokrin ve solunum sistemlerinin dengesi bozulur ve bu da organların aktivitesinin azalmasına neden olur (Harrington ve ark., 1997). EMA'ların endokrin sistem üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar, çoğunlukla pineal bez tarafından üretilen türetilmiş triptofan ve melatonin üzerine yoğunlaşmıştır. EMA'ların zararlı etkilerinin çoğu, protein sentezi sürecinde etki gösterir (Mancinelli ve ark., 2004). Bu bağlamda, amino asitlerin kombinasyonundan dolayı enzimler etkilenir ve katalitik aktiviteleri azalır (Gye ve Park, 2012). EMA'ların sitotoksikite ve genotoksikite etkileriyle ilgili çalışmalar çoğunlukla sıçanlarda granolosa hücrelerine, insanlarda ise fibroblastlara, melanositlere, lenfositlere, monositlere ve kas hücrelerine odaklanmıştır (Heynick ve Merritt, 2003).

1976'da yayınlanan bir Savunma İstihbarat Ajansı raporunda, termal olmayan mikrodalga radyasyonuna maruz kalan askeri personelin “baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, huzursuzluk, uykusuzluk, depresyon, endişe, unutkanlık ve konsantrasyon eksikliği yaşadığı bildirilmiştir (Havas, 1976). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, 2.4 GHz WiFi'nin beyin tümörleri ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için en önemli risk

faktörlerinden biri olabileceği gösterilmiştir (Weeks, 2015). 2015 yılında yapılan başka bir çalışma da, polarize EMA'nın (insan yapımı) biyolojik olarak polarize olmayan EMA'dan (Dimitris ve ark., 2015) çok daha aktif olduğunu göstermiştir. Linda ve ark., (2015) yaptıkları çalışma ile tavşanların 2.4 GHz Wi-Fi'ye maruz kaldıklarında kalp ritmi yaşadıklarını ve kan basıncını arttırdıklarını göstermişlerdir. İsveçli bir bilim adamı olan Lennart Hardell'in glioma ve akustik nöroma beyin tümörleri üzerine yaptığı uzun süreli bir çalışma, RF'nin kanserojen olduğunu göstermiştir. Araştırmacı RF'nin IARC Sınıf 1 Kanserojen olarak etiketlenmesini istemiş ve güvenlik kılavuzlarına acil revizyon önerisinde bulunmuştur (Hardel ve ark., 2015). Nora Volkow (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, cep telefonlarının antenine yakın bölgelerde yayılan radyasyonun beyindeki glikoz metabolizmasını arttırdığı gösterilmiştir. Artan glukoz metabolizması kanser ile ilişkilidir. Çalışma, biyolojik değişikliklerin mevcut FCC rehberlerinden daha düşük seviyelerde gerçekleştiğini göstermiştir.

## **EMA'LARIN ERKEK GENİTAL SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Üreme sistemi sinir ve endokrin sistemler tarafından kontrol edilir, EMA'lar yukarıda belirtilen iki sistemi etkileyebilir, böylece genital sistem de etkilenir (Asghari ve ark., 2016). EMA maruziyeti üreme yeteneğini zayıflatabilir (Qi ve ark., 2015). Cep telefonu, erkeklerde sperm kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Gutschi ve ark., 2011). Çoğunlukla motilitesini azaltıp sperm sayısını, yaşayabilirliğini ve morfolojisini azaltarak semen kalitesini olumsuz etkileyebilir (Jurewicz ve ark., 2009). Cep telefonlarından düşük seviyede bir elektromanyetik radyasyona maruz kalmak sperm hareketliliğinde % 8, sperm canlılığında % 9 azalmaya neden olmuştur (Adams ve ark., 2014). Wi-Fi donanımlı dizüstü bilgisayarlara dört saat süreyle maruz kalmak sperm hareketinde belirgin bir düşüşe ve sperm DNA fragmantasyonunda bir artışa neden olur (Avendano ve ark., 2012).

Testisler vücuda dışarıda yerleşmiş ve skrotum ile sarılmış çok önemli organlardır. Testiküler parankimi germinal hücrelerin farklılaştığı ve yoğun proliferasyonun olduğu bir yerdir. Testisler sıcaklık değişimlerine karşı çok hassastır ve bu nedenle testiküler parankimi içeren skrotum özel bir kontraktıl yapıya sahiptir (Poullis, 2009)

Testisler iki önemli işlevi yerine getirir: spermatogenez ve steroidogenez. Leydig hücreleri, sperm üretimini uyardı ve sürdürmede düzenleyici rolü olan testosteron salgılar (Agarwal, 2011). Leydig hücreleri EMW'ye en duyarlı hücreler arasındadır ve bu hücrelere zarar vermesi spermatogenezini etkileyebilir (Agarwal, 2011). Birçok araştırmacı EMA'lara maruz kalmanın serum testosteron seviyelerinde değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir (Asghari ve ark., 2016; Aitken ve ark., 2005). Qi ve ark., (2015) ve Al-Akhras ve ark., (2006) 18 hafta boyunca testosteron seviyesinin 50 Hz, 25 uT ELF-EMA'ya maruz kaldıklarını, maruziyetin 6. ve 12. Haftasından sonra anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Haftanın beş günü, 30 dakika boyunca 900 MHz EMA'lara maruz bırakılan yetişkin sıçanların serum testosteron düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Aitken ve ark., 2005). Yüksek frekanslarda, özellikle 2,45 GHz'de EMA'lar, sıçanlarda seminifer tübüllerde apoptozisi artırmış ve Leydig hücrelerinin sayısını azaltmıştır (Saygın ve ar., 2011). Ayrıca, erkek sıçanların EMA'ya maruz bırakılması, luteinize edici hormon seviyelerinde ve apoptotik hücrelerde artışın yanı sıra Leydig hücrelerinin ve testosteron üretiminin azalmasına neden olmuştur (Nazıroğlu ve ark., 2013). Seminifer tübüllerde ve Leydig hücrelerinde bulunan PKC enzim kompleksinde oksidatif stres ve EMW'nin neden olduğu değişiklik, cep telefonuna cevaben Leydig hücrelerinin bozulmuş işlevini açıklayabilir (Agarwal ve ark., 2011). EMW, sadece serum testosteronu değil aynı zamanda Leydig hücrelerinde P450 kolesterol yan zincir liyazı (steroidojenezdeki ilk enzim) için mRNA'nın ekspresyonunu da etkiler (Agarwal ve ark., 2011). EMA'ya maruz kalma sperm motilitesinde in vivo ve in vitro olarak bir azalmaya neden oldu (Jurewicz ve ark., 2009). Agarwal ve ark., (2011) cep telefonlarının daha uzun süre kullanılmasının sperm sayısında, hareketliliğinde ve canlılıkta düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Wdowiak ve ark., (2007) GSM cihazını 2 yıldan fazla bir süredir kullanan erkeklerin, GSM telefonuna maruz kalma süresi ile anormal morfolojili sperm hücrelerinin yüzdesinde bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Sızdıran plazma membranları, kalsiyum tükenmesi ve oksidatif stres, cep telefonu radyasyonunun sperm ve erkek fertilitate potansiyelleri üzerindeki zararlı etkilerine neden olduğu düşünülen hücresel mekanizmalardır (Hamada ve ark., 2011)

La Vignera ve ark., (2012)'nin sıçanlar, fareler ve tavşanlarda yaptıkları çalışmanın sonuçları, değişen sürelerde elektromanyetik alana

maruz kalmanın oksidatif stresi artırdığı, sperm sayısını ve hareketliliğini azalttığını göstermiştir. EMA'nın oksidatif stresi artırdığı, sperm sayısını ve hareketliliğini azalttığını göstermiştir.

Doğurganlık, çocuk sahibi olmak ve üremede başarılı olmaktır. Öte yandan kısırlık, üremede fonksiyonundaki bozukluk ve bu konudaki problemler çiftlerin hayatındaki en önemli konulardan biri olarak bilinmektedir (Fatehi, ve ark., 2017). Kısırlık en sık görülen hastalıklardan birini temsil eder ve çiftlerin% 17 ila 25'ini etkiler. Bunlardan erkek kısırlığı kısırlık vakalarının yaklaşık% 50'sinden sorumludur (Agarwal ve ark., 2011). Üreme çağındaki erkek kısırlığının prevalansının% 7-8 olduğu tahmin edilmektedir ve son yıllarda artış eğilimi vardır. Obstrüktif nedenler dışında, idiyopatik erkek infertilitesi, genital kanalda organik, genetik veya endokrin değişiklikler olmaksızın, azalmış sperm kalitesinden kaynaklanır (Oh ve ark., 2018). Erkeklerin kısırlığının en yaygın nedeni, yeterince sağlıklı ve aktif sperm üretememeleridir (Fatehi, ve ark., 2017). Son birkaç on yılda, sperm kalitesi ve doğurganlık gücü, insan toplumu boyunca önemli ölçüde azalmıştır (Fatehi, ve ark., 2017). Fatehi ve ark., (2017) yapmış oldukları çalışmada cep telefonu RF dalgalarına maruz kalan farelerde spermelerin ve iki hücreli embriyoların sayısında azalma olduğunu buldular. RF dalgaları muhtemelen akrozomu bozar, bu DNA hasarı ile sonuçlanır; sonuç olarak, sperm ölümüne neden olur. Ayrıca, cep telefonu dalgaları farelerin spermelerinin yapısını ve morfolojisini etkiler, dölleme işleminde sperm kapasitesinin düşmesine neden olur. RF dalgaları vücut tarafından absorbe edildiğinde serbest radikal üretebilen enerji içerirler. Serbest radikaller kimyasal bir bağ koparabilir ve eşey hücrelerin hücre zarındaki hasarı içeren biyolojik olaylar zinciri haline gelebilir (Fatehi, ve ark., 2017). Elektromanyetik dalgalar, hayvanların vücudundaki oksijen serbest radikallerin miktarını artırır. Bu serbest radikaller spermatogenez sürecini bozar ve sperm hücre zarında değişikliklere neden olur. Bu da sperm hücresinin kapasitesinde ve akrozom tepkisinde değişikliklere neden olur. Bu işlem sperm oosite bağlanma sürecinde düzensizliğe neden olur.

Bernabo ve ark., (2010) 6 gün boyunca günde 12 saat 50 Hz elektromanyetik alanlarla yabani domuzların ışınlanmasının akrozom bozulmasına, akrozom reaksiyon kapasitesini ve dölleme işleminin yanı sıra sperm verimliliğinde bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. SLF-EMA'lar, kontrol grubuna kıyasla hücre içi kalsiyum seviyelerini

düşürürler, dolayısıyla hareketlilik ve dölleme azalır (Asghari ve ark., 2016, Gye ve Park, 2012). Bu işlem hücre içi kalsiyum homeostazı ile etkileşerek sperm fonksiyonunda bozulmaya neden olur (Asghari ve ark., 2016).

Kumar ve ark., (2014) sham-kontrol grubuyla karşılaştırıldığında EMA'ya maruz kalan erkek albino sıçanlarda testis ağırlığında, sperm sayısında ve seminifer tübüllerde önemli bir azalma olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, cep telefonu radyasyonuna maruz kalmanın, oksidatif stres içeren mekanizmalar yoluyla sperm fonksiyonlarını etkileyebileceği sonucuna varmıştır. İnsandaki kısırlığın başlıca nedeninin oksidatif stres olduğunu bildirmişlerdir.

### **EMA'LARIN DIŞI GENİTAL SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dişi üreme sistemi, birbiriyle ilişkili olan bir dizi farklı dokudan oluşmaktadır. Bu nedenle, eğer EMA'ların kadın kısırlığı üzerindeki etkileri tartışılırsa, bu çevresel faktörün etkileri genital sistemin farklı bölümleri üzerinde değerlendirilmelidir. Dişi genital sistemi, uterus, ovayumlar, fallop tüpleri, oositler, germ ve somatik hücrelerden oluşur. Birçok araştırmacıya göre, EMA'ların neden olduğu nöroendokrin değişiklikler hormon fonksiyonunu değiştirmede anahtar faktördür ve kadınlarda kısırlık semptomlarına neden olmaktadır (Nelson ve ark., 2015). Diğer birçok araştırmacı östrus siklusuna odaklanmıştır (Burchard ve ark., 1998). Ayrıca, EMA'ların oositlerin granülosa hücreleri üzerindeki zararlı etkileri ile ilgili de birçok çalışma vardır. Bu hücrelerin apoptozu da birçok makaleye konu olmuştur (Roshangar ve ark., 2014) Spontan kürtaj ve fetal anormallikler birçok araştırmacının dikkatini çeken birbiriyle ilişkili iki konudur (Schnorr ve ark., 1991). Video ekran terminaline (VDT) maruz kalan hamile kadınlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar, kendiliğinden düşüklerde önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Gebe kadınların mesleki olarak monitörlere maruz kalması ile fetal anormalliklerin oranı arasında pozitif bir ilişki vardır (Cao ve ark., 2006). Çalışan hamile kadınların doğum kusurları ve düşükleriyle ilgili epidemiyolojik çalışmalar, bilgisayarların ürettiği EMA'ların insanların üreme sistemi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir (Goldhaber ve ark., 1988).

Her ne kadar fetal gelişim üzerindeki olumsuz etkiler tartışmalı olsa da, birçok hayvan modelinde bazı olumsuz etkiler bildirilmiştir (Gye ve Park, 2012). Dişi sıçanların erkek yavruları, 60Hz frekansına, 1mT SLF-

EMA yoğunluğuna maruz kaldıktan sonra, seminifer tübüllerin sayısında, yüksekliğinde ve hacminde, leydig hücrelerinin sayısında ve çaplarında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak testosteron, gonadosomatik indeks ve sertoli hücrelerin serum seviyeleri değişmemiştir (Tenorio ve ark., 2011). Buna karşılık, hamile sıçanlar günde 21 saat boyunca SLF-EMA'lara (60 Hz frekans, 500 uT yoğunluğu) maruz bırakıldığında, erkek yavruların doğurganlık gücü ve spermatogenez süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmamıştır (Chung ve ark., 2005). Sıçanlarda EMA'lar ile yumurtlama arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik bir başka çalışma, dalgaların yumurtlamayı engellediğini ve corpora lutea sayısını azalttığını göstermiştir (Khaki ve ark., 2011). TV ve PC'lerden 20 KHz EMA'ya maruz kalan dişi farelerde, gebelik döngüsünün azaltılmasında en önemli faktörlerden biri olan östrojen siklusları genişlemiştir (Jung ve ark., 2007 ). Fareden kültüre edilmiş folikülleri, 33 Hz SLF-EMA'lara maruz kaldıktan sonra, büyümeleri yavaşlamıştır (Gye ve Park, 2012). Buna karşılık, 55 Hz'ye maruz kalmak foliküllerin sürekli büyümesine neden olmuştur. Başka bir araştırma, üç gün boyunca 33-50 Hz'ye maruz kalmanın, in vitro antral folikül oluşumunu önlediğini göstermiştir (Cecconi ve ark., 2000). 50Hz frekansında SLF'ye maruz kalan erişkin dişi sıçanlarda uterus ve yumurtalıkların ağırlığında, progesteron ve östrojen seviyelerinde önemli değişiklik olmamıştır (Aydın ve ark., 2009). Dişi sıçanlarda uterusun çıkarılmasından ve 4 saat/gün süreyle 1.439 MHz EMA'ya (TDMA) maruz kalmasından sonra, uterus hacmi ve steroid hormon seviyelerinde bir farklılık olmamıştır (Yamashita ve ark., 2010). Dişi fareler 30 gün boyunca 900 MHz'e maruz kaldığında, endometrial apoptoz ve oksidatif stres artmıştır (Oral ve ark., 2006). EMA'ların implantasyon ve fetal gelişim üzerine etkileri de bildirilmiştir. Çiftleşme sırasında, iki hafta 4 saat/gün boyunca 0.5 mT yoğunlukta 50 Hz frekansa maruz bırakılan farelerin blastosistlerinin sayısında önemli düşüşler görülmüş ve DNA fragmentasyonu artmıştır (Borhani ve ark., 2011). Bu çalışma, implantasyon döneminde EMA'lara maruz kalmanın embriyo gelişimi üzerinde zararlı etkileri olabileceğini öne sürmüştür. Yumurtlamadan önce 4 saat boyunca radyasyona maruziyet, SLF-EMA'ların embriyonun erken gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (Gye ve Park, 2012 ). Gebe fareler 50 Hz frekansa, 20 mT yoğunluğa maruz kaldıklarında, hayatta kalma oranları, cinsiyet oranları ve fetal malformasyonlar anlamlı bir şekilde değişmemiş, ancak fetüslerin boy ve



kiloları anlamlı şekilde artmıştır (Roshangar ve ark., 2004). EMA'ların dişi sıçanlar üzerindeki etkileri üzerine transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile yapılan bir araştırma, bazı granüloz hücrelerinde makrofaj ve otofaj vakuollerinin sayısında luteal ve teka hücrelerde birkaç lipid damlasının varlığında bir artış olduğunu göstermiştir (Roshangar ve ark., 2004). Diğer araştırmacılar, EMA'ların Lutea corpora ve büyüyen foliküllerde makrofajların artmasına neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca çoğu araştırmacı EMA'ların apoptoz yoluyla uterus ve fallop tüplerinde over kortikal dokunun, lüminal epitel, glandüler epitel ve stromal hücrelerin tahribatına neden olduğuna inanmaktadır (Soleimani ve ark., 2001).

## SONUÇ

Birçok çalışma, elektromanyetik alanların cinsiyet hormonları, gonadal fonksiyon, fetal gelişim ve gebelik üzerinde fizyopatolojik etkileri olabileceğini göstermiştir. Bu yüzden insanlar EMA'ların olumsuz etkilerinin farkında olmalıdırlar. Dalgaların etkisi farklı frekanslarda değişmekle birlikte, bu dalgalara maruz kalma riskleri nedeniyle orjinlerinden mümkün olduğunca uzak kalmaya dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, and Mathews F. 2014. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*, 70 (C): 106-112.
- Agarwal A, Singh A, Hamada A, and Kesari K. 2011. Cell Phones and Male Infertility: A Review of Recent Innovations in Technology and Consequences. *Inter Braz J Urol*, 37 (4): 432-454
- Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. 2005. Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl*, 28(3): 171-9.
- Al-Akhras MA, Darmani H, and Elbetieha A. 2006. Influence of 50 Hz magnetic field on sex hormones and other fertility parameters of adult male rats. *Bioelectromagn*, 27: 127-131.
- Asghari A, Khaki AA, Rajabzadeh A, and Khaki A. 2016. A review on Electromagnetic fields (EMFs) and the reproductive system. *Electronic Physician*, 8 (7): 2655-2662.
- Avendano C, Mata A, Sanchez Sarmiento CA, and Doncel GF. 2012. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril*, 97 (1): 39-45.e2.
- Aydin M, Cevik A, Kandemir FM, Yuksel M, Apaydin AM. 2009. Evaluation of hormonal change, biochemical parameters, and histopathological status of uterus in rats exposed to 50-Hz electromagnetic field. *Toxicol Ind Health*, 25: 153-8
- Bernabo N, Tettamanti E, Russo V, Martelli A, Turriani M, Mattoli M, and Barboni B. 2010. Extremely low frequency electromagnetic field exposure affects fertilization outcome in swine animal model, *Theriogenol*, 73: 1293-1305.
- Borhani N, Rajaei F, Salehi Z, Javadi A. 2011. Analysis of DNA fragmentation in mouse embryos exposed to an extremely low-frequency electromagnetic field. *Electromagn Biol Med*. 30(4): 246-52.
- Burchard JF, Nguyen DH, Block E. 1998. Progesterone concentrations during estrous cycle of dairy cows exposed to electric and magnetic fields. *Bio Electro Magnetism*. 19(7): 438-43.
- Cao YN, Zhang Y, Liu Y. 2006. Effects of exposure to extremely low frequency electromagnetic fields on reproduction of female mice and development

- of offspring. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 24(8): 468-70
- Cecconi S, Gualtieri G, Di Bartolomeo A, Troiani G, Cifone MG, Canipari R. 2000. Evaluation of the effects of extremely low frequency electromagnetic fields on mammalian follicle development. *Hum Reprod*. 15(11): 2319-25
- Chung MK, Lee SJ, Kim YB, Park SC, Shin DH, Kim SH, et al. 2005. Evaluation of spermatogenesis and fertility in F1 male rats after in utero and neonatal exposure to extremely low frequency electromagnetic fields. *Asian J Androl*. 7(2): 189-94.
- Dasdag S, Akdag MZ, Ayyildiz O, Demirtas OC, Yayla M, Sert C. 2000. Do cellular phones alter blood parameters and birth weight of rats? *Electromagn Biol Med*. 19(1): 107–13. doi: 10.1081/JBC100100301
- Dimitris J, Olle J, George L. 2015. Polarization: A key Difference between Man-made and Natural. electromagnetic fields, in regard to Biological Activity.
- Dr. Magda Havas. 1976. Biological effects of electromagnetic radiation. *Engineering and Thechnology history*.
- Fatehi D, Anjomshoa M, Mohammadi M, Seify M, and Rostamzadeh A. 2017. Biological effects of cell-phoneradiofrequency waves exposure on fertilization in mice; an invivo and in vitro study. *Middle East Fertil Soc J*, (in press).
- Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. 1988. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *AM J IND Med*.
- Gutsch T, Mohamad AI-Ali B, Shamloul R, Pummer K, and Trummer H. 2011. Impact of cell phone use on men's semen parameters. *Andrologia*. 43: 312-316.
- Gye MC, Park CJ. 2012. Effect of electromagnetic field, exposure on the reproductive system. *Clin Exp Reprod Med*. 39(1): 1-9.
- Hamada AJ, Singh A, and Agarwal A. 2011. Cell phones and their impact on male fertility: Fact or fiction. *Open Reprod Sci J*, 3 (216): 125-137.
- Hardell L, Carlberg M, Gee D. 2015. 21 Mobile phone use and brain tumour risk: early warnings, early actions?
- Harrington JM, McBride DI, Sorahan T, Paddle GM, 1997. van Tongeren M. Occupational exposure to magnetic fields in relation to mortality from

brain cancer among electricity generation and transmission workers. *Occup Environ Med.*54(1): 7-13.

Heynick LN, Merritt JH. 2003. Radiofrequency fields and teratogenesis. *Bioelectromagnetics.* 174-86.

Jung KA, Ahn HS, Lee YS, Gye MC. 2007. Effect of a 20 kHz sawtooth magnetic field exposure on the estrous cycle in mice. *J Microbiol Biotechnol.* 17(3): 398-402

Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, and Bonde JP. 2009. Environmental factors and semen quality. *Int J Occup Med Environ Health,* 22 (4): 305-329.

Juutilainen J. 2005. Developmental affects of electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 107-15.

Khaki A, M Ranjbar, Rahimi F, Ghahramanian A. 2011. The effects of electromagnetic field (EMFs) on ovary in rat. *Ultrasound in obstetrics and gynecology,* 38: 269.

Kumar S, Nirala JP, Behari J, and Paulraj R. 2014. Effect of electromagnetic irradiation produced by 3G mobile phone on male rat reproductive system in a simulated scenario. *Indian J Exper Biol,* 52: 890-897

La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, and Calogero AE. 2012. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction: a review of the literature. *J Androl,* 33 (3): 350-356.

Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R.2002. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer-and bloodbrain barrier-related effects. *Differentiation.* 70(2-3): 120-9.

Linda S, Amel H, Ghiraz S, Ines A, Azzouz A, Sakly M. 2015. Effects of acute exposure to Wi-Fi signals (2.45 GHz) on Heart variability and blood pressure in Albinos rabbit. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2015; 40(2): 600-5

London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng TC, Peters JM. 1991. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol.* 134(9): 923-37.

Mancinelli F, Caraglia M, Abbruzzese A, d'Ambrosio G, Massa R, Bismuto E. 2004. Non-thermal effects of electromagnetic fields at mobile phone frequency on the refolding of an intracellular protein: myoglobin. *J Cell Biochem.* 93(1): 188-96.

Nazıroglu M, Yuksel M, Kose SA, and Ozkaya MO. 2013. Recent reports of Wi-Fi and mobile phone-induced radiation on oxidative stress and

- reproductive signaling pathways in females and males. *J Membrane Biol*, 246: 869-875.
- Nelson JF, Karelus K, Bergman MD, Felicio LS. 1995. Neuroendocrine involvement in aging: evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. *Neurobiol Aging*. 1995; 16(5): 837-43.
- Oh JJ, Byun SS, Lee SE, Choe G, and Hong SK. 2018. Effect of Electromagnetic Waves from Mobile Phones on Spermatogenesis in the Era of 4G-LTE. *Bio Med Res Inter*, Article ID 1801798, 8pages.
- Oral B, Guney M, Ozguner F, Karahan N, Mungan T, Comlekci S, et al. 2006. Endometrial apoptosis induced by a 900-MHz mobile phone: preventive effects of vitamins E and C. *Adv Ther*. 23(6): 957-73
- Pourlis AF. 2009. Reproductive and developmental effects of EMF in vertebrate animal models. *Pathophysiol*, 16: 179- 189.
- Qi G, Zuo X, Zhou L, Aoki E, Okamura A, Watanebe M, Wang H, Wu Q, Lu H, Tuncel H, Watanabe H, Zeng S, and Shimamoto F. 2015. Effects of extremely low-frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) exposure on B6C3F1 mice. *Environ Health Prev Med*, 20: 287-293.
- Roshangar L, Hamdi BA, Khaki AA, Soleimani Rad J, Soleimani Rad S. 2014. Effect of low-frequency electromagnetic field exposure on oocyte differentiation and follicular development. *Adv Biomed Res*. 2014; 3: 76.
- Roshangar L, soleimani Rad J. 2004. Electron microscopic study of folliculogenesis after electromagnetic field exposure. *Journal of Reproduction and Infertility*. 5(4): 299-307.
- Saygin M, Caliskan S, Karahan N, Koyu A, Gumral N, and Uguz A. 2011. Testicular apoptosis and histopathological changes induced by a 2.45 GHz electromagnetic field. *Toxicol Ind Health*, 27 (5): 455-463.
- Scenirh. 2015. Potential health effects of exposure to electromagnetic fields. Scientific committee on emerging and Newly Identified Health Risks.
- Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, et al. 1991. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 324(11): 727-33.
- Soleimani Rad J, Rowshangar L, Karimi K. 2001. The effect of Electromagnetic field on Fallopian Tube. IFFS 2001 Selected Free Communication, Monduzzi Editore. International Proceedings Division, Moelbourne, November. 25-30.

- Tenorio BM, Jimenez GC, Morais RN, Torres SM, Albuquerque Nogueira R, Silva Junior VA. 2011. Testicular development evaluation in rats exposed to 60 Hz and 1 mT electromagnetic field. *J Appl Toxicol.* 31(3): 223-30
- Tabrah FL, Ross P, Hoffmeier M, Gilbert F Jr. 1998. Clinical report on long-term bone density after short-term EMF application. *Bioelectromagnetics*, 19(2): 75-8.
- Vesselinova L. 2015. Body mass index as a risk prediction and prevention factor for professional mixed lowintensity EMF burden. *Electromagn Biol Med.*, 34(3): 238-43.
- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Vaska P, Fowler JS, Telang F, et al. 2011. Effects of Cell phone Radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA.* 305(8): 808-13.
- Yamashita H, Hata K, Yamaguchi H, Tsurita G, Wake K, Watanabe S, et al. 2010. Short-term exposure to a 1439-MHz TDMA signal exerts no estrogenic effect in rats. *Bio Electro Magnetics.*
- Weeks B. Wi-Fi and neurological diseases. *Weeks MD.* 2015.
- Wdowiak A, Wdowiak L, and Wiktor H. 2007. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. *Ann Agric Environ Med*, 14: 169-172.



**POLİKİSTİK OVER SENDROMU  
İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN  
TEDAVİSİNDE BESİN  
DESTEĞİNİN ETKİSİ**

**BÖLÜM  
11**

**İrem ÇELİKEL<sup>1</sup>,  
Yahya ÖZDOĞAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Diyetisyen, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Y.L.Öğr.

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü





## GİRİŞ

Günümüzde Polikistik Over Sendromu'nun (PKOS) kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıklardan biri olduğu düşünülmektedir (Mansour et al., 2016; March et al., 2010). PKOS'un yaygın semptomları düzensiz adet döngüsü, yumurtalık kistleri ve hirsütizm olmakla birlikte PKOS, doğurganlık çağındaki tüm ırklardan ve etnik kökenlerden kadınları etkileyebilmektedir. PKOS aynı zamanda kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve kısırlık gibi risk faktörlerinde önemli bir artış ile ilişkilidir (Azziz et al., 2009).

Yaşam tarzı faktörlerinden biri olan beslenme ise hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşamı sürdürülmesi bakımından özellikle günümüzde çok büyük önem taşımaktadır. Sağlıksız beslenme ve hareketsizlik obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, osteoporoz, kanser gibi kronik hastalıkların oluşumuna, gelişimine ve bu hastalıkların prevelansının artmasına yol açmaktadır (Mahan, Escott ve Stump, 2004).

Birçok hastalığın etkeni olan şişmanlık; hormon dengesizliği, insülin direnci, adet düzensizliği, kısırlık, akne, yorgunluk, depresyon, saç dökülmesi, yüz ve vücutta aşırı kıllanma gibi semptomlarla karakterize PKOS'ta da en bilinen endikasyonlardan biridir (Harris C, 2002).

Şişmanlığın yanı sıra büyüme ve üreme için yeterli besin ve enerji sağlanması, en uygun besin bileşiminin tanımına bağlıdır. Beslenmeyle ilişkili sinyal yollarının, over folikülü büyümesinin ve yumurtlama oranlarının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı açıktır (Yu et al., 2011). Bu nedenle, besin takviyesi olgunlaşmamış oosit, insülin direnci, hiperandrojenizm ve oksidatif stres gibi PKOS komplikasyonlarının üstesinden gelmeye katkıda bulunabilir.

Bu derleme çalışma ile deneysel ve klinik çalışmalar ışığında, PKOS tedavisinde besin takviyelerinin PKOS'a ve PKOS ile ilişkili hastalıklara olan etkileri irdelenmeye çalışılmıştır.

### Polikistik Over Tanı Kriterleri

Ulusal Sağlık Enstitüleri Kanununa Dayalı Metodoloji Çalıştay'ının Aralık 2012'deki bir özet raporunda PKOS konusunda, Rotterdam kriterlerinin en kapsamlı olduğu sonucuna varılmıştır (Yau et al., 2017). Rotterdam kriterleri, ultrasonun belirlenen büyüklüğü ve overin morfolojisini tanısal kriterlere dahil etmiş ve PKOS tanısı için 3 kriterden 2'sinin bulunması gerekli görmüştür. Bu kriterler; nadir yumurtlama veya yumurtlama eksikliği, klinik veya laboratuvar muayenesi ile teyit edilen androjenlerin aşırı aktivitesi, hiperandrojenizm ile karakterize diğer patolojilerin dışlanmasıdır. Bu kriterler; nadir yumurtlama veya yumurtlama eksikliği, klinik veya laboratuvar muayenesi ile teyit edilen androjenlerin aşırı aktivitesi, hiperandrojenizm ile karakterize diğer patolojilerin dışlanmasıdır. Bu kriterler; nadir yumurtlama veya yumurtlama eksikliği, klinik veya laboratuvar muayenesi ile teyit edilen androjenlerin aşırı aktivitesi, hiperandrojenizm ile karakterize diğer patolojilerin dışlanmasıdır.

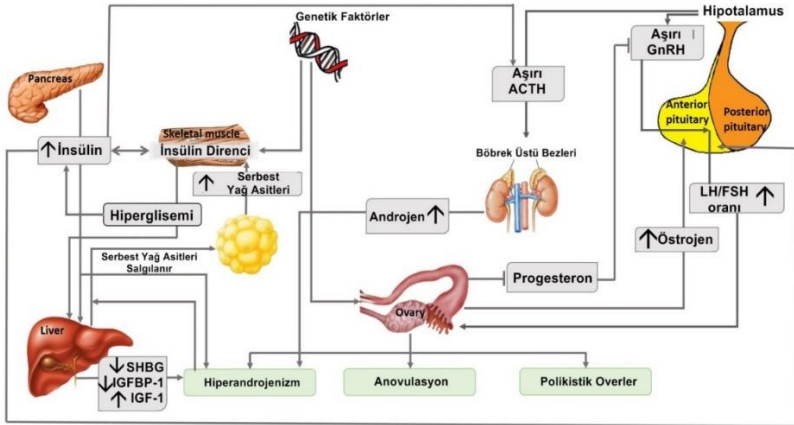
gözlemlenmesi olarak belirlenmiştir (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop, 2004).

### Polikistik Over Prevalansı

PKOS'un farklı popülasyonlardaki prevalansını değerlendiren önceki çalışmalar Ulusal Sağlık Enstitüsü(NIH) kriterlerini kullanarak %4 ila 8 arasında (Diamanti-Kandarakis et al., 1999; Knochenhauer et al., 1998; Michelmores et al., 1999; C.Moran et al., 2010); Rotterdam kriterleri kullanılarak %2,4-11.9 arasında ve Androjen Fazlalığı-Polikistik Over Derneği(AE-PCOS) kriterlerini kullanarak %2.2 ile %10.2 arasında oranlar bulunmuştur (Chen et al., 2008; March et al., 2010). Ülkemizde 2012 yılında Yıldız ve ark. yapmış olduğu çalışmada PKOS'un NIH, Rotterdam ve AE-PCOS Derneği kriterleri altındaki prevalansı sırasıyla %6.1, %19.9 ve %15.3 bulunmuştur (Yıldız vd., 2012).

### Polikistik Over Patofizyolojisi

PKOS'un patogenezi, değiştirilmiş luteinize edici hormon (LH) etkisine, insülin direncine ve hiperandrojenizme olası bir yatkınlığa bağlanmış ve alta yatan insülin direncinin, seks hormonu bağlayıcı globülin sentezini baskılayarak androjen seviyelerini dolayısıyla hiperandrojeni arttırdığı iddia edilmiştir. Bu androjenler daha sonra düzensiz adetlere ve hiperandrojenizmin fiziksel belirtilerine (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) yol açmaktadır (Cunningham, 2017) (Şekil 1).



Şekil 1. PKOS'un patogenezi ve patofizyolojisi (Palomba et al., 2015)

Şekil 1'e göre PKOS kadınlarında anormal gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) yumurtlamadan önce luteinize edici hormonun(LH) aşırı salgılanmasına yol açmaktadır. LH bozulması, oositin yumurtlamamasına neden olmaktadır. Bu tür yumurtlama sorunları PKOS hastalarında östrojen seviyesinin yükselmesine neden olabilmekte, folikül uyarıcı hormon üretimini (FSH) baskılayabilmektedir (Azziz, 2016). Ayrıca endometriyumun korunmasında ve östrojenin etkilerinin önlenmesinde de rol oynayan progesteron, PKOS'lu kadınlarda üretilmemektedir (Li e al., 2014).

Ayrıca, insülin karaciğerde IGFBP-1 üretimini inhibe etmekte ve yumurtalık androjen üretimini uyaran serbest IGF-1'i arttırmaktadır. Ek olarak İnsülin karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini inhibe etmekte ve serbest testosteronu arttırmaktadır, bu da hiperandrojenizme yol açan nedenlerden biri olmaktadır (Jayagopal et al., 2003).

## **Polikistik Over Sendromu Tedavi Yöntemleri**

### **Farmakolojik Ajanlarla Tedavi**

#### **Metformin**

Son yıllarda, insülin direncinin PKOS patogenezinde merkezi etmen olduğu görüşü gittikçe artmaktadır. Bu nedenle bir biguanid insülin düşürücü madde olan metformin, PKOS tedavisinde kapsamlı olarak araştırılmıştır (Tsilchorozidou ve Prelevic, 2003).

2018 yılında yapılan bir çalışmaya göre 19 ergen ( $\leq 18$  yaş) ve 25 yetişkin ( $> 18$  yaş) PKOS'lu kadın ile yapılan çalışmada metformin (1.500 mg / gün) tedavisi öncesi ve sonrası olmak üzere katılımcıların antropometrik ölçümleri, serum glikoz ve lipid profili gibi değerlerine bakılmıştır. Tedavi 90 günlük sürmüştür. PKOS tanısı alan kadınlarda 90 günlük tedaviden sonra metformin tedavisi ile depresyon ve anksiyete şiddeti azalmıştır. Bulgular metforminin anksiyete şiddetini ve insülin direncini düşürdüğünü ve PKOS'lu ergen ile erişkin kadınlarda ruh halini iyileştirdiğini göstermektedir (Erensoy et al., 2018).

#### **Oral Kontraseptif**

Karmaşık patofizyolojik mekanizmalar ve PKOS'un çoklu fenotiplerine rağmen, kombine oral kontraseptifler(OCP'ler) gebe kalmak istemeyen PKOS'lu tüm kadınların tedavileri için birinci basamak seçenektir (de Medeiros, 2017). Obezite, diyabet, metabolik sendrom, duygu durum ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli komorbiditeler ile ilişkili olan PKOS hastalığında kilo alımı, ruh hali değişiklikleri ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki olumsuz etkiler gibi OCP'nin yan etkileri zaman zaman PKOS'lu kadınlardaki sorunları daha da

kötüleştirebilir. Bu nedenle, OCP'ler ile tedaviye başlamadan önce tam bir danışma esastır ve bu her takip ziyaretinde sıkı izleme ile desteklenmelidir (PCOS Society (India), 2018).

### **Yaşam Tarzı Değişikliği**

PKOS, ciddi fizyolojik ve psikolojik sağlık sonuçları olan yaygın bir durum olmasının en büyük etmenlerinden biri de aşırı ağırlık kazanımıdır (Brennan et al., 2017). Obezite, abdominal obezite, insülin direnci ve PKOS özellikleri arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, kilo kaybı veya aşırı kilo alımının önlenmesi ilk tedavi amacıdır. PKOS'lu kadınlarda yaşam tarzı değişikliği ile ilgili AE-PCOS Derneği de PKOS'lu aşırı kilolu ve obez kadınlarda birincil tedavi olarak yaşam tarzı değişikliği önermektedir (Haugaard, Vestergaard ve Skouby, 2010).

PKOS'ta yaşam tarzına müdahalenin araştırıldığı bir çalışmada katılımcılar 12 ay davranış modifikasyon programına dahil edilmiş(müdahale grubu) veya 4 ay minimum müdahale (kontrol grubu) ile takip edilmiştir. Rotterdam kriterlerine göre sınıflandırılan katılımcıların (n=68) yaşları 18-40 arasında değişmekle birlikte BKİ değerleri ortalama  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  olarak ölçülmüştür. Sonuçta ilk 4 ayda, kilo kaybının müdahale grubunda anlamlı olduğu ve kontrol grubunda ise anlamlı olmadığı görülmüştür. Müdahale grubundaki hasta sayısının daha yüksek olması, kontrol grubuna göre adet düzenliliğini iyileştirmiştir. Yumurtlama oranında gruplar arasında fark bulunmazken 12 ayda, kadınların %54'ü başlangıç düzeyine kıyasla adet düzenliliğini geliştirmiş ve hamile kalmak isteyen kadınların %38'i çalışmanın tamamlanmasından bir yıl sonra başarılı olmuşlardır (Oberge E, 2018).

Bununla birlikte, gebe kalmadan önceki ağırlık kaybının PKOS'lu veya obez olmayan kadınlarda canlı doğum oranını artırdığını gösteren çok sayıda çalışma olduğu belirtilmiştir (L. J. Moran et al., 2006). Ayrıca birçok gözlemsel çalışmada, PKOS'lu kadınlarda %5 ağırlık kaybının spontan yumurtlama oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (L.J.Moran et al., 2006; Pasquali et al., 2003).

### **Polikistik Overde Besin Desteği Tedavisi**

#### **Polikistik Overde Vitamin Destekleri**

##### **İnositol**

B vitaminlerinden(B8) olarak da adlandırılan inositol aynı zamanda barsak bakterileri tarafından glukozdan sentezlenebildiği için vitaminlerden farklı olarak da görülmektedir. İnositol'ün miyo-inositol (MI) ve D-chiro-inositol (DCI) olmak üzere en yaygın iki formu bulunmaktadır. İnositolün besinlerde bulunan ve en yaygın formu olan MI'dır (Elibol ve Akdevelioğlu, 2017).

İnositolün en yüksek içeriği sebzeler arasında fasulye ve bezelyelerde iken en fakir kaynakları yeşil yapraklı sebzelerdedir. Meyveler arasında ise özellikle turunçgillerde yaygındır (limon hariç). Portakal tozu ve turunçgil meyveleri inositolün iyi kaynakları arasındadır (Elibol ve Akdevelioğlu, 2017). Bu kaynaklar dışında inositol yumurta sarısı, et, süt, buğday embriyosu gibi kaynaklarda da bulunmaktadır (Ayaz, 2015).

Bir grup PKOS hastasında MI uygulamasının hormonal parametreler üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada 50 fazla kilolu PKOS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. İki gruba ayrılan katılımcılardan A grubuna MI (2 g) ve folik asit (200 mg) verilirken; Grup B'ye sadece folik asit verilmiştir (200 mg). Sonuçta 12 haftalık MI uygulamasından sonra plazma LH, insülin seviyeleri ve LH / FSH önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca glikoz-insülin oranı ve HOMA indeksi olarak ifade edilen insülin duyarlılığı, 12 haftalık tedaviden sonra önemli ölçüde iyileşmiş, tüm amenore ve oligomenoreik deneklerde adet döngüsü tekrar sağlanmıştır. Çalışmada sadece folik asit ile tedavi edilen hastalarda ise hiçbir değişiklik meydana gelmemiştir (Artini vd., 2013).

## **E Vitamini**

Endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi gibi özelliklerinden dolayı son yıllarda PKOS'lu hastalarda E vitamini takviyesi çalışmaları hız kazanmıştır (Meyer et al., 2012).

2017 yılında yapılan bir çalışmada PKOS ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek adına omega-3 yağ asitleri ile birlikte E vitamini yardımcı takviyesinin, lipoprotein a, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (Ox-LDL), lipit profilleri ve biyobelirteçlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. PKOS olan kadınlarda oksidatif stresin etkisi. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 18-40 yaş arası 68 kadın 12 hafta boyunca 1000 mg omega-3 yağ asidine ek olarak 400 mg  $\alpha$ -Linolenik asit ve 400 IU E vitamini takviyesi (n=34) veya plasebo (n=34) almak üzere rastgele iki gruba ayrılmışlardır. E vitamini alan grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında, omega-3 yağ asitleri ve E vitamini yardımcı takviyesinin serum trigliseritlerinde, total kolesterolde, VLDL, LDL, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranında anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak, PKOS'a sahip kadınlarda 12 hafta boyunca omega-3 yağ asitleri ve E vitamini eş takviyesinin, gen ekspresyonunu, lipid profillerini ve oksidatif stresin biyo belirteçlerini anlamlı şekilde geliştirdiği gözlemlenmiştir (Rahmani vd., 2017). Aynı katılımcılar üzerinde E vitamini insülin direnci ve hormonal parametreler üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve omega-3 yağ asitleri ile E vitamini takviyesi alan grupta, serum total testosteron ve serbest testosteronda önemli düşüşlerin olduğu, B hücre fonksiyonunda ve

insülin duyarlılığında artış yaşandığı gözlemlenmiştir (Ebrahimi vd., 2017).

### **B12 Vitamini**

PKOS her ne kadar metformin kullanımı olumlu etkiler gösterse de, uzun süreli metformin kullanımının tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda homosistein seviyelerini arttırabileceğine dair çok fazla kanıt vardır. Homosistein, metioninin bir ara ürününden oluşan sitotoksik bir amino asittir ve metabolizmada B2, B6, B12 vitaminleri ve folik asit kofaktörleri ile birlikte çoklu enzimler tarafından katalize edilir (Huijberts et al., 2005). Bu nedenle PKOS'lu kadınlarda B12 eksikliğinin metformin kullanımını ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır.

PKOS'lu hastalarda metforminin serum homosistein ve B12 vitaminine etkisi araştırmak amacıyla PKOS'lu 18 hasta ile girişimsel bir çalışma tasarlanmıştır. Tüm hastalarda 6 ay süreyle metformin tedavisi (günde iki kez 500 mg) başlanmış ve katılımcıların metformin tedavisinden önce ve sonra serum homosistein ve B12 düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda ortalama vitamin B12 düzeyi, 6 aylık metformin tedavisinden sonra hastalarda anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir (Esmailzadeh et al., 2017). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Gourgari, 2014; Kaya, Cengiz ve Satiroğlu, 2009; Liu, Li, Quan ve Li, 2014).

### **Polikistik Overde Mineral Destekleri**

#### **Kalsiyum**

Kalsiyum kadınlara doğum öncesi sağlık için gerekli katyonlardan biridir. Kalsiyumun kandaki konsantrasyonunun adet döngüsü sırasında geçici olarak değiştiği ve cinsiyet hormonları ile serum kalsiyum seviyesi arasında bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir (Grossi et al., 2017).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu obez kadınlarda azalmış kalsiyum seviyelerinin gözlenmiştir (Mazloomi et al., 2012). 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada PKOS olan infertil kadınlarda kalsiyum ve D vitamini desteğinin etkinliğini ve bu hastalarda 25-hidroksi D vitamini düzeylerini değerlendirmek amacıyla 100 kadın birey belirlenmiştir. Katılımcılar iki gruba ayrılmış ve 6 ay boyunca grup I (n = 50), 1500 mg/gün metformin ile tedavi edilirken; grup II (n=50), 1500 mg/gün metformine ek olarak kalsiyum (1000 mg/gün) ve D vitamini(100000 IU/ay) ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonunda BKİ, adet düzenliliği, folikül çapı, gebelik, serum 25-OH-D vitamini düzeyi iki

grupta da karşılaştırılmıştır. Sonuçta BKİ grup II'de anlamlı olarak azaldı ve adet anormalliklerinin, folikül olgunlaşmasının ve kırsırlığın düzenlenmesinde daha iyi bir gelişme sağlanmıştır (Firouzabad et al., 2012).

### **Krom**

Krom günümüzde tip 2 diyabetli birçok hasta tarafından glikoz regülasyonunu geliştirmek amacıyla kullanılan yaygın bir tamamlayıcıdır ("NBJ's Supplement Business Report 2003", 2003) ve Ulusal Sağlık Enstitüsüne göre kromun kadın ve erkekler için yeterli miktarda önerilen alımı sırasıyla, 35 ve 25 g/gündür (National Institute of Health, 2013).

Kepekli tahıllar, brokoli, mantar ve yeşil fasulye gibi kaynaklarda yaygın olan bulunan krom insan vücudundaki glikoz homeostazı dahil birçok işlemin düzenlenmesini sağlayan temel bir mikro besindir. Krom, insülin reseptörlerini aktive ederek glikoz homeostazını düzenlemeye yardımcı olur, böylece insülin sinyal iletimi ve hassasiyetini artırır. Vücuttaki eksikliği glikoz intoleransı, dolaşımdaki insülin seviyesini ve hatta büyümeyi bozabilir (Vincent, 2000). PKOS'lu kadınlarda da insülin direncindeki bozulmalara bağlı krom seviyesindeki azalmalara yönelik kanıtlar vardır (Chakraborty ve diğerleri, 2013).

AMR N. ve Abdel-Rahim'in yapmış olduğu bir çalışmada ergen kızlarda, krom desteğinin polikistik over sendromunun çeşitli bileşenleri üzerine etkisini araştırmak istenmiştir. Çalışmaya katılan PKOS'lu 35 ergen kadına 6 ay boyunca 1000 µg krom pikolinat verilmiştir. Çalışmanın sonunda krom desteği ile BKİ standart sapma skorunda anlamlı bir değişiklik görülmezken, adet düzensizliği şikâyeti olan hasta sayısı tedavi ile azalmış; ortalama over hacminde, total foliküler sayımda ve serbest testosteronda anlamlı azalma gözlenmiştir. Akne veya hirsütizmde belirgin bir iyileşme kaydedilmemiştir (Amr ve Abdel-Rahim, 2015).

### **Selenyum**

PKOS hastalarında yüksek oksidatif stres ile tetiklenen insülin direncinin bu hastalarda temel bir patofizyolojik özellik olduğu bilinen bir gerçektir. Önemli bir mikro besin olan selenyum , glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ana bir bileşenidir. Son zamanlarda PKOS hastalarında azalmış plazma selenyum konsantrasyonları bildirilmiştir (Mohammad Hosseinzadeh et al., 2016)

Selenyum takviyesinin PKOS hastalarının metabolik profilleri üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada PKOS tanısı almış ve 18-40 yaşları arasındaki 70 kadına 8 hafta boyunca günde 200 µg selenyum takviyesi (n=35) veya plasebo (n=35) verilmiştir. 8 hafta



süren müdahalenin ardından selenyum takviyesi alan deneklerde serum insülin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş, beta hücre fonksiyonu artmış ve serum trigliseritlerinde önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır (Jamilian et al., 2015).

## **Çinko**

PKOS, androjen fazlalığı ve kronik anovülasyon ile karakterize bir hastalık olduğundan düşük dereceli inflamasyon ve metabolik komorbiditeler ile ilişkilidir. Bazı eser elementler farklı bozukluklarda oksidatif stres ve inflamasyonun patofizyolojik mekanizmalarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu elementlerden biri de çinkodur (Spritzer M., 2017).

PKOS'lu genç kadınlarda oksidan-antioksidan durumunun rolünü araştırmayı amaçlayan bir çalışmada PKOS ve sağlıklı kontrol grubundaki (n=53) 71 kadın demografik özellikler, biyokimyasal veriler, hormonlar ve oksidan-antioksidan durumu yönünden karşılaştırılmıştır. PKOS grubunda önemli ölçüde daha düşük çinko, daha yüksek malondialdehid ve glutatyon peroksidaz bulunurken, kontrol grubunda daha düşük serum katalaz seviyeleri gözlemlenmiştir. Ayrıca infertil PKOS hastalarında fertil PKOS'tan anlamlı olarak daha yüksek malondialdehit, düşük katalaz ve serum çinko seviyeleri bulunmuştur. Sonuç olarak PKOS'lu hastalar oksidatif stres altındadır ve bu oksidatif stres insülin direnci ve infertilitesi olan hastalarda daha yüksek görünmektedir (Özer vd., 2016).

Başka bir çalışmada ise PKOS hastalarında çinko desteğinin, inflamasyonun biyobelirteçleri ve oksidatif stres üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konan 48 kadın (18-40 yaş) 220 mg çinko sülfat (50 mg çinko içeren) almak üzere grup 1 (n=24) ve plasebo grubu (n=24) olarak rastgele gruplara ayrılmıştır. 8 haftalık bir müdahalenin ardından çinko takviyesi alan hastalarda hirsütizm ve plazma malondialdehit düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca, çinko alımının yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein seviyelerinin azaltılmasında önemli bir etkisinin olduğu da gözlemlenmiştir. Ancak, çinko takviyesinin hormonal profilleri, inflamatuvar sitokinleri ve diğer oksidatif stres biyolojik belirteçlerini etkilemediği görülmüştür (Jamilian et al., 2016).

## **Polikistik Overde Vitamin Benzeri Besin Destekleri**

### **Bioflavonoidler**

PKOS hastalarında genellikle, antioksidanlar dengesinde bozulmaya neden olan yüksek oksidatif bir profil görülmekte; bu da reaktif oksijen

türlerinin(ROS) infertilite, endometriozis, düşük, preeklampsi gibi zararlı etkilerine yol açmaktadır (Sugamura ve Keaney, 2011).

Bioflavonoidler, “fitoöstrojen” sınıfına ait bitki kimyasallarıdır; ve kanser, menopoza semptomları, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz gibi bir dizi hormona bağlı durum için potansiyel alternatif tedaviler sundukları bildirilmektedir (Romualdi et al., 2008).

2017 yılında Rajan ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise uzun zamandan beri geleneksel yemek olarak kullanılan fitoöstrojenlerin kaynağı sayılan soyanın PKOS üzerinde etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla art arda 21 gün boyunca günde bir kez 1 mg/kg letrozol ile indüklenen sıçanlara PKOS indüksiyonundan 14 gün sonra soya izoflavonları (50 ve 100 mg/kg) uygulanmıştır. Çalışma sonunda değerlendirilen histolojik sonuçlar, PKOS sıçanlarında soya izoflavonlarının tedavisinin, iyi gelişmiş foliküllere ve sıçan overinde normal granüllü hücre katmanına yol açtığını ortaya koymaktadır (Rajan, Kumar M. ve Balaji, 2017).

## **Polikistik Overde Diğer Destekler**

### **Omega-3 Yağ Asidi**

**Omega 3 Yağ Asitleri** a-linolenik asit, eicosapentaenoic asit (EPA) ve docosaxaenoic asit (DHA) olmak üzere çoklu doymamış yağ asitleridir (PUFA). Her bir yağ asidi, farklı metabolik ve endokrin özelliklere sahip olmakla birlikte PUFA alımı, azalmış trigliseride bağlanabilirken, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) tüketimi, testesteron seviyesinin azalmasına yol açmaktadır (Vargas et al., 2011).

Balık yağı takviyesi karaciğer içindeki lipoprotein kolesterol (LDL) reseptörü etkinliğini geliştirerek düşük yoğunluklu LDL sentezini azaltır ve LDL katabolizmasının oranı artar (Davidson, 2006; Nestel, 2000). Ayrıca, omega-3 yağlı asit takviyesinin PKOS'lu kadınlarda bazı kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu da görülmüştür (Cussons et al., 2009).

Yapılan pek çok çalışmada PKOS'lu kadınlarda omega-3 yağ asitlerinin etkisi değerlendirmiş ve farklı bulgular bildirmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinin sonuçları, omega-3 yağ asitleri ile takviyenin, PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin arttırılmasında yararlı bir etkiye sahip olamayacağını bildirmiştir (Sadeghi et al., 2017).

Diğer çalışmalarda ise omega-3 takviyesi PKOS'lu hastalarda metabolik komplikasyonların iyileşmesine katkıda bulunmuş ve serum adiponektin düzeyleri, insülin direnci ve lipid profili üzerinde bazı yararlı etkileri olmuştur (Mohammadi et al., 2012).

## Probiyotikler

**Probiyotikler**, süt ürünlerinde bulunan canlı mikrobiyal besin takviyeleridir ve bağırsak mikrobiyotası ile ortak çalışır (Roberfroid, 2000). Probiyotiklerin metabolizmada, özellikle inflamatuvar koşullarda yararlı etkileri vardır (Allen vd, 2010; Fuller, 1991). Son çalışmalara göre, probiyotik tüketimi, tip 2 diyabetli hastalarda açlık kan glukozunu ve antioksidan durumunu iyileştirmektedir (Ejtahed et al., 2012).

Shoaei ve ark. 8 hafta boyunca multispesifik probiyotik kullanan PKOS'lu hastalarda probiyotik takviyesinin pankreas  $\beta$  hücreleri ve C-reaktif protein üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışmalarının sonuçları, probiyotik kullanımının açlık kan şekeri ve serum insülin seviyelerinin azalttığını göstermiş ancak CRP seviyeleri anlamlı olarak değişmemiştir (Shoaei et al., 2015).

## SONUÇ

PKOS patofizyolojisi, nöroendokrin defektleri, bozulmuş over steroidogenezi, insülin direnci ve artmış kortizol metabolizmasına bağlı adrenal hiperandrojenizm dahil olmak üzere çeşitli defektlerle ilişkilidir. PKOS'un tetikleyici nedeni şu anda bilinmemekle birlikte, androjenler ve insülinin patogenezinde iki anahtar faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hem hiperandrojenizmin hem de hiperinsülineminin üstesinden gelmek için PKOS tedavisi gerekir. Besinler, insülin ve androjen reseptörlerinin fonksiyonlarını sürdürmede kofaktör olarak görev yapar. PKOS'ta hemen hemen tüm vitamin ve mineral eksiklikleri görülmekle birlikte bu çalışmada besin takviyesinin PKOS hastalığı üzerinde etkileri değerlendirilmiştir.

Ek olarak, PKOS'lu her kadın için farklı belirtilere ve fizyolojik anormalliklere bağlı olarak farklı takviyeler gerekmektedir. Örneğin, bazı hastalarda PKOS nedeniyle kısırlık varken, diğerlerinde endokrin ve metabolik fonksiyon bozukluğu vardır. Ancak incelenen çalışmalarda takviye geliştirilmesine yönelik olarak net bir kanı ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte, çoğu besin takviyesi araştırması, PKOS'un metabolik yönlerine odaklanmakta ve bu durum bu derlemede sınırlayıcı bir faktör olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, vitamin veya mineral takviyeleri, olgunlaşmamış oositler, hiperinsülinemi, hiperandrojenizm, artmış BKİ, kardiyovasküler bozukluklar, zihinsel ve psikolojik problemler gibi PKOS ile ilişkili semptomlar üzerinde faydalı etkiler gösterebilir. Ancak net olarak besin takviyelerinin PKOS hastaları üzerinde uzun dönemde etkisinin gözlemlenmesi için çok daha fazla çalışmaya ve katılımcıya ihtiyaç bulunmaktadır.



## KAYNAKÇA

- Allen, S. J., Jordan, S., Storey, M., Thornton, C. A., Gravenor, M., Garaiova, I., ... Morgan, G. (2010). Dietary Supplementation with Lactobacilli and Bifidobacteria Is Well Tolerated and Not Associated with Adverse Events during Late Pregnancy and Early Infancy. *Journal of Nutrition*. doi:10.3945/jn.109.117093
- Amr, N. ve Abdel-Rahim, H. E. (2015). The Effect of Chromium Supplementation on Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 28(2), 114–118. doi:10.1016/j.jpap.2014.05.005
- Artini, P. G., Di Berardino, O. M., Papini, F., Genazzani, A. D., Simi, G., Ruggiero, M. ve Cela, V. (2013). Endocrine and clinical effects of myoinositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecological Endocrinology*. doi:10.3109/09513590.2012.743020
- Ayaz, A. (2015). Polikistik Over Sendromu Tedavisinde İnositol Desteği, 43(1), 71–77.
- Azziz, R. (2016). Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.009
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
- Brennan, L., Teede, H., Skouteris, H., Linardon, J., Hill, B. ve Moran, L. (2017). Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health*. doi:10.1089/jwh.2016.5792
- Chakraborty, P., Ghosh, S., Goswami, S. K., Kabir, S. N., Chakravarty, B. ve Jana, K. (2013). Altered trace mineral milieu might play an aetiological role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Biological Trace Element Research*, 152(1), 9–15. doi:10.1007/s12011-012-9592-5
- Chen, X., Yang, D., Mo, Y., Li, L., Chen, Y. ve Huang, Y. (2008). Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.12.018
- Cunningham, P. (2017). Pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Nursing Standard*, 31(39), 44–51. doi:10.7748/ns.2017.e10595

- Cussons, A. J., Watts, G. F., Mori, T. A. ve Stuckey, B. G. A. (2009). Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 3842–3848. doi:10.1210/jc.2009-0870
- Davidson, M. H. (2006). Mechanisms for the Hypotriglyceridemic Effect of Marine Omega-3 Fatty Acids. *American Journal of Cardiology*, 21(98), 27–33. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.024
- de Medeiros, S. F. (2017). Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. doi:10.1186/s12958-017-0313-y
- Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., ... Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jcem.84.11.6148
- Ebrahimi, F. A., Samimi, M., Foroozafard, F., Jamilian, M., Akbari, H., Rahmani, E., ... Asemi, Z. (2017). The Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Indices of Insulin Resistance and Hormonal Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 126(6), 353–359. doi:10.1055/s-0042-117773
- Ejtahed, H. S., Mohtadi-Nia, J., Homayouni-Rad, A., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi, M. ve Mofid, V. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. doi:10.1016/j.nut.2011.08.013
- Elibol, E. ve Akdevelioğlu, Y. (2017). Inositol and Women Reproductive Health. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 2(3), 201–206. doi:10.5336/healthsci.2017-54968
- Erensoy, H., Niafar, M., Ghafarzadeh, S., Aghamohammadzadeh, N. ve Nader, N. D. (2018). A pilot trial of metformin for insulin resistance and mood disturbances in adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. doi:10.1080/09513590.2018.1498476
- Esmailzadeh, S., Gholinezhad-Chari, M. ve Ghadimi, R. (2017). The effect of metformin treatment on the serum levels of homocysteine, folic acid, and

- vitamin B12 in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*. doi:10.4103/jhrs.JHRS\_74\_16
- Firouzabadi, R. deghani, Aflatoonian, A., Modarresi, S., Sekhavat, L. ve MohammadTaheri, S. (2012). Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 18(2), 85–88. doi:10.1016/j.ctcp.2012.01.005
- Fuller, R. (1991). Probiotics in human medicine. *Gut*. doi:10.1136/gut.32.4.439
- Gourgari, E. (2014). case report: Vitamin B12 deficiency in an adolescent female with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 179, 254. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.04.036.Case
- Grossi, E., Castiglioni, S., Moscheni, C., Antonazzo, P., Cetin, I. ve Savasi, V. M. (2017). Serum magnesium and calcium levels in infertile women during a cycle of reproductive assistance. *Magnesium Research*, 30(2), 35–41. doi:10.1684/mrh.2017.0421
- Harris C, C. T. (2002). *PCOS Diet Book*.
- Haugaard, L. K., Vestergaard, H. ve Skouby, S. O. (2010). [Polycystic ovary syndrome and comorbidity]. *Ugeskr Laeger*, 172(3), 199–202. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2217/WHE.09.89> adresinden erişildi.
- Huijberts, M. S. P., Becker, A. ve Stehouwer, C. D. A. (2005). Homocysteine and vascular disease in diabetes: A double hit? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. doi:10.1515/CCLM.2005.174
- Jamilian, M., Foroozanfard, F., Bahmani, F., Talaei, R., Monavari, M. ve Asemi, Z. (2016). Effects of Zinc Supplementation on Endocrine Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research*, 170(2), 271–278. doi:10.1007/s12011-015-0480-7
- Jamilian, M., Razavi, M., Fakhrie Kashan, Z., Ghandi, Y., Bagherian, T. ve Asemi, Z. (2015). Metabolic response to selenium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Endocrinology*, 82(6), 885–891. doi:10.1111/cen.12699
- Jayagopal, V., Kilpatrick, E. S., Jennings, P. E., Hepburn, D. A. ve Atkin, S. L. (2003). The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: Implications for SHRG as a surrogate marker of insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.2002-020557

- Kaya, C., Cengiz, S. D. ve Satiroğlu, H. (2009). Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS. *Reproductive BioMedicine Online*, 19(5), 721–726. doi:10.1016/j.rbmo.2009.06.005
- Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R. ve Azziz, R. (1998). Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.83.9.3078
- Li, X., Feng, Y., Lin, J. F., Billig, H. ve Shao, R. (2014). Endometrial progesterone resistance and PCOS. *Journal of Biomedical Science*. doi:10.1186/1423-0127-21-2
- Liu, Q., Li, S., Quan, H. ve Li, J. (2014). Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review. *PLoS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0100379
- Mahan, L., Escott, S. ve Stump, S. (2004). Krause's Food Nutrition and Diet Therapy. *USA: Saunders.*, 570. doi:10.1016/j.jand.2015.08.022
- Mansour, A., Hosseini, S., Larijani, B. ve Mohajeri-Tehrani, M. R. (2016). Nutrients as novel therapeutic approaches for metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *EXCLI Journal*. doi:10.17179/excli2016-422
- March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., Phillips, D. I. W., Norman, R. J. ve Davies, M. J. (2010a). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*. doi:10.1093/humrep/dep399
- March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., Phillips, D. I. W., Norman, R. J. ve Davies, M. J. (2010b). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 25(2), 544–551. doi:10.1093/humrep/dep399
- Mazloomi, S., Sharifi, F., Hajhosseini, R., Kalantari, S. ve Mazloomzadeh, S. (2012). Association between Hypoadiponectinemia and Low Serum Concentrations of Calcium and Vitamin D in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinology*. doi:10.5402/2012/949427
- Meyer, M. L., Malek, A. M., Wild, R. A., Korytkowski, M. T. ve Talbott, E. O. (2012). Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. doi:10.1093/humupd/dmr046
- Michelmores, K. F., Balen, A. H., Dunger, D. B. ve Vessey, M. P. (1999). Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in



young women. *Clinical Endocrinology*. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00886.x

- Mohammad Hosseinzadeh, F., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Yekaninejad, M. S. ve Rashidi, B. (2016). Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis and free androgen index in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 34, 56–61. doi:10.1016/j.jtemb.2016.01.002
- Mohammadi, E., Rafrat, M., Farzadi, L., Asghari-Jafarabadi, M. ve Sabour, S. (2012). Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*.
- Moran, C., Tena, G., Moran, S., Ruiz, P., Reyna, R. ve Duque, X. (2010). Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. doi:10.1159/000277640
- Moran, L. J., Brinkworth, G., Noakes, M. ve Norman, R. J. (2006). Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive BioMedicine Online*. doi:10.1016/S1472-6483(10)61182-0
- National Institute of Health. (2013). Dietary supplement fact sheet: calcium. *National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements*. doi:10.1590/S1516-35982010001200017
- NBJ's Supplement Business Report 2003. (2003). *Nutrition Business Journal, San Diego*, (Penton Media Inc).
- Nestel, P. J. (2000). Fish oil and cardiovascular disease: Lipids and arterial function. *American Journal of Clinical Nutrition* içinde (ss. 228–231).
- Oberg E, G. S. (2018). Improved Menstrual Function in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome after Behavioral Modification Intervention - a Randomized Controlled Trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. doi:https://doi.org/10.1111/cen.13919
- Özer, A., Bakacak, M., Kiran, H., Ercan, Ö., Köstü, B., Kanat-Pektaş, M., ... Aslan, F. (2016). Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*, 87(11), 733–738. doi:10.5603/GP.2016.0079
- Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A. ve La Sala, G. B. (2015). Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: Current perspectives. *International Journal of Women's Health*. doi:10.2147/IJWH.S70314

- Pasquali, R., Pelusi, C., Genghini, S., Cacciari, M. ve Gambineri, A. (2003). Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*. doi:10.1093/humupd/dmg024
- PCOS Society (India). (2018). Consensus Statement on the Use of Oral Contraceptive Pills in Polycystic Ovarian Syndrome Women in India. *J Hum Reprod Sci.*, 11(2), 96–118.
- Rahmani, E., Samimi, M., Ebrahimi, F. A., Foroozanfard, F., Ahmadi, S., Rahimi, M., ... Asemi, Z. (2017). The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression of lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in patients with polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 5(439), 247–255. doi:10.1016/j.mce.2016.09.008
- Rajan, R. K., Kumar M., S. S. ve Balaji, B. (2017). Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharmaceutical Biology*. doi:10.1080/13880209.2016.1258425
- Roberfroid, M. B. (2000). Pro.prebiotics, are they functional foods\_.pdf. *The American Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.1093/ajcn/71.6.1682S
- Romualdi, D., Costantini, B., Campagna, G., Lanzone, A. ve Guido, M. (2008). Is there a role for soy isoflavones in the therapeutic approach to polycystic ovary syndrome? Results from a pilot study. *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.020
- Sadeghi, A., Djafarian, K., Mohammadi, H. ve Shab-Bidar, S. (2017). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. doi:10.1016/j.dsx.2016.06.025
- Shoaei, T., Heidari-Beni, M., Tehrani, H. G., Feizi, A., Esmailzadeh, A. ve Askari, G. (2015). Effects of probiotic supplementation on pancreatic  $\beta$ -cell function and c-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine*. doi:10.4103/2008-7802.153866
- Spritzer M., S. B. L. C. F. K. Z. A. (2017). Blood Trace Element Concentrations in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 175(2), 254–262.

- Sugamura, K. ve Keaney, J. F. (2011). Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.004
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
- Tsilchorozidou, T. ve Prelevic, G. M. (2003). The role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/00001703-200312000-00005
- Vargas, M. L., Almario, R. U., Buchan, W., Kim, K. ve Karakas, S. E. (2011). Metabolic and endocrine effects of long-chain versus essential omega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60, 1711–1718. doi:10.1016/j.metabol.2011.04.007
- Vincent, J. B. (2000). Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Accounts of Chemical Research*. doi:10.1021/ar990073r
- Yau, T. T. L., Ng, N. Y. H., Cheung, L. P. ve Ma, R. C. W. (2017). Polycystic ovary syndrome: A common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. *Hong Kong Medical Journal*, 23(6), 622–634. doi:10.12809/hkmj176308
- Yildiz, B. O., Bozdog, G., Yapici, Z., Esinler, I. ve Yarali, H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 27(10), 3067–3073. doi:10.1093/humrep/des232
- Yu, J., Yaba, A., Kasiman, C., Thomson, T. ve Johnson, J. (2011). mTOR controls ovarian follicle growth by regulating granulosa cell proliferation. *PLoS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.00214



# PEEK VE DİŞ HEKİMLİĞİ UYGULAMALARI

BÖLÜM  
12

Ahmet ÇALIŞKAN<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Dr.



## 1.GİRİŞ

Polietereterketon (PEEK) insan yapımı, beyaz renkli bir polimerdir ve ortopedi, travma ve omurga implantları gibi çeşitli tıbbi alanlarda uzun yıllardır aktif bir biyomateryal olarak kullanılmıştır (Toth et al., 2006). PEEK, yarı kristalli bir malzemedir. Amorf ve kristalin olmak üzere iki fazdan oluşur (Kurtz & Devine, 2007). İmplantlardaki enjeksiyonla kalıplanmış PEEK tipik olarak % 30–50 kristal içerir. Bununla birlikte, üretim sürecine bağlı olarak farklılık gösterebilir (% 0-40). 4,4'-diflorobenzofenon ile hidrokinonun disodyum tuzu arasında, 300 ° C'de çözücü difenil sülfon varlığında reaksiyonla üretilir (Najeeb, Zafar, Khurshid, & Siddiqui, 2016). Nisan 1998'den bu yana, PEEK implant materyali olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnsan kortikal kemiğine (3-4 GPa) benzeyen elastik modüle sahip olması sayesinde ortopedi ve travmatoloji alanında geleneksel olarak kullanılan metal ve titanyumun (Ti) iyil bir alternatifi haline gelmiştir.

**Tablo 1.** PEEK Mekanik Özellikleri

Elastik modülü	3–4 GPa
Cam geçiş sıcaklığı	143 ° C
Erime sıcaklığı	343 ° C

PEEK, karbon ve cam fiberle güçlendirme gibi çeşitli yüzey işlemleriyle modifiye edilebilir. Karbon ile güçlendirilmiş PEEK, dentinle karşılaştırılabilir; 18 GPa'ya kadar ulaşan elastik modüle sahiptir (Rees & Jacobsen, 1993). PEEK'in termal özellikleri oral ortamda kullanılmak için uygundur ve biyoinert bir malzemedir. Polimerizasyon reaksiyonunun tamamlanmasından sonra, kimyasal, termal ve ışınlama sonrası değişikliklere karşı reaktif olmayan hale gelmektedir (Kurtz & Devine, 2007). Kimyasal çözücüler (konsantre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hariç), bu polimer üzerinde herhangi bir indirgeyici etkiye sahip değildir.

## 2.PEEK Materyalinin Yapısal Modifikasyonu

Saf PEEK, Ti, seramik ve kemiğe kıyasla çok düşük elastisite modülüne sahiptir. Elastik modülünü arttırmak, diş hekimliğine daha uygun hale getirmek için çeşitli takviyeler yapılmıştır. Saf PEEK

materyalinden daha gelişmiş mekanik özelliklere sahip PEEK alaşımları üretilmiştir (Rahmitasari et al., 2017).

**Tablo 2.** Saf PEEK, PEEK Alaşımları ve Diğer Alaşımların Elastik Modülleri

Materyal	Elastik Modülü(GPa)
Ti	110
Cr-Co (Krom-Kobalt)	180-210
Zirkonyum	210
PMMA	3-5
PEEK	3-4
CFR-PEEK	18
GFR-PEEK	12
Kortikal Kemik	14
Mine	40-83
Dentin	15-30

### 3. İmplant Materyali Olarak PEEK

Spinal implantlar için, 1996'dan beri PEEK kullanılmaktadır. PEEK'in bir spinal implant materyali olarak güvenilirliğini kontrol etmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, diş hekimliği uygulamaları için hala çok daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Stres iletimi herhangi bir implant malzemesi için önemli bir özelliktir. İdeal bir implant materyalinin, kemik kaybını önlemek için stres iletimi düşük olmalıdır.

Wolff'ın yasasına göre, kemik uygulanan yüke göre yeniden şekillenmektedir. Karbon fiber ile güçlendirilmiş PEEK (CFR-PEEK) implantlarının sonlu elemanlar analizi (FEA), titanyumdan daha az stres iletimi göstermiştir (Lee et al., 2012). Bununla birlikte, PEEK dental implantları klinik olarak yaygın şekilde kullanılmadığından, insan deneklerinde PEEK etrafındaki kemik rezorpsiyonu ile titanyum implantları arasında bir fark olup olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca, Sarot ve ark. PEEK etrafındaki stres dağılımı ile titanyum dental



implantlar arasında fark olmadığını göstermektedir (Sarot, Contar, Cruz, & de Souza Magini, 2010). Aslında, PEEK implantlarının titanyum implantlardan daha az stres iletip iletmediği sonucuna varmak için daha fazla klinik çalışma hayati öneme sahiptir.

Modifiye edilmemiş PEEK, doğası gereği 80-90° su temas açısı ile doğada hidrofobik ve biyoinerttir (Nieminen et al., 2008). Gerçekten de, yapılan çalışmalar modifiye edilmemiş PEEK'in in vitro hücrelerin proliferasyon hızı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (Wenz, Merritt, Brown, Moet, & Steffee, 1990). Aksine, bazı çalışmalar konvansiyonel ve CFR-PEEK ile temasta olan hücrelerde protein dönüşümünde artış olduğunu göstermiştir (Morrison et al., 1995). Hayvan çalışmaları, dikkat çekici olmayan lokalize inflamasyona neden olurken, PEEK'in 3 yıla kadar hayatta kalabileceğini öne sürmüştür (Nieminen et al., 2008). Bununla birlikte, oldukça az sayıda çalışma PEEK'in osseointegrasyonu ile zirkonya ve titanyum gibi geleneksel implant materyalleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Koch et al., 2010; Schwitalla & Muller, 2013). Tersine, yakın tarihli proteomik çalışmalar, PEEK'in yüzeyde hücresel proliferasyon oranının azalmasına neden olabilecek mRNA işlemlerini inhibe ettiğini ve sitotoksik etkilerin uzun vadede üretilebileceğini göstermiştir (Zhao et al., 2012). Bununla birlikte, aynı proteomik çalışmalar PEEK, zirkonya ve titanyumun biyoinertliği arasında bir fark bulmamıştır (Zhao et al., 2012). Her ne kadar modifiye edilmemiş PEEK, bir biyoinert materyal olarak kabul edilmekle birlikte, PEEK'in in vivo ve in vitro osseokondüktif etkilerine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle, modifiye edilmemiş formunda, PEEK implantlarının uzun süre hayatta kalma oranları sorgulanabilir.

Mekanik ve biyolojik özellikleri iyileştirmek için, PEEK malzemelerinde bir takım modifikasyonlar denenmiştir. Bununla birlikte, PEEK diş implantları klinik olarak yaygın bir şekilde kullanılmamıştır ve insan deneklerinde uzun vadeli etkinliklerini belirlemek için yeterli veri yoktur.

#### **4. PEEK'in Yüzey Modifikasyonu**

PEEK biyoinert bileşik olduğu için, daha osteokondüktif hale getirmek amacıyla çeşitli özelleştirmeler denenmiştir.

Saf PEEK'in yüzeyi, plazma püskürtme, asitle aşındırma, kimyasal modifikasyon ve ultraviyole ışınlama gibi çeşitli işlemlerle değiştirilebilir. Osseointegrasyon için PEEK yüzeyi daha biyoaktif hale getiren çeşitli nanopartiküllerle kaplanabilir. Öncelikle kullanılan parçacıklar, titanyum oksit, hidroksifloroapatit ve hidroksiapatittir. Bu alaşımların gerilme özellikleri saf PEEK'ten daha üstündür. Tablo 3. PEEK'in farklı yüzey değişikliklerini göstermektedir.(Rahmitasari et al., 2017)

**Tablo 3.** PEEK'in Yüzey Modifikasyonları (Pai, Kumari, Umamaheswari, Jyothi, & Lakshmi, 2019)

Yüzey Modifikasyonları	Prosedür	Materyal
Kaplama	Plazma Püskürtme	Hydroxyapatite(HA), Ti
	Spin Kaplama	Sümfaktanlar, organik çözücüler içeren nanosize HA kristalleri, sulu Ca (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ve H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> çözeltisi
	EBE(Elektron ışını buharlaşması)	Ti, Silikat
	PIII(Plazma immersiyon iyon implantasyonu)	Titanyum dioksit; kalsiyum; H <sub>2</sub> O; argon
Yüzey topografik modifikasyonları	Asitleme	Sülfürik Asit
	Kumlama	TiO <sub>2</sub> , alümina (AL <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )
Kimyasal Modifikasyonlar	Sülfonasyon	Sülfonat grupları (-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )
	Amin	Amin fonksiyonları
	Nitrasyon	Nitrat fonksiyonları
Biyoaktif Özelliklerle Birleştirme	Biyoaktif inorganik materyaller	Nano TiO <sub>2</sub> ; nanofluorohydroxyapatite
Hidrofilikliğin İyileştirilmesi	UV irradiation	UV-A light, UV-C light
	Plazma gazı	Oksijen plazma

	arıtma	
--	--------	--

## 5. PEEK implant abutmentları

Yeterli biyolojik uyumluluğa sahip oldukları düşünüldüğünde PEEK iyileşme başlığı olarak üretilebilir (Hahnel, Wieser, Lang, & Rosentritt, 2015; Koutouzis, Richardson, & Lundgren, 2011). Randomize kontrollü klinik çalışmada Koutouzis ve ark. kemik rezorbsiyonunda ve diş eti inflamasyonunda titanyum ve PEEK abutmentlar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (Koutouzis et al., 2011). Ayrıca PEEK abutmenta oral mikrobiyal flora ataçmanı titanyum zirkonyum ve polimetilmetakrilatla yapılanlarla karşılaştırılabilir seviyededir (Hahnel et al., 2015). Kemik ve PEEK yüzeyinin elastik modüllerinin yakın oluşu, stres iletimini azaltır ve kemik yeniden oluşumunu teşvik eder. Bu nedenle, implant abutmentlerinin yapımında PEEK titanyum için uygun bir alternatif olabilir

## 6. Sabit Protezlerde PEEK

PEEK, sabit protez protezlerde altyapı materyali olarak kullanılabilir. PEEK altyapılar direkt aşındırma tekniği ile elde edilerek, kayıp mum tekniği ile üst yapısı kompozit rezin ile restore edilebilir (R. F. V. Rocha et al., 2016).

PEEK gri-kahve ya da inci-beyaz opak bir renktedir. Estetik özelliklerini arttırmak için kompozit rezinler kullanılabilir (Heimer, Schmidlin, & Stawarczyk, 2017; R. F. Rocha et al., 2016; Silthampitag et al., 2016; B. Stawarczyk et al., 2013).

PEEK yüzeyinin kompozit vernerlerle bağlantısını sağlamak için bir takım yüzey hazırlama işlemleri önerilmektedir. Silika kaplamayla ya da değil hava abrazyon daha ıslanabilir bir yüzey yaratır, sülfürik asit ile aşındırma, hidrofobik rezin kompozitler ile daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayan pürüzlü ve kimyasal olarak değiştirilmiş bir yüzey oluşturur (makaslama mukavemeti: 19.0 3.4 MPa) (Schmidlin et al., 2010).

Çalışmalar PEEK materyalinin kompozit rezin altında koping olarak kullanılabileceğini gösteriyor. Çünkü PEEK'in mekanik özelliklerinin mine ve dentin ile benzer olması alaşım ve seramik restorasyonlara göre bir avantaj sağlayabilir.

PEEK CAD-CAM kullanılarak da üretilebilir. Üç üyeli sabit bölümlü protezlerde CAD-CAM ile üretilen PEEK preslenmiş granüler ya da pellet ile şekillendirilmiş PEEK protezlerden daha yüksek kırılma dayanımına sahiptir (Bogna Stawarczyk et al., 2015). CAD-CAM ile kazınmış PEEK sabit protezler lityum disilikat cam seramikler (950N), alümina (851N, ve zirkonyadan (981-133N) daha yüksek kırılma direncine sahiptir. (Beuer, Steff, Naumann, & Sorensen, 2008; Kolbeck, Behr, Rosentritt, & Handel, 2008).

PEEK'in aşınma özellikleri çok iyidir önemli derecede düşük elastik modülüne ve sertliğine rağmen PEEK'in aşınma direnci metal alaşımlarla yarışır seviyededir (Zok & Miserez, 2007).

Bununla birlikte, PEEK kronlarının dişlerde meydana getirdiği aşınmayı, alaşımlar ve seramikler gibi diğer malzemelerle karşılaştırmaya yönelik hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, PEEK kronlarının dentin ve mine ile uyumlu bir şekilde çalışıp çalışmadığı hala bilinmemektedir. İyi aşınma direnci, mekanik özellikler ve yukarıda belirtilen kompozitlere ve dişlere yeterli bağlanma göz önüne alındığında, bir PEEK sabit bölümlü protezin tatmin edici bir hayatta kalma oranına sahip olması beklenir.

## **7. Hareketli Protezlerde PEEK**

Bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli üretim sistemleri kullanılarak PEEK protezler yapılabilir (Kurtz & Devine, 2007). Tannous ve diğ.(Tannous, Steiner, Shahin, & Kern, 2012), PEEK'ten yapılan protez kroşelerin kobalt-krom (Co-Cr) kroşelere göre daha düşük retansiyona sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (Tannous et al., 2012). Bununla birlikte, çalışma in vitro metal kronlar üzerinde yapıldığı için, estetik PEEK klipslerinin klinik ortamda protezlerin retansiyonunda ne kadar etkili olacağı bilinmemektedir. PEEK'in bir diğer uygulaması, çıkarılabilir bir obtüratörün yapımıdır (Costa-Palau, Torrents-Nicolas, Brufau-de Barberà, & Cabratosa-Termes, 2014). Bununla birlikte, PEEK obtüratörlerinin geleneksel akrilik protezlere kıyasla etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, PEEK'in üstün mekanik ve biyolojik özellikleri nedeniyle, polimerden yapılan protezlerin rutin olarak yakın bir zamanda yapılması şartı olamayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Beuer, F., Steff, B., Naumann, M., & Sorensen, J. A. (2008). Load-bearing capacity of all-ceramic three-unit fixed partial dentures with different computer-aided design (CAD)/computer-aided manufacturing (CAM) fabricated framework materials. *European Journal of Oral Sciences*, *116*(4), 381-386. doi:10.1111/j.1600-0722.2008.00551.x
- Costa-Palau, S., Torrents-Nicolas, J., Brufau-de Barberà, M., & Cabratosa-Termes, J. (2014). Use of polyetheretherketone in the fabrication of a maxillary obturator prosthesis: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *112*(3), 680-682. doi:<https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2013.10.026>
- Hahnel, S., Wieser, A., Lang, R., & Rosentritt, M. (2015). Biofilm formation on the surface of modern implant abutment materials. *Clin Oral Implants Res*, *26*(11), 1297-1301. doi:10.1111/clr.12454
- Heimer, S., Schmidlin, P. R., & Stawarczyk, B. (2017). Discoloration of PMMA, composite, and PEEK. *Clin Oral Investig*, *21*(4), 1191-1200. doi:10.1007/s00784-016-1892-2
- Koch, F. P., Weng, D., Krämer, S., Biesterfeld, S., Jahn-Eimermacher, A., & Wagner, W. (2010). Osseointegration of one-piece zirconia implants compared with a titanium implant of identical design: a histomorphometric study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, *21*(3), 350-356. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01832.x
- Kolbeck, C., Behr, M., Rosentritt, M., & Handel, G. (2008). Fracture force of tooth-tooth- and implant-tooth-supported all-ceramic fixed partial dentures using titanium vs. customised zirconia implant abutments. *Clinical Oral Implants Research*, *19*(10), 1049-1053. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01551.x
- Koutouzis, T., Richardson, J., & Lundgren, T. (2011). Comparative soft and hard tissue responses to titanium and polymer healing abutments. *J Oral Implantol*, *37 Spec No*, 174-182. doi:10.1563/aaid-joi-d-09-00102.1

- Kurtz, S. M., & Devine, J. N. (2007). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*, 28(32), 4845-4869.
- Lee, W.-T., Koak, J.-Y., Lim, Y.-J., Kim, S.-K., Kwon, H.-B., & Kim, M.-J. (2012). Stress shielding and fatigue limits of poly-ether-ether-ketone dental implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 100B(4), 1044-1052. doi:10.1002/jbm.b.32669
- Morrison, C., Macnair, R., MacDonald, C., Wykman, A., Goldie, I., & Grant, M. H. (1995). In vitro biocompatibility testing of polymers for orthopaedic implants using cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biomaterials*, 16(13), 987-992. doi:[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)94906-2](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)94906-2)
- Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., & Siddiqui, F. (2016). Applications of polyetheretherketone (PEEK) in oral implantology and prosthodontics. *Journal of prosthodontic research*, 60(1), 12-19.
- Nieminen, T., Kallela, I., Wuolijoki, E., Kainulainen, H., Hiidenheimo, I., & Rantala, I. (2008). Amorphous and crystalline polyetheretherketone: Mechanical properties and tissue reactions during a 3-year follow-up. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 84A(2), 377-383. doi:10.1002/jbm.a.31310
- Pai, S. A., Kumari, S., Umamaheswari, B., Jyothi, M., & Lakshmi, C. S. (2019). Polyetheretherketone in prosthodontics—A review. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights* • Vol, 6(1), 25.
- Rahmitasari, F., Ishida, Y., Kurahashi, K., Matsuda, T., Watanabe, M., & Ichikawa, T. (2017). PEEK with reinforced materials and modifications for dental implant applications. *Dentistry journal*, 5(4), 35.
- Rees, J., & Jacobsen, P. (1993). The elastic moduli of enamel and dentine. *Clinical materials*, 14(1), 35-39.
- Rocha, R. F., Anami, L. C., Campos, T. M., Melo, R. M., Souza, R. O., & Bottino, M. A. (2016). Bonding of the Polymer Polyetheretherketone (PEEK) to Human Dentin: Effect of Surface Treatments. *Braz Dent J*, 27(6), 693-699. doi:10.1590/0103-6440201600796
- Rocha, R. F. V., Anami, L. C., Campos, T. M. B., Melo, R. M. d., Souza, R. O. d. A. e., & Bottino, M. A. (2016). Bonding of the Polymer Polyetheretherketone (PEEK) to Human Dentin: Effect of Surface Treatments. *Brazilian Dental Journal*, 27, 693-699. Retrieved from [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-64402016000600693&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402016000600693&nrm=iso)

- Sarot, J. R., Contar, C. M. M., Cruz, A. C. C. d., & de Souza Magini, R. (2010). Evaluation of the stress distribution in CFR-PEEK dental implants by the three-dimensional finite element method. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(7), 2079-2085. doi:10.1007/s10856-010-4084-7
- Schmidlin, P. R., Stawarczyk, B., Wieland, M., Attin, T., Hämmerle, C. H. F., & Fischer, J. (2010). Effect of different surface pre-treatments and luting materials on shear bond strength to PEEK. *Dental Materials*, 26(6), 553-559. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.02.003>
- Schwitalla, A., & Muller, W. D. (2013). PEEK dental implants: a review of the literature. *J Oral Implantol*, 39(6), 743-749. doi:10.1563/aaid-joi-d-11-00002
- Silthampitag, P., Chaijareenont, P., Tattakorn, K., Banjongprasert, C., Takahashi, H., & Arksornnukit, M. (2016). Effect of surface pretreatments on resin composite bonding to PEEK. *Dent Mater J*, 35(4), 668-674. doi:10.4012/dmj.2015-349
- Stawarczyk, B., Beuer, F., Wimmer, T., Jahn, D., Sener, B., Roos, M., & Schmidlin, P. R. (2013). Polyetheretherketone-a suitable material for fixed dental prostheses? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 101(7), 1209-1216. doi:10.1002/jbm.b.32932
- Stawarczyk, B., Eichberger, M., Uhrenbacher, J., Wimmer, T., Edelhoff, D., & Schmidlin, P. R. (2015). Three-unit reinforced polyetheretherketone composite FDPs: Influence of fabrication method on load-bearing capacity and failure types. *Dental Materials Journal*, 34(1), 7-12. doi:10.4012/dmj.2013-345
- Tannous, F., Steiner, M., Shahin, R., & Kern, M. (2012). Retentive forces and fatigue resistance of thermoplastic resin clasps. *Dental Materials*, 28(3), 273-278. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.10.016>
- Toth, J. M., Wang, M., Estes, B. T., Scifert, J. L., Seim III, H. B., & Turner, A. S. (2006). Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications. *Biomaterials*, 27(3), 324-334.
- Wenz, L. M., Merritt, K., Brown, S. A., Moet, A., & Steffee, A. D. (1990). In vitro biocompatibility of polyetheretherketone and polysulfone composites. *Journal of Biomedical Materials Research*, 24(2), 207-215. doi:10.1002/jbm.820240207
- Zhao, M., An, M., Wang, Q., Liu, X., Lai, W., Zhao, X., . . . Ji, J. (2012). Quantitative proteomic analysis of human osteoblast-like MG-63 cells in response to bioinert implant material titanium and polyetheretherketone.

*Journal of Proteomics*, 75(12), 3560-3573.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.03.033>

Zok, F. W., & Miserez, A. (2007). Property maps for abrasion resistance of materials. *Acta Materialia*, 55(18), 6365-6371.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.actamat.2007.07.042>





# OBEZİTEDE EMOSYONEL YEMENİN ROLÜ

BÖLÜM  
13

Enif ADANUR UZUNLAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon



## GİRİŞ

Obezite; kalp hastalığı, diyabet ve bazı kanser türleri gibi kronik hastalıklarda artmış risk ile ilişkili önemli bir sağlık sorunudur. Bazı bireyler besin alımını kontrol etmekte ve nötr bir enerji dengesini sürdürebilmekteyken bazıları bunu başaramamaktadır. Emosyonel yeme, olumsuz duygulara yanıt olarak yeme eğilimi olup obezite ile ilişkilidir (van Bloemendaal, 2015). Olumsuz etkilere cevaben fazla yeme, olumsuz duyguları hafifletme veya bireyleri o sırada yaşadıkları belirli olumsuz duygulardan uzaklaştırma işlevi görmektedir. Emosyonel yeme sorunu olan bireyler, aç hissetmemelerine rağmen fazla yemek yeme ve bunu sürdürme eğilimindedir. Dolayısıyla da bu durum ağırlık artışına da neden oluşturmaktadır (Sudana, 2019).

### 1. Emosyonel Yeme

İnsanlarda yeme davranışı karmaşıktır ve hem duygudurumdan hem de duygulardan etkilenmektedir. Bununla birlikte, duygu durum ve duygular farklıdır. Duygudurum (ruh hali), bariz uyaranlar yokluğunda psikolojik uyarılma ile karakterizedir ve bu birkaç dakika veya daha fazla sürebilir. Buna karşılık, duygular güçlü uyaranlara karşı kısa süreli, etkili tepkilerdir. Olumsuz duyguların veya sıkıntıların durumuna bağlı olarak, aynı bireylerde besin alımının artması ya da azalması şeklinde emosyonel yeme tetiklenir (Singh, 2014).

Emosyonel yeme olumsuz bir ruh hali özellikle öfke, üzüntü ve anksiyete karşısında aşırı yeme ya da tıknırcasına yemedir. Özellikle kadınlar arasında daha sık görülen emosyonel yeme obezite ve çeşitli yeme bozukluklarına yol açabilir. Bu rahatsızlığı olan bireyler, olumsuz duygularını hafifletmek için aşırı yemek yeme eğilimindedir (Sudana, 2019).

#### 1.1. Emosyonel yeme ile ilişkili mekanizmalar

Beypinde, özellikle de hipotalamusta beslenme davranışları için bir homeostatik düzenleme merkezinin bulunduğu ve vücut ağırlığının kontrolünde iştah ve enerji homeostazını kontrol eden farklı hormonal ve nöronal sinyallerin toplanmasına hizmet ettiği iyi bilinmektedir. Besin alımı, homeostatik ve non-homeostatik faktörler tarafından yönlendirilir (Baik, 2013). Homeostatik beslenme, besin alımını enerji ihtiyaçlarına göre ayarlayarak enerji dengesini kontrol eder. Bu denge, açlık ve tokluk

bilgisini beyne aktaran beslenme ile ilişkili hormonlar (insülin, grelin, leptin ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)) gibi periferel sinyallerle kompleks bir şekilde düzenlenir (van Bloemendaal, 2014). Bununla birlikte, non-homeostatik veya hedonik faktörler, bu homeostatik yolu geçersiz kılabilir ve bu da aşırı yeme ile sonuçlanabilir. Stres, negatif ruh hali ve duygular enerji ihtiyacı olmamasına rağmen yemek yemeyi teşvik edebilir (Singh, 2014). Emosyonel yemenin patofizyolojisi ve sinirsel korelasyonlar yeterince bilinmemektedir. Ancak emosyonel yiyen bireylerin besine karşı beyin tepkilerini değiştirdikleri ve GLP-1 (beyne tokluk sinyali iletimiyle ilişkili postprandiyal bir hormon) reseptör aktivasyonunun santral etkilerine daha az duyarlı oldukları gösterilmiştir (van Bloemendaal, 2015).

Bağımlılık ve beslenme alanlarındaki son araştırmalarla desteklenen bir kavram, besinlerin, özellikle de çok lezzetli ve enerjisi yoğun olanların kötüye kullanılan ilaçlara benzer şekilde "bağımlılık yapıcı" olabileceğidir; bu bulgular sonuç olarak yiyeceklerin uyuşturucu olarak kavramsallaştırılmasına yol açmıştır. Özellikle stresin uzun zamandır bağımlılık bozukluklarının gelişiminde ve bağımlılık davranışlarının tekrarlamasında kritik bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Yau ve Potenza, 2013). Dopamin, mezolimbik dopaminerjik yolakla duygusal ve dürtüsel davranışı düzenler. Mezolimbik sinir iletiminde dopamin sinyal değişikliğinin ödülle ilişkili davranışları değiştirdiği ve uyuşturucu bağımlılığıyla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kanıtlar, dürtüsel yeme davranışına sahip obezitenin, uyuşturucu bağımlılığında olduğu gibi beynin özellikle dopaminerjik nöral substratları içeren ödül devresini kapsadığını ortaya koymaktadır (Baik, 2013).

Ovaryum hormonlarındaki menstrual siklus değişikliklerinin, döngü boyunca gen ekspresyonunda emosyonel yeme ve tıknırcasına yeme için farklı fenotipik riske dönüşen değişikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) ovaryum hormonlarının bilinen fonksiyonu (yani nükleer reseptörler vasıtasıyla gen transkripsiyonun düzenlenmesi), bu hipotezin temelini oluşturmuştur: 1) ovaryum hormonları, yeme bozukluklarında bozulan nöral sistemleri düzenler (örn. serotonin sistemi); ve 2) gen ekspresyonundaki değişiklikler, ovaryum hormonu kaynaklı besin alımındaki değişiklikleri (yüksek östradiol düzeyleri ile alımın azalması; hem östradiol hem de progesteron yüksek olduğunda alımın artması) yönetir (Klump, 2015).

### *Aleksitimi*

Aleksitiminin, yeme bozukluğu olan bireylerde duygusal zorlukların altında yattığı ve yeme bozukluklarının gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Kelime olarak "duygudurum yokluğu" anlamına gelen aleksitimi, 1970'lerde kendi duygularını tanımlama ve/veya tanımadaki başarısızlığı ifade etmek için ilk kez kullanılmıştır. Aleksitiminin, depresyon ve yeme bozuklukları da dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta mevcut olduğu bilinmektedir (Westwooda, 2017).

Yeme bozukluğu olan kişiler, özellikle duygularını tanımlama ve ifade etme zorluğuyla yüksek aleksitimi seviyelerine sahiptir. Bazı teorik modeller, yeme bozukluğu olan bireylerin duyguları kabul edilemez ve/veya korkutucu bulabileceğini ve yeme bozukluğu semptomlarını (besin alımını kısıtlama, tıknırcasına yeme ve/veya arınma) duygularını önlemek veya bunlarla başa çıkmak için bir yol olarak kullanabileceğini öne sürmektedir (Karukivi, 2010). Özellikle, duyguların kabul edilemez veya korkutucu olarak görüldüğü erken çocukluk ortamı duyguların kötü olduğu, yaşanmaması veya ifade edilmemesi gerektiği inancının gelişimine yol açar. Bu inançlar, bir duygunun yaşandığı sırada, her seferinde harekete geçerek duyguya karşı utanç, suçluluk ya da tikslenme hissi ile ikincil bir duyguya yol açar. Bu ikincil duygular bireyin sıkıntısını artırır ve başa çıkma yeteneğini azaltır, böylece duygudan kaçınmak veya onunla baş etmek için yeme bozukluğu davranışı gelişimine neden olur (Nowakowski, 2013).

### *Stres*

Besin, duygudurum ve stres arasında yakın bir ilişki vardır. Stres; dış veya psikolojik stres faktörlerine bağlı olarak besin alımında artışa ya da azalmaya yol açarak yeme davranışını etkileyebilir (Yau ve Potenza, 2013). Benzer şekilde kronik stres obeziteye neden olan lezzetli ve ödüllendirici besinlerin tüketiminde artışa ya da ağırlık kaybına neden olan iştah azalmasına yol açabilir. Ayrıca, araştırmalar strese maruz kalmanın ardından, lezzetli yiyeceklerin alınmasının stres ve anksiyete belirtilerini azalttığını göstermektedir (Finger, 2012; Singh, 2014). Şeker ve yağ içeriği yüksek besinleri tüketmek hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aksı etkileyerek sakinleştirici etkilere neden olur; bunun emosyonel ya da strese bağlı yemenin altında yatan biyolojik bir mekanizma olduğuna inanılmaktadır (Hayman, 2014).

Strese akut veya kronik maruziyet, insanlar ve deney hayvanlarındaki metabolik ve davranışsal durumu belirgin şekilde değiştiren bir takım fizyolojik ve davranışsal tepkileri uyandırır. Nöroendokrin HPA aksın stres kaynaklı aktivasyonu glukokortikoid sentezini ve glikoz kullanımını diğer fizyolojik ve davranışsal stres yanıtlarının metabolik taleplerini karşılamak için artırır. Glukokortikoidler aynı zamanda vücut yağının birikimini, depolanmasını düzenler ve iştah, besin alımı ve vücut ağırlığını arttırabilir. Strese akut ve kronik maruziyet alınan kaloringin niceliğini ve kalitesini değiştirebilir; besin alımı ve enerji dengesindeki stres kaynaklı değişimler emosyonel durumla etkileşime girebilir (Epel, 2001). İnsanların büyük kısmında stres, yediği besinin miktarını ve türünü etkiler. İnsanların yaklaşık %35-60'ı stres yaşadıklarında daha fazla kalori aldığını bildirirken, yaklaşık %25-40'ı daha az yemek yediğini bildirmektedir (Epel, 2004). Ayrıca stres birçok bireyin besin seçimini lezzetli besinlerden (şeker, diğer karbonhidratlar ve yağ içeriği yüksek yoğun kalorili) alınan kaloringin artması yönünde değiştirmekte ve bu değişim stres boyunca toplam kalori alımını azaltan birçok bireyde bile görülmektedir. Lezzetli ve/veya yüksek karbonhidratlı besinlerin alınması, özellikle strese eğilimi yüksek olan bireylerde düzelmiş duygudurum, azalmış stres algısı ve azalmış plazma kortizol konsantrasyonu ile ilişkilidir (Ulrich-Lai, 2015).

Kronik stres altındaki bireyler aşırı sistemik kortizol düzeyleri nedeniyle daha fazla visceral yağlanma eğilimindedir. Sonuçta hiperkortisolemik depresyonun abdominal yağ birikmesi, azalmış glukokortikoid aracılı negatif feedback ve paraventriküler nükleustan (PVN) salınan artmış kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile arasında iyi bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Stres kaynaklı aşırı yeme ve obezite insanlarda majör depresyon ile ilişkilidir (Singh, 2014). Depresyonun en yaygın biçimleri azalmış HPA aks aktivitesi, iştah artışı, karbonhidrat isteği ve ağırlık artışı ile karakterizedir. Değişen serum kortizol düzeyi, HPA aksı ve besin alımı depresyon ile ilişkilendirilmiştir (Schellekens, 2012). Kronik stres, hipotalamik-pitüiter adrenal eksenini ve sempatik sinir sistemini harekete geçirebilen obezite gelişimine neden olabilir. Stres boyunca, kortizol gibi bazı hormonlar iştahı indükleyebilir. Kortizol enjeksiyonu ya da vücutta artan kortizol düzeyi, özellikle şeker ve yağ bakımından zengin gıdalar için iştah artışı ile ilişkilidir (Epel, 2001). Besin tüketiminin hipotalamus reseptörlerini bağlayabilen kortizol ile

uyarıldığı düşünülmektedir. Ayrıca leptin, kortikotropin ve nöropeptit iştahı tetiklemek için kortizol tarafından düzenlenebilir (Tajik, 2014).

Kronik strese genellikle endişe, depresyon, öfke, ilgisizlik ve yabancılaşma eşlik eder. Stresle oluşan glukokortikoid sekresyonundaki artışlar duyguları ve dürtüyü yoğunlaştırabilir. Besinin ödüllendirici özellikleri göz önüne alındığında, lezzetli gıdalar istenmeyen sıkıntıyı ortadan kaldırmak için ilaç biçiminde davranarak "konfor besin" (comfort food) olabilme hipotezine sahiptir. Obez bireylerde, en sevdikleri besine ve strese maruz kalma sırasında striatum, insula ve talamus da dahil olmak üzere beyin ödül bölgelerinde önemli ölçüde artmış aktivasyon gösterilmiştir (Yau ve Potenza, 2013).

## 1.2. Duygudurumun besin tercihine etkisi

Besinlerin beyin ödül merkezi aktivitesi üzerinde etkisinden dolayı belirli psikolojik koşullar altında belirli yiyecek türleri tercih edilmektedir (Weltens, 2014). Olumsuz duygulanım halindeki bireylerin şeker ve/veya yağ oranının yüksek olduğu hedonik olarak tatmin edici besinleri tüketmeye yönelirken, mutlu olan bireyler daha az lezzetli olan kuru meyveleri tercih etmektedir (Garg, 2007). Benzer şekilde, yüksek kortizol reaktivitesine sahip bireylerin günlük stres faktörlerine tepki olarak daha fazla atıştırmalık yediği bildirilmektedir. Visceral fazla kilolu bireylerin stres altında açlık olmaksızın stresin düzenlenmesi ve baskılanması için bir mekanizma olarak besin arzusunun ve lezzetli yiyeceklerden (tatlı, atıştırmalık gibi) aldığı enerjinin arttığı gösterilmiştir (Yau ve Potenza, 2013). Yapılan bir çalışmada hafif bir duygusal strese maruz kalan 5-7 yaşlarındaki çocukların, açlık yokluğunda, kontrol grubundaki çocuklara göre daha fazla kaloriyi atıştırmalık gıdalardan tükettiği gösterilmiştir. 2 yıl takipli bu çalışmada, sağlık endişesiyle 3-5 yaşlarında çocuklarına karşı ödül ve kısıtlama şeklinde yiyecekleri daha fazla kullandıklarını bildiren ebeveynlerin, 5-7 yaşlarında olumsuz duygu koşulları altında daha fazla yiyen çocuk sahibi olma ihtimalinin yüksek olduğu bulunmuştur. Çocukların yiyecek alımını aşırı derecede kontrol eden ebeveynler, istemeden çocukları olumsuz duygularla baş etmede lezzetli besinlere bağlı olmayı öğretebilirler (Farrow, 2015).

Depresyon ruh halindeki bireylerin "konfor besin" tercihi ve tüketimini arttırdığı ve bu gıdaların olumsuz duyguları hafifletmek için kullanıldığı bildirilmektedir (Macht, 2008). Lezzetli, enerji açısından



yoğun yiyeceklere ödüllendirici ve hedonik eylemler de dahil olmak üzere olumlu duygusal tepkiler, aşırı beslenme ve obezite gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Fulton, 2010). Lezzetli gıdaların tüketilmesi olumsuz duygu ve duygudurumları kısa vadede azaltabilirken, yağ dokusu kütlelerinde artışa ve obeziteye yol açan uzun vadeli aşırı tüketim depresyon ve kaygıya karşı savunmasızlığı artırır. Obezite depresyon oranını yaklaşık %55 arttırmaktadır (Ulrich-Lai, 2015).

Yüksek stres düzeylerine sahip üniversite öğrencilerinin özellikle enerji içeriği yoğun yiyecekler tükettiği gösterilmiştir (Lee, 2016). Alalwan ve ark. (2019), 17-36 yaşları arasında 169 üniversite öğrencisinde duyguların yeme davranışına etkisini araştırmıştır. Öğrencilerin çoğu olumsuz duygusal hallerde (korku, üzüntü, öfke, stres ve depresyon) daha az yediklerini bildirirken; yalnızlık ve mutluluk durumunda, ya mevcut yiyecek alımlarını sürdürme (sırasıyla %45,6 ve %55,0) ya da artırma (sırasıyla %32,0 ve %39,6) eğiliminde olduklarını ifade etmişlerdir. Sonuçlar ayrıca öğrencilerin çoğunluğunun (%71,6) can sıkıntısını duygusal yeme için bir tetikleyici olarak tanımladığını ancak suçluluk duygusu yaşama ihtimalinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Dahası, öğrenciler duygusal yeme dönemleri sırasında yüksek kalorili ve yüksek yağlı yiyeceklere yöneldiklerini bildirmiştir (Alalwan, 2019). Yine bu dönemde sınav kaygısının da beslenme davranışında değişikliğe neden olduğu 92 üniversite öğrencisi ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmada akademik sınav dönemi yaklaşan öğrencilerin anksiyete, yorgunluk ve gerginliğe bağlı duygusal yeme ve şekerli besinlerin tüketiminde artış olurken; meyve/sebze tüketimi ve fiziksel aktivite düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca şeker tüketimi açısından fazla kilolu ve obez öğrencilerde daha fazla artış olduğu bildirilmiştir (Annesi, 2019).

### **1.3. Besinlerin duyguduruma etkisi**

Besinler beynin yapısını, kimyasını ve fizyolojisini değiştirerek ve beyin nörotransmitter sistemlerine doğrudan etkisi ile duygudurum üzerinde önemli etkilere sahiptir. İlginç bir şekilde oldukça lezzetli yiyecekler, uyuşturucu bağımlılığında aktif olan ödül ve zevkin aynı beyin bölgelerini harekete geçirir; aşırı yemeye ve obeziteye yol açan besin bağımlılığının nöronal bir mekanizmasını ileri sürer. Ödül ve zevk merkezlerini direkt olarak aktive eden dopamin, hem duygudurumu hem de besin alımını etkiler ve psikoloji ile yeme davranışları arasındaki

bağlantıyı daha da destekler (Cawley, 2013). Özellikle çikolata, ruh hali üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve genellikle hoş hisleri artırır ve gerginliği azaltır. Çikolata beyni uyaran ve iyi ruh haline yol açan psikoaktif kimyasallar içerir. Ağızda çikolatadan oluşan benzersiz lezzet ve his, çikolata yeme ile ilişkili duyuşsal faktörler nedeniyle çikolata isteğine yol açar (Cartwright, 2007). Coğunlukla kahve ve çay biçiminde tüketilen kafein uyanıklık, dikkatin artışı ve reaksiyon süresinin artırılmasına yönelik uyarıcı etkileri yanında, aynı zamanda hassas kişilerin kaygı düzeylerini artırır (Rossi, 2010). Yağ ve/veya şeker açısından zengin gıdaların yenmesi ve duyuşsal durumların modülasyonu arasında güçlü bağlar bulunmaktadır (Ulrich-Lai, 2015). Yetişkin ve adolesanlarda emosyonel yeme enerjisi yoğun tatlı ve tuzlu besinlerin daha fazla tüketimiyle ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda da benzer şekilde enerjisi yoğun besinlerin fazla tüketimi ile ilişkilidir (Farrow, 2015).

Obezite sırasında duyudurum ve metabolik bozuklukların patogenezi bazı diyetler tarafından tetiklenebilir. Doymuş yağdan zengin ve çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitleri bakımından fakir Batı tarzı diyetler, depresyon insidansını artırma eğilimindedir. Öte yandan, Akdeniz diyeti gibi diyetlerin depresyonu azalttığı görülmektedir (Sanchez-Villegas, 2013). Ayrıca, birçok rapor omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içermeyen diyetlerde depresyon insidansının arttığını ve PUFA alımı arttığında depresyonun azaldığını göstermektedir (Oddy, 2011; Park, 2012). Yüksek yağlı diyetler duyudurum değişikliklerinin yanı sıra artmış ağırlık artışı, iç organ yağ dokusu, daha geniş bel çevresi ve daha fazla kardiyovasküler hastalık mortalitesini indükler. Abdominal depolarda yağ dokusunun birikmesi metabolik sendroma yol açan insülin direnci de dahil olmak üzere obezitenin çeşitli komplikasyonlarına neden olur. Bu değişiklikler aynı zamanda depresyon ve anksiyete gibi duyudurum bozukluklarını etkileyen nörobiyolojik bozukluklara da yol açmaktadır (Singh, 2014).

## **2. Emosyonel Yeme, Yeme Davranışı Bozukluğu ve Obezite**

Emosyonel yeme; obezite, tıknırcasına yeme bozukluğu (BED) ve diğer yeme davranışı bozuklukları için risk faktörüdür (Sudana, 2019). Yeme bozukluğu olan bireylerde gözlenen saldırganlık ve öfke duyguları önemli psikopatolojik özellikler arasındadır (Annagür, 2010). Obezitenin tedavisi ve önlenmesi için tıknırcasına yemenin azaltılmasının önemi ve obez bireyler arasında en sık bildirilen sorunlu yeme davranışı olduğu

gerçeği vurgulanmaktadır. Tıkınırcasına yemenin altında yatan neden kaçış teorisi ile açıklanır; tıkınırcasına yeme bozukluğu psikolojik sıkıntıya karşı uygunsuz bir başa çıkma mekanizmasıdır (O'Reilly, 2014).

Emosyonel yeme, aşırı duygusal hislere ya da durumlara yanıt olarak daha az ya da aşırı yeme şeklinde tepkisel bir yeme davranış biçimidir. Araştırmalar, fazla kilolu bireylerin normal ağırlıktaki bireylerle karşılaştırıldığında öfke, depresyon ve kaygı da dahil olmak üzere negatif etkili duygulara yanıt olarak yemek yediğini göstermiştir (Geliebter, 2003). Fazla kilolu bireyler arasında emosyonlara tepki olarak yemek yeme; stres ve diğer olumsuz duyguları azaltmayı amaçlayan öğrenilmiş uygunsuz bir başa çıkma davranışı ile karakterizedir. BED'li bireylerin bildirdikleri aşırı yeme epizodları doğrudan emosyonel aşırı yeme ile ilişkilendirilmiştir. BED'li bireylerin besini uygunsuz bir başa çıkma mekanizması olarak kullanıyor olabileceği, buna karşın gece yeme sendromu olan bireylerin akşam saatlerinde olumsuz duyguların yaşanmasını önlemenin bir yolu olarak yemek yediği bildirilmiştir (Roher, 2014).

Bruch (1964), duygusal faktörlerle aşırı yeme arasında bir bağ olabileceğini ileri sürmüştür. Daha sonraki araştırma bulguları BED'li bireylerin büyük çoğunluğunun (%67-79) komorbid bir psikiyatrik bozukluğu (en yaygın; duygudurum ve anksiyete bozukluğu) yaşamları boyunca en az bir kez geçirdiğini ortaya koymuştur (Javaras, 2008; Grilo, 2009). BED'li bireylerde duygudurumun genel olarak bozuk olması yanında, özellikle aşırı miktarda yemek alımı atağının hemen öncesinde daha kötü olmaktadır. Greeno ve ark. (2000), BED'li kadınlarda aşırı yeme epizodlarını araştırmış ve kötü ruh halinin bu epizotlardan hemen önce olduğu sonucuna varmıştır. Depresif semptomlar, akut hüzünlü ruh hali ve aşırı yeme davranışı arasında bir ilişki olduğu ve depresyon düzeyinin artmasının aşırı yeme şiddetini de arttırdığı gösterilmektedir (Dingemans, 2017). Arnou ve ark. (1992), öfke ve hayal kırıklığı sonrası tıkınırcasına yeme dürtüsünün üzüntü ve depresyondan daha sık olduğunu ortaya koymuştur. BED'de duyguları geniş bir yelpazede araştıran Zeeck ve ark. (2011), aşırı yeme epizodlarının sayısının öfke, hayal kırıklığı ve incinme ya da yalnızlık hissi ile en iyi şekilde açıklandığını bulmuştur. Ayrıca, kişiler arası deneyimlerle ilişkili duyguların BED'de özellikle anlamlı olduğu sonucuna varmışlar. Kişiler arası problemlerin daha fazla olumsuz etkiye yol açtığını ve bunun

BED'de tıknırcasına yeme şiddetini artırdığı ileri sürülmüştür (Dingemans, 2017).

Aşırı yemek yeme; büyük miktarda yiyecek tüketimi ve yeme üzerindeki kontrol kaybıyla karakterizedir. Bir topluluk örneğinde aşırı miktarda yeme üzerine yapılan bir araştırma, tıknırcasına yeme sorunu olan bireylerin yaklaşık %70'inin obez olduğunu bulmuştur (Gruzca, 2007). Duygusal ve dışsal (hedonik) yeme davranışları için yaygınlık tahminleri bulunmamakla birlikte, obez bireyler arasında normal ağırlıklı bireylerden daha yaygın olduğuna dair kanıtlar vardır (O'Reilly, 2014). Olumsuz duygulara ve strese tepki olarak aşırı yemenin, obeziteye neden olduğu bildirilmiştir (Hayman, 2014). Beynin enerji alımı ve ödül arama davranışını düzenleyen bölgelerinde obezite için birçok teyit edilmiş genetik lokus bildirilmiştir. Obeziteye genetik yatkınlık ile kontrolsüz ve duygusal yeme arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada obezite genetik risk skoru (GRS) ile emosyonel ( $p=0,005$ ) ve kontrolsüz yeme ( $p=0,002$ ) arasında pozitif ilişkiler bulunmuştur (Cornelis, 2014). Toplam 48 obez ve 48 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada obez bireylerin %22,9'nda BED tespit edilmiş ve obez grupta 25 bireye DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı konulmuştur. Beck depresyon ölçek puanları BED olan ve olmayan tüm obezlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Annagür, 2012).

Obez bireylerin sıklıkla yakınları tarafından suçlandığını hissettiği ve bu durumu içselleştirerek ağırlıklarından dolayı kendilerini suçlama eğiliminde oldukları gösterilmiştir (Himmelstein, 2018). Duygusal ve dışsal yemeden sonra sıklıkla suçluluk ve utanç duygusu sıklıkla ortaya çıkar. Bireyler bu duyguları gidermek ve aşırı yemek yemeyi telafi etmek için sonraki günlerde kısıtlayıcı yeme olarak adlandırılan çok az miktarda yiyecek alımına yönelebilir (Kirk, 2014). Normal ağırlıkta ve obez bireylerin başa çıkma stratejileri ve yeme davranışları arasındaki farkları belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada obez bireylerin öz-eleştiri, sosyal çekingenlik ve sağlıksız yeme davranışları (emosyonel yeme/kısıtlı yeme) gibi pasif başa çıkma stratejilerinde önemli ölçüde daha yüksek skor aldıkları saptanmıştır. Başa çıkma stratejilerinin sağlıksız beslenme davranışlarına daha fazla maruz kalması ve yüksek bir BKİ'yi desteklemesi ve sürdürmesi daha olasıdır (Varela 2019).

### 3. Emosyonel Yeme Tedavisinde Yaklaşımlar

Son yıllarda farkındalık eğitimi, sorunlu yeme davranışlarını değiştirebilen bir yol olarak dikkat çekmektedir. Farkındalık eğitimi düşüncelerin ve duyguların farkında olmak, kabul etmek ve duygusal uyarılma ile fiziksel açlık ipuçlarını ayırt etmek için gerekli becerileri geliştirmeye odaklanmaktadır. Bu beceriler, kişinin adaptif yollarla psikolojik sıkıntıyla baş edebilme yeteneğini hedefler ve sonuçta aşırı miktarda yemek yemenin azaltılmasına yardımcı olur (Sojcher, 2012). Emosyonel yeme ile ağırlık artışı arasındaki ilişki, yoğun enerjili besinlerin daha fazla alındığı diyetlerle (şeker-yağ içeriği yüksek atıştırma ve düşük meyve-sebze tüketimi) bağlantılı olduğu gerçeğinden yola çıkarak doğrulanmaktadır (Nguyen-Michel, 2007). Farkındalık eğitimi, negatif duyguların acil bir yeme dürtüsüyle bastırılması yerine onları anlama becerileri kazandırır ve sonuçta duygu ile ilişkili aşırı yeme isteklerinin azaltılmasına katkıda bulunur (O'Reilly, 2014).

Bireyler duyguların yanı sıra tokluk ve açlık gibi duyumlara odaklandığı ve bunları anladığında, sıkıntıyı azaltmada besin alımına dayanan başa çıkma stratejilerini daha az kullanma eğiliminde olacaktır (Ouwens, 2015). Farkındalığın yeme bozukluğu olan bireylerde duygusal yeme ve olumsuz etkileri azaltmaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir (Turgon, 2019). Toplam 45 çalışmanın dahil edildiği sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında farkındalık-temelli programların (mindfulness-based programs, MBPs) yeme bozukluğu ve emosyon kontrolü üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Meta-regresyon analizleri BED'li ve kadın katılımcıların farkındalık becerileri ve duygu düzenleme becerileri konusunda anoreksiya nervozalı, bulimiyalı ve erkek katılımcılara göre farkındalık-temelli programlardan daha fazla yararlandığını göstermiştir. Artmış tedavi süresi ile MBP'lerin duygu düzenleme becerileri üzerindeki etkisi ilişkili bulunmuştur (Turgon, 2019). Bu programlardan biri olan kabul ve kararlılık terapisi (acceptance and commitment therapy, ACT) duygusal beslenme için yeni bir tedavi yöntemidir. ACT'nin amacı, kabul yoluyla deneyimsel ve duygusal kaçınmayı azaltmak ve davranış değişimini arttırmaktır (Berbette, 2015). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada beş yetişkin kadında kısa ACT terapisi uygulanmış, katılımcılar haftada 1 kez 4 ayrı grup oturumuna katılmıştır. Yapılan testler katılımcıların olumsuz bir ruh halinden kaçınmak için yediklerini, yeme davranışlarından dolayı kendilerini suçlu

hissettiklerini ve vücut ağırlıkları ve görünümlelerinden rahatsız olduklarını ortaya koymuştur. Terapi öncesi ve sonrası testler karşılaştırıldığında katılımcıların yarısından fazlasının ACT uygulama sonrası duygusal yeme sorununun düzeldeği görölmüştür (Sudana, 2019).

## SONUÇ

Obezite sorunu veya yeme davranışı bozukluğu olan bireylerin duyguları belirleme ve tanımlamada zorluklar yaşadığını gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu yönde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında obezite ve yeme bozukluğu tedavisinin duygulara ve duygusal düzenlemeye odaklanması önemlidir. Özellikle de genç yetişkinlik ve çocukluk gibi dönemler obezitenin önlenmesi-hedefli müdahaleler için dikkate alınması gereken önemli dönemlerdir; çünkü bu yaşta oluşturulan sağlıksız davranışlar erişkinlikte de devam edebilmektedir. Duyguların obezite ve yeme davranışı bozukluklarındaki rolünün daha iyi anlaşılması; tedavi protokollerinin geliştirilmesine ve yeme bozukluklarında yer alan etiyolojik faktörlerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Alalwan, T. A., Hilal, S. J., Mahdi, A. M., Ahmed, M. A., & Mandeel, Q. A. (2019). Emotional eating behavior among University of Bahrain students: a cross-sectional study. *Arab Journal of Basic and Applied Sciences*, 26(1), 424-432.
- Annagür, B. B. (2010). Obezitede çeşitli risk faktörleri ve dürtüsellik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(4), 572-582.
- Annagür, B. B., Orhan, F. Ö., Özer, A., Tamam, L., & Erhan, Ç. (2012). Obezitede dürtüsellik ve emosyonel faktörler: bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 49, 14-19.
- Annesi, J. J. (2019). Effects of a naturally occurring stressor on health behaviors and their psychosocial correlates. *Psychology, health & medicine*, 1-12.
- Arnou, B., Kenardy, J., & Agras, W. S. (1992). Binge eating among the obese: A descriptive study. *Journal of behavioral medicine*, 15(2), 155-170.
- Baik, J. H. (2013). Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. *BMB reports*, 46(11), 519.
- Berbette, B. J. (2015). An acceptance and commitment therapy group workshop intervention for emotional eating (Doctoral dissertation). Saint Louis University, Missouri.
- Bruch, H. (1964). Psychological aspects of overeating and obesity. *Psychosomatics*, 5, 269-274.
- Cartwright, F., Stritzke, W. G., Durkin, K., Houghton, S., Burke, V., & Beilin, L. J. (2007). Chocolate craving among children: Implications for disordered eating patterns. *Appetite*, 48(1), 87-95.
- Cawley, E. I., Park, S., Aan Het Rot, M., Sancton, K., Benkelfat, C., Young, S. N., ... & Leyton, M. (2013). Dopamine and light: dissecting effects on mood and motivational states in women with subsyndromal seasonal affective disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 38(6), 388.
- Cornelis, M. C., Rimm, E. B., Curhan, G. C., Kraft, P., Hunter, D. J., Hu, F. B., & Van Dam, R. M. (2014). Obesity susceptibility loci and uncontrolled eating, emotional eating and cognitive restraint behaviors in men and women. *Obesity*, 22(5), E135-E141.
- Dingemans, A., Danner, U., & Parks, M. (2017). Emotion regulation in binge eating disorder: A review. *Nutrients*, 9(11), 1274.

- Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., et al. (2001). Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 37-49.
- Epel, E., Jimenez, S., Brownell, K., Stroud, L., Stoney, C., & Niaura, R. A. Y. (2004). Are stress eaters at risk for the metabolic syndrome?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 208-210.
- Farrow, C. V., Haycraft, E., & Blissett, J. M. (2015). Teaching our children when to eat: how parental feeding practices inform the development of emotional eating—a longitudinal experimental design. *The American journal of clinical nutrition*, 101(5), 908-913.
- Finger, B. C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). The temporal impact of chronic intermittent psychosocial stress on high-fat diet-induced alterations in body weight. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 729-741.
- Fulton, S. (2010). Appetite and reward. *Front Neuroendocrinol*, 31, 85–103.
- Garg, N., Wansink, B., & Inman, J. J. (2007). The influence of incidental affect on consumers' food intake. *Journal of Marketing*, 71(1), 194-206.
- Geliebter, A., & Aversa, A. (2003). Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. *Eating behaviors*, 3(4), 341-347.
- Greeno, C. G., Wing, R. R., & Shiffman, S. (2000). Binge antecedents in obese women with and without binge eating disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(1), 95.
- Grilo, C.M., White, M.A., Masheb, R.M. (2009). Dsm-iv psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. *Int J Eat Disord*, 42, 228–234.
- Gruzca, R. A., Przybeck, T. R., & Cloninger, C. R. (2007). Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Comprehensive psychiatry*, 48(2), 124-131.
- Hayman Jr, L. W., Lee, H. J., Miller, A. L., & Lumeng, J. C. (2014). Low-income women's conceptualizations of emotional-and stress-eating. *Appetite*, 83, 269-276.
- Himmelstein, M. S., Puhl, R. M., & Quinn, D. M. (2018). Weight stigma and health: The mediating role of coping responses. *Health Psychology*, 37(2), 139.
- Javaras, K.N., Pope, H.G., Lalonde, J.K., Roberts, J.L., Nillni, Y.I., Laird, N.M., Bulik, C.M., Crow, S.J., McElroy, S.L., Walsh, B.T. et al. (2008). Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 69, 266–273.



- Karukivi, M., Hautala, L., Korpelainen, J., Haapasalo-Pesu, K. M., Liuksila, P. R., Joukamaa, M., Saarijarvi, S. (2010). Alexithymia and eating disorder symptoms in adolescents. *Eat Disord*, 18, 226–238.
- Kirk, S. F., Price, S. L., Penney, T. L., Rehman, L., Lyons, R. F., Piccinini-Vallis, H., ... & Aston, M. (2014). Blame, shame, and lack of support: a multilevel study on obesity management. *Qualitative Health Research*, 24(6), 790-800.
- Klump, K. L., Hildebrandt, B. A., O'Connor, S. M., Keel, P. K., Neale, M., Sisk, C. L., ... & Burt, S. A. (2015). Changes in genetic risk for emotional eating across the menstrual cycle: a longitudinal study. *Psychological medicine*, 45(15), 3227-3237.
- Lee, P. C., Ahmed, F., Pathirana, T., & Papier, K. (2016). Factors Associated with stress among first-year undergraduate students attending an Australian university. *Food and Nutrition Report*, (3).
- Macht, M. (2008). How emotions affect eating: A five-way model. *Appetite*, 50, 1–11.
- Nguyen-Michel, S. T., Unger, J. B., & Spruijt-Metz, D. (2007). Dietary correlates of emotional eating in adolescence. *Appetite*, 49(2), 494-499.
- Nowakowski, M. E., McFarlane, T., & Cassin, S. (2013). Alexithymia and eating disorders: a critical review of the literature. *Journal of eating disorders*, 1(1), 21.
- Oddy, W. H., Hickling, S., Smith, M. A., A. O'Sullivan, T., Robinson, M., H. de Klerk, N., ... & R. Silburn, S. (2011). Dietary intake of omega-3 fatty acids and risk of depressive symptoms in adolescents. *Depression and anxiety*, 28(7), 582-588.
- Ouwens, M. A., Schiffer, A. A., Visser, L. I., Raeijmaekers, N. J. C., & Nyklíček, I. (2015). Mindfulness and eating behaviour styles in morbidly obese males and females. *Appetite*, 87, 62–67.
- Park, Y., Kim, M., Baek, D., & Kim, S. H. (2012). Erythrocyte n–3 polyunsaturated fatty acid and seafood intake decrease the risk of depression: case-control study in Korea. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(1), 25-31.
- Roher, S., Latzer, Y., & Geliebter, A. (2014). Negative Emotional Eating among Obese Individuals with and without Binge Eating Behavior and Night Eating Syndrome. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 51(3), 219-225.

- Rossi, S., De Chiara, V., Musella, A., Mataluni, G., Sacchetti, L., Siracusano, A., ... & Centonze, D. (2010). Effects of caffeine on striatal neurotransmission: focus on cannabinoid CB1 receptors. *Molecular nutrition & food research*, 54(4), 525-531.
- Sanchez-Villegas, A., & Martínez-González, M. A. (2013). Diet, a new target to prevent depression?. *BMC medicine*, 11(1), 3.
- Schellekens, H., Clarke, G., Jeffery, I. B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Dynamic 5-HT<sub>2C</sub> receptor editing in a mouse model of obesity. *PLoS One*, 7(3), e32266.
- Singh, M. (2014). Mood, food, and obesity. *Front Psychol*, 5, 925.
- Sojcher, R., Fogerite, S. G., & Perlman, A. (2012). Evidence and potential mechanisms for mindfulness practices and energy psychology for obesity and binge-eating disorder. *Explore*, 8(5), 271-276.
- Sudana, T. S. B. F., & Bintari, D. R. (2019, August). Brief-Acceptance and Commitment Therapy in a Group of Young Adult Women with Emotional Eating. In 2nd International Conference on Intervention and Applied Psychology (ICIAAP 2018). Atlantis Press.
- Tajik, E., Zulkefli, N. A. M., Baharom, A., Minhat, H. S., & Latiff, L. A. (2014). Contributing factors of obesity among stressed adolescents. *Electronic physician*, 6(1), 771.
- Turgon, R., Ruffault, A., Juneau, C., Blatier, C., & Shankland, R. (2019). Eating Disorder Treatment: a Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Mindfulness-Based Programs. *Mindfulness*, 1-20.
- Ulrich-Lai, Y. M., Fulton, S., Wilson, M., Petrovich, G., & Rinaman, L. (2015). Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress*, 18(4), 381-399.
- van Bloemendaal, L., Ten Kulve, J. S., la Fleur, S. E., Ijzerman, R. G., Diamant, M. (2014). Effects of GLP-1 on appetite and body weight: focus on the central nervous system. *J Endocrinol*, 221, T1-T16.
- van Bloemendaal, L., Veltman, D. J., ten Kulve, J. S., Drent, M. L., Barkhof, F., Diamant, M., & IJzerman, R. G. (2015). Emotional eating is associated with increased brain responses to food-cues and reduced sensitivity to GLP-1 receptor activation. *Obesity*, 23(10), 2075-2082.
- Varela, C., Andrés, A., & Saldaña, C. (2019). The behavioral pathway model to overweight and obesity: coping strategies, eating behaviors and body mass index. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 1-7.

- Weltens, N., Zhao, D., & Van Oudenhove, L. (2014). Where is the comfort in comfort foods? Mechanisms linking fat signaling, reward, and emotion. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(3), 303-315.
- Westwood, H., Kerr-Gaffney, J., Stahl, D., & Tchanturia, K. (2017). Alexithymia in eating disorders: Systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto Alexithymia Scale. *Journal of psychosomatic research*, 99, 66-81.
- Yau, Y.H., and Potenza, M.N. (2013). Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol.* 38, 255–267.
- Zeeck, A., Stelzer, N., Linster, H. W., Joos, A., Hartmann, A. (2011). Emotion and eating in binge eating disorder and obesity. *Eur Eat Disord Rev*, 19, 426–437.

**ACİL SERVİSTE SENKOPLU  
HASTALARA YAKLAŞIM**

**BÖLÜM  
14**

**Emre GÖKÇEN**



## **SENKOP:**

### **1)TANIM:**

Senkop, azalmış serebral kan akımına bağlı postural ton kaybı ile ilişkili geçici bir bilinç kaybıdır, bunu takiben hızlı bir şekilde resüsitatif çaba gerektirmeden kendiliğinden düzelir. Senkop ani başlangıçlı öncesinde bir uyarı olmadan gelişebileceği gibi, bazende bilinç kaybı öncesinde görme bozuklukları, sersemlik, halsizlik, terleme, bulantı gibi çeşitli semptomlardan oluşan prodromal bir peryot ardından oluşabilir. Bilinçsizlikten önce görülen bu semptom ve belirtiler için 'presenkop' ifadesi kullanılır. Presenkop terimi bazı zamanlar bilinç kaybının eşlik etmediği senkop prodrom dönemlerine benzer olguları tarif etmek için de kullanılmaktadır.

Senkop tanımı içinde bahsedilen geçici bilinç kaybının dört temel özelliği vardır. Bunlar geçici olması, kısa süreli olması, hızlı başlangıçlı olması ve spontan olarak iyileşebilmesi olarak sıralanabilir. Geçici bilinç kaybını travmatik nedenler ve non travmatik nedenler olarak iki kısma ayrılabilir. Travmatik nedenler ile oluşan geçici bilinç kayıplarının hikayede alınan travma anamnezi belirgin olduğundan genellikle ayırıcı tanıda şüpheye düşürmez. Non travmatik nedenler ile oluşan geçici bilinç kayıplarını senkop, epilepsi nöbeti, psikojenik ve diğer nedenler olarak dört ana bölüme ayırmak mümkündür (tablo1).

Senkopta bilinç durumunda kapanmaya neden olan durum geçici global serebral hipoperfüzyondur. Farklı mekanizmalarla bilinçte kapanmaya yol açan epilepsi, intoksikasyonlar, çeşitli metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipoksi), vertabrobaziller geçici iskemik atakları gibi hastalıklar ayırıcı tanıda dikkatli irdelenmelidir. Psikojenik geçici bilinç kayıpları iki formada oluşur. Psikojenik non epileptik nöbetler olarak bilinen form epilepsiyle karışabilirken, psikojenik psodosenkop denilen form ise senkopu taklit eder.

<b>Tablo1:</b> Non-Travmatik Geçici Bilinç Kaybi Nedenleri			
<b>SENKOP</b>	<b>EPİLEPTİK NÖBETLER</b>	<b>PSİKOJENİK</b>	<b>NADİR NEDENLER</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refleks senkop</li> <li>• Ortostatik hipotansiyon</li> <li>• Kardiyak</li> </ul>	Generalize <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonik</li> <li>• Klonik</li> <li>• Tonik klonik</li> <li>• Atonik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psikojenik psödosenkop</li> <li>• Psikojenik nonepileptik nöbet (PNES)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subklavyan çalma sendromu</li> <li>• Vertebrobaziller geçici iskemik atak</li> <li>• Subaraknoid hemoraji</li> <li>• Siyonatik soluk tutma atakları</li> </ul>

## 2) SINIFLANDIRMA VE PATOFİZYOLOJİ:

Senkopun patofizyolojisinin temelinde kan basıncındaki ani düşmeler sonucu global serebral perfüzyonun azalması yatar. Serebral kan akımında 6-8 saniyelik kesintinin bile bilinci tam olarak kapattığı daha önce gösterilmiştir. Sistemik kan basıncı ise kardiyak output ve periferik vasküler dirençle ilişkilidir. Bunların birinde veya ikisinde birlikte görülen düşüşler kan basıncına da azalma yönünde yansıtacağı için senkopa yol açabilir. Senkop refleks senkop (nöral kaynaklı senkop), ortostatik hipotansiyona bağlı senkop ve kardiyak senkop olarak üç sınıfa ayrılır(tablo 2).

<b>Tablo 2:</b> Senkopun sınıflandırılması		
Refleks senkop	Ortostatik hipotansiyona bağlı senkop	Kardiyak senkop
<p>Vazovagal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortostatik strese bağlı</li> <li>• Emosyonel strese bağlı</li> </ul> <p>Durumsal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Öksürük, hapşırık</li> <li>• Miksiyon</li> <li>• Yutma, defekasyon</li> </ul> <p>Karotid sinüs senkopu</p>	<p>Birincil otonomik yetmezlik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saf otonomik yetmezlik</li> <li>• Parkinson hastalığı</li> <li>• Multisistem atrofi</li> <li>• Lewy cisimcikli demans</li> </ul> <p>İkincil otonomik yetmezlik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Spinal kord zedelenmesi</li> <li>• Üremi</li> <li>• Amiloidoz</li> </ul> <p>İlaca bağlı gelişen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diüretikler</li> <li>• Vazodilatatörler</li> <li>• Antidepresanlar</li> <li>• Alkol</li> </ul> <p>Volum azalmasına bağlı</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoraji</li> <li>• Gastrointestinal kayıplar (kusma diyare)</li> </ul>	<p>Taşiaritmiler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventriküler taşikardi</li> <li>• Supraventriküler taşikardi</li> </ul> <p>Bradikardiyalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrioventriküler bloklar</li> <li>• Sinuzal nod disfonksiyonları</li> </ul> <p>Yapısal kalp hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvuler kalp patolojileri</li> <li>• Koroner arterlerin konjenital anomalileri</li> <li>• Hipertrofik kardiyomyopatiler</li> <li>• Perikard hastalıkları</li> <li>• Kardiyak kitleler</li> </ul> <p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aort disseksiyonu</li> <li>• Pulmoner hipertansiyon</li> <li>• Pulmoner emboli</li> </ul>



## 2.1. Refleks senkop (nöral kaynaklı senkop):

Refleks senkop var olan kardiyovasküler reflekslerin geçici olarak kesintiye uğraması sonucu vazodilatasyon ve/veya bradikardinin yol açtığı global serebral hipoperfüzyon sonucu oluşur. Vazopressör terimi dik pozisyonda vazokonstriktör tonusda bir azalma sonucu meydana gelen hipotansiyon varlığında, kardiyoinhibitör terimi ise bradikardi ve asistoli varlığında kullanılır.

*Vazovagal senkop:* Sağlıklı ve genç bireylerde en sık görülen senkop mekanizmasıdır. Bu hastalarda bradikardiyle birlikte belirgin hipotansiyon gelişir. Normal bir fizyolojik döngüde birey ayağa kalkınca belli bir miktar kan santral dolaşımdan vönöz sisteme geçerek göllenme yapar. Bu durumu kompanse etmek için karotis ,aort topuzu ve sol ventriküldeki baroreseptörler düşük basıncı algılayıp beyin sapında vazomotor merkeze uyarı gönderirler.Vazomotor merkez de bu uyarılara cevaben kardiyak ve sempatik tonus da artışa vagal tonusta azalmaya yol açar. Bu durum gerekli serebral perfüzyonun idamesi ve olası hipotansiyon ve ortostatik değişime bağlı senkopun önlenmesinde geçerli nörol refleks arkıdır. Vazovagal senkopun patofizyolojisinde bu mekanizmanın bozulduğu iddia edilir. Vazovagal senkop öncesinde genellikle terleme solgunlu bulantı gibi otonomik aktivasyonunun işaretçileri olan prodromal semptomlar görülür.

*Durumsal senkop:* Refleks senkopun spesifik durumlardaki tezahürüdür. Örnek olarak genç sporcularda ekzersiz sonrası görülen senkop buna örnek teşkil edebilir.

*Karotis sinüs senkopu:* kommon karotis arter bifurkasyonunda yerleşik olarak bulunan karotid sinüs baroreseptörleri bulunmaktadır. Gerilime ve basınca duyarlı bu reseptörlerin aşırı uyarılması bradikardiyle birlikte hipotansiyon ve senkopa yol açar. Spontan ataklar görülebilir, sıkı yakalı gömlek giyilmesi ve başın çevrilmesi gibi o bölgeyi uyarıcı durumlar refleks mekanizmayı tetikleyebilir. Yaşlılarda ve karotis hipersensivitesi bulunan duyarlı bireylerde daha sık görülür.

## 2.2. Ortostatik entolerans sendromları ve ortostatik hipotansiyon:

Refleks senkop ile aralarındaki temel fark, otonomik sinir sistemindeki sempatik eferent aktivitenin kronik bir duruma

dönüşmesidir. Bu hastalarda vazokonstriksiyon bozukluğu görülmektedir. Ortostatik entolerans terimi ile kastedilen aslında ayakta pozisyonda dolaşım anormalliklerinde bağlı gelişen semptom ve belirtilerdir. Senkop ise bu durumun sonucu olan bir semptomdur. Baş dönmesi, sersemlik hissi, kulakta uğultu, çınlama, terleme, çarpıntı, görmede bulanıklık vb durumular ortostatik entoleransın belirtileri arasında sayılabilirler. Senkopa yol açabilen ortostatik entolerans tipleri aşağıda sıralanmıştır.

*Klasik ortostatik hipotansiyon:* Ayakta durma testinde üç dakika sonrasında sistolik kan basıncında 20 mmHg ve fazlası, diastolik kan basıncında ise 10mmHg ve fazlası düşme tespit edilen durumdur. Ayağa kalkışta kanın periferik göllenmesine karşı vücudun sistemik vasküler dirençte artış gösterememesinin bu bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir. İleri yaş, vazoaktif ve diüretik vb. ilaç kullanımında görülebilir.

*Başlangıçtaki ortostatik hipotansiyon:* ayağa kalkıştan 0-30 saniye gibi kısa bir zaman periyodunda sistolik kan basıncının 40 mmHg'dan fazla düşmesi durumudur. Hastalar ayağa kalkar kalkmaz baş dönmesi sersemlik hissi ve görme bulanıklığı gibi semptomlardan bahsedebilir. Genellikle yaşlı ve astenik yapıda bireylerde ve alfa bloker kullanımında gözlenir. Ancak genç yaş ve/veya karotis sinüs sendromu olan hastalarda da sık görülebilir.

*Gecikmiş (progresif) ortostatik hipotansiyon:* İlerleyen yaşlarda yaşa bağlı olarak kalbin diastolik fonksiyonlarındaki bozulma ve ön yüklemdeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayakta durma pozisyonunda sistolik kan basıncı düzeylerinde yavaş ve progresif seyirli düşüş gerçekleşir.

*Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS):* Daha çok genç kadınlarda görülmektedir. Bu hastalarda otonom refleksler nispeten korunur ve ortostatik hipotansiyon ve senkop nadir görülür. Bazı hastalarda hafif kan basıncı yükselmiş olabilir. Bu hastalığın ayırt edici özelliği, postural değişime cevap olarak abartılı bir kalp hızı artışıdır. POTS'un etyopatogenezi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. POTS lu hastaların serebral otonöregülasyonunda bozulma olduğuna dair henüz kesin bir bilgi yoktur ancak bu hastalarda görülen bazı belirtiler normal kan basıncına rağmen serebral hipoperfüzyon olduğunu işaret etmektedir.

### 2.3. Kardiyak senkop:

Aritmiler senkop nedenleri arasında ön sıralarda yer alırlar. Aritmiler hemodinami bozucu etkilerini kardiyak debi ve serebral kan akışında bozulma yaratarak gösterirler. Bunun yanısıra altta yatan kalp hastalıkları, aritmi türü ve vasküler kompanzasyon yeterliliği vb durumlarda hemodinamik bozulmada etkendirler. Bu yüzden senkopun birincil nedeni aritmi ise altta yatan tetikleyici faktörlerde düzenlenmelidir. Yapısal kalp hastalıklarında da kalp debisi hemodinamik ihtiyaçları karşılayacak durumda ise senkopa yol açabilir.

### 3) TANISAL YAKLAŞIM:

#### 3.1. Hikaye:

Detaylı hikaye ve fizik muayene olayın aydınlatılması açısından elzemdir. Hasta ve hasta yakınlarından olay bütün yönleriyle dinlenmelidir. Özellikle hastanın bilinç durumu iyi sorgulanmalıdır. Bilinç kaybını presipite eden faktör ve bilinç kaybının süresi not edilmelidir. Bilinç kaybolmadan önce hastanın pozisyonu ve uyarıcı semptomlar sorgulanmalıdır. Senkop atağı süresince olası yaralanmalar, inkontinans, kendine gelme süresi ve postiktal durum değerlendirilmelidir. Öncü semptomlar aura var mıydı, eşlik eden semptomlar (göğüs ağrısı, nefes darlığı, carpıntı vb.) nelerdi araştırılmalıdır. Hayatı tehdit eden durumlar ve senkop birlikteliği azımsanmayacak düzeydedir. Pulmoner emboli (nefes darlığı), aort diseksiyonu, akut myokard enfarktüsü (göğüs ağrısı), abdominal aort anevrizması, ektopik gebelik rüptürü (karın ağrısı, sırt ağrısı) bunlardan bazılarıdır. Ailede kardiyak hastalık, ani ölüm varlığı araştırılmalıdır. Hastanın aritmi, uzun QT sendromu, ani kardiyak ölüm risklerini belirlemede yardımcıdır. Hastanın varsa önceki senkop atakları, kullandığı ilaçlar, kardiyak, nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır.

#### 3.2. Fizik Muayene:

Hastanın vital bulguları dikkatli bir şekilde not edilmelidir. Kan basıncı mutlaka her iki koldan ölçülmelidir. Hastanın ortostatik toleransı açısından kan basıncı takibi hem ayakta, hem yatarak not edilmelidir. Hastalar olası travmalar açısından değerlendirilmelidir. Kardiyak ve nörolojik muayeneleri tam olarak yapılmalıdır. Varsa

otonomik instabilite açısından hastalar değerlendirilmelidir. Batın muayenesi dikkatli bir şekilde yapılmalı gastrointestinal kanama açısından uyanık olmalıdır.

### **3.3. Diğer:**

Öykü ve fizik muayene istenecek laboratuvar testlerini yönlendirir. Ancak genel olarak doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi ve ortostatik belirtileri olan hastalarda gayta gizli kan bakılır. Hastalara mutlaka 12 derivasyonlu EKG'leri çekilmelidir. EKG olası disritmiler, iskemi bulguları ve QT mesafeleri açısından değerlendirilmelidir. Karotis sinüs sendromu şüphesi olan hastalara karotis masajı tanısallık manada uygulanabilir.

### **4) RİSK SINIFLAMASI:**

Bir senkop hastası ile karşı karşıya kalan acil hekimi için en önemli görevler hayati tehlike oluşturan sorunları tanımlamak ve yönetmek ve taburcu olma konusunda güvenli olan hastalar ile acil müdahale gerektiren hastalar arasında ayırım yapabilmektir. Senkopun oluş şekli, hastaların tıbbi özgeçmişleri ve EKG bulguları bu konuda acil hekimine en faydalı bilgileri sunabilir. Uzun süre ayakta durma sonrası, yemek sonrası, öksürük, defekasyon veya miksiyon ile tetiklenmesi kalabalık ve sıcak ortamlarda gelişmesi veya oturur pozisyondan ayağa kalkma sonrası gelişmesi, yapısal kalp hastalığı yokluğu ve normal EKG bulguları düşük riskli hasta grubunu düşündürür. Ancak akut başlangıçlı göğüs ağrısı, dispne, karın ağrısı, çarpıntı, efor ile birliktelik gösteren senkop, yatarak veya otururken oluşmuş senkop, özgeçmişinde ciddi yapısal kalp hastalığı veya koroner arter hastalığı olmak, acil serviste açıklanamayan hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90mmHg), rektal muayene melenas tespit edilmesi, ekg de akut iskemik bulgular, ventriküler taşikardi, mobitz tip 2 ve 3 atrioventriküler bloklar, tip 1 brugada gibi aritmiler yüksek riskli hasta grubunu düşündürür.

### **5) TABURCULUK:**

Genel görünümü itibariyle asemptomatik ,düşük riskli ve acil servis tetkiklerinde patolojik bulgu edilmeyen hastaların ileri tetkik ve tedavilerinin acil servis taburculuğu sonrası planlanabilir. Bunun aksine yüksek riskli grupta yer alan, ileri yaş, göğüs ağrısı, nefes darlığı ,şiddetli

karın ağrısı gibi kardinal semptomları olan ve patolojik EKG bulguları olan hastalar hastaneye yatırılarak izlenmelidir.

### **KAYNAKLAR:**

1. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631–2671. doi:10.1093/eurheartj/ehp298
2. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European heart journal*. 2018;39(21):1883-948.
3. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017.
4. Albassam OT, Redelmeier RJ, Shadowitz S, et al. Did This Patient Have Cardiac Syncope?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2019; 321:2448.
5. Solbiati M, Costantino G, Casazza G, et al. Implantable loop recorder versus conventional diagnostic workup for unexplained recurrent syncope. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD011637.
6. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:160.
7. Quinn JV. Syncope and presyncope: same mechanism, causes, and concern. *Ann Emerg Med* 2015; 65:277.
8. Grossman SA, Babineau M, Burke L, et al. Do outcomes of near syncope parallel syncope? *Am J Emerg Med* 2012; 30:203.
9. Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J* 2016; 37:1493.
10. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878.

11. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006; 27:76.
12. Farwell DJ, Sulke AN. Does the use of a syncope diagnostic protocol improve the investigation and management of syncope? *Heart* 2004; 90:52.
13. Narkiewicz K, Cooley RL, Somers VK. Alcohol potentiates orthostatic hypotension : implications for alcohol-related syncope. *Circulation* 2000; 101:398.
14. Morag RM, Murdock LF, Khan ZA, et al. Do patients with a negative Emergency Department evaluation for syncope require hospital admission? *J Emerg Med* 2004; 27:339.
15. Patel PR, Quinn JV. Syncope: a review of emergency department management and disposition. *Clin Exp Emerg Med* 2015; 2:67.
16. Costantino G, Solbiati M, Pisano G, Furlan R. NT-pro-BNP for differential diagnosis in patients with syncope. *Int J Cardiol* 2009; 137:298.
17. Badertscher P et. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 74:744.
18. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, et al. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2010; 56:362.



**BENİGN PROSTAT  
HİPERPLAZİSİ'NDE MEDİKAL  
TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

**BÖLÜM  
15**

**Eray HASIRCI**





## GİRİŞ

Son 20 yılda Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) terimi farklı yaklaşımları düşündürmektedir. Patologların bakış açısıyla BPH stromal ve epitelyal elemanların hücresel artışı olarak tanımlanmaktadır. Radyologların ve ürologların cephesinden ultrason veya 3 boyutlu görüntüleme ile prostatın büyüdüğünün gösterilmesidir, bu nedenle benign prostatik genişleme olarak tanımlamak daha doğrudur (Haas C, 2000). Histolojik olarak BPH 40 yaşın altında nadir görülür (Berry, Coffey, Walsh, & Ewing, 1984). Otopsi çalışmalarında BPH'nin insidansının 70'li yaşlarda %70, 90'lı yaşlarda %90 olduğu görülmektedir. Mikroskopik olarak BPH'nin gelişmesi için yaş ve androjen kaynağı olarak testis varlığı gerekmektedir (Walsh, 1984). Proliferatif süreçte androjen pasif rol oynarken esas etkiyi stromal epitelyal hücrelerle otokrin veya parakrin etkileşim sağlayan epidermal büyüme faktörü sağlamaktadır (M, 2000). Büyümüş bir prostatın etkisi ile üriner retansiyondan, aşırı aktif mesane, üriner sistem enfeksiyonu, hematüri ve böbrek yetmezliğine kadar farklı klinik tablolarla karşılaşılabilir. Bu tabloların ayırımı net olarak yapıldıktan sonra medikal tedavi ajanları arasında seçim yapma aşamasına varılmaktadır.

## CERRAHİ DIŞI TEDAVİ

### "İzle ve Gör" ya da "Kendi Kendine Yardım"

Alt üriner sistem (AÜS) belirtileri olan erkeklerin büyük bir kısmı medikal veya cerrahi müdahaleyi tercih etmezler. Çünkü belirtiler hastalar için can sıkıcı değildir. Tedaviye bağlı komplikasyonlar belirtilerden daha rahatsızlık verici olarak algılanır. Bu durumdaki hastalarda tedavi maliyeti veya tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle tedavi almakta isteksizlik olduğu görülmektedir. Belirtilerin kanser veya ciddi genitoüriner patolojilere veya tedavinin ertelenmesi ile geri dönüşümsüz sonuçlara neden olunmadığından, cerrahi müdahale için kesin endikasyon olmayan hastalarda "izle ve gör" yöntemi iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda ilave yaşam koşullarında iyileşmeler de hastalığın seyrini olumlu etkileyecektir. Özellikle yatma zamanından önce alınan sıvı miktarının azaltılması, alkol ve kafein alımının düzenlenmesi, zamanlı idrar yapılması gibi birkaç basit önlem ile yaşam koşullarında iyileşme sağlanabilir. "İzle ve gör" tedavisinin etkinliği ilımlı BPH kliniği olan hastalarla Transüretal Prostat Rezeksiyonu

(TURP) yapılan hastaların kıyaslandığı 556 hastalık bir çalışmada değerlendirilmiş (Wasson et al., 1995). Çalışmanın sonucunda bütün değerler TURP grubunda daha iyi saptanmış. İzlem kolundaki hastaların büyük bir kısmında hastalığın progrese olduğu görülmüş. Üç yıllık takip sonucunda TURP grubunda 23 (%8.2), izlem grubunda 47 (%17) hastada tedavi başarısız olmuş. İzlem grubunda başarısızlık kriteri olan post miksiyonel rezidü (PMR) miktarı ve semptom skorlarında artış daha sık olarak tespit edilmiş. Cidid renal bozulma her iki grupta da izlenmemiş.

Araştırmacılar "kendi kendine yardım"ın etkinliğini AÜS belirtileri olan hastalarda randomize kontrollü çalışma ile araştırmışlardır (Brown et al., 2007). Toplam 140 hasta standart bakım, üriner eğitim ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili 3 grup terapisini içeren "kendi kendine yardım"a randomize edilmiştir. "Kendi kendine yardım" tedavide başarısızlığı ve üriner semptomları anlamlı derecede azaltmıştır. Ancak yine de bu konuda çok merkezli çalışmalara olan ihtiyaç devam etmektedir.

## MEDİKAL TEDAVİ

Benign prostat hiperplazisi için medikal tedavi  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokörleri, 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri, aromataz inhibitörleri ve bitkisel ekstraktlar dahil yoğun şekilde araştırılmışlardır. Antimuskarinik ilaçlar ve fosfodiesteraz (PDEIs) inhibitörleri ve bunların kombinasyonları son yıllarda tedavi seçenekleri arasına girmektedirler.

### Medikal Tedavinin Etkisi

Seksenli yıllarda prostatektomi BPH tedavisinde esas tedavi seçeneğiydi. Ancak cerrahinin morbiditesi, başarı anlamında değişik sonuçlar alınması, az ama anlamlı derecede tekrar tedavi ihtiyacının bulunması sebebiyle medikal tedavi bilinçli şekilde desteklenmiştir (Lepor, 1993). Medikal tedavilerde cerrahi kadar iyi sonuç alınmamasına rağmen cerrahiye kıyasla ilgi çekici özelliği anlamlı klinik sonuçlarının daha az olması, daha az tehlikeli ve yan etkilerinin geri dönüşümlü olmasıdır (Lepor, 1993). Alt üriner sistem semptomları olan BPH'lı hastaların büyük kısmında cerrahi ile belirtilerin ortadan kaldırılmasındaki amaç hastaların yaşam kalitesini artırma çabasıdır (Emberton, 2010). Ancak medikal tedavinin düşük morbiditesi hastaların tedavi kararında oldukça önemlidir.

Cerrahi için mutlak endikasyonu olmayanlar için medikal tedavi halen tercih edilen tedavi seçeneğidir. Amerika ve Avrupa'da medikal tedavinin başarısına bağlı yıllar içerisinde TURP'de %55'lik bir azalma olduğu görülmüştür (Wei, Calhoun, & Jacobsen, 2005). Elli yaş üzerindeki Amerikan erkeklerinin ortalama %30'nda orta-yüksek derecede AÜSS mevcuttur (Lepor, 1993; Lepor & Machi, 1993). Bu erkeklerin büyük çoğunluğu cerrahi riskleri nedeniyle prostatektomiye seçmemektedir. Bu bireyler medikal tedavi için potansiyel adaylardır.

### **Medikal Tedavi İçin Hasta Seçimi**

Medikal tedavi alacak olan kişinin, hayat kalitesini olumsuz etkileyen belirtileri olmalı ve bu belirtilerden dolayı ilaçları yaşam boyu kullanmayı kabullenmelidir. Öte yandan tedavi için ideal adayda; ilacın etkili olması gerekirken, yan etkileri minimal olmalıdır. Cerrahi için mutlak endikasyonlu hastaya medikal tedavinin önerilmesi için halen geçerli bilimsel veri bulunmamaktadır. Tekrarlayan üriner enfeksiyon ve retansiyon, BPH'ya bağlı renal yetmezlik, mesane taşı ve tekrarlayan hematürisi olanlarda cerrahi tedavi yapılmazsa hayati tehlike yaratan sonuçlar gelişebilir. Kontrolü, uygun klinik çalışmalar kesin sonuçları gösterinceye kadar girişim için mutlak endikasyon taşıyan hastalar medikal tedavi için uygun değillerdir. Hastalar yeterince bilgilendirildikten sonra potansiyel riskleri kabul ederlerse, dikkatli takip ve medikal tedavi etkisiz olduğunda gelecekte prostatektomi şartıyla medikal tedavi sunulabilir.

### **Medikal Tedaviyle Benign Prostat Hiperplazisini Önleme**

Medikal tedavinin potansiyel rolü BPH gelişimini yada onun progresyonunu önlemektir. Benign prostat hiperplazisinin klinik görünümü nadiren korkutucudur. Önleyici girişim hayatın 5. dekadından önce başlatılmalıdır (Partin, 2000). İlacın yaratabileceği yan etkiye uzun süre maruz kalma ve tedavi maliyeti gibi nedenler önleyici tedavinin esas sorunlarıdır. Klinik BPH gelişiminin yada progresyonunun biyokimyasal veya genetik prediktörleri olmaması sebebiyle her erkek potansiyel olarak risk altındadır. Çok büyük prostatlı erkeklerin retansiyon gelişme riskinde olduğunu (Jacobsen et al., 1997) ve medikal tedavinin retansiyon gelişme riskini azalttığını gösteren güçlü çalışmalar vardır (McConnell et al., 1998; Wei et al., 2005). Üriner retansiyon önleyici tedavi sunma kararı

risk olaylarına, tedavi maliyetine ve hastanın girişim için tercihinine bağlıdır.

## **$\alpha$ -Adrenerjik Blokürlerle Tedavi**

### **Temel Dayanağı**

Benign Prostat Hiperplazisi tedavisinde  $\alpha$ -adrenerjik blokürlerin kullanım nedeni,  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörler vasıtasıyla prostatik düz kasların mesane çıkım obstrüksiyonlarının sebeplerinden bir kısmını oluşturması, klinik BPH'nin patofizyolojisini bunun oluşturduğu hipotezine dayanır (Caine, Pfau, & Perlberg, 1976). Bu dinamik obstrüksiyonun önemi BPH'nin dominant hücresel yapılarından birinin düz kaslar olduğunu, düz kasların hiperplastik prostatın %40'ını oluşturduğu gösteren morfometrik çalışmalarla desteklenmiştir (Shapiro, Hartanto, & Lopor, 1992). Bazı araştırmacılar prostat düz kas tonüsünün  $\alpha_1$  reseptör vasıtasıyla sağlandığını göstermişlerdir (Gup, Shapiro, Baumann, & Lopor, 1989; Hieble, Caine, & Zalaznik, 1985). Kobayashi ve arkadaşları vücuttaki  $\alpha_1$ adrenerjik reseptörlerin %98'nin prostat stromasında lokalize olduğunu göstermişlerdir (Kobayashi et al., 1994).

### **$\alpha$ -Adrenerjik Blokürlerin Sınıflandırılması**

$\alpha$ -Adrenerjik blokürler  $\alpha$  reseptör selektivitesine göre ve serum yarı ömrüne göre sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1:  $\alpha$  Adrenerjik Blokürlerin Sınıflaması

$\alpha$ -Adrenerjik Blokürlerin	Doz
Non-selektif	
Fenoksibenzamin	2x10 mg
$\alpha_1$	
Prazosin	2x2 mg
Alfuzosin HS	3x2.5 mg
İndoramin	2x20 mg
Uzun Etkili $\alpha_1$	
Terazosin	1x5-10
Doksazosin	1x4-8 mg
Alfuzosin SR	1x10 mg
Subtif Selektif	
Tamsulosin	1x0.4 mg
Silodosin	1x4-8 mg

Non selektif bir  $\alpha$  blokörü olan fenoksibenzaminin BPH için yüksek efektif olduğu gösterilmiştir (Caine, Perlberg, & Meretyk, 1978). Fenoksibenzaminin dezavantajı klinik yan etkilerinin yüksekliği ve sıklığıdır. İki tip  $\alpha$  reseptör tanımlanmıştır ( $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ ). Prazosin BPH tedavisinde araştırılan ilk  $\alpha_1$  reseptör antagonistlerinden biridir. Fenoksibenzaminin ve prazosinin etkinliğini karşılaştırmak mümkündür. Yine de prazosin daha iyi tolere edilebilmektedir, etkinlik ve toksisitesi sırasıyla  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  reseptörler vasıtasıyla olmaktadır (Lepor, 1989). Prazosin, orta derecede salınan (IR) alfuzosin (Jardin, Bensadoun, Delauche-Cavallier, & Attali, 1991a) ve indoramin (Ramsay, Scott, & Whitfield, 1985) dahil diğer  $\alpha_1$  antagonistleri kısa yarı ömürleri sebebiyle günde en az iki kez alınması gerekir.  $\alpha$ -adrenerjik blokürlerin sonraki gelişmeleri yarı ömürleri günde 1 defa almaya uygun ilaçların geliştirilmesi ile olmuştur. Terazosin (Lepor et al., 1992), doksazosin (Gillenwater et al., 1995), tamsulosin (Wilt, MacDonald, & Nelson, 2002) ve uzun salınımlı alfuzosin (McNeill, Hargreave, Roehrborn, & Alfaur study, 2005) BPH tedavisi için emniyet ve etkinliği bilinen uzun etkili  $\alpha$ -adrenerjik blokürlerdir.

Moleküler çalışmalarla  $\alpha_1$  reseptörlerin 3 subtipi olduğunu görülmüştür (Andersson, Lepor, & Wyllie, 1997). Price ve arkadaşları insan prostatında mRNA şifreli  $\alpha_{1A}$ 'nın predominant tip olduğunu bildirmişlerdir (Price et al., 1993).  $\alpha_{1A}$  mRNA'nın kodlanması demek proteinin kodlanması demek değildir. İmmünohistokimyasal yöntemler ile  $\alpha_{1A}$  ve  $\alpha_{1B}$  reseptörlerinin insan prostat stromasında ve epitelinde predominant reseptör tipleri olduğunu bildirmişlerdir (Walden et al., 1997). Prostat düz kas tonusunun  $\alpha_{1A}$  reseptörlerle sağlandığı gösterilmiştir (Fornay et al., 1994).

Tamsulosin günde 1 defa alınan  $\alpha_1$  antagonistidir.  $\alpha_{1B}$ 'ye kıyasla  $\alpha_{1A}$ 'ya orta derecede selektivite gösterir ve  $\alpha_{1D}$ 'ye karşılık  $\alpha_{1A}$ 'ya selektivite göstermez (Foglar, Shibata, Horie, Hirasawa, & Tsujimoto, 1995). İlaç endüstrisi tarafından  $\alpha_{1B}/\alpha_{1D}$ 'ye karşın  $\alpha_{1A}$  için 1000 kat selektif olan  $\alpha_1$  antagonisti geliştirilmiş (Fornay et al., 1994). Yakın zamanda ülkemizde de silodosin piyasaya girmiştir. Bu ilaç  $\alpha_{1B}$ 'ye karşılık  $\alpha_{1A}$ 'ya 162:1 selektivite gösterir ve uzun dönem sonuçları beklenmektedir.

Özetle terapötik ajanlarla ilgili yapılan çalışmalara göz atacak olursak;

Terazosin kullanan tüm hasta gruplarında tepe ve ortalama akım hızlarında bazal değerlerden anlamlı derecede iyileşme görülmüştür (Lepor et al., 1992). Terazosinin idrar akım hızına etkisi de doza bağımlı olmuştur. Plasebo, 2, 5 ve 10 mg'lık 4 grubun olduğu çalışmada Terazosinin 10 mg grubu tepe ve ortalama akım hızlarında plaseboya göre bazal değerlerden anlamlı derecede yüksek artış görülmüştür. İdrar akım hızında %30'dan fazla iyileşme gösteren hasta oranı yönünden 10 mg terazosin grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında 10 mg terazosin grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Dört tedavi grubunun tamamında yan etkiler minör derecede ve reversibl imiş. Tüm terazosin gruplarında halsizlik, baş dönmesi ve burun akıntısı daha yüksek sıklıkta görülmesine rağmen plasebo grubu ile aradaki fark anlamsızdır.

Doksazosinin yarı ömrü terazosinden daha uzundur (22 vs 12 saat). Fawzy ve arkadaşları 16 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, cevaba titrasyonlu, normal tansiyonlu 100 BPH'lı hastada sonuçları bildirmişlerdir (Fawzy et al., 1995). Doksazosin alan 41 kişinin %88'inde maksimal doza (8 mg) titrasyon uygulanmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında doksazosin grubunda idrar akım hızında ve semptom skorunda grup ortalama değişimleri anlamlı derecede yüksek olmuştur. Normal tansiyonlu kişilerde sistolik kan basıncı değişimleri terazosindekilerden daha yüksektir. Tedaviyle ilişkili baş dönmesi, halsizlik, baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı ve uyku hali sıklığı sırasıyla %20, %8, %8, %8, %8 ve %6 olmuştur.

Tamsulosin halen BPH'yı araştırmak için en çok kullanılan  $\alpha_1$  antagonistidir. Lepor ve arkadaşları çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, klinik BPH'lı 756 Amerikalı hastanın katıldığı, hastaların plaseboya yada 0.4 veya 0.8 mg tamsulosine randomize edildiği 13 hafta süren çalışmasının sonuçları paylaşmıştır (Lepor, 1998). Semptom skorunda iyileşme 0.4 mg grubu ile karşılaştırmada 0.8 mg grubunda anlamlı derecede daha yüksektir. Tedaviyle ilişkili baş dönmesi, halsizlik, burun akıntısı ve anormal ejakülasyon 0.4 mg grubunda sırayla %5, %3, %3, %6 iken 0.8 mg grupta sırayla %6, %3, %9 ve %18'dir. Sistolik ve diastolik kan basıncında ortalama değişiklik plasebo ve tamsulosin gruplarında hem normal tansiyonlu hem de hipertansiyonlu kişiler için anlamlı farklılık göstermemiştir. Narayan ve arkadaşlarının randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 0.4 ve 0.8 mg tamsulosinin plaseboyla karşılaştırmalı, emniyet ve etkinliği araştıran

çalışmalarında 735 hasta randomize edilmiştir (Narayan & Tewari, 1998). On üç haftalık tedavi planlanmıştır. Semptom skorunda ve idrar akım hızında tedaviyle ilgili iyileşme Lepor ve arkadaşlarının (Lepor, 1998) bildirdikleriyle benzer bulunmuştur.

Alfuzosin ile ilgili ilk geniş ölçekli çalışmayı Jardin ve arkadaşları yayımlamıştır (Jardin, Bensadoun, Delauche-Cavallier, & Attali, 1991b). Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında BPH tedavisi için alfuzosinin emniyet ve etkinliğini göstermişlerdir. Alfuzosinin primer sınırlaması günlük birden fazla doz gerektirmesi olmuştur (3x2.5 mg veya 2x5 mg). Günde 1 defa almanın dışında terazosin, doksazosin veya tamsulosin gibi ilaçlardan gösterilebilir bir avantajı olmadığına alfuzosin reçete etmenin zorlayıcı bir sebebi olmamıştır. Uzamış salınımlı veya yavaş salınımlı (SR) alfuzosin doz titrasyonu gerektirmeyen, günde 1 defa alınımı yeterli olan bir formülasyondur. Klinik BPH tedavisi için SR alfuzosinin emniyet ve etkinliğini araştıran ilk randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmayı Buzelin ve arkadaşları bildirmişlerdir (Buzelin, Fonteyne, Kontturi, Witjes, & Khan, 1997). Günde 1 defa 5 mg alfuzosin veya plasebo verilen 390 hasta 12 hafta süreyle randomize edilmiştir. Semptom skorunda -1.6, idrar akım hızında +1.3 ml/sn, iyileşme olmuştur. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 2 mm Hg'lık değişiklik ile plasebo grubundakinden anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Yan etkileri ve kan basıncı değişikliklerinin azlığı sebebiyle alfuzosin üroselektif bir ilaç olarak tanımlanmıştır (Kirby, 1998). Alfuzosin SR  $\alpha_1$  subtiplerin hiçbirine farmakolojik üroselektivite göstermemektedir (Andersson et al., 1997). Yan etkilerinin azlığının bir diğer açıklaması da alfuzosinin beyne geçişinin kısıtlılığındandır (Rouquier, Claustre, & Benavides, 1994).

Silodosin. Japonya'da selektif bir  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör blokörü olan silodosin BPH medikal tedavide satış lideridir. İki faz III çalışmada günde 8 mg silodosin ile 12 haftada semptom skorunda plaseboya göre anlamlı ve hızlı iyileşme bildirilmiştir. Silodosin başlangıç dozundan 2-6 saat sonra idrar akımında artış göstermiştir. Semptom skorunda iyileşme 3-4 günde belirginleşmiş ve bu iyileşme en az 3 puan düşüş ile birlikte dir. Ortostatik hipotansiyon ve senkop, bayılma ve baş dönmesinin sıklığı düşük olmuştur. Silodosin kardiyovasküler sisteme herhangi bir anlamlı etki göstermemiştir. İlaçla ilişkili en sık rastlanan yan etki retrograd ejakülasyondur (anejakülasyon). Bildirilen ikinci en sık yan etki baş dönmesi olup oranı plasebo gruplarındakinden biraz daha yüksektir.



Japonya'da silodosini tamsulosinle yada plaseboyla karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür (Kawabe, Yoshida, Homma, & Silodosin Clinical Study, 2006). Semptom skoru 8 ve üstü, 50 yaş ve üzeri, hayat kalitesi skoru 3 ve ya daha yüksek, PMR idrar volümü 100 ml'den az olması çalışmaya almak için uygun kriterler olmuştur. Hastalar günde 4 mg x2 silodosin, günde 1, 0.2 mg tamsulosin veya plaseboya 12 hafta süreyle randomize edilmişlerdir. Silodosin, tamsulosin ve plasebo gruplarında total semptom skounda bazal değerlerden sırayla -8.3, -6.8 ve -5.3 olmuştur. Semptom skorunda 1 haftada silodosin grubunda plaseboya karşı anlamlı azalma olmuştur. Hayat kalitesi skorunda değişim silodosin, tamsulosin ve plaseboda sırayla bazaldan -1.7, -1.4 ve -1.1 olmuştur. Silodosin grubunda en sık yan etki anormal ejakülasyon olup tamsulosin grubundakinden daha yüksek (%22.3 vs %1.6) olmuştur.

Naftopidil.Kısmen selektif  $\alpha_{1D}$ -adrenerjik reseptör antagonisti olan naftopidil  $\alpha_{1D}$ -adrenerjik reseptör subtipi dominant ekspresyon gösteren hastalar için daha efektif görünmektedir.  $\alpha_1$  adrenerjik reseptör antagonistleri tamsulosin ve naftopidil BPH'lı 96 hastaya 8 hafta süreye uygulanmış. Her iki ilacın uygulanması ile semptom skoru anlamlı derecede azalmış ve maksimum akım hızları anlamlı derecede artmıştır (Ikemoto et al., 2003). Naftopidilin AÜSS'de depolama belirtileri baskın kişilerde daha yararlı olacağı ileri sürülmekte olsa da silodosin ile kıyaslandığında belirgin farklılık olmadığı günümüz koşullarında düşünülmektedir (Masuda, Jinza, Masuko, Asakura, & Hashiba, 2012).

### **$\alpha$ -Adrenerjik Blokürlerin Karşılaştırılması**

Terapotik etki ve yan etkilerin her ikisinin de  $\alpha$ -blokürlerin dozuna bağlıdır. Bundan dolayı 2 farklı  $\alpha$ -blokürün etkinlik ve tolerebilitesi randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda karşılaştırılabilir. Buzelin ve arkadaşları randomize, plasebo kontrollü  $\alpha$ -blokürleri (IR Alfuzosin 3X2.5 mg vs Tamsulosin 1x0.4 mg) karşılaştırmışlardır (Buzelin et al., 1997). Semptom skorunda ve idrar akım hızında iyileşme her iki grupta görülmüşken, baş dönmesi, halsizlik insidansı iki tedavi grubunda da aynı izlenmiştir. Her iki tedavi grubunda ayakta veya otururken sistolik ve diyastolik kan basıncına etkileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Klinik veriler terazosin 10 mg ve doksazosin 8 mg'in tamsulosin 0.4 mg ve alfuzosin 10 mg'dan daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Halsizlik ve baş dönmesi sıklığının

terazosin ve doksazosinde daha yüksek bulunmuştur. Tamsulosin ve SR alfuzosinin daha iyi tolere edilmesinin üroselektif olmalarından değil  $\alpha_1$  blokaj derecesi ile ilgili olduğu görüşü hakimdir.

Terazosin ve doksazosin çok benzer farmakolojik ve farmakokinetik özellikler gösterirler. Bu iki ilacın etkinlik ve tolerebilitesi rahatlıkla karşılaştırılabilmektedir. Terazosin ve doksazosinin etkinlikleri her ikisi için de doz bağımlıdır, semptom skorlarındaki en yüksek iyileşmeler 10 mg ve 8 mg günlük dozlarda olmuştur. Yan etki sıklığının doza bağımlı olmasına rağmen terazosin ve doksazosinin 10 mg ve 8 mg dozları genellikle iyi tolere edilmektedir.

Tamsulosin ve SR alfuzosin üroselektif  $\alpha_1$  blokürler olarak gruplandırılmıştır. Randomize çalışmalar 0.8 mg tamsulosinin semptomları iyileştirmesinde 0.4 mg dozdan daha etkili olduğunu göstermiştir (Lepor, 1998). Tamsulosinin 0.8 mg'lık dozunun terazosin ve doksazosinden daha az halsizlik yaptığı, baş dönmesi sıklığının karşılaştırılabilir, rinitis ve anormal ejakülasyonun belirgin olarak daha yüksek olduğu görünmektedir.

Tamsulosin 0.4 mg ile SR alfuzosinin en büyük avantajı doz titrasyonu gerektirmemeleridir. Üriner retansiyonlu bir erkek için tamsulosin ve SR alfuzosin, efektif doz için titrasyon gerekmemesi sebebiyle işeme denemesine kadar olan zamanı azaltırlar. Tamsulosin ve SR alfuzosinin terazosin ve doksazosine kıyasla hipertansiyonlu erkeklerde kan basıncını daha az etkilemektedir.

Özetle  $\alpha_1$  blokürler mükemmel tolere edilmektedir.  $\alpha$ -blokürler yaşlılarda emniyetlidir. Mesane çıkım obstrüksiyonu ve üriner retansiyon riskini azaltırlar. Düşme üzerine etkileri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Terazosin ve doksazosin hipertansiyonlu kişilerde kan basıncını anlamlı derecede daha fazla düşürürler, BPH ile birlikte var olan hipertansiyonun tedavisini sağlarlar.  $\alpha$ -adrenajik blokürlerin doğrudan karşılaştırma çalışmaları azdır ve bu çalışmalarda hasta sayıları da azdır, bu nedenle herhangi bir üstünlük iddia edilememektedir.

## ANDROJEN MANUPLASYONU

### Temeli

Androjen baskılanmasının temeli, prostatın embriyolojik gelişiminin temeli dihidrotestosteron (DHT) androjenine bağımlı olduğu temeline

dayanır (Shapiro, 1990). Testosteron  $5\alpha$ -redüktaz enzimi ile DHT'ye çevrilir. Erkeklerde  $5\alpha$ -redüktaz enziminin genetik eksikliğinde rudimenter prostat ve dış genital organlar feminizan olur (Walsh et al., 1974). Benign prostat hiperplazisinin gelişimi de androjen bağımlıdır (Coffey & Walsh, 1990). Kastrasyon, farmakolojik ajanların testosteronu ve DHT sentezini yada işlevini baskılaması, BPH'lı erkeklerde prostat hacmini azalttığını göstermiştir (McConnell, 1990). Androjen supresyonunun primer olarak prostatın epitelyal elemanlarında gerilime sebep olduğu gösterilmiştir (Peters & Walsh, 1987). Azalan prostat hacminin, BPH'dan sonuçlanan mesane çıkım obstrüksiyonunun statik komponentini azalttığı düşünülür. Androjen baskılama hipotezinin primer sınırlaması, klinik BPH ve AÜSS'nin patofizyolojisinin prostat büyüklüğüne tam bağımlı olmamasıdır.

Benign prostat hiperplazisinde androjen baskılamasının etkinliğinin prostat hacminde azalmayla olduğu kabul edilmektedir. Androjen baskılaması başladıktan sonra prostat hacminde maksimal azalama 6 ay içinde elde edilir (Gormley et al., 1992). Bu sebeple maksimal terapötik etkiyi sağlamak için tedavinin en az 6 ay olması şarttır. Etki mekanizmasının prostat hacminde azalma yoluyla olması sebebiyle en büyük terapötik etkinin daha geniş prostatlılarda elde edileceği düşünülebilir.

### **$5\alpha$ -redüktaz inhibitörleri**

Tip II  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörü olan finasterid, tip I ve tip II  $5\alpha$ -redüktaz dual inhibitörü olan dutasterid androjen baskılanması için kullanılan ajanlardır. .

*Finasterid.* Finasterid  $5\alpha$ -redüktazın kompetetiv inhibitörüdür (Vermeulen, Giagulli, De Schepper, Buntinx, & Stoner, 1989). Finasterid DHT'nin serum ve intraprostatik seviyelerini düşürür.  $5\alpha$ -redüktazın en az 2 tip izoenzimi (tip I ve tip II) vardır (Jenkins, Andersson, Imperato-McGinley, Wilson, & Russell, 1992). Finasterid tip II izoenzimin selektif inhibitörüdür. Cilt ve karaciğerde var olan tip I izoenzimin sirkülasyondaki testosteronu DHT'ye çevirmesi sebebiyle finasterid DHT'yi kastre seviyede tutamaz. Gormley ve arkadaşlarının çalışmasında finasterid ile plasebo, 1 ve 5 mg'lık dozlar kıyaslanmıştır (Gormley et al., 1992). Çalışmaya alınan hastalarda ortalama prostat hacimleri benzerdir. Semptom skorunda, idrar akım hızında, prostat hacmindeki gerilemede finasterid 5 mg açık ara öndedir. Gözlemler

finasteridin etkinliğinin yalnız prostat hacminde azalmanın aracılığıyla olmadığını düşündürmektedir. Libido azalması, ejakülatuar bozukluklar ve empotans isidansı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında finasterid gruplarında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

"The Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study" (PLESS), BPH'nın medikal tedavi literatüründe rapor edilmiş en uzun süreli, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasıdır. PLESS'e göre Finasterid ve plasebo gruplarında 4 yılda akut idrar retansiyonu kümülatif sıklığı sırasıyla %3 ve %7 olmuştur (%57 risk azalması). Plasebo ve finasterid gruplarında BPH ile ilgili cerrahi gitmenin kümülatif riski %10 ve %15 olmuştur. Prostat hacmi 55 cm<sup>3</sup>'den büyük hastalarda akut idrar retansiyonu ve BPH ile ilişkili cerrahi girişim riski azalması finasterid için %70 olmuştur. Akut idrar retansiyonu ve BPH ile ilişki cerrahi riski azalması klinik olarak uygun olmuştur, özellikle çok büyük prostatlı hastalarda.

PLESS çalışması prostat kanseri araştırması üzerine finasteridin etkisini anlamayı da sağlamıştır. Prostat kanseri teşhisi plasebo ve finasterid gruplarında anlamlı derecede farklı olmamıştır. Bu sonuç finasteridin prostat kanseri teşhisini maskeleyemediğini düşündürmektedir (Andriole et al., 1998).

Prostat Spesifik Antijen (PSA) prostat kanseri için yaygın kabul edilen bir tarama aracıdır (Tchetgen & Oesterling, 1995). Yükselmiş yada anlamlı derecede artan PSA değeri genellikle prostat biyopsisi için bir endikasyondur. Finasterid ortalama PSA seviyesini 6 aylık bir sürede yaklaşık %50 düşürür (Guess, Heyse, & Gormley, 1993). Kişisel serum PSA değeri üzerine finasteridin etkisi çok değişkendir. PSA üzerine etkinin değişkenliği sebebiyle prostat kanserinin erken teşhisine aday olan kişiler finasterid tedavisine başlamadan önce PSA seviyesini ölçtürmelidirler. PSA seviyesi yüksekse biyopsi yapılmalıdır. Tedavi başlangıcından sonra gittikçe artan PSA seviyesi durumunda tekrar biyopsi yapılmalıdır.

İlaveten BPH'ya sekonder tekrar eden gross hematüriyi finasteridin önlediğini gösteren randomize, çift kör, plasebo, kontrollü çalışma da mevcuttur (Foley et al., 2000).

*Dutasterid.*Dutasterid 5 $\alpha$ -redüktaz tip I ve tip II'nin dual inhibitörüdür. Bu sebeple serum DHT'yi baskılama etkisi daha yüksektir (Clark et al.,

2004). Roehrborn ve arkadaşları dutasterid kullanımı ile serum DHT'nin %90.2 azaldığını göstermişlerdir (Roehrborn et al., 2002). İki yıl içerisinde semptom skoru 4.5 puan azalmış ve maksimum idrar akım hızı 2.2 ml/sn iyileşmiştir. Plaseboya kıyasla akut üriner retansiyon riski azalması %57 ve BPH ile ilgili cerrahi risk azalması %48 olmuştur. Finasteride benzer olarak ana yan etkiler libido kaybı ve erektil disfonksiyondur. Fakat bunlar çok sıklıkla tedavi başlangıcında olur ve tedavi devam ederken zamanla düzelir.

Özetle finasterid BPH'da en belirgin özelliği androjen baskılanması olan ilaçtır. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar BPH tedavisinde bu ilacın rolünü desteklemektedirler. Finasterid prostat hacmini ortalama %20 azaltır. Semptom skorunda ve idrar akımında plaseboya göre tedaviyle ilişkili tüm iyileşmeler orta derecededir. Uzun süreli emniyeti ve etkinliğinin kalıcılığı gösterilmiştir. Finasterid ile ilgili klinik yan etkiler minimal ve seksüel disfonksiyon ile ilgilidir. Finasterid BPH ile ilişkili, özellikle frajil BPH dokusu varlığında gross hematürinin tedavisinde etkilidir. Dutasterid hem tip I hem tip II 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörüdür ve etkinliği ile yan etkisi finasterid ile benzerdir. Finasterid ve dutasterid AÜSS'li ve büyük prostatlı hastalarda idrar retansiyonunun doğal seyrini değiştirir.

### **$\alpha$ -adrenerjik Blokürler ile 5 $\alpha$ -redüktaz İnhibitörlerinin Kombinasyon Tedavisi**

Lepor ve arkadaşları ilk çok merkezli, randomize, çift kör, klinik BPH'lı 1229 erkek hastada plasebo, finasterid, terazosin ve kombinasyon (terazosin + finasterid) karşılaştıran çalışmayı bildirmişlerdir (Lepor et al., 1996). Çalışmada finasterid 5 mg ve terazosin 10 mg'a titre edilmiş. Randomize edilen 1229 hastanın 1007'si (%81.9) 1 yıllık çalışmayı tamamlamıştır. Çalışma sonucunda terazosinle plasebo arasında ve terazosinle finasterid arasında semptom skorunda, semptom problem indeksinde, idrar akım hızında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmıştır. Kombinasyon ve terazosin arasında aynı parametrelerde finasteridin etkinliğinin eksikliğiyle ilgili olarak belirgin farklılık saptanmamıştır. Finasteride ve kombine grupta prostat hacminde %20'lik azalma görülmüştür.

Plasebo, doksazosin, finasterid ve kombinasyonunu karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 1089 hasta 4

tedavi grubuna 1 yıl süre ile randomize edilmiştir (Kirby et al., 2003). Çalışmada doksazosin 8 mg ve finasterid 5 mg kullanılmıştır. Bazal prostat volümü 36 cm<sup>3</sup>'dür. Çalışma sonucunda kombinasyon grubunda semptom skorunda ve maksimum akım hızında anlamlı iyileşmeler saptanmıştır.

Çok merkezli, çift kör planlanan SR alfuzosin, finasterid ve kombinasyon grubu içeren bir başka çalışmada hastalar 6 ay süre ile takip edilmiştir (Debruyne et al., 1998). Semptom skorunda ve idrar akımındaki iyileşme alfuzosin ve kombinasyon grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmamıştır.

### **Muskarinik Reseptör Blokürleri (Antimuskarinikler)**

Geleneksel olarak BPH sebebiyle olduğu kabul edilen semptomlarla Aşırı Aktif Mesane (AAM) olarak tarif edilen sendromun semptomları arasında bir benzerlik vardır. Aşırı aktif mesane semptomları BPH ile birlikte yada mesane çıkım obstrüksiyonuna sekonder yada obstrüksiyonla ilişkisiz olabilir. Avrupanın çeşitli ülkelerinde anket sorgularında AAM insidansının %12-16 arasında olduğu gösterilmiştir (Milsom et al., 2001). Geleneksel olarak AAM semptomlarının tedavisinde kullanılan antimuskarinikler sıklıkla kadınlarda kullanılır. Özellikle erkeklerde daima antimuskarinik ilaçların detrusör kontraktilesini azaltacağı, özellikle belirgin obstrüksiyonu olanlarda üriner retansiyon riskini arttıracığı korkusu vardır. Akut idrar retansiyonu gelişmez ise, artmış rezidüel idrar miktarı riski enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlara yol açabilir. Tolteridin çalışmaları mesane çıkım obstrüksiyonu kanıtlanmış AAM'li hastalarda akut idrar retansiyonunu artırmadan semptomatik faydalarını göstermiştir ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda antimuskarinik ilaçların güvenle kullanılabilceğini göstermişlerdir (Abrams, Kaplan, De Koning Gans, & Millard, 2006). Öte yandan diğer bazı yazarlar antimuskariniklerin tedavide emniyetli olmasına rağmen, AÜSS/BPH'lılarda etkinliğinin tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerektiğine inanmaktadırlar.

### **Kombinasyon Tedavisi: $\alpha$ -adrenerjik Blokürler ve Antimuskarinikler:**

Alt üriner sistem belirtileri olan BPH'lı erkeklerde AAM semptomlarının varlığında  $\alpha$ -adrenerjik blokürler ile kombine bir

antimuskarinik kullanımı hem retansiyon riskini azaltır, hem de bozulmakta olan mesane fonksiyonunun tedavi olacağı ihtimalini artırır. Randomize bir çalışmada AAM'li ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan 211 hasta iki gruba randomize edilmiş (Lee et al., 2005). Sekiz hafta süreyle bir gruba doksazosin 4 mg, diğer gruba doksazosin + propiverin (20 mg) kombinasyonu verilmiş. Tedaviden sonra her grupta idrar sıklığında, maksimum akım hızında, ortalama işeme hacminde ve semptom skorunda anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Rezidü idrar hacminin kombinasyon grubunda anlamlı derecede arttığı gösterilmiş ancak bunun idrar retansiyonuna yol açmadığı gösterilmiştir. Hasta memnuniyet oranları kombinasyon grubunda daha fazladır. Çalışmayı bırakma yan etkilere bağımlı yada bağımlı olmaksızın kombinasyon grubunda daha fazladır. Çok merkezli, çift kör, randomize bir başka çalışmada hastalar tolterodin 4 mg, tamsulosin 0.4 mg, tolterodin + tamsulosin ve plasebo grupları olarak 4 gruba randomize edilmiştir. Kombinasyon grubu hastaları tedaviden yararlandığını söyleyenlerde plaseboya karşı anlamlı üstünlük göstermiştir. İlginç olanı tamsulosin grubunda semptom skorunda iyileşme gözlenirken yararlandığını söyleyenlerin plaseboya kıyasla farkı olmamasıdır.

Sonuç olarak AAM ve BPH sebebiyle mesane çıkım obstrüksiyonu birlikte olan hastaların uzun süreli medikal tedavi sonuçlarına ait minimal derecede ispatlar mevcuttur. Kısa süreli veriler antimuskarinik ve  $\alpha$ -adrenajik blokür kombinasyonunun minimal retansiyon riskli yada dikkatli seçilmiş hastalarda akut idrar retansiyonu riski minimal olan emniyetli bir tedavi olduğu düşündürmektedir. Önemli miktarda rezidü idrarı olan (PVR>200 ml) hastalarda bu tedaviden sakınmak gerekir. Belirgin obstrüksiyonlu ve geniş, ısrarlı rezidüel idrar hacmi olan hastalar için antimuskarinik ilaçlar eklenmesinden ziyade cerrahi tedavi düşünölmelidir.

### **Fosfodiesteraz İnhibitörleri**

Alt üriner sistem belirtileri/BPH ile fosfodiesterazların (PDE) kullanımının temeli aynı yaş grubu erkeklerde AÜSS ve ED'nin her ikisini sıklıkla birlikte gösteren demografik verilere dayanmaktadır. Erektile disfonksiyonları için sildenafil verilen erkeklerin AÜSS'lerinde iyileşme gösteren 2002'deki ilk klinik rapordan sonra özellikle klinikte her iki durumu birlikte gördüğümüz pek çok erkeğin tedavisi için AÜSS tedavisinde PDEi'lerinin rolüyle ilgili çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Fosfodiesterazların etkilerinin prostatik dokudan daha fazla

mesane kas fonksiyonunu veya mesane çıkım obstrüksiyonundan ziyade mesane depolama fonksiyonları üzerine daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Fosfodiesteraz inhibitörlerinin AÜSS'ye etkilerini açıklayıcı ilk randomize kontrollü çalışma McVary ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştı (McVary, Monnig, et al., 2007). Bu randomize, kontrollü çalışmaya ilk örnek olmuştur ve 12 hafta boyunca çift kör, plasebo, kontrolü yapılmıştır. Hem ED'li (skor <25) hem de AÜSS (Semptom skoru >12) prostat kanseri olmayan kişiler çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın sonucunda idrar akımında belirgin farklılık olmamıştır, bu sonuç ile çalışma yürütücüleri mesane ve prostatta basit düz kas gevşemesinden başka mekanizmaların muhtemel rol oynadığını düşünmüştür. İkinci randomize, kontrollü çalışmada tadalafil araştırılmıştır (McVary, Roehrborn, et al., 2007). Toplam 21 merkezde yapılmıştır. Hastalar plasebo yada 5 mg tadalafil ile 6 hafta süre ile tedavi edilmişlerdir. Sonraki 12 hafta süreyle doz 20 mg'a yükseltilmiştir. Çalışmanın sonucunda semptom skorundaki iyileşme kombinasyon grubu lehineymiş.

Sonuç olarak alfa-adrenerjik blokürlerin PDE5i ile kombinasyon tedavisinin şu ana kadarki delilleri henüz yeterli değildir.

### **Fitoterapi**

Benign Prostat Hiperplazisi ile birlikte olan AÜSS'nin tedavisi için bitki ve herblerin (fitoterapi) kullanımı yaygındır. Fitoterapiklerin kullanımı 1990ların başından itibaren giderek artmıştır. Genel olarak Avrupa verilerine göre  $\alpha$ -adrenerjik blokür monoterapisinin ardından ikinci sırada fitoterapotiklerin geldiği bilinmektedir (Fourcade, Theret, Taieb, & Group, 2008). Düşünülenin aksine tüm Avrupa ve Amerika piyasasında yaygın kullanılmaktadır. Sadece bu ürünler için ABD'de 1 milyar \$'dan fazla harcama yapılmıştır. Doğal ürün olması, emniyetli farz edilmesi, kolay bulunabilmesi (reçetesiz alınabilmesi), prostat ameliyatından koruması ve prostat kanserini önlemesi (yanlış bilgi de olsa) gibi sunulan veriler dolayısıyla kullanımları giderek artmaktadır. Sağlık ürünleri mağazalarında, eczanelerde ve süper marketlerde, internet üzerinden satışlarda bu ilaçların kullanımına zemin hazırlamıştır.

Fitoterapötikler gerçek bitki değildir. Bitki köklerinden, tohumlarından, kabuklarından yada değişik bitki meyvelerinden



üretirler. Tek bir bitkiden hazırlananları olduğu gibi (kanıtlanmamış olsa da) güçlendirilmiş etki sağlamak için, satışı artırmak için kombine halde de piyasada bulunmaktadır.

Etki mekanizmaları genellikle bilinmemektedir (Lowe et al., 1998). Antienflamatuar etkileri prastaglandin sentezine etkiler yoluyla olmaktadır. Öte yandan değişik growth faktörleri etkilemek yoluyla büyüme ve proliferasyonu etkiledikleri de öne sürülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abrams, P., Kaplan, S., De Koning Gans, H. J., & Millard, R. (2006). Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*, *175*(3 Pt 1), 999-1004; discussion 1004. doi:10.1016/S0022-5347(05)00483-0
- Andersson, K. E., Lepor, H., & Wyllie, M. G. (1997). Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate*, *30*(3), 202-215. doi:10.1002/(sici)1097-0045(19970215)30:3<202::aid-pros9>3.0.co;2-n
- Andriole, G. L., Guess, H. A., Epstein, J. I., Wise, H., Kadmon, D., Crawford, E. D., . . . Waldstreicher, J. (1998). Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*, *52*(2), 195-201; discussion 201-192. doi:10.1016/s0090-4295(98)00184-8
- Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C., & Ewing, L. L. (1984). The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, *132*(3), 474-479. doi:10.1016/s0022-5347(17)49698-4
- Brown, C. T., Yap, T., Cromwell, D. A., Rixon, L., Steed, L., Mulligan, K., . . . Emberton, M. (2007). Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*, *334*(7583), 25. doi:10.1136/bmj.39010.551319.AE
- Buzelin, J. M., Fonteyne, E., Kontturi, M., Witjes, W. P., & Khan, A. (1997). Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*, *80*(4), 597-605. doi:10.1046/j.1464-410x.1997.00205.x
- Caine, M., Perlberg, S., & Meretyk, S. (1978). A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic

- obstruction. *Br J Urol*, 50(7), 551-554. doi:10.1111/j.1464-410x.1978.tb06210.x
- Caine, M., Pfau, A., & Perlberg, S. (1976). The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*, 48(4), 255-263. doi:10.1111/j.1464-410x.1976.tb03013.x
- Clark, R. V., Hermann, D. J., Cunningham, G. R., Wilson, T. H., Morrill, B. B., & Hobbs, S. (2004). Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(5), 2179-2184. doi:10.1210/jc.2003-030330
- Coffey, D. S., & Walsh, P. C. (1990). Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 17(3), 461-475.
- Debruyne, F. M., Jardin, A., Colloi, D., Resel, L., Witjes, W. P., Delauche-Cavallier, M. C., . . . Geffriaud-Ricouard, C. (1998). Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 34(3), 169-175. doi:10.1159/000019706
- Emberton, M. (2010). Medical treatment of benign prostatic hyperplasia: physician and patient preferences and satisfaction. *Int J Clin Pract*, 64(10), 1425-1435. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02463.x
- Fawzy, A., Braun, K., Lewis, G. P., Gaffney, M., Ice, K., & Dias, N. (1995). Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol*, 154(1), 105-109.
- Foglar, R., Shibata, K., Horie, K., Hirasawa, A., & Tsujimoto, G. (1995). Use of recombinant alpha 1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol*, 288(2), 201-207. doi:10.1016/0922-4106(95)90195-7
- Foley, S. J., Soloman, L. Z., Wedderburn, A. W., Kashif, K. M., Summerton, D., Basketter, V., & Holmes, S. A. (2000). A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol*, 163(2), 496-498.
- Forray, C., Bard, J. A., Wetzel, J. M., Chiu, G., Shapiro, E., Tang, R., . . . et al. (1994). The alpha 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human alpha 1c subtype. *Mol Pharmacol*, 45(4), 703-708.
- Fourcade, R. O., Theret, N., Taieb, C., & Group, B. U. S. (2008). Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract

- symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European countries. *BJU Int*, 101(9), 1111-1118. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07498.x
- Gillenwater, J. Y., Conn, R. L., Chryasant, S. G., Roy, J., Gaffney, M., Ice, K., & Dias, N. (1995). Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol*, 154(1), 110-115.
- Gormley, G. J., Stoner, E., Bruskewitz, R. C., Imperato-McGinley, J., Walsh, P. C., McConnell, J. D., . . . et al. (1992). The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*, 327(17), 1185-1191. doi:10.1056/NEJM199210223271701
- Guess, H. A., Heyse, J. F., & Gormley, G. J. (1993). The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 22(1), 31-37. doi:10.1002/pros.2990220105
- Gup, D. I., Shapiro, E., Baumann, M., & Lepor, H. (1989). Contractile properties of human prostate adenomas and the development of infravesical obstruction. *Prostate*, 15(2), 105-114. doi:10.1002/pros.2990150204
- Haas C, R. M. (2000). Imaging of the prostate. In L. H (Ed.), *Prostatic diseases* (pp. 75-93). Philadelphia: Saunders.
- Hieble, J. P., Caine, M., & Zalaznik, E. (1985). In vitro characterization of the alpha-adrenoceptors in human prostate. *Eur J Pharmacol*, 107(2), 111-117. doi:10.1016/0014-2999(85)90048-2
- Ikemoto, I., Kiyota, H., Ohishi, Y., Abe, K., Goto, H., Kishimoto, K., & Miki, K. (2003). Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative, randomized, two-drug crossover study. *Int J Urol*, 10(11), 587-594. doi:10.1046/j.1442-2042.2003.00712.x
- Jacobsen, S. J., Jacobson, D. J., Girman, C. J., Roberts, R. O., Rhodes, T., Guess, H. A., & Lieber, M. M. (1997). Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol*, 158(2), 481-487. doi:10.1016/s0022-5347(01)64508-7
- Jardin, A., Bensadoun, H., Delauche-Cavallier, M. C., & Attali, P. (1991a). Alfuzosin for benign prostatic hypertrophy. *Lancet*, 338(8772), 947. doi:10.1016/0140-6736(91)91814-b
- Jardin, A., Bensadoun, H., Delauche-Cavallier, M. C., & Attali, P. (1991b). Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet*, 337(8755), 1457-1461. doi:10.1016/0140-6736(91)93140-5

- Jenkins, E. P., Andersson, S., Imperato-McGinley, J., Wilson, J. D., & Russell, D. W. (1992). Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. *J Clin Invest*, 89(1), 293-300. doi:10.1172/JCI115574
- Kawabe, K., Yoshida, M., Homma, Y., & Silodosin Clinical Study, G. (2006). Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int*, 98(5), 1019-1024. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06448.x
- Kirby, R. S. (1998). Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol*, 82(3), 373-379. doi:10.1046/j.1464-410x.1998.00747.x
- Kirby, R. S., Roehrborn, C., Boyle, P., Bartsch, G., Jardin, A., Cary, M. M., . . . Combination Therapy Study, I. (2003). Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 61(1), 119-126. doi:10.1016/s0090-4295(02)02114-3
- Kobayashi, S., Tang, R., Wang, B., Opgenorth, T., Stein, E., Shapiro, E., & Lepor, H. (1994). Localization of endothelin receptors in the human prostate. *J Urol*, 151(3), 763-766. doi:10.1016/s0022-5347(17)35083-8
- Lee, K. S., Choo, M. S., Kim, D. Y., Kim, J. C., Kim, H. J., Min, K. S., . . . Park, W. H. (2005). Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol*, 174(4 Pt 1), 1334-1338. doi:10.1097/01.ju.0000173630.94559.fd
- Lepor, H. (1989). Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 141(6), 1283-1289. doi:10.1016/s0022-5347(17)41282-1
- Lepor, H. (1993). The role of alpha blockage in the treatment of BPH. In H. L. Lepor, R. (Ed.), *Prostatic diseases* (pp. 170-181). Philadelphia: Saunders.
- Lepor, H. (1998). Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*, 51(6), 892-900. doi:10.1016/s0090-4295(98)00126-5
- Lepor, H., Auerbach, S., Puras-Baez, A., Narayan, P., Soloway, M., Lowe, F., . . . Madsen, P. (1992). A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic

- hyperplasia. *J Urol*, 148(5), 1467-1474. doi:10.1016/s0022-5347(17)36941-0
- Lepor, H., & Machi, G. (1993). Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. *Urology*, 42(1), 36-40; discussion 40-31. doi:10.1016/0090-4295(93)90332-5
- Lepor, H., Williford, W. O., Barry, M. J., Brawer, M. K., Dixon, C. M., Gormley, G., . . . Padley, R. J. (1996). The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 335(8), 533-539. doi:10.1056/NEJM199608223350801
- Lowe, F. C., Dreikorn, K., Borkowski, A., Braeckman, J., Denis, L., Ferrari, P., . . . Senge, T. (1998). Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate*, 37(3), 187-193. doi:10.1002/(sici)1097-0045(19981101)37:3<187::aid-pros8>3.0.co;2-t
- M, S. (2000). Molecular biology of prostate growth regulation In L. H (Ed.), *Prostatic diseases* (pp. 41-57). Philadelphia: Saunders.
- Masuda, M., Jinza, S., Masuko, H., Asakura, T., & Hashiba, T. (2012). [Comparison of naftopidil and silodosin in the treatment of male lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, crossover study]. *Hinyokika Kyo*, 58(12), 671-678.
- McConnell, J. D. (1990). Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate Suppl*, 3, 49-59. doi:10.1002/pros.2990170506
- McConnell, J. D., Bruskewitz, R., Walsh, P., Andriole, G., Lieber, M., Holtgrewe, H. L., . . . Waldstreicher, J. (1998). The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 338(9), 557-563. doi:10.1056/NEJM199802263380901
- McNeill, S. A., Hargreave, T. B., Roehrborn, C. G., & Alfaur study, g. (2005). Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology*, 65(1), 83-89; discussion 89-90. doi:10.1016/j.urology.2004.07.042
- McVary, K. T., Monnig, W., Camps, J. L., Jr., Young, J. M., Tseng, L. J., & van den Ende, G. (2007). Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a

- randomized, double-blind trial. *J Urol*, 177(3), 1071-1077. doi:10.1016/j.juro.2006.10.055
- McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Kaminetsky, J. C., Auerbach, S. M., Wachs, B., Young, J. M., . . . Denes, B. S. (2007). Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 177(4), 1401-1407. doi:10.1016/j.juro.2006.11.037
- Milsom, I., Abrams, P., Cardozo, L., Roberts, R. G., Thuroff, J., & Wein, A. J. (2001). How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 87(9), 760-766. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x
- Narayan, P., & Tewari, A. (1998). A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. *J Urol*, 160(5), 1701-1706.
- Partin, A. (2000). Benign prostatic hyperplasia. In H. Lepor (Ed.), *Prostatic diseases* (pp. 95-105). Philadelphia:: Saunders;
- Peters, C. A., & Walsh, P. C. (1987). The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 317(10), 599-604. doi:10.1056/NEJM198709033171004
- Price, D. T., Schwinn, D. A., Lomasney, J. W., Allen, L. F., Caron, M. G., & Lefkowitz, R. J. (1993). Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol*, 150(2 Pt 1), 546-551. doi:10.1016/s0022-5347(17)35544-1
- Ramsay, J. W., Scott, G. I., & Whitfield, H. N. (1985). A double-blind controlled trial of a new alpha-1 blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. *Br J Urol*, 57(6), 657-659. doi:10.1111/j.1464-410x.1985.tb07026.x
- Roehrborn, C. G., Boyle, P., Nickel, J. C., Hoefner, K., Andriole, G., Aria, A., & Investigators, A. S. (2002). Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 60(3), 434-441. doi:10.1016/s0090-4295(02)01905-2
- Rouquier, L., Claustre, Y., & Benavides, J. (1994). Alpha 1-adrenoceptor antagonists differentially control serotonin release in the hippocampus and striatum: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol*, 261(1-2), 59-64. doi:10.1016/0014-2999(94)90300-x

- Shapiro, E. (1990). Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 17(3), 487-493.
- Shapiro, E., Hartanto, V., & Lepor, H. (1992). The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate*, 21(4), 297-307. doi:10.1002/pros.2990210406
- Tchetgen, M. B., & Oesterling, J. E. (1995). The role of prostate-specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22(2), 333-344.
- Vermeulen, A., Giagulli, V. A., De Schepper, P., Buntinx, A., & Stoner, E. (1989). Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5 alpha-reductase in humans. *Prostate*, 14(1), 45-53. doi:10.1002/pros.2990140106
- Walden, P. D., Durkin, M. M., Lepor, H., Wetzel, J. M., Gluchowski, C., & Gustafson, E. L. (1997). Localization of mRNA and receptor binding sites for the alpha 1a-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol*, 157(3), 1032-1038.
- Walsh, P. C. (1984). Human benign prostatic hyperplasia: etiological considerations. *Prog Clin Biol Res*, 145, 1-25.
- Walsh, P. C., Madden, J. D., Harrod, M. J., Goldstein, J. L., MacDonald, P. C., & Wilson, J. D. (1974). Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med*, 291(18), 944-949. doi:10.1056/NEJM197410312911806
- Wasson, J. H., Reda, D. J., Bruskewitz, R. C., Elinson, J., Keller, A. M., & Henderson, W. G. (1995). A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med*, 332(2), 75-79. doi:10.1056/NEJM199501123320202
- Wei, J. T., Calhoun, E., & Jacobsen, S. J. (2005). Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 173(4), 1256-1261. doi:10.1097/01.ju.0000155709.37840.fe
- Wilt, T. J., MacDonald, R., & Nelson, D. (2002). Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol*, 167(1), 177-183.





**ÖZEL DURUMLU BEBEĞE  
SAHİP ANNE VE BABALARIN  
YENİ YAŞAMA UYUMU**

**BÖLÜM  
16**

**Elif Tuğe ÇİTİL,  
Funda ÇİTİL CANBAY,  
Sibel ŞEKER**



## GİRİŞ

Özel durumlu ve gereksinimli bir bebeği (down sendromlu, engelli, doğuştan kalp defektli bebek, ikiz bebekler, istenmeyen bebekler, kıymetli bebekler, prematüre bebekler vb.) dünyaya getirmek ciddi bakım, eğitim, destek, sorumluluk gerektiren zor, üzüntülü ve stresli bir deneyimdir (Sjostrom-Strand ve Terp, 2019; Takataya ve ark, 2016; Kusters ve ark, 2013; Coren ve ark, 2018; Mörelius ve Hemmingsson, 2014; Laxman ve ark, 2015; Pesch, 2019). Özellikle engelli bir bebeğin ebeveyni olmanın bireylerde akademik erteleme, iş kaybı, iş üretkenliği kaybı, hayal kırıklıkları, endişe, çaresizlik, umutsuzluk, depresyon, intihar düşünceleri gibi sorunlara neden olduğu görülmektedir(Pesch, 2019; Laxman ve ark, 2015; Araki ve ark, 2019; Illum ve ark, 2018).

Özel durumlu bebeklerin farklı gereksinimleri bulunmaktadır. Öte yandan aileler bu tür bebeklerin gereksinimlerini karşılarken zorluk yaşamakta olup, bebeklerinin bakımı konusunda bilgiye gereksinim duymaktadır(Kaytez ve ark, 2015; Seydel ve ark, 2016). Sağlık profesyonelleri özel durumlu bebeklerin sorumluluğunu üstlenip, farkındalık artırıcı eğitimler uygulayıp, ebeveynlerin gereksinimlerini bilip karşıladığı sürece bireylerin yeni duruma uyumu ve durumla başa çıkmaları kolaylaşacaktır (Alsharaydeh ve ark, 2019; Gilson ve ark, 2018; Seliner ve ark, 2015). Ebe ve hemşireler ebeveynlerin yetersizlik, çaresizlik duygusunu yenmeleri için özellikle doğum sonrası bir yıl içinde sürece uyum sağlamaları ya da süreçle baş etmeleri için etkin olarak sosyal destek sağlamalıdır(Douglas ve ark, 2016). Yapılan araştırmalarda çoğunlukla özel durumlu bebeği olan anneler bebeğin günlük ve sağlık bakım sorumluluklarının büyük çoğunluğunu üstlendikleri belirlenmiştir. Bu araştırmalarda çoğunlukla annelerin gereksinimleri ele alınmıştır (Gilson ve ark, 2018; Ersoy Quadır ve Temiz, 2018; Korukçu ve ark, 2017). Babalarla karşılaştırılırsa anneler, özel durumlu bebekleri için daha fazla zaman harcamakta ve bakım zorluğunu daha fazla deneyimlemektedirler (Karakuş ve Kırılıoğlu, 2019; Hartley ve Schultz, 2015; Ciğerli ve ark, 2014). Bu doğrultuda annelerin babalar tarafından yeterli sosyal destek almadığı görülmektedir. Ayrıca özel durumlu bebeklerin sağlık, gelişim durumu ile ilgili annelerin babalardan daha çok endişe yaşadıkları, bilgi ya da destek arama davranışlarının yanı sıra bunu sözel olarak ifade ettikleri gözlenmektedir (Ciğerli ve ark, 2014; Sola ve Diken, 2008; Demir ve Keskin, 2018). Ayrıca süreci tek yaşayan

ebeveynlerin sosyal destek ve sosyal kabul yoksunluğuna bağlı daha fazla stres yaşadıkları belirlenmiştir (Woodgate ve ark, 2015; Toker ve ark, 2019). Bu sonuçlara göre özel durumlu bebeğe sahip ebeveynlerin doğum sonrası süreçte babaların annelerle eşit düzeyde sorumluluk almalarını sağlamak konusunda ailelere destek olmak gerekir. Yeterli sosyal destek sağlanan özel durumlu bebeğe sahip bazı aileler doğum sonrası döneme daha kolay uyum sağlarken, baş etme mekanizmaları yeterli olmayan bazı ailelerde ise doğum sonrası uyum zorlaşmaktadır (Pelchat ve ark, 2009; Redquest ve ark, 2015; Demir ve Keskin, 2018; Gilson ve ark, 2018; Felix ve Farias, 2018). Araştırmalarda özel durumlu bebeğe sahip ebeveynlerin toplum tarafından anlaşılma, yakın çevreden kabul görme yanında bilgi ve sosyal destek gereksinimleri bulunduğu tespit edilmiştir (Avşaroğlu ve Gilik, 2017; Yazıcı ve Durmuşoğlu, 2015; Çetin, 2018; Gilson ve ark, 2018). Ebeveynlere gerekli destek programlarının sağlanması, bütüncül bakım anlayışı ve bireyselleşmiş bakıma eş değer danışmanlık yapılması ebeveynlerin taburculuk sonrası uyumlarını kolaylaştırabilir (Eras ve ark, 2011; Pazarcıkcı ve Efe, 2017; Seydel ve ark, 2016; Kaytez ve ark, 2015).

### **Engelli ve Anomalili Bebeğe Sahip Ebeveynler**

Anne ve baba adayları gebeliği öğrendikten sonraki süreçte geleceğe yönelik beklentileri sağlıklı bir çocuk yönünde olsa da, doğacak çocuğun engelli olması durumunda aileler yoğun stres yaratan bu zor süreci deneyimlemek zorunda kalmaktadırlar (Bilal ve Dağ, 2005; Okanlı ve ark, 2004; Hassall ve ark, 2005; Seydel ve ark, 2016). Normal sağlıklı bir çocuğun ailede meydana getirdiği değişiklikler doğan çocuğun engelli olacağı öğrenilmesi ile daha stresli ve karmaşık bir durum meydana getirmektedir (Bilal ve Dağ, 2005; Sjostrom-Strand ve Terp, 2019; Takataya ve ark, 2016; Coren ve ark, 2018). Bu bağlamda ailelerin engelli bebeğe sahip olmanın sonucunda yaşadıkları strese binaen, engelli bebeğin bakımı, duygusal zorlanmalar, maddi kayıplar, kariyer durumları konusunda kaygıları ve gerekse ailelerin kendilerine vakit kalmamasından kaynaklanan sorumluluklar nedeniyle sosyal aktivitelere izolasyon yaşadıkları da görülmektedir (Kavak, 2007; Bilal ve Dağ, 2005; Seltzer ve ark, 2011; Şen ve Yurtsever, 2007). Engelli bebeği olan ebeveynlerin normal ebeveynlere göre daha fazla anksiyete, tükenmişlik, depresyon gibi duygu durum bozuklukları yaşadığı (Arıcıoğlu ve Gültekin, 2017; Gilson ve ark, 2018; Woodgate ve ark, 2015; Engin Deniz ve ark, 2009) daha da

kötüsü özel durumlu bebeklerin ebeveynlerinde bebeği kabullenmeme, bakıma katılmayı reddetme ya da bebeğe şiddet uygulama (Koivula ve ark, 2018; Çetin, 2018) gibi olumsuz davranışlar gözlenmektedir. Ailelere verilen destek sayesinde ailelerin, durum ile baş etmesini ve güçlülere uyum sağlaması kolaylaştırılabilecektir (Şen ve Yurtsever, 2007; Kara, 2018).

### **İstenmeyen Gebelik Sonrası Bebeğe Sahip Olan Ebeveynler**

İstenen ve planlanan gebeliklerde doğum sonrasında beklenen durum mutluluk verici bir durum olsa da, yeni sorumlulukları beraberinde getiren çok önemli bir değişimdir (Ergin ve Özdilek, 2014). Cinsel yönden aktif olan kadınların ya da erkeklerin çoğunun çocuk sahibi olmak istemedikleri ve özellikle multipar kadınların üçte birinden fazlasının istemeden gebe kaldığı görülmektedir (Yanikkerem ve ark, 2005; Ersoy ve ark, 2015). Çocuk sahibi olmak istememe nedenleri (tecavüz, adölesan gebelikler, annenin istememesi, babanın istememesi, doğum kontrol yöntemlerinin etkin kullanılmaması vb.) çeşitli olabilir. Öte yandan istenmeyen gebelikler ebeveynlerde şaşkınlık ve suçlama ile kendini gösterebilir (Ekizoğlu ve ark, 2008; Ay ve ark, 2012; Kara Uzun ve Şimşek Orhon, 2013).

### **Çoğul Bebeği Olan Ebeveynler**

Çoğul gebelik uterusu birden fazla (2 ya da daha fazla) fetüsün varlığıdır (Ramaoğlu ve ark, 2014). Doğal yollardan oluşan gebeliklere göre, invitro fertilizasyon yolu ile meydana gelen gebeliklerde çoğul gebelik görülme oranının ise arttığı görülmektedir (Gürakan, 2005).

Çoğul bebeğe sahip olan ebeveynler genellikle uzun bir çocuksuzluk döneminden sonra çocuk sahibi olduktan sonra, tahmin edilmeyen fiziksel, psikolojik ve finansal zorluklarla karşılaşmaktadır (Britt et al 2003; Glazebrook ve ark, 2004; Bolch ve ark, 2012). Çoğul gebeliklerde komplikasyonlardaki artış sonucu neonatal yoğun bakım ünitesinde uzun soluklu kalış, uzun süreli rehabilitasyon ihtiyacı gibi problemler ailenin başa çıkmakta ve uyum sağlamakta zorlandığı durumlardır (Demirel Bozkurt ve Sevil, 2008). Ayrıca çoğul bebeklerin bakımı ve beslenmesi ebeveynler için zor bir süreçtir. Çoğul bebekler çoğu zaman düşük ağırlıkta olup, erken doğdukları için anne sütü ile beslenmeleri önemlidir (Rimon ve Shinwell, 2006; Akçay Didişen ve Gerçek, 2015). Çoğul bebeklerin emzirilmesinde anneye, bebeğe ait faktörler ya da emzirilme

sürecini olumsuz etkileyen diğer durumlara bağlı sorunlar yaşandığı çalışmalarda belirtilmiştir. (Kielbratowska ve ark, 2010; Damato ve ark, 2005).

### **İnfertilite Sonrası Bebeğe Sahip Olan Ebeveynler**

Bir çiftin en az on iki ay boyunca düzenli olarak korunmasız cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin gelişmemesi durumu infertilite olarak adlandırılır (Upkong ve Orji, 2006). İnfertil çiftler maddi külfeti olan, yorucu ve çok zaman alan çeşitli tedaviler ile anne-baba olabilmektedir. Uzun infertilite sürecinden sonra çocuk sahibi olmak mutlu bir son olarak görülse de, tahmin edilmeyen çeşitli zorluklara neden olabilir (Britt et al 2003; Seven ve Akyüz, 2013). Özellikle uzun soluklu infertilite tedavileri sonrasında hamile kalan annelerde yoğun bir şekilde gebeliği kaybetme korkusu, bebeğinin sağlık durumu konusunda kaygı, gebeliği kabullenememe, depresyon ve belirsizlik gibi olumsuz duygular gelişebilir(Boz ve ark, 2018; Seven ve Akyüz, 2013). Bu zorluklar eski düzenin bozulup yeni düzenin başlaması yanında, çocuk bakımının zorlukları nedeniyle infertil çiftlerde biyolojik, psikososyal, ekonomik, etik ve kültürel olarak birçok sorun yaratmaktadır (Boz ve ark, 2018).

### **Prematür Bebeğe Sahip Olan Ebeveynler**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); 20-37. hafta arasındaki doğumları prematüre doğum, 2500 gramın altında olan yenidoğanları düşük doğum ağırlıklı, 1000-1499 gram arasında doğan yeni doğanları ise çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan olarak tanımlamıştır (Eras ve ark, 2011). Preterm eyleme neden olan risk faktörleri; preeklamsi, polihidroamniyos, plasenta anomalileri, preterm doğum ve abortus öyküsü, erken membran rüptürü, enfeksiyonlar, gebelikte cerrahi girişim, düşük beden kitle indeksi, sigara, uterin anomaliler, anemi, doğum aralıklarının az olması, fetal anomali, çoğul gebelik, anne yaşının 18 yaş altı ya da 35 yaş üstü olması, yardımcı üreme teknikleri gibi obstetrik ve fizyolojik nedenlerdir (Beji, 2016). Prematür bir bebeğe sahip olmak aileler için stresli bir durumdur. Yapılan bir çalışmada prematüre bebeğe sahip olan ebeveynlerin, termde bebeğe sahip ebeveynlere oranla daha fazla olumsuz duygu durum yaşadıklarını göstermiştir (Ionio ve ark, 2016). Preterm eylemin anne üzerindeki en yaygın etkisi bebeğin sağlığının tehdit altında olmasından kaynaklanan strestir (Beji, 2016). Ebeler;

prematüre bebeğe sahip ebeveynlerin stresle baş etme mekanizmalarını iyi bir şekilde tanımlayıp, yeni baş etme yöntemleri geliştirmeleri konusunda onları cesaretlendirmelidir. Bebeğin tepkilerini anlamada ve ebeveynlerin kendi korku ve beklentilerini anlamada onlara yardımcı olmak ebelerin bir diğer görevidir (Arslan ve Turgut, 2013). Prematür bebeğe sahip olan annelerin, termde bebeği olan annelere oranla daha fazla saldırganlık ve içe kapanıklık gösterdikleri görülmüştür (Ionio ve ark, 2017). Ebeler, prematüre bebeğe sahip olan ebeveynleri dikkatli dinlemeli ve anlamaya çalışmalıdır. Yenidoğan döneminin ilk üç günündeki anne-bebek yakınlığı çok önemlidir (Güleşen ve Yıldız, 2013). Preterm eylemin, anne ve bebek arasındaki etkileşimi olumsuz etkilediği görülmüştür (Ionio ve ark, 2017). Ebeler, anne ve bebek arasındaki etkileşimi sağlamak için kilit roledirler. Mümkün olduğunca anne ve bebeğin birlikte olmasını sağlamalı ve aile merkezli bakım uygulamalarını desteklemelidirler. Annenin de bakıma katılmasını sağlayarak anne ve bebek arasındaki bağlanma duygusunun gelişimine katkıda bulunmalıdırlar. Prematür bebeğe sahip olan ebeveynlerin ebeveynlik rolleri daha iyi değerlendirilmeli, hem ebeveynler hem de prematür bebekler için özel destekleyici müdahaleler geliştirilmelidir (Ionio ve ark, 2017).

### **Planlanmamış Gebelikler Sonucu Bebek Sahibi Olan Ebeveynler**

Planlanmamış gebelikler, tüm yaş gruplarında ve sosyoekonomik düzeyde karşılaşılabilen ekonomik, tıbbi ve sosyal olarak çeşitli istenmeyen durumlara yol açabilen toplumsal bir sorun olarak kendini göstermektedir. Bununla beraber planlanmamış gebelikler anne ve çocuk sağlığını da olumsuz yönde etkilemektedir (Tekiner ve ark, 2010). DSÖ'nün 2018 verilerine göre; 2010-2014 yılları arasında yaklaşık 56 milyon kadın planlanmamış gebeliklerden dolayı gebeliğini güvenli ve güvensiz yollarla sonlandırmaktadır (WHO, 2018). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)'nın 2008 verilerine göre Türkiye'de kadınların %29'u planlanmamış gebelik deneyimlemişlerdir (Eryurt ve ark, 2009).

Doğum sonu dönemde emzirmenin anne ve bebek sağlığı üzerine birçok olumlu etkisi vardır (Annagür ve Annagür, 2012; Bülbül ve Kılınçkaya, 2013). Ebeler, etkili bir emzirme noktasında kilit roledirler. Planlanmamış gebeliklerde anneler bebeklerini emzirmek

istemeyebilirler. Ebeler, anneye bu konuda destek vermeli ve gerekli danışmanlığı yapmalıdır.

Üreme çağındaki bir kadın ne zaman çocuk sahibi olacağına karar verebilmelidir. Çocuk sahibi olmayı istemek kadar istememek de kadınların en doğal hakkıdır (Polat ve ark, 2013). Ebeler; üreme çağındaki kadınlara gebeliği gerçekten isteyip istemedikleri konusunda danışmanlık yapmalı ve gerekiyorsa aile planlaması konusunda eğitim vermelilerdir.

## **ÖZEL DURUMLU BEBEĞE SAHİP OLAN EBEVEYNLERİN YAŞADIĞI PSİKOSOSYAL PROBLEMLER**

Ebeveynler özel durumlu bir bebeğe sahip olacaklarını öğrendiğinde ya da engelli bebeği dünyaya getirdiklerinde aşamalı olarak; şok, hayal kırıklığı, inkâr, yetersizlik duyguları, öfke, suçluluk ve üzüntü gibi duygusal tepkiler vermektedir (Bahar ve ark, 2009; Cığerli ve ark, 2014; Çetisli ve ark, 2018). Bu ebeveynler için bebeğin engelliliği hayal ettikleri mükemmel bebeğin yok olması anlamına gelir ki, bu durumda ailelerde farklı baş etme davranışları gözlenir (Skelton ve ark, 2019). Yas özel durumlu bebek gerçeğinin kabul edildiği anlamına gelen bir duygu ifadesidir (Gökcan 2004). Çalışmalarda özel durumlu çocuğa sahip aile bireylerinde umutsuzluk, tükenmişlik, anksiyete bozukluğu, depresyon, stres gibi duygu durum bozukluklarının yüksek düzeyde görüldüğü saptanmıştır (İçmeli ve ark, 2008; Avşaroğlu ve Gilik, 2017). Engelli çocuğun bakımı ile sürekli annenin ilgilenmesi ve ailenin gereksinim duyduğu sosyal desteği çevresinden görememesi bebeğin reddi riskini ve beklenen psikiyatrik sorun riskini arttırabilir (Çetin, 2018). Araştırmalar, engelli çocuğa sahip annelerde engelli olmayan çocuğa sahip annelere kıyasla depresyon, anksiyete ve stres düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Dereli ve Okur, 2008; İçmeli ve ark, 2008).

## **ÖZEL DURUMLARA SAHİP EBEVEYNLERE EBELİK YAKLAŞIMI**

Yeterince desteklenemeyen özel durumlu ebeveynlerde stres, bebeğin bakımını reddetme ve depresyon gibi olumsuz durumlar deneyimlenmektedirler (Kaytez ve ark, 2015; Laxman ve ark, 2015; Avşaroğlu ve Gilik, 2017). Yıldırım ve Conk'un (2005) araştırmasında engelli bebeği olan ailelere verilen planlı eğitimin ailenin stresle başa çıkma ve depresyon düzeyleri üzerinde olumlu etki sağladığı



belirlenmiştir. Kara'nın (2018) çalışmasında engelli çocuğu olan annelere ilişkin manevi destekle güçlendirme uygulaması yapılmış olup, program sonunda annelerin negatif düşüncelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuca göre ebelerin engelli bebeğe sahip olacak ya da olan ailelere yapılandırılmış planlı eğitimler yanında spiritüel destek uygulaması ailenin psikososyal özellikleri üzerinde olumlu sonuçlar doğurabilir.

Ebeler özel durumlu bebeklerin durumuyla ilgili güncel bilgilere sahip olmalıdır. Ebelerin diğer bir görevi özel durumlu bebeğin bakımının sorumluluğunu aile merkezli bakım yaklaşımıyla her iki ebeveyne yüklemeli ve fiziksel yorgunluğu iki eş arasında paylaşmalıdır(Seliner ve ark, 2015). Bebeğin yoğun bakım ünitelerinde ya da başka bir merkeze transport edilmesi gerektiği zaman transporttan önce bebeği görmelerine ve bakıma katılmaya izin verilmesi gereklidir (Fernández ve ark, 2018). Yapılan araştırmalarda bebeğe terapötik dokunmanın ve kanguru bakımın bebeğin fiziksel gelişimini hızlandırdığı, ağrı ve sağlık parametrelerinin (solunum sayısı, kalp atışları vb.) iyileştirdiği belirlenmiştir (Johnston ve ark, 2011).

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Özel durumlara sahip anne ve babalar için yeni yaşama adaptasyonun zor, spiritüel destek gereksinimli ve aileler için kabul edilmesi zor bir süreç olduğu görüldü (Çetin, 2018; Kara, 2018). Bu nedenle sağlık profesyonelleri, akademisyenler ve sağlık kurumlarına ilişkin özel durumlu ebeveynlerin gereksinimlerinin belirlenmesi, problemlerin önlenmesi ve ailelerin uyumuna yönelik bazı önerilerimiz bulunmaktadır. Bu öneriler:

- Sağlık profesyonelleri özel durumlu ailelerin özelliklerini, gereksinimlerini, beklentilerini belirlemeli ve aileye özel destekleyici bakım planlamalıdır. Sağlık profesyonelleri özel durumlu ailelerin bebeklerinin durumlarını öğrendikleri andan itibaren duygularını ifade etmelerine izin vermeli ve bebeklerine ilişkin sorularına içtenlikle cevap vermelidirler.
- Sağlık kapsamı alanında çalışan akademisyenler özel durumlu ailelerin yeni hayata uyumuna yönelik bilgilendirici çalışmalarda

aktif olarak görev almalı ve ailelerin süreçleriyle ilgili bilgilere ulaşmalarını kolaylaştırmalıdır.

- Sağlık kurumlarının özel durumlu ailelerin hayatını kolaylaştırıcı çalışmaları desteklemelerinin yanında özel durumlu ailelerin toplumun farkındalık düzeylerini arttırıcı projeler yapması toplum tarafından kabulünü kolaylaştıracaktır.

## KAYNAKLAR

- Akçay Didişen N, Gerçek E. Yardımcı üreme teknolojileri aracılığı ile oluşan çoğul gebeliklerde emzirme. *The Journal of Pediatric Research*, 2015; 2(4): 177-82. Doi: 10.4274/jpr.05706.
- Annagür BB, Annagür A. Doğum Sonrası Ruhsal Durumun Emzirme ile İlişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012;4(3):279-292. doi:10.5455/cap.20120417
- Araki S, Nakamura K, Kashiwabara Y, Eguchi H, Shimono M. A field survey of working conditions of parents with children requiring medical care. *Journal of the University of Occupational and Environmental Health*. 2019; 41(2): 171-178. Doi: 10.7888/juoeh.41.171.
- Bülbül S, Kılınçkaya MF. 0-2 Yaş Grubu Bebeklerin Anne Sütü ile Beslenme Durumları ve Etkileyen Faktörler. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013;15(1):15-20.
- Coren E, Ramsbotham K, Gschwandtner M. Parent training interventions for parents with intellectual disability. *Cochrane Database Systematic Review*, 2018; 7: CD007987. Doi: 10.1002/14651858.CD007987.pub3.
- Çetisli NE, Işık G, Akgül EA, Topaloğlu Ören ED, Öztornacı BO, Sarı HY. Experiences of infant and child care of mothers with disabilities in Turkey: A qualitative study. *African Journal of Reproductive Health*, 2018; 22(4): 81-91. Doi: 10.29063/ajrh2018/v22i4.9.
- Douglas T, Redley B, Ottmann G. The first year: The support needs of parents caring for a child with an intellectual disability. *Journal of Advanced Nursing*, 2016; 72(11): 2738-2749. Doi: 10.1111/jan.13056.
- Eryurt MA, Türkyılmaz AS, Çağatay P. Üreme sağlığı. İçinde: Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2008. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi;2009. s:119-158.
- Kaytez N, Durualp E, Kadan G. Engelli çocuğu olan ailelerin gereksinimlerinin ve stres düzeylerinin incelenmesi. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*, 2015; 4(1):197-214.
- Acheampong AK, Aziato L. Suicidal ideations and coping strategies of mothers living with physical disabilities: A qualitative exploratory study in Ghana. *BMC Psychiatry*, 2018; 18(1): 360. Doi: 10.1186/s12888-018-1938-x.
- Alsharaydeh EA, Alqudah M, Lee RLT, Chan SW. Challenges, coping, and resilience among immigrant parents caring for a child with a disability: An integrative review. *Journal of Nursing Scholarship*, 2019. Doi: 10.1111/jnu.12522.

- Çetin K. Engelli çocuklara sahip ailelerin çocuklarını kabul reddi ile sosyal destek ilişkisinin çeşitli değişkenlerce yordanması. *Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2018; 9(2): 137-154.
- Ersoy Quadır S, Temiz G. Engelli çocuğu olan annelerin gereksinimlerini etkileyen faktörlerin incelenmesi (Konya İli Örneği). *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2018; 11(61):831-839.
- Kusters CD, van der Pal SM, van Steenbrugge GJ, den Ouden LS, Kollée LA. The impact of a premature birth on the family; consequences are experienced even after 19 years. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2013; 157(25): A5449.
- Laxman DJ, McBride BA, Jeans LM, Dyer WJ, Santos RM, Kern JL, Sugimura N, Curtiss SL, Weglarz-Ward JM. Father involvement and maternal depressive symptoms in families of children with disabilities or delays. *Maternal and Child Health Journal*, 2015; 19(5): 1078-86. Doi: 10.1007/s10995-014-1608-7.
- Mörelıus E, Hemmingsson H. Parents of children with physical disabilities perceived health in parents related to the child's sleep problems and need for attention at night. *Child: Care, Health and Development*, 2014; 40(3): 412-8. Doi: 10.1111/cch.12079.
- Pesch MH. Driving in the minivan-life as a pediatrician and parent of a child with disabilities. *The Journal of the American Medical Association*, 2019; 322(13): 1255-1256. Doi: 10.1001/jama.2019.14889.
- Seydel EH, Yıkılkan H, Görpelioğlu S. Engelli çocuk yakınlarının gereksinimleri ve mevcut hak ve hizmetlerden yararlanma durumları. *Smyrna Tıp Dergisi*, 2016; 47-52.
- Sjostrom-Strand A, Terp K. Parents' experiences of having a baby with a congenital heart defect and the child's heart surgery. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 2019; 42(1): 10-23. Doi: 10.1080/24694193.2017.1342104.
- Takataya K, Yamazaki Y, Mizuno E. Perceptions and feelings of fathers of children with down syndrome. *Archives of Psychiatric Nursing*, 2016; 30(5): 544-51. Doi: 10.1016/j.apnu.2016.04.006.
- Arıcıoğlu A, Gültekin F. Zihinsel engelli çocuk annelerinin sosyal destek ve gelecek algıları: Psikolojik danışmanların rolleri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2017; 42: 1-26.
- Gilson KM, Johnson S, Davis E, Brunton S, Swift E, Reddihough D, Williams K. Supporting the mental health of mothers of children with a disability:

- Health professional perceptions of need, role, and challenges. *Child: Care, Health and Development*, 2018; 44(5): 721-729. Doi: 10.1111/cch.12589.
- Hartley, SL, Schultz HM. Support needs of fathers and mothers of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015; 45(6): 1636-1648.
- Illum NO, Bonderup M, Gradel KO. Parents' Expressions of concerns and hopes for the future and their concomitant assessments of disability in their children. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 2018; 12: 1179556518784948. Doi: 10.1177/1179556518784948.
- Kara E. Engelli çocuğa sahip annelere yönelik manevi destek ile güçlendirme uygulaması. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2018; 11(57): 311-322.
- Karakuş Ö, Kırılıoğlu M. Engelli bir çocuğa sahip olmanın getirdiği yaşam deneyimleri: Anneler üzerinden nitel araştırma. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2019; (41): 96-112.
- Koivula T, Ellonen N, Janson S, Jernbro C, Huhtala H, Paavilainen E. Psychological and physical violence towards children with disabilities in Finland and Sweden. *Journal of Child Health Care*, 2018; 22(3): 317-331. Doi: 10.1177/1367493518757379.
- Korukcu O, Deliktaş A, Kukulu K. Transition to motherhood in women with an infant with special care needs. *International Nursing Review*, 2017; 64(4): 593-601. Doi: 10.1111/inr.12383.
- Pelchat D, Levert MJ, Bourgeois-Guérin V. How do mothers and fathers who have a child with a disability describe their adaptation/ transformation process? *Journal of Child Health Care*, 2009; 13(3): 239-59. Doi: 10.1177/1367493509336684.
- Seliner B, Wattinger A, Spirig R. Experiences and needs of parents of hospitalised children with disabilities and the health professionals responsible for the child's health-care: A systematic review. *Pflege*, 2015; 28(5): 263-76. Doi: 10.1024/1012-5302/a000446.
- Woodgate RL, Edwards M, Ripat JD, Borton B, Rempel G. Intense parenting: A qualitative study detailing the experiences of parenting children with complex care needs. *BMC Pediatrics*, 2015; 15: 197. Doi: 10.1186/s12887-015-0514-5.
- Ciğerli Ö, Topsever P, Alvur TM, Görpeliolu S. Engelli çocuğu olan anne-babaların tanı anından itibaren ebeveynlik deneyimleri: Farklılığı

kabullenmek. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care (TJFMPC)*, 2014; 8(3): 75-81.

Redquest BK, Reinders N, Bryden PJ, Schneider M, Fletcher PC. Raising a child with special needs: The perspective of caregivers. *Clinical Nurse Specialist*, 2015; 29(3): 8-15. Doi: 10.1097/NUR.000000000000122.

Fernández MIM, Granero-Molina J, Fernández-Sola C, Hernández-Padilla JM, Camacho Ávila M, López Rodríguez MDM. Bonding in neonatal intensive care units: Experiences of extremely preterm infants' mothers. *Women Birth*, 2018; 31(4): 325-330. Doi: 10.1016/j.wombi.2017.11.008.

Çetin K. Engelli çocuklara sahip ailelerin çocuklarını kabul reddi ile sosyal destek ilişkisinin çeşitli değişkenlerce yordanması. *Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2018; 9(2): 137-154.

Deniz ME, Dilmaç B, Arıcağ OT. Engelli çocuğa sahip olan ebeveynlerin durumluk sürekli kaygı ve yaşam doyumlarının incelenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 2009; 6(1): 953-966.

Avşaroğlu S, Gilik A. Özel gereksinimli çocuğa sahip anne-babaların kaygı durumlarına göre umutsuzluk düzeylerinin incelenmesi. *Elementary Education Online*, 2017; 16(3): 1022-1035. Doi: 10.17051/ilkonline.2017.330239.

Toker M, Başgöl ŞŞ, Özyayın L. Down sendromlu çocuğa sahip annelerin aile gereksinimlerinin belirlenmesi ve sosyal destek algılarına yönelik görüşleri. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2019; 20: 1-26.

Sola C, Diken İH. Gelişimsel gerilik riski altındaki prematüre ve düşük doğum ağırlıklı çocuğa sahip annelerin gereksinimlerinin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 2008; 9(2): 21-36.

Demir SA, Keskin G. Zihinsel engelli çocuğa sahip olan annelerin karşılaştıkları güçlükler: Nitel bir çalışma. *The Journal of Academic Social Science Studies*, 2018; 66: 357-37.

Félix VPDSR, Farias AM. Microcephaly and family dynamics: Fathers' perceptions of their children's disability. *Cedernos de Saude Publica*, 2018; 34(12): e00220316. Doi: 10.1590/0102-311X00220316.

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. Doi: 10.5350/SEMB2013470301.

- Arslan FT, Turgut R. Prematüre bebek annelerinin evdeki bakım gereksinimleri ve bakım verme yeterliliklerini algılama durumları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi*, 2013; 6(3): 119-124.
- Bahar A, Savaş H, Bahar G, Parlar S. Engelli çocukların annelerinin depresyon ve anksiyete düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzlarının belirlenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2009; (4)11: 98-112.
- Bilal E, Dağ İ. Eğitilebilir zihinsel engelli olan ve olmayan çocukların annelerinde stres, strese başa çıkma ve kontrol odağının karşılaştırılması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2005; 12(2): 56-68.
- Bolch CE, Davis PG, Umstad MP, Fisher JR. Multiple birth families with children with special needs: A qualitative investigation of mothers' experiences. *Twin Research and Human Genetics*, 2012; 15(4): 503-15. Doi: 10.1017/thg.2012.24.
- Demirel Bozkurt Ö, Sevil Ü. İkizden ikize transfüzyon sendromu ve hemşirelik yaklaşımları. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2008; 1(2): 60-68.
- Eras Z, Pekcici EBB, Atay G. Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2011; 7(3): 85-88.
- Güleşen A, Yıldız D. Erken postpartum dönemdeki anne bebek bağlanmasının kanıta dayalı uygulamalar ile incelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2013; 12(2): 177-182.
- Güngör İ, Oskay Ü. Riskli Doğum Eylemi. İçinde Kadın Sağlığı ve Hastalıkları (Ed. Beji, NK). 2015. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Ionio C, Colomb C, Brazzoduro V, Mascheroni E, Confalonieri E, Castoldi F, Lista G. The impact of preterm birth on parenteral distress. *Europe's Journal of Psychology*. 2016;12(4): 604-621. Doi: 10.5964/ejop.v12i4.1093.
- Ionio C, Lista G, Mascheroni E, Olivari MG, Confalonieri E, Mastrangelo M, Brazzoduro V, Balestriero MA, Banfi A, Bonanomi A, Bova S, Castoldi F, Colomb C, Introvini P, Scelsa B. Premature Birth: Complexities and difficulties in bulding the mother child relationship. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 2017; 35(5): 509-523. Doi: 10.1080/02646838.2017.1383977.
- Pazarcıkcı F, Efe E. Preterm bebeklerin taburculuk sonrası evde bakımının sağlanmasında hemşirenin rolü. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 5(1): 45-52.

- Seven M, Akyüz A. Postpartum depresyon gelişiminde etkisi az bilinen bir faktör: İnfertilite. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2013;10 (3): 7-11.
- Boz İ, Özçetin E, Teskereci G. İnfertilitede anne olma: Kuramsal bir analiz. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2018; 10(4): 506-521  
Doi:10.18863/pgy.382342.
- Britt DW, Risinger ST, Mans M et al. Anxiety among women who have undergone fertility therapy and are considering multifetal pregnancy reduction: Trends and implications. *Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine*, 2003; 13: 271–278.
- Damato EG, Dowling DA, Standing TS, Madigan EA, Thanattherakul C. Duration of breastfeeding for mothers of twins. *Journal of Obstetric Gynecologic and Neonatal Nursing Clinical Research*, 2005; 34(2): 201-209.
- Dereli F, Okur S. Engelli çocuğa sahip olan ailelerin depresyon durumunu belirlenmesi. *Yeni Tıp Dergisi*, 2008; 25: 164-8.
- Glazebrook C, Sheard C, Cox S et al. Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after in vitro fertilisation. *Fertility and Sterility*, 2004; 81: 505–511.
- Gürakan B. Çoğul gebeliklerde yenidoğan sorunları. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005; 3: 161-3.
- İçmeli C, Ataoğlu A, Canan F, Özçetin, A. Zihinsel özürlü çocukları olan ebeveynler ile sağlıklı çocuklara sahip ebeveynlerin çocuk yetiştirme tutumlarının karşılaştırılması. *Düzce Tıp Dergisi*, 2008; 3: 21-8.
- Kara E. Engelli çocuğa sahip annelere yönelik manevi destek ile güçlendirme uygulaması. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2018; 11(57): 311-322.
- Kielbratowska B, Cwiek D, Preis K, Malinowski W, Hofman A. Breastfeeding of twins. *Archives of Perinatal Medicine*, 2010; 16(4): 201-205.
- Klock SC Psychological adjustment to twins after infertility. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2004, 18: 645–656.
- Ramaoğlu MG, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Aldemir E. Kendiliğinden ve in vitro fertilizasyonlu çoğul gebeliklerden erken doğan bebeklerin doğum öncesi ve bedensel büyüme özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi*, 2014; 49: 17-24.
- Rimon FO, Shinwell ES. Breast feeding twins and high multiples. *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal*, 2006; 91: 377- 380.



- Seltzer MM, Floyd F, Song J, Greenberg J, Hong J. Midlife and aging parents of adults with intellectual and developmental disabilities: Impacts of lifelong parenting. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 2011; 116: 479-499. Doi.org/10.1352/1944-7558-116.6.479.
- Ay S, Yanikkerem E, Mutlu S. İstenmeyen gebelik yaşayan kadınların özellikleri ve kontraseptif yöntemleri bırakma nedenleri: Kırsal alan örneği. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2012; 11(3): 315-324.
- Ekizoğlu O, İnce H, Korur Fincancı Ş, Kantarcı N, Has R, Direk N. Cinsel saldırılarda gebelik sorunu. *Journal of The Turkish German Gynecological Association*, 2008; 9(2); 105-109.
- Ersoy E, Karasu Y, Yaşar Çelik E, Ersoy AÖ, Tokmak A, Taşçı Y. Gebeliği plansız olan kadınların kişisel özellikleri ve kontrasepsiyon hakkındaki düşünceleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2015; 6 (3): 250-255. Doi: 10.5799/ahinj.01.2015.03.0528.
- Kara UA, Şimşek OF. Adölesan gebeliklerin anne ve bebek sağlığına olan etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2013; 66(1): 19-24. Doi: 10.1501/Tıpfak\_000000836.
- Polat A, Gündüz N, Turan HS. Doğurganlığın Kontrolü ve Kadın Bedeni Üzerindeki Denetim. İçinde Kadınların Yaşamı ve Kadın Ruh Sağlığı (Ed. Yüksel Ş, Gülseren L, Başterzi AD). 2013, Pelin Ofset Matbaacılık, Ankara.
- Şen E, Yurtsever S. Difficulties experienced by families with disabled children. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 2007; 12: 238-252. Doi.org/10.1111/j.1744-6155.2007.00119.x PMID:17956372.
- Tekiner AS, Çetin F, Ceyhan G, Kafkaslı A. Planlanmamış gebelikler ile kontraseptif yöntemler arasındaki ilişki. *Dirim Tıp Gazetesi* 2010; 85(2): 65-71.
- Upkong D, Orji E. Mental health of infertile women in Nigeria. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2006; 17: 259-65.
- WHO & WB. Summary World Report on Disability. World Health Organization 2011. WHO/NMH/VIP/11.01 [Internet] [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report .pdf](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf) Erişim tarihi: 20.09.2018
- World Health Organization (WHO, 2018) . Maternal mortality. Erişim tarihi: 4 ekim 2019. Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>.

- Yazıcı DN, Durmuşoğlu MC. Özel gereksinimli çocuğu olan ailelerin karşılaştığı sorunlar ve beklentilerinin incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2017; 30(2): 657-681.
- Yıldırım F, Conk Z. Zihinsel yetersizliği olan çocuğa sahip anne babaların stresle başa çıkma tarzlarına ve depresyon düzeylerine planlı eğitimin etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2005; 9(2): 1-10.
- Ergin A, Özdilek R. Değişen babalık rolü ve erkek sağlığına etkileri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2014; 11(1): 3-8.
- Skelton H, Dahlen HG, Psaila K, Schmied V. Facilitating closeness between babies with congenital abnormalities and their parents in the NICU: A qualitative study of neonatal nurses' experiences. *Journal of Clinical Nursing*, 2019; 28(15-16): 2979-2989. Doi: 10.1111/jocn.14894.
- Johnston CC, Campbell-Yeo M, Filion F. Paternal vs maternal kangaroo care for procedural pain in preterm neonates: A randomized crossover trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2011; 165(9): 792-6. Doi:10.1001/archpediatrics.2011.130.



**EBEVEYN KABUL-RED  
KURAMI: EBEVEYN  
KABUL-REDDİ VE  
ÇOCUKLARDA KİŞİLİK  
GELİŞİMİ**

**BÖLÜM  
17**

**Gökçen İLHAN İLDİZ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Bil.Uzm. Öğr. Gör., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Çocuk Gelişimi Programı



## 1. Giriş

Ebeveyn Kabul Red Kuramı (EKAR), çocukluk döneminde anne babalardan algılanan kabul ve reddin temel nedenlerini, çocuğun bilişsel, sosyal, duygusal, ruhsal gelişimi üzerindeki etkilerini açıklamak amacıyla Rohner tarafından geliştirilen bir sosyalizasyon kuramıdır (Rohner, 1975; 1986). Sosyalizasyon süreçleri ile kişilikler birlikte ele alınarak sosyokültürel süreçlerle bağlantı kurulmaktadır. Yaşam boyu gelişimin ele alındığı kuramın temelleri sosyokültürel sistemler modeline dayanmaktadır (Rohner, 2005).

EKAR Kuramın ortaya çıkışı nedeni yirminci yüzyılda Amerikan psikologlarının ebeveyn kabul-reddine artan ilgisidir (Rohner, 1975). Kuramın temel varsayımı çocukların ebeveyn ve bağlanma figürlerinden ihtiyaçları olan sıcaklığı almasının gerekliliğidir. Rohner, sıcaklık ihtiyacının evrensel olduğunu, kültür, ırk, cinsiyet gibi değişkenlerden bağımsız olarak geliştiğini bildirmektedir (Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005). Kuramın evrenselliğini ispat etmek için farklı coğrafyalarda gözlem ve görüşmelerle birçok ölçek geliştirilmiş ve iki yüzden fazla araştırma yapılmıştır. Araştırma sonuçları kuramın önemini gözler önüne sermektedir (Khaleque ve Rohner, 2002).

Ebeveyn Kabul-Red Kuramı özellikle ebeveyn kabul-reddinin çocukların kişilik gelişimi üzerindeki etkilerini açıklamaktadır ve kuramın alt boyutları ve bu boyutların alt alanları bu etkiyi gözler önüne sermektedir. Bu çalışmada EKAR Kuramı çocukların kişilik gelişimi bağlamında ele alınmaktadır.

### 1.1. Ebeveyn Kabul Red Kuramı

Bu bölümde EKAR Kuramı'nın; Ebeveynliğin Sıcaklık Alt Boyutu, Ebeveynliğin Kontrol Alt Boyutu, Fenomenolojik Yaklaşım, Kişilik Alt Alanı, Sosyokültürel Sistemler Alt Boyutu ve Baş etme Alt Alanı alt alanları ele alınarak, çocukların kişilik gelişimi bağlamında değerlendirilmiştir.

#### 1.1.1. Ebeveynliğin Sıcaklık Alt Boyutu

EKAR Kuramın merkezinde “ebeveynliğin sıcaklık boyutu” yer almaktadır. Sıcaklık boyutu, ebeveynlerin duygularını ifade ederken kullandıkları fiziksel ve sözel davranışları kapsamaktadır (Rohner, 1986). Sıcaklık boyutunu bir ucunda “ebeveyn kabulü” yer alırken, diğer ucunda

“ebeveyn reddi” yer almaktadır (Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005). EKAR Kuramı’nda ebeveyn kabulü; ebeveynlerin çocuklarına karşı sıcaklığını, şefkatini, sevgisini ve ilgisini içermektedir. Ebeveynler çocuklarını kabul ettiklerini fiziksel ve sözel olarak ifade etmektedir. Fiziksel olarak sarılma, öpme, gülümseme, okşama, rahatlık sunma davranışları; sözel olarak ise güzel sözler söyleme, övme, iltifat etme kabul edici ebeveyn davranışları olarak kabul edilmektedir (Rohner, 1986). Ebeveyn reddinde ise durum tam tersidir. Ebeveyn reddi çocukları kabullenmeme, istememe ve bir yük olarak görmektir (Rohner ve Cournoyer, 1994; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005).

Ebeveyn reddinin dört boyutu bulunmaktadır. Bu boyutlar soğukluk ve sevgi göstermeme düşmanlık ve saldırganlık, kayıtsız ve ihmal, ayrışmamış reddir. (Rohner, 1980; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2012). Soğukluk ve sevgi göstermeyen boyut çocuklarına karşı mesafeli, soğuk davranışlar sergileyen, ihtiyaçları olan sevgi, sıcaklık ve ilgiyi göstermeyen ebeveyn tutumudur. Ebeveyn düşmanlığı ve saldırganlığı, anne babaların çocuklarına karşı öfkeli, sabırsız ve düşmanca davranışlar sergilemesidir. Ebeveyn kayıtsızlığı ve ihmali anne-babaların fiziksel ve psikolojik olarak yokluğudur. Ebeveynler çocuklarından uzak ve yalıtılmış, çocukların ihtiyaçlarına karşı ilgisizdir. Ayrışmamış red boyutu çocuklarına gerekli yaşam koşullarını sağlayan; fakat ihtiyaç duydukları sevgi, ilgi ve değeri hissettiremeyen ebeveynleri tanımlamaktadır. Bu ebeveynlerde çocuklarına yönelik saldırganca bir davranış bulunmamaktadır (Rohner ve Britner, 2002; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005; Roner, 2005).

Red boyutundaki tutumlara sahip ebeveynler bu tutumlarını fiziksel (vurma, eşya fırlatma vb.) ve sözel şiddet (eleştirme, aşağılama, alay etme vb.) şeklinde göstermektedir. Reddedici ebeveynler sözel ve fiziksel olumsuz davranışların yanı sıra çocukları örseleyen sembolik jestlerde kullanabilmektedir (Rohner ve Veneziano 2001). Rohner (1986) kabul ve red boyutlarındaki davranışların evrensel bir nitelik taşıdığını bu nedenle tüm bireylerin kabul ve red boyutlarından birine dahil olduğunu bildirmektedir. Ebeveyn reddini ihmal olarak da adlandıran Rohner, ihmalin en önemli göstergesinin ebeveynlerin fiziksel ve psikolojik olarak ulaşılmazlığı olduğunu vurgulamaktadır (Rohner ve ark., 2009). Fiziksel ulaşılmazlık ebeveynlerin fiziksel olarak varlığının olmamasıdır. Psikolojik ulaşılmazlık ise ebeveynlerin fiziksel olarak var olmasına

rağmen çocuklarına karşı ilgisiz ve çocuklarının ihtiyaçlarına karşı duyarsız olmasıdır (Corriol ve Rohner, 1968).

### **1.1.2. Ebeveynliğin Kontrol Alt Boyutu**

EKAR Kuramı' nın diğer alt boyutu "ebeveynliğin kontrol boyutu" dur. Sıcaklık ve ilgi alt boyutunda olduğu gibi, ebeveynliğin kontrol alt boyutunda da iki uç nokta bulunmaktadır. Bu iki uç nokta izin verici (düşük düzey kontrol) ve kısıtlayıcı (yüksek düzey kontrol) ebeveynlerdir (Rohner ve Pettengill, 1985). Çocuklarına özgürlük tanıyan ebeveynler izin veren uça iken çocuklarını sürekli kontrol altında tutan ebeveynler kısıtlayıcı uça ta yer almaktadır (Rohner, 2004). Ebeveynlerin çocuklarını kontrol ettiği durumlar çoğunlukla çocukların evdeki görevleri, tuvalet alışkanlığı edinmeleri, gürültü yapmaları, sözlerini dinlenmeleri, kendilerine saygı göstermeleri, cinsellik ve saldırganlıklarıdır (Rohner, 2005). Bu durumlar söz konusu olduğunda, kısıtlayıcı ebeveynler çocuklarına çok fazla kural koymakta, çocuklarını bu kurallara uymaları için zorlamakta, sürekli kontrol etmekte ve özerkliklerini kısıtlamaktadır. İzin verici ebeveynler ise yalnızca çocuğun güvenliği ve sağlığı için kontrol sağlamaktadır. Kuralları olmayan izin verici ebeveynler genel olarak çocuklarına karşı yönlendirici de değildir. Çocuklarının kendi kararlarını uygulamalarına ve yollarını bulmalarına müsaade etmektedir (Rohner ve Rohner, 1981).

### **1.1.3. Fenomenolojik Yaklaşım**

Rohner, EKAR Kuramı'nda fenomenolojik bakış açısının öneminden bahsetmektedir. Bu bakış açısının temeli çocuğun ebeveynlerinin davranışlarını, öznel bakış açısıyla nasıl değerlendirdiğine dayanmaktadır (Rohner, 2004). Rohner (2005)' e göre önemli olan ebeveynlerin çocuklarına nasıl davrandığından çok çocukların bu davranışları nasıl algıladığı, yorumladığı ve anlamlandırdığıdır. Rohner, literatürde ebeveyn tutumlarına dönük araştırmalarda fenomenolojik bakış açısının eksikliğinden bahsetmektedir. O'na göre ebeveynlerin çocuklara karşı tutumları değerlendirilirken, çocukların ebeveynlerin tutumlarını nasıl algıladığı çoğunlukla göz ardı edilmektedir (Rohner, 2005). Oysaki bazı durumlarda çocuklar ebeveyn davranışlarını çok farklı değerlendirebilmektedir ve çocuklar tarafından ebeveyn davranışlarının nesnel olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Çünkü ebeveyn davranışlarının çocuklar üzerindeki etkisi çocukların içsel süreçleriyle



şekillenmektedir ve ebeveyn davranışları kültürden kültüre farklılık gösterebilmektedir (Rohner ve Cournoyer, 1994). Bazı araştırmalarda ebeveynler ihmal edici bir tutum sergilerken, çocukların ebeveynlerinin davranışlarıyla ilgili böyle bir algıya sahip olmadıkları, bazılarında ise durum tam tersi olduğu ortaya çıkmaktadır (Rohner ve Khaleque 2003).

#### **1.1.4. EKAR Kuramının Alt Alanları**

EKAR Kuramı üç temel alt alandan oluşmaktadır ve bu üç temel alanda beş farklı soruya yer verilmektedir. Kuramın üç temel alt alanı “kişilik”, “baş etme” ve “sosyokültürel” alanlardır. Alanlara göre beş temel soru şu şekildedir (Campo ve Rohner, 1992; Rohner, 2004):

##### *Kişilik Alt Alanı;*

Ebeveynleri tarafından kabul edildiğini (sevildiğini) ya da reddedildiğini (sevilmediğini) algılayan çocuklar nasıl etkilenmektedir? Çocukluk çağında reddedilme ne ölçüde yetişkinlik ve yaşlılık dönemini etkilemektedir?

##### *Baş etme Alt Alanı;*

Neden ebeveynleri tarafından reddedilmiş bazı çocuklar ve yetişkinler bu durumla diğerlerine göre daha iyi biçimde baş edebilmektedirler?

##### *Sosyokültürel Sistemler Alt Alanı;*

Neden bazı ebeveynler çocuklarına sevgi gösterip, sıcak ve kabullenici tutum sergilerken bazı ebeveynler soğuk, reddedici, saldırgan (agresif) ve ilgisizdir? Toplumun genel yapısı, toplumda bulunan insanların davranışları ve inançları, o toplumdaki ebeveynlerin çocuklarını kabul etme ya da reddetme eğilimlerini nasıl etkilemektedir? (Rohner ve Khaleque, 2002).

#### **1.1.4.1. EKAR Kuramı Kişilik Alt Alanı**

EKAR Kuramı'nın kişilik alt alanında, çocukların maruz kaldıkları ebeveyn reddinin çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki etkileri açıklamaktadır. Bu etkilerden daha çok kişilik gelişimi ve psikolojik uyum üzerinde durulmaktadır (Rohner ve ark., 2009). EKAR Kuramı'nda “önemli diğerleri” olarak ele alınan kişiler çocuk ve yetişkinlerin duygusal bağ kurduğu ve bu bağı uzun süre devam ettirdiği, bir başkasının yerini alamayacağı kişilerdir (Rohner, 2005). Bu kişiler genellikle anne-babalardır. Anne-baba figürlerinin yokluğunda

büyükanne, büyükbaba veya yakın akrabalar, kurum bakıcıları ebeveyn figürlerinin yerine geçebilmektedir (Rohner, 2004). Çocuğun kişiliğinin oluşumu ve gelişiminde anne-baba figürleriyle kurulan ilişki ve duygusal bağın niteliği önem taşımaktadır (Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005). Kişilik gelişimindeki en önemli faktör ise çocukların ebeveynleri tarafından kabul veya red algısıdır. Reddedici ebeveynlere sahip çocukların geliştireceği kişilik biçimleri yedi başlık altında toplanmaktadır (Kim, Rohner ve Ronald, 2003). Rohner (2005) ebeveyn reddine maruz kalan çocukların bu yedi kişilik biçiminin de olumsuz uçlarında yer aldığını bildirmektedir.

*Bağımlılık veya Savunucu Bağımsızlık:*

EKAR Kuramı'nda bağımlılık ve bağımsızlık bir kişilik alanının iki zıt ucunda yer almaktadır. İki durum kavramsal olarak değerlendirildiğinde bağımlılık kişinin kendisi için önemli gördüğü başkaları tarafından onay alma, cesaretlendirilme, başkalarına duygusal olarak bel bağlama durumudur. Bağımsızlık ise kişinin bu tür bir onay ihtiyacı olmadan hayatına devam edebilmesidir. Çocuğun bağımlılığının davranışsal ifadeleri kendini güvende hissetmeyerek ebeveynlerine yakınlığını koruma ve ebeveynlerinin dikkatini çekme çabası göstermesi, ebeveynlerinden ayrıldığında mutsuz, huzursuz ve kaygılı olmasıdır (Rohner, 2004). Kişiliğin bağımlılık veya bağımsızlık boyutunda yer alması ebeveynlerin davranışlarının kabul edici veya reddedici olarak algılanmasına bağlıdır (Rohner, 2004; Rohner ve ark., 2009). Normal koşullarda anne ve babası tarafından kabul gördüğünü hisseden çocuklar orta derecede bağımlı olmakta ve zamanla sağlıklı bir şekilde bağımsızlaşmaktadır. Reddedilen çocuklar ise anne-babalarından olumlu tepkiler alabilmek için önce bağımlılıklarını arttırmakta, belli bir noktada sonra ise bu girişimleri azaltıp, bağımsız gibi görünmektedir. Bu bağımsızlık sağlıklı bir bağımsızlık olmaktan uzak savunucu bir bağımsızlıktır. (Rohner, 2005; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005). Savunucu bağımsızlık sürekli reddedilmenin yol açtığı olumsuz duygularla baş edebilmek için geliştirilen bir kişilik biçimidir. Kronik olarak reddedilmeyi içselleştirmiş savunucu bağımsızlarda genellikle güvensizlik ve öfke nedeniyle, destek ve sıcaklık ihtiyacını sıklıkla reddetme görülmektedir (Rohner ve Ali 2016).

*Duygusal Duyarsızlık (Tepkisizlik) :*

EKAR Kuramın'nda duygusal duyarsızlık ve duygusal duyarlılık bir kişilik alanının iki uç noktasıdır. İki durumun oluşmasında ebeveyn kabul-reddi oldukça önemlidir. Ebeveyn kabulünün algılanması duygusal duyarlılığı da beraberinde getirmektedir. Duygusal duyarlılık, kişilerin duygularını açıkça, rahat ve anlaşılabilir bir şekilde ifade edebilmesidir. Duygusal duyarlılığa sahip kişiler samimi ve sıcak ilişkiler kurabilmektedir (Rohner ve Ali 2016). Duygusal duyarsızlık yüksek düzeyde ebeveyn reddine maruz kalma sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu kişiler sevgiyi aktaran ebeveyn figürlerinden yoksun oldukları için duygusal tepkilerini gösteremeyen, sevgiyi alma ve aktarmada sorun yaşayan kişilerdir. Bu kişilik biçimi reddedilme sonucunda acı çeken kişinin tekrar aynı olumsuz duygularla karşılaşmamak için kendini duygusal açıdan dışarıya kapatması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Rohner, 1986; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005).

#### *Duygusal Tutarsızlık:*

Ebeveyn kabul-reddinin kişilik üzerindeki önemli etkilerinden biri de duygusal istikrardır. Ebeveyn reddine maruz kalma günlük hayatta strese karşı düşük toleransı da birlikte getirmektedir. Duygusal tutarsızlık yaşayan kişiler küçük sorunlar karşısında bile ani duygusal değişimler ve dalgalanmalar yaşamakta, mutluken bir anda gerginleşebilmektedir. Ebeveyn kabulü yaşayan kişiler ise duygusal olarak tutarlı, stresi tolere edebilecek ve zorluklarla mücadele bulunabilecek bir yapıya sahiptir (Rohner, 1999; 2004; 2005).

#### *Olumsuz Özsaygı:*

Özsaygı kişilerin kendi değerleri ile ilgili yaptıkları içsel değerlendirme olarak tanımlanmaktadır. Özellikle çocukluk döneminde önemli diğerleri tarafından nasıl değerlendirildiği kişilik gelişiminin şekillenmesinde oldukça önemlidir. Ebeveyn reddine maruz kalan kişiler kendilerine karşı olumsuz özsaygı geliştirmektedir. Ebeveynlerim beni reddediyorsa ben değerli, sevilmeye layık ve başkasının saygısını hak eden birisi değilim düşüncesi çocukluktan itibaren kişilere yerleşmektedir (Rohner, 1986). Ebeveynleri tarafından kabul görenler ise olumlu özsaygı geliştirerek kendini değer göremeye, sevilmeye, başkaları tarafından saygı görülmeyle layık bireyler olarak algılamaktadır (Rohner, 2005; 1999).

#### *Olumsuz Öz Yeterlilik:*

Öz yeterlilik kişilerin kendi yeterliliği hakkında yaptığı öz değerlendirme olarak tanımlanmaktadır. Yapılan öz değerlendirmede “sorunlarımla başa çıkabilecek yeterliliğe sahip miyim?”, “kendime ne kadar güveniyorum”, “girdiğim işlerde başarılı olabilir miyim?” gibi soruları kişi kendine yöneltmektedir. Ebeveynlerinden kabul gördüğüne inanan kişiler olumlu öz yeterlilik geliştirerek içsel süreçlerinde tüm bu sorulara olumlu yanıt vermektedir (Rohner, 1986; 2005). Rohner ve arkadaşları (2009) çocukların kendilerine ebeveynlerinin baktığı gibi bakma eğiliminde olduklarını bildirmektedir. Ebeveyn reddine maruz kalan çocuklar bu nedenle olumsuz öz yeterlilik geliştirerek kendilerini yetersiz, sorunlarla başa çıkamayan, öz güveni düşük birisi olarak algılamaktadır. Bu durum yetişkinlikte de devam etmektedir. Olumsuz öz yeterliliğin en tehlikeli yanı ise kişilerin kendilerini yetersiz görmeleri, buna inanmaları ve inandıkları şekilde davranmaya başlamalarıdır. Bu durum zamanla diğer insanlar tarafından da olumsuz değerlendirilmelerine yol açarak bir kısır döngü haline gelmektedir (Rohner ve Ali 2016).

#### *Olumsuz Dünya Görüşü:*

EKAR Kuramı’nda kişilerin dünya görüşü yaşamı ve dünyayı nasıl değerlendirdiği ile ilişkilendirilmektedir. Kişilerin yaşam ve dünyaya ilişkin olumlu algıları olumlu dünya görüşü olarak kabul edilmektedir. Yaşam ve dünyaya dair olumsuz yargılar ise kişilerin olumsuz dünya görüşüne sahip olduğunu göstermektedir (Rohner, 1986). Rohner ve Arkadaşları (2009)’na göre bu değerlendirmeler genellikle sözel olarak ifade edilmemektedir. Kişilerin dünya görüşleri çocukluk döneminde ebeveynler tarafından kabul ve reddedilme deneyimleri ile şekillenmektedir Ebeveynleri tarafından reddedilen çocuklar dünyayı kötü, tehlikelerle dolu, güvensiz bir yer olarak kabul etmektedir (Rohner, 1986). Tüm bu olumsuz duygular bir kalıp halinde tüm yaşam boyunca devam etmektedir (Rohner, 2004). Ebeveynlerinden kabul gören çocuklar ise dünyayı güvenilir, dostça ve sıcak bir yer olarak algılamakta ve yaşam boyunca böyle inanmayı sürdürmektedir (Rohner, 2005).

#### *Düşmanlık ve Saldırganlık:*

Kişiliğin düşmanlık ve saldırganlık boyutu, ebeveyn reddine düşmanlık ve saldırganlık şeklinde maruz kalma sonucunda oluşmaktadır (Rohner, 1975). Bu çocuklar ebeveynlerine karşı düşmanlık hissetmeye, saldırgan tutumlar sergilemeye yatkın hale gelmektedir. Ebeveynleri

tarafından olumsuz duygularını göstermelerine izin verilmeyen çocuklar duygularını bastırmaktadır. Bu durum öfke kontrolünde güçlüğe, pasif saldırgan davranışların ortaya çıkmasına, saldırganlıkla ilgili hayal ve rüyalara neden olmaktadır (Rohner, 2004). Rohner (1986)' ya göre aktif saldırganlık sözel ve fiziksel olabilmektedir. Sözel olarak küfür etmek, bağırarak, tartışarak; fiziksel olarak tekmelemek, yumruklamak, eşyaları fırlatmak aktif saldırgan davranışlardır. Pasif saldırgan davranışlar ise inatçılık, surat asma, şiddet içeren etkinliklere aşırı ilgi gösterme şeklinde ortaya çıkabilmektedir (Rohner, 2005). Öfke ve saldırganlığın pasif duruma gelmesi, çocukları hiçbir zaman saldırgan olmayan bir çocuk gibi gösterebilmektedir; fakat bu çocuklar her zaman öfkeli ve saldırgan olan çocuklar kadar psikolojik sorun yaşamaktadır (Rohner, 1975).

#### **1.1.4.2. EKAR Kuramının Sosyokültürel Sistemler Alt Boyutu**

EKAR Kuramı' nın sosyo-kültürel alt sistemler boyutunda ebeveynlerin kabul ve red davranışlarının hangi faktörlere göre farklılaştığı ele alınmaktadır (Rohner, 2005). Bu alt boyutta ebeveyn kabul-red davranışlarının iklim ve doğa koşullarına, toplumsal sisteme, ebeveynlerin kendi ebeveynlerinden algıladıkları kabul-redde ve gelişim süreçleri boyunca geçirdikleri yaşantılarına, çocuğun kişilik ve mizacına göre farklılaşıp farklılaşmadığı sorularına yanıt aranmaktadır (Rohner, 1999; 2005). Kurama göre ebeveynlerin kabul ve red davranışlarının şekillenmesinde kültürün, folklorik geleneklerin, inanç sistemlerinin, değerlerin, aile yapısının, ekonomik yapının, politik düzenin ve tüm sosyo-kültürel değişkenlerin etkisi bulunmaktadır (Rohner, 1986; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005). Rohner (1986)'e göre kendi çocukluklarında ebeveynlerinin reddine maruz kalan yetişkinlerin çocuklarını reddetme olasılıkları artmaktadır. Yine ailede ekonomik yapının bozulması, yoksulluk, boşanma veya eş kaybı sonucu çocuğun tek ebeveyn tarafından büyütülmesi, ebeveynlerin çok genç olması, çevrelerinden sosyal ve duygusal destek bulamaması gibi faktörler sonucunda ebeveynlerin çocuklarına sevgiyi verme ve onları kabul düzeyleri azalmaktadır (Rohner, 1986; 1999; Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005).

Çocuktan kaynaklanan bazı faktörler nedeniyle de ebeveynler reddedici davranışlar gösterebilmektedir. Çocuğun zor bir kişilik ve mizaca sahip olması, bunun sonucunda olumsuz davranışlar sergilemesi zamanla ebeveynlerde tahammül düzeyini düşürmekte ve çocuklarına karşı

reddedici davranışlarını artırmaktadır (Rohner ve Ali 2016). Ebeveyn kabul-reddi kültürel faktörlere bağlı olarak da farklılaşabilmektedir. Çocukların sıklıkla reddedildiği toplumların kültürel öğelerinde doğaüstü dünyaya ait güvenilmez, belirsiz, kötü niyetli tanımlamalar yer almaktadır. Çocuk kabulünün yüksek olduğu, çocukların sevgiyle büyütüldüğü toplumların kültürel öğelerinde ise doğaüstü dünyanın sıcak, destekleyici, koruyucu ve cömert olduğu kabul edilmektedir (Rohner, 1986; 1999; 2005)

### 1.1.4.3. EKAR Kuramının Baş etme Alt Alanı

EKAR Kuramı'nın baş etme alt alanının temel sorusu ebeveynleri tarafından reddedilen bazı çocukların ve çocukluklarında reddedilmiş yetişkinlerin bu durumla etkin bir şekilde nasıl başa çıkabildiğidir. Bu kişilerin olumsuz durumlarla nasıl başa çıkabildiği henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenle kuramın en az gelişmiş alt boyutu olarak kabul edilmektedir (Rohner ve Khaleque, 2005).

Rohner ve Britner (2002)' e göre kişilerin baş etme mekanizmaları henüz anlaşılammıştır; fakat bu mekanizmaların anlaşılması için üç durumun iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu durumlar “ben, diğerleri ve bağlam” dır. “Ben” kişilerin içsel ve dışsal özellikleriyle, zihinsel süreçleridir. “Diğerleri” ebeveynlerin kişisel özellikleri ile ebeveyn reddinin şiddeti, şekli ve süresidir. “Bağlam” ise kişilerin bulunduğu çevrenin sosyal-durumsal özellikleri ile kişi için önemli diğerlerini içermektedir (Rohner, Khaleque ve Cournoyer, 2005). Bu üç durumun yanı sıra güçlü bir şekilde reddedilmiş bazı yetişkin ve çocuklar bunun sonucunda ortaya çıkan olumsuz duygularıyla baş edebilmek için bazı zihinsel ve sosyal süreçleri iyi bir şekilde kullanmaktadır. Bu süreçler her şeyi kişisel almama, kendilik değeri ve kendi kendine karar verme becerileridir (Khaleque ve Rohner, 2002).

## SONUÇ

Scott Peck (2002) bir çocuk için anne ve babasının dünyanın temsilcileri olduğunu, diğer insanların onların kendisine davrandığı biçimde davranacağına inandığını söylemektedir. Anne ve babaların çocuklarına karşı tutum ve davranışları ileride hangi çerçeveden dünyaya bakacağının, hatta nasıl bir ebeveyn olacağının belirleyicisidir. Beyazıt ve Bütün Ayhan (2019a) ebeveynleri tarafından ihmalkâr davranışlara maruz kalan çocukların ileride kendi çocuklarına yönelik ihmalkâr davranışlar

sergileme olasılıklarının yüksek olduğunu bildirmektedir. Çocukluk döneminde ebeveynleri tarafından kötü muameleye maruz kalan babaların çocuklarına karşı kötü muamelede bulunma potansiyellerinin yüksek olması da literatürde yer alan önemli bir bulgudur (Beyazıt ve Bütün Ayhan, 2019b).

Kabul Red kuramları çocuk-ebeveyn ilişkisine, bu ilişkinin çocuğun gelişimine ve yetişkinlik dönemindeki etkilerine odaklanmaktadır. Kuramda, ebeveyn kabul-reddi'nin çocukların özellikle kişilik gelişiminde etkisi olduğu ve ebeveyn kabul reddi sonucunda oluşan kişiliğin yaşam boyu insanları sosyal, duygusal ve bilişsel yönden etkilediği vurgulanmaktadır.

Kişilerin bağımlı bir kişiliğe sahip olarak yaşam boyu diğerlerinden onay beklemesi veya bağımsız bir kişiliğe sahip olarak kendi kendine yetebilmesi; duygusal istikrarını koruyarak olumsuz durumlarla başa çıkabilme yeterliliğine sahip olması veya duygusal istikrarını koruyamayarak strese yenik düşmesi; olaylar karşısında duygusal olarak duyarlı bir kişiliğe sahip olması veya duygusal açıdan kendini dış dünyaya kapatması; olumlu özsaygı geliştirerek kendine değer vermesi veya olumsuz özsaygı geliştirerek kendini değersiz, seilmeye layık olmayan birisi olarak algılaması; olumlu öz yeterlilik geliştirerek baş etme becerilerini kazanması veya geliştirdiği olumsuz öz yeterlilik sonucunda zorluklara karşı düşük dirence sahip olması; olumlu dünya görüşüne sahip olarak dünyayı güvenilir ve yaşanmaya değer bir yer olarak algılaması veya olumsuz dünya görüşüne sahip olarak dünyaya karşı olumsuz bir bakış açısı geliştirmesi; düşmanlık ve saldırganlık duyguları barındırarak öfke ve saldırganlık duygularına yenik düşmesi veya bu duygulardan bağımsız bir yaşam sürmesi gibi oldukça önemli kişilik özelliklerinin ebeveyn kabul reddine bağlı olarak geliştiği açıktır. Bu sonuçlar kültürler arası birçok çalışmada da ortaya konulmuştur.

Sağlıklı ebeveyn tutumları sağlıklı bir çocuk gelişimin temelidir ve ebeveynlerin çocukların gelişimindeki etkileri doğum öncesi dönemden başlamaktadır. Bu düşünceden hareketle ebeveynlerin konu hakkındaki bilinçlilik düzeylerinin artırılması için aile ile çalışan tıp, eğitim, sosyal hizmetler gibi meslek grupları ile disiplinler arası çalışmalar, sosyal sorumluluk projeleri planlanabilir, ayrıca okullarda konu ile ilgili aile eğitimlerinin düzenlenebilir.





## KAYNAKÇA

- Beyazit, U. and Bütün Ayhan, A. (2019a). A Study on the Mother Education Program for the Prevention of Child Neglect. *Psychological reports*, 0033294118825100.. doi: 10.1177/0033294118825100 (erişim tarihi: 15.11.2019).
- Beyazit, U. and Bütün Ayhan, A. (2019b). An Assessment of Fathers' Child Abuse Potential in Terms of Their History of Being Maltreated by Their Fathers. *Mediterranean Journal of Humanities*. IX/1 (2019) 49-56. doi: 10.13114/MJH.2019.446 (erişim tarihi: 15.11.2019).
- Campo, A. T. and Rohner, R. P. (1992). Relationships between perceived parental acceptance-rejection, psychological adjustment, and substance abuse among young adults. *Child abuse & Neglect*, 16(3), 429-440.
- Corriol, J. and Rohner, J. J. (1968). Role of the temperature of the water in bradycardia due to immersion of the face. *Archives Des Sciences Physiologiques* 22.2 (1968): 265-274.
- Khaleque, A. and Rohner, R. P. (2002). Perceived parental acceptance-rejection and psychological adjustment: A meta-analysis of cross-cultural and intracultural studies. *Journal of Marriage and Family*, 64(1), 54-64.
- Kim, S., Rohner, R. and Ronald, P. (2003). Perceived parental acceptance and emotional empathy among university students in Korea. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 2003, 34.6: 723-735.
- Peck, M. S. (2002). *The road less traveled: A new psychology of love, traditional values, and spiritual growth*. Simon and Schuster.
- Rohner, R. P. (1975). *They love me, they love me not: a worldwide study of the effects of parental acceptance and rejection*. HRAF Press • New Haven, Ct.
- Rohner, R. P. (1980). *Handbook for the study of parental acceptance and rejection: Measurement of parental acceptance-rejection and associated behavioral dispositions*. Center for the Study of Parental Acceptance and Rejection, University of Connecticut.
- Rohner, R. P. (1986). *The warmth dimension: Foundations of parental acceptance-rejection theory*. Beverly Hills: Sage. Available as an e-book from Rohner Research Publications, Storrs.
- Rohner, R. P. (1998). Father love and child development: History and current evidence. *Current Directions in Psychological Science*, 7(5), 157-161.
- Rohner, R. P. (2004). The parental "acceptance-rejection syndrome": Universal correlates of perceived rejection. *American Psychologist*, 59, 827-840.
- Rohner, R. P. (2005). Parental Acceptance-Rejection Questionnaire (PARQ): Test manual. In R. P. Rohner & A. Khaleque (Eds.), *Handbook for the study of parental acceptance and rejection* (4th ed., pp. 43-106). Storrs: Rohner Research Publications.

- Rohner, R. P. (2016). Introduction to interpersonal acceptance-rejection theory (IPARTheory), methods, evidence, and implications. Retrieved from <http://csiar.uconn.edu>
- Rohner, R. P. and Ali, S. (2016). Parental acceptance-rejection questionnaire (PARQ). *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*, 1-4.
- Rohner, R. P., Bernet, S., Hiller, M. and Sommer, R. (2009). Modulation, losses, and semiconductor requirements of modular multilevel converters. *IEEE transactions on Industrial Electronics*, 57(8), 2633-2642.
- Rohner, R. P. and Cournoyer, D. E. (1994). Universals in youths' perceptions of parental acceptance and rejection: Evidence from factor analyses within eight sociocultural groups worldwide. *Cross-Cultural Research*, 28(4), 371-383. 128
- ROHNER RP, BRITNER PA (2002). Worldwide mental health correlates of parental acceptance-rejection: Review of cross-cultural and intracultural evidence. *Cross-Cultural Research*, 36(1), 16-47.
- ROHNER RP, GUGLER R (1986). Treatment of active duodenal ulcers with famotidine: A double-blind comparison with ranitidine. *The American Journal of Medicine*, 81(4), 13-16.
- ROHNER RP, KHALEQUE A (2003). Reliability and validity of the parental control scale: A meta-analysis of cross-cultural and intracultural studies. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 34(6), 643-649.
- ROHNER RP, KHALEQUE A, COURNOYER DE (2005). Parental acceptance-rejection: Theory, methods, cross-cultural evidence, and implications. *Ethos*, 33(3), 299-334.
- ROHNER RP, KHALEQUE A, COURNOYER DE (2012). Introduction to parental acceptance-rejection theory, methods, evidence, and implications. *Journal of Family Theory & Review*, 2(1), 73-87.
- ROHNER RP, PETTENGILL SM (1985). Perceived parental acceptance-rejection and parental control among Korean adolescents. *Child development*, 524-528.
- ROHNER RP, ROHNER EC (1981). Parental acceptance-rejection and parental control: Cross-cultural codes. *Ethnology*, 20(3), 245-260.
- ROHNER RP, VENEZIANO RA (2001). The importance of father love: History and contemporary evidence. *Review of General Psychology*, 5(4), 382-405.

**OMEGA-3/6 YAĞ ASİTLERİNİN  
DİKKAT EKSİKLİĞİ  
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
(DEHB) OLAN BİREYLERDE  
TERAPÖTİK BİR ETKİSİ VAR  
MIDİR?**

**BÖLÜM  
18**

**Gözde ÇALIŞKAN<sup>1</sup>  
Nural ERZURUM ALİM<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Arş. Gör., Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü



Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde ortaya çıkabilen, toplumda %5-7 arasında bir prevalansa sahip, yaygın görülen nörogelişimsel bir bozukluktur (Antai-Otongand & Zimmerman, 2016). DEHB, erkek çocuklarda kızlardan daha yaygın görülmekte ve kesin nedeni bilinmemekle birlikte, pre ve perinatal faktörlerin de etkisi ile kalıtsal olduğu bilinmektedir (Thapar & Cooper, 2016). DEHB görülme oranı yaşla birlikte azalmasına rağmen, DEHB'li çocukların en az yarısında yetişkinlik döneminde de semptomlar görülmeye devam etmektedir (Biederman & Faraone, 2015). Bu durum mental sağlık ve eğitimi ciddi bir şekilde etkileyebilmekte, antisosyal davranışlara ve kişisel işlev bozukluklarına neden olabilmekte, ölüm riskini artırabilmektedir (Taylor, 2016). DEHB'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen dopamin/norepinefrin eksikliği olduğu varsayılarak tedavisinde metilfenidat (MPH; ayrıca Ritalin olarak da bilinir), amfetamin ve atomoksetin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Sharma & Couture, 2014). MPH DEHB'nin bazı komorbiditelerinde iyileşme sağlarken (Abikoff et al., 2004), vakaların %50'sinde semptomları gidermede etkisiz olduğu bulunmuştur (Biederman et al., 2006; Blader et al., 2010). Kullanılan bu ilaçların tedavideki olumlu etkilerinin yanı sıra iştah ve ağırlık kaybı, büyüme hızında yavaşlama ve insomnia (uykusuzluk) gibi yan etkileri de görülmüştür (Ptacek et al., 2009; Stevens et al., 2011). Bu tür psikotrop ilaçlarda iştahın baskılanması ve ağırlık kaybı en sık rastlanan yan etkilerdir (Spencer et al., 1998; Goldman, 2010). Ayrıca stimulan ilaçların kısa dönemli kullanımları kalp hızı ve kan basıncını da arttırabilmektedir (Mahon, Stephens & Cole, 2008). Bu nedenle ebeveynlerin, MPH gibi ilaçların uzun vadeli etkileri konusunda endişeli oldukları (Berger et al., 2008) ve tamamlayıcı ve alternatif tedavilere ilgi duydukları bilinmektedir (Müller & Klement, 2006).

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) ve özellikle omega-3 yağ asitleri, insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı uzun bir süredir incelenmektedir. Bunlar, psikolojik ve davranışsal işlev bozukluklarının önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayan beyin nörotransmisyonu, nörogenez ve nöroinflamasyonun ana düzenleyicileri olarak görev yapmaktadırlar (Pusceddu et al., 2016). En önemli PUFA sınıfları,  $\alpha$ -linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve docoheksaenoik asiti (DHA) içeren omega-3 ( $\omega$ -3) ve linoleik ve araşidonik asiti içeren omega-6 ( $\omega$ -6) yağ asitleridir. Omega-3 yağ

asitlerinin inflamatuvar, kardiyovasküler ve sinir sistemi üzerine yararlı özellikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmektedir (Lee et al., 2006; Pusceddu et al., 2016; Calder et al., 2017; Ruiz-León et al., 2019). Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), beyinde oldukça konsantre olan ve nöronların korunmasına katkıda bulunan antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkiler gösteren iki yağ asididir (Crupi, Marino & Cuzzocrea, 2013). Omega-6 yağ asidi gamma linolenik asit (GLA) ise, beyinde bol miktarda bulunan araşidonik asitin (ARA) oluşmasında önemlidir (Dobryniewski et al., 2017; Alashmali, Hopperton & Bazinet, 2016). Puri & Martins (2014) tarafından yapılan bir meta-analizde, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin (EPA ve GLA) kombinasyonlarının DEHB olan çocuklarda dikkatsizlik belirtilerinin iyileştirilmesine yardımcı olduğu bulunmuştur (Puri & Martins, 2014).

Yağ dokusu haricinde lipit konsantrasyonunun en yüksek olduğu ikinci sistem sinir sistemidir. Yetişkinlerde beyin ağırlığının yaklaşık %50-60'ını fosfolipitler oluşturmakta, bunun da %35'ini uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) oluşturmaktadır. PUFA özellikle gri cevherin %50'sini oluşturmakta ve bunun da 1/3'ünü diyetle alınan omega-3 yağ asitleri karşılamaktadır (Bourre, 2004).

Beyindeki membran lipitleri de, anksiyete bozukluklarının önlenmesinde yardımcı olabilecek omega-3 yağ asitleri ile nörotransmitter fonksiyonu desteklemektedir (Müller et al., 2015). Kokacya ve ark. (2015) tarafından yapılan laboratuvar araştırmasında, omega-3 yağ asitlerinin, beyin reseptörlerine etki ederek ve oksidatif dengeyi sağlamaya yardımcı olarak "antipsikotiklere" benzer şekilde etki gösterebileceği belirtilmiştir (Kokacya et al., 2015). Omega-3 eksikliklerinin, beynin belirli bölgelerindeki serebral reseptörleri etkileyen dopaminerjik ve serotonerjik enerji sistemlerini değiştirdiği bulunmuştur (Chalon, 2016). Aynı enzim yollarını kullanan omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin oranı, normal beyin fonksiyonunun korunmasında çok önemli olan nörotransmisyon ve prostaglandin oluşumunu etkileyebilmektedir (Haag, 2003; Ruxton et al., 2005).

PUFA'dan özellikle omega-3'ün diyetle dengesiz alımı serebral membran fosfolipitlerinin yapısını etkilemektedir (Chalon, 2009) Ayrıca nörolojik tabanlı gelişimsel bozukluklar başta omega-3 olmak üzere PUFA seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle disleksi, dispraksi, DEHB gibi gelişim bozukluklarına sahip çocuklarda düşük PUFA ve

omega-3 seviyelerinin besin takviyeleri kullanılarak normal düzeylere getirilmesinin hastalık semptomlarında düzelme sağlayabileceği düşünülmektedir. Dikkat, planlama, organizasyon yeteneği gibi faaliyetlere doğrudan etkisi olan PUFA'nın dopamin aktivitesi ve DEHB ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Sinn et al., 2008). PUFA'lar, nöronal hücre zarının, özellikle dendritik ve sinaptik zarların fosfolipidlerinin ve kolesterol esterlerinin önemli bileşenleridir. Bu ajanların psikiyatrik bozukluklarda kullanılmasının gerekçesi, sinaptik membranın fosfolipid yağ asidi bileşiminin modifikasyonlarını ve sekonder habercilerin kaskadını modüle etmedeki etkilerinden kaynaklanmaktadır (Simopoulos, 1999; Ergas, 2002; Saunders, 2016). Beyinde, bu ajanlar dopaminerjik ve serotonerjik yollar dahil olmak üzere beyin hücre sinyalinin modüle etmektedirler (De la Pressa & Innis, 1999; Sinn, Milte & Howe, 2010; Bozzatello, 2016).

EPA ve DHA, insan vücudu tarafından yeterli miktarlarda üretilmemekte, bu nedenle gıda veya ek kaynaklardan elde edilmesi gereken “esansiyel yağ asitleri” olarak kabul edilmektedir (Crupi, Marino & Cuzzocrea, 2013). Ayrıca, omega-3 yağ asitleri vücutta yeterince depolanmadığından, uygun seviyelere ulaşmak için sürekli olarak diyetle dışarıdan takviye alınması gerekmektedir (Arterburn et al., 2006).

Dengeli bir omega-3 / omega-6 oranı merkezi sinir sisteminin gelişimi ve işleyişi için gereklidir. Özellikle, EPA ve DHA; nörogenез, hücre sağkalımı ve nörotransmisyonu düzenleyen faktörleri oluşturmaktadır (Pusceddu et al., 2016; Calder et al., 2017; Ruiz-León et al., 2019; Simopoulos, 1999; Ergas, 2002; Saunders, 2016; De la Pressa & Innis, 1999; Sinn, Milte & Howe, 2010; Bozzatello, 2016; Mischoulon & Freeman, 2013). DEHB'li bireylerin diyet yağ asidi örüntüleri incelendiğinde dengeli olmadığı (Ünal & Özenoğlu, 2016), omega 3 yağ asidi desteği ile tedavide olumlu sonuçlar alınabileceği belirtilmiştir (Millichap, 2012). Yapılan çalışmalarda DEHB'li çocuklarda serum ve plazma araşidonik asit (AA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) gibi yağ asit düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (Antalis et al., 2006; Hawkey & Nigg, 2014).

Genç erişkinlerde (22.3 ila 24.3 yıl) yapılan bir çalışmada, DEHB'li katılımcılarının plazma fosfolipidlerinde ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan omega 3 yağ asitleri oranının kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu, doymuş yağ asitlerinin ise daha yüksek olduğu

belirtilmiştir (Antalis et al., 2016). Diğer bir çalışmada ise, DEHB'li gençlerin sağlıklı kontrol grubuna benzer miktarda omega-3 ve omega-6 yağ asitleri tüketmesine karşın, DHA durumlarının DEHB'li olanlarda yağ asidi kullanımındaki metabolik farklılıklar nedeniyle anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (Colter, Cutler & Meckling, 2008). Benzer şekilde bir başka çalışmada, DEHB olan pediatrik hastalarda doymuş ve çoklu doymamış yağ asitleri oranlarının, lipid profillerinde farklılıklar olduğunu belirtilen kontrollerle karşılaştırıldığında sırasıyla daha yüksek ve düşük olduğu-gösterilmiştir (Spahis et al., 2008).

DEHB ile beslenme ilişkisini araştıran bir meta-analizde DEHB'li bireylerin omega-3 alımı düşük, omega-6/omega-3 oranı yüksek bulunmuş, DEHB belirtilerini azaltmak için kullanılan besin desteklerinin fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (Hawkey & Nigg, 2014). Başka bir metaanaliz çalışmasında ise PUFA desteğinin dikkati arttırmada yararlı olabileceği fakat hiperaktif-dürtüsel belirtiler üzerinde aynı etkiyi göstermediği belirtilmiştir (Verlaet et al., 2018). La Chance ve ark. (2016) tarafından yapılan metaanalizde de DEHB'li çocuk ve gençlerde, bu bireylerin yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar olduğunu gösteren kan omega-6/3 oranlarının yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (La Chance et al., 2016).

Son araştırmalar, PUFA'ların DEHB patolojisinde rol oynayan bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (Kim et al., 2010; Milte et al., 2011; Verlaet et al., 2018). Özellikle sıçanlarda görülen DHA eksikliğinin, artan motor aktivite ve azalmış öğrenme kabiliyeti gibi davranışsal belirtilerle karakterize olduğu bilinmektedir (Stevens et al., 1995; Bonvicini, Faraone & Scassellati, 2016). Omega 3 yağ asidi eksikliği görülen farelerde prefrontal dopamin yollarının işlevinde azalma sonucu dikkat, motivasyon, tepki, öğrenme ve davranış performanslarında bozukluklar meydana gelebilmektedir (Fenton, Hibbeln, & Knable, 2000). DEHB'li sıçanlara 6 hafta boyunca omega-3 takviyesi verilmiş, 6 hafta sonunda hiperaktif davranışların azaldığı gözlenmiştir (Smuts et al., 2015). İnsanlarda da fetal beyin içindeki omega-3 yağ asitlerinin DEHB için değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Martins, Bandarra, & Figueiredo-Braga, 2019).

PUFA takviyesinin DEHB'li çocuklarda bilişsel fonksiyonlara etkisini araştıran Sinn ve ark. (2008) son üç ayda stimulan ilaç veya PUFA



takviyesi kullanmayan ve Conner's DEHB indeksi 2SD'ye eşit veya büyük olan 7-12 yaş grubundaki 104 çocukla çalışmalarını tamamlamışlardır. On beş haftalık 2 bölümden oluşan çalışmada katılımcılar rastgele 3 gruba bölünerek ilk gruba PUFA, ikinci gruba PUFA ve multivitamin (MV), üçüncü gruba ise plasebo verilmiştir. İkinci on beş haftalık kısımda ise tüm gruplara PUFA+MV takviyesi yapılmıştır. İlk bölümde PUFA alan grubun plasebo alan gruba göre dikkat eksikliğinde önemli bir iyileşme olduğu görülmüş, çalışmanın ikinci bölümünde de iyileşme devam etmiştir. Multivitamin takviyesinin ise herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Dikkat eksikliğinin yanı sıra PUFA'nın kelime bilgisi üzerinde de anlamlı bir iyileşme sağladığı görülmüştür (Sinn, 2008).

Sinn (2007) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 6-10 yaş grubundaki 347 çocuğun DEHB skorları ile yağ asit yetersizliği ve emzirme süresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonunda Conner's indeks skoruyla yağ asidi yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ancak emzirme süresiyle DEHB arasında bir ilişki bulunmamıştır (Sinn, 2007).

Howard ve ark. (2011) DEHB'li olan ve olmayan 1799 adölesan bireyi uyguladıkları diyetler bakımından sağlıklı ve batı tarzı diyet olarak ikiye ayırmışlardır. Posa, omega-3 ve folat içeriği yüksek, sodyum, saf şeker, doymuş yağ asidi ve toplam yağ içeriği düşük olan diyetler "sağlıklı"; posa, omega-3 ve folat içeriği düşük, sodyum, saf şeker, doymuş yağ asidi ve toplam yağ içeriği yüksek olan diyetler "batı tarzı" diyetler olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonucunda katılımcıların %6.4'üne (n=115) DEHB tanısı konmuş, tanı konan bireylerin batı tarzı diyet skorunun daha yüksek olduğu ve DEHB ile aralarında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Howard et al., 2011).

Model olarak geliştirilen "Sağlıklı" ve "Batılı" diyet modelinin DEHB ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. "Sağlıklı" beslenme alışkanlıkları ile DEHB'nin ilişkili olmadığı, batılı tarzda beslenmenin risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (Ünal & Özenoğlu, 2016).

Çelikkol (2016) tarafından yapılan çalışmada balık yağı kullanmayan bireylerde sürekli kaygı düzeyi ortalaması kullananlara kıyasla önemli miktarda daha yüksek bulunmuştur. Omega-3 kullanımıyla depresyon semptomlarının azaldığı ve genel sağlığın olumlu etkilendiği böylece çocuğun yaşam kalitesinin arttığı düşünülmektedir (Çelikkol, 2016).

Benzer şekilde Kiecolt-Glaser ve ark. tarafından yapılan çalışmada da genç yetişkinlerde omega-3 kullanımıyla depresyon ve anksiyete semptomlarında azalma olduğu görülmüştür (Kiecolt-Glaser, 2011).

İncelenen beş vaka-kontrol çalışmasında DEHB semptomlarının hiperaktivite ve bilişsel performans bakımından iyileştirilmesinde EPA ve DHA kullanımının plaseboya kıyasla anlamlı farklılıklar göstermediği bulunmuştur (Voigt et al., 2001; Stevens et al., 2003; Hirayama, Hamazaki & Terasawa, 2004; Johnson et al., 2009; Milte, 2011).

Diğer çalışmalarda, PUFA takviyesi kullanımı ile toplumda görülen DEHB semptomları (Richardson & Puri, 2002; Sinn, Bryan & Wilson, 2008; Bonvicini, Faraone & Scassellati, 2016; Gustafsson et al., 2010; Perera et al., 2012; Widenhorn-Müller et al., 2014; Bos et al., 2015), dikkatsizlik (Richardson & Puri, 2002; Sinn, Bryan & Wilson, 2008; Gustafsson et al., 2010; Manor et al., 2012; Widenhorn-Müller et al., 2014; Bos et al., 2015) ve hiperaktivite bozukluklarında (Gustafsson et al., 2010; Perera et al., 2012; Widenhorn-Müller et al., 2014) görülen iyileşmeler ebeveyn raporları ile bildirilmiştir. Diğer yandan, omega-3 yağ asitleri kullanımının öğretmen değerlendirmelerine göre dikkatsizlik, hiperaktivite ve toplumsal DEHB semptomlarını azaltmada önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Gustafsson et al., 2010; Manor et al., 2012; Widenhorn-Müller et al., 2014).

Yüksek dozlarda EPA (>0.5 g/gün) kullanımının, özellikle hiperaktivite üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (Gustafsson et al., 2010; Perera et al., 2012; Widenhorn-Müller et al., 2014). Perera (2012) tarafından yapılan bir çalışmada yalnızca EPA takviyesinin hem hiperaktivite hem de dikkatsizlik üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Perera et al., 2012).

İncelenen iki meta-analiz sonucunda (Bloch & Qawasmi, 2011; Sonuga-Barke et al., 2013), DEHB'li bireylerde omega-3 yağ asitleri desteğinin, özellikle yüksek EPA dozları kullanıldığında, DEHB semptomlarında küçük ve orta derece anlamlı düşüşler olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, düşük omega-3 düzeyleri ile DEHB ve semptomları arasında bir ilişki görülmesine rağmen etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda kullanılan metodların farklı olması, küçük gruplarla çalışılması gibi nedenlerle bazı çalışmalarda

omega-3 kullanımının etkili olduğu görülürken bazı çalışmalarda bir fark görülmemiştir. Bu nedenle kesin bir kanıya varmak mümkün olmadığından daha büyük gruplarda ve daha uzun süreli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- Abikoff, H., Hechtman, L., Klein, R. G., Weiss, G., Fleiss, K., Etcovitch, J. O. Y., ... & Pollack, S. (2004). Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(7), 802-811.
- Alashmali, S. M., Hopperton, K. E., & Bazinet, R. P. (2016). Lowering dietary n-6 polyunsaturated fatty acids: interaction with brain arachidonic and docosahexaenoic acids. *Current opinion in lipidology*, 27(1), 54-66.
- Antai-Otong, D., & Zimmerman, M. L. (2016). Treatment approaches to attention deficit hyperactivity disorder. *Nursing Clinics*, 51(2), 199-211.
- Antalis, C. J., Stevens, L. J., Campbell, M., Pazdro, R., Ericson, K., & Burgess, J. R. (2006). Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 75(4-5), 299-308.
- Arterburn, L. M., Hall, E. B., & Oken, H. (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 83(6), 1467S-1476S.
- Berger, I., Dor, T., Nevo, Y., & Goldzweig, G. (2008). Attitudes toward attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment: parents' and children's perspectives. *Journal of child neurology*, 23(9), 1036-1042.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*, 57(11), 1215-1220.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T. E., Silva, J. M., ... & Faraone, S. V. (2006). Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychological medicine*, 36(2), 167-179.
- Blader, J. C., Pliszka, S. R., Jensen, P. S., Schooler, N. R., & Kafantaris, V. (2010). Stimulant-responsive and stimulant-refractory aggressive behavior among children with ADHD. *Pediatrics*, 126(4), e796-e806.
- Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(10), 991-1000.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of

- genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular psychiatry*, 21(7), 872.
- Bos, D. J., Oranje, B., Veerhoek, E. S., Van Diepen, R. M., Weusten, J. M., Demmelmair, H., ... & Durston, S. (2015). Reduced symptoms of inattention after dietary omega-3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(10), 2298.
- Bourre, J. M. (2004). Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *Journal of nutrition health and aging*, 8(3), 163-175.
- Bozzatello, P., Brignolo, E., De Grandi, E., & Bellino, S. (2016). Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: a review of literature data. *Journal of clinical medicine*, 5(8), 67.
- Calder, P. C., Bosco, N., Bourdet-Sicard, R., Capuron, L., Delzenne, N., Dore, J., ... & Visioli, F. (2017). Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing research reviews*, 40, 95-119.
- Chalon, S. (2006). Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 75(4-5), 259-269.
- Chalon, S. (2009). The role of fatty acids in the treatment of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 636-639.
- Colter, A. L., Cutler, C., & Meckling, K. A. (2008). Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutrition Journal*, 7(1), 8.
- Crupi, R., Marino, A., & Cuzzocrea, S. (2013). n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Current medicinal chemistry*, 20(24), 2953-2963.
- Çelikkol S. (2016). İlaç Tedavisi Ve Alternatif Yöntemlerin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Çocuklarda Anksiyete Ve Yaşam Kalitesine Etkilerinin Karşılaştırılması, İstanbul: Beykent Üniversitesi.
- Derbyshire, E. (2017). Do omega-3/6 fatty acids have a therapeutic role in children and young people with ADHD?. *Journal of lipids*, 2017.
- Dobryniewski, J., Szajda, S. D., Waszkiewicz, N., & Zwierz, K. (2007). Biology of essential fatty acids (EFA). *Przegląd lekarski*, 64(2), 91-99.

- Ergas, D., Eilat, E., Mendlovic, S., & Sthoeger, Z. M. (2002). n-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 4(1), 34-38.
- Fenton, W. S., Hibbeln, J., & Knable, M. (2000). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 47(1), 8-21.
- Goldman, R. D. (2010). ADHD stimulants and their effect on height in children. *Canadian Family Physician*, 56(2), 145-146.
- Gustafsson, P. A., Birberg-Thornberg, U., Duchén, K., Landgren, M., Malmberg, K., Pelling, H., ... & Karlsson, T. (2010). EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatrica*, 99(10), 1540-1549.
- Haag, M. (2003). Essential fatty acids and the brain. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(3), 195-203.
- Hawkey, E., & Nigg, J. T. (2014). Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical psychology review*, 34(6), 496-505.
- Hirayama, S., Hamazaki, T., & Terasawa, K. (2004). Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *European journal of clinical nutrition*, 58(3), 467.
- Howard, A. L., Robinson, M., Smith, G. J., Ambrosini, G. L., Piek, J. P., & Oddy, W. H. (2011). ADHD is associated with a “Western” dietary pattern in adolescents. *Journal of attention disorders*, 15(5), 403-411.
- Johnson, M., Östlund, S., Fransson, G., Kadesjö, B., & Gillberg, C. (2009). Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *Journal of attention disorders*, 12(5), 394-401.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Belury, M. A., Andridge, R., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (2011). Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain, behavior, and immunity*, 25(8), 1725-1734.
- Kim, S. J., Zhang, Z., Saha, A., Sarkar, C., Zhao, Z., Xu, Y., & Mukherjee, A. B. (2010). Omega-3 and omega-6 fatty acids suppress ER-and oxidative stress in cultured neurons and neuronal progenitor cells from mice lacking PPT1. *Neuroscience letters*, 479(3), 292-296.

- Kokacya, M. H., Copoglu, U. S., Dokuyucu, R., Inanir, S., & Erbas, O. (2015). The antipsychotic effects of omega-3 fatty acids in rats. *The American journal of the medical sciences*, 350(3), 212-217.
- LaChance, L., McKenzie, K., Taylor, V. H., & Vigod, S. N. (2016). Omega-6 to omega-3 fatty acid ratio in patients with ADHD: a meta-analysis. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 25(2), 87.
- Lee, S., Gura, K. M., Kim, S., Arsenaault, D. A., Bistrrian, B. R., & Puder, M. (2006). Current Clinical Applications of  $\Omega$ -6 and  $\Omega$ -3 Fatty Acids. *Nutrition in clinical practice*, 21(4), 323-341.
- Mahon, A. D., Stephens, B. R., & Cole, A. S. (2008). Exercise responses in boys with attention deficit/hyperactivity disorder: effects of stimulant medication. *Journal of attention disorders*, 12(2), 170-176.
- Manor, I., Magen, A., Keidar, D., Rosen, S., Tasker, H., Cohen, T., ... & Weizman, A. (2012). The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *European Psychiatry*, 27(5), 335-342.
- Martins, B. P., Bandarrra, N. M., & Figueiredo-Braga, M. (2019). The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1-16.
- Millichap, J. G., & Yee, M. M. (2012). The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 129(2), 330-337.
- Milte, C. M., Sinn, N., Buckley, J. D., Coates, A. M., Young, R. M., & Howe, P. R. (2011). Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties. *Journal of Child Health Care*, 15(4), 299-311.
- Mischoulon, D., & Freeman, M. P. (2013). Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Psychiatric Clinics*, 36(1), 15-23.
- Müller, S. F., & Klement, S. (2006). A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*, 13(6), 383-387.
- Owens, S. D. L. P., & Innis, S. M. (1999). Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and  $\alpha$ -linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *The Journal of nutrition*, 129(11), 2088-2093.



- Perera, H., Jeewandara, K. C., Seneviratne, S., & Guruge, C. (2012). Combined  $\omega$ 3 and  $\omega$ 6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of child neurology*, 27(6), 747-753.
- Ptacek, R., Kuzelova, H., Paclt, I., Zukov, I., & Fischer, S. (2009). ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Medical Science Monitor*, 15(12), CR595-CR599.
- Puri, B. K., & Martins, J. G. (2014). Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 90(5), 179-189.
- Pusceddu, M. M., Kelly, P., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). N-3 polyunsaturated fatty acids through the lifespan: implication for psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(12), pyw078.
- Pusceddu, M. M., Nolan, Y. M., Green, H. F., Robertson, R. C., Stanton, C., Kelly, P., ... & Dinan, T. G. (2016). The omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) reverses corticosterone-induced changes in cortical neurons. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(6).
- Richardson, A. J., & Puri, B. K. (2002). A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(2), 233-239.
- Ruiz-León, A. M., Lapuente, M., Estruch, R., & Casas, R. (2019). Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Frontiers in immunology*, 10.
- Ruxton, C. H. S., Calder, P. C., Reed, S. C., & Simpson, M. J. A. (2005). The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health. *Nutrition research reviews*, 18(1), 113-129.
- Saunders, E. F., Ramsden, C. E., Sherazy, M. S., Gelenberg, A. J., Davis, J. M., & Rapoport, S. I. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Bipolar Disorder: A Review of Biomarker and Treatment Studies. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(10), e1301-e1308.

- Sharma, A., & Couture, J. (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 48(2), 209-225.
- Simopoulos, A. P. (1999). Essential fatty acids in health and chronic disease. *The American journal of clinical nutrition*, 70(3), 560s-569s.
- Sinn, N. (2007). Physical fatty acid deficiency signs in children with ADHD symptoms. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 77(2), 109-115.
- Sinn, N., Bryan, J., & Wilson, C. (2008). Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomised controlled trial. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 78(4-5), 311-326.
- Sinn, N., Milte, C., & Howe, P. R. (2010). Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan. *Nutrients*, 2(2), 128-170.
- Smuts, C. M., Greeff, J., Kvalsvig, J., Zimmermann, M. B., & Baumgartner, J. (2015). Long-chain n-3 PUFA supplementation decreases physical activity during class time in iron-deficient South African school children. *British Journal of Nutrition*, 113(2), 212-224.
- Spahis, S., Vanasse, M., Bélanger, S. A., Ghadirian, P., Grenier, E., & Levy, E. (2008). Lipid profile, fatty acid composition and pro-and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 79(1-2), 47-53.
- Spencer, T., Biederman, J., & Wilens, T. (1998). Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 102(Supplement 3), 501-506.
- Stevens, L. J., Kuczek, T., Burgess, J. R., Hurt, E., & Arnold, L. E. (2011). Dietary sensitivities and ADHD symptoms: thirty-five years of research. *Clinical Pediatrics*, 50(4), 279-293.
- Stevens, L. J., Zentall, S. S., Deck, J. L., Abate, M. L., Watkins, B. A., Lipp, S. R., & Burgess, J. R. (1995). Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *The American journal of clinical nutrition*, 62(4), 761-768.
- Stevens, L., Zhang, W., Peck, L., Kuczek, T., Grevstad, N., Mahon, A., ... & Burgess, J. R. (2003). EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*, 38(10), 1007-1021.

- Taylor, E. (2017). Attention deficit hyperactivity disorder: overdiagnosed or diagnoses missed?. *Archives of Disease in Childhood*, 102(4), 376-379.
- Ünal, G., & Özenoğlu, A. (2016). Nutrition in neurodevelopmental disorders. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 6(2).
- Verlaet, A. A., Maasackers, C. M., Hermans, N., & Savelkoul, H. F. (2018). Rationale for dietary antioxidant treatment of ADHD. *Nutrients*, 10(4), 405.
- Voigt, R. G., Llorente, A. M., Jensen, C. L., Fraley, J. K., Berretta, M. C., & Heird, W. C. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*, 139(2), 189-196.
- Widenhorn-Müller, K., Schwanda, S., Scholz, E., Spitzer, M., & Bode, H. (2014). Effect of supplementation with long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 91(1-2), 49-60.



# PROPOLİSİN ANTİKANSEROJEN AKTİVİTESİ

BÖLÜM  
19

Kübra ERKOÇ<sup>1</sup>  
Gülay GÜLBOL DURAN<sup>2</sup>  
Hasret ECEVİT<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı



## 1. GİRİŞ

Propolis, eski Yunanca'da “*pro*”; ön, giriş ve “*polis*”; şehir anlamını taşıyan kelimelerden türetilmiş ve bal arılarının kovan savunması ile ilgili olarak kullanılmış bir terimdir (Pasupuleti ve ark. 2017). Arı tutkalı olarak da bilinen propolis, bal arısı *Apis mellifera* L.'nin çeşitli bitkilerden topladığı ve tükürük enzimleri tarafından işlenen karmaşık yapıdaki reçinemsi bileşiktir (Zaccaria ve ark. 2017). Arılar tarafından kovanlarında koruyucu bir bariyer olarak kullanılan ve böylece kovanı dış etkilerden koruyan propolis, kovanlarda oluşan çatlakları veya açık alanları kapatmak için kullanılır. Böylelikle yıl boyunca kovanın içerisindeki sıcaklığı ve nemi sabit tutmayı sağlamaktadır (Kuropatnicki ve ark. 2013, Vukovic ve ark. 2018). Farklı bitkilerden toplanması sebebiyle geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir (Zaccaria ve ark. 2017, Chang ve ark. 2018). Antiseptik, anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuvar, immünomodülatör, antifungal, antiülser, antikanserojen etkiler gibi birçok farmakolojik aktivitelere sahip olduğu için uzun yıllardır sağlık alanında kullanımı yaygındır (Pasupuleti ve ark. 2017, Chang ve ark. 2018). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, propolis ve bileşenlerinin hücre hatlarında *in vitro* sitotoksik etki ve *in vivo* antikanserojen etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Vukovic ve ark. 2018).

Akciğer kanseri, dünya çapında en sık rastlanan ve mortalitesi en fazla olan kanser türüdür. Dünya çapında, her yıl yaklaşık olarak 1,8 milyon kişiye akciğer kanseri teşhisi konmakta ve bu vakaların 1,6 milyonu ölümlle sonuçlanmaktadır (Ferlay ve ark. 2015, Hirsch ve ark. 2017). Akciğer kanserinde son 5 yıldaki sağ kalım oranı

%16'dır (Li ve ark. 2018). Bu nedenle akciğer kanserinin etiyojisi, önlenmesi, teşhisi ve tedavisi üzerine yapılan araştırmalar son derece önem arz etmektedir.

Apoptozis normal olmayan, kontrolsüz büyüyen ve DNA hasarı bulunan hücreleri ortadan kaldırmaya yönelik programlı hücre ölüm yolağıdır. Ancak bu mekanizma kanser hücrelerinde görülen mutasyonlar sebebiyle devre dışı bırakılmıştır (Fernald ve Kurokawa 2013). Kanser hücreleri bu nedenle sağ kalımlarını sağlayarak proliferasyonlarına devam etmektedir. Akciğer kanseri malign tümör olması sebebiyle proliferasyonu diğer kanser türlerine kıyasla daha hızlı olmaktadır. Dolayısı ile proliferasyonun önlenmesi ve mekanizmasının anlaşılması amacıyla yapılan çalışmalar hastalığın önlenmesinde ve tedavisi için büyük önem arz etmektedir (Sethi ve ark. 1999).

Kemoterapi, günümüzde yaygın bir şekilde kullanılan kanser tedavi yöntemidir. Ancak normal hücrelerde sebep olduğu yüksek orandaki toksisite, tedavide sonuç alamama ve kanser hücrelerinde kademeli ilaç direnci gibi bir dizi dezavantajlara sahiptir. Bu nedenlerden dolayı oluşan sorunları ortadan kaldırmak için yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Doğal bileşenler ise bu anlamda umut vaat etmektedir (Demir ve ark. 2016).

Çalışmamızda, propolisin adenokarsinomik insan alveoler bazal epitel hücreleri olan A549 hücre hattı üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkileri araştırılarak propolisin antikanserojen etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2.MATERYAL ve METOD**



Çalışmada A549 hücre hattı kullanıldı. A549 hücre hattı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hücre Kültürü Laboratuvarı'ndan temin edildi. A549 hücreleri, %10 fetal sığır serumu, 2 mM L-glutamin ve %1 penisilin/streptomisin içeren vasatta, 175 cm<sup>2</sup>'lik kültür flasklarında, %95 nem, %5 CO<sub>2</sub> ve 37°C koşullarındaki etüvde kültüre edildi. Kültür ortamı haftada en az iki kez değiştirildi ve hücreler %70-80 konfluente ulaştıklarında deneylerde kullanıldı.

Çalışmada kullanılmak üzere 1000 µg/ml konsantrasyonundaki propolis, %1 oranında Dimethyl Sulfoxide (DMSO) içeren serumsuz besiyeri içerisinde çözdürülerek hazırlandı. Kullanılan %1 oranındaki DMSO konsantrasyonunun hücreler için sitotoksik etki göstermediği yapılan MTT analizi ile teyit edildi.

Farklı konsantrasyonlarda propolisin A549 hücre canlılığı üzerine olan etkisini değerlendirmek için MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide] analizi yapıldı. A549 hücreleri 1x10<sup>5</sup> hücre/ml yoğunlukta 24 kuyucuklu hücre kültür kaplarına ekildi. Hücreler kültür kaplarının yüzeyini %70-80 oranında kapladıktan sonra serumsuz vasat ile 24 saat inkübe edildi. Daha sonra hücreler 125-62,5-31,25-15,625-7,81 µg/ml dozlarda propolise 24 saat süreyle maruz bırakıldı. Sonrasında, 1 mg/ml MTT solüsyonuyla muamele edilen hücreler 4 saat inkübe edildi. MTT solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra, hücreler DMSO ile muamele edildi. Renk değişimi kolorimetrik bir

okuyucu olan spektrofotometrede 590 nm'de 670 nm referans dalga boyuna karşı okutularak değerlendirildi.

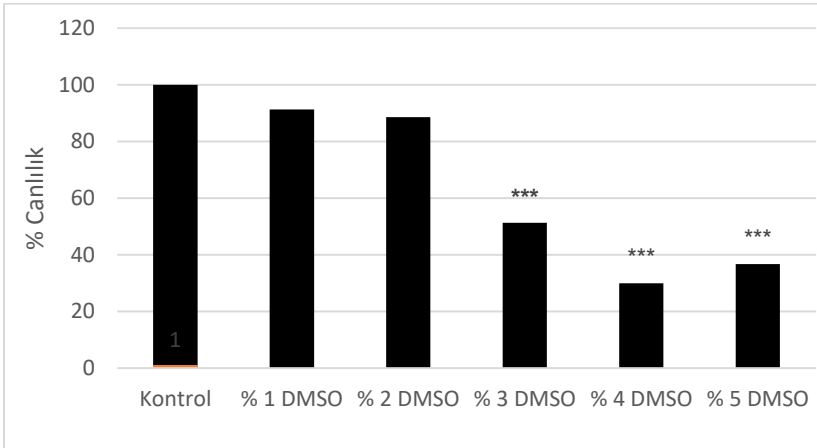
Propolisin apoptotik parametreler üzerindeki etkisini gözlemek amacıyla kaspaz 3, kaspaz 8, kaspaz 9, Bcl-2, p21, bax ve bid genlerinin ekspresyon düzeyleri Real Time PCR (qRT-PCR) yöntemiyle belirlendi. Bu doğrultuda, uygun koşullarda inkübe edilen hücreler 24 saat süresince 15,625 µg/ml konsantrasyonundaki propolis ile muamele edildi. Maruziyet süresi sonunda ticari kit aracılığıyla RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve Real-Time PCR işlemleri gerçekleştirildi. Elde edilen veriler,  $\Delta C_t$  (comparative threshold) yöntemiyle analiz edilerek kat değişimleri (fold change) gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. House keeping gen olarak  $\beta$ -aktin kullanıldı. Tüm deneyler 3 tekrarlı olarak çalışıldı.

MTT analizi sonucu elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde GraphPad Prism Version 6.01 programı kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunup bulunmadığının saptanması için One-way ANOVA analizi yapıldı. Anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesinde ise Dunn's Multiple Comparison Test kullanıldı. Gen ekspresyon verilerinin istatistiksel analizi RT<sup>2</sup> profiler PCR Array Data Analysis version 3.5 ile yapıldı.  $\beta$ -aktin "housekeeping gen" olarak normalizasyon analizinde kullanıldı. Gen ekspresyon değişimleri Fold change (kat değişimi) olarak ifade edildi. Her test grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve  $p < 0,05$ 'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

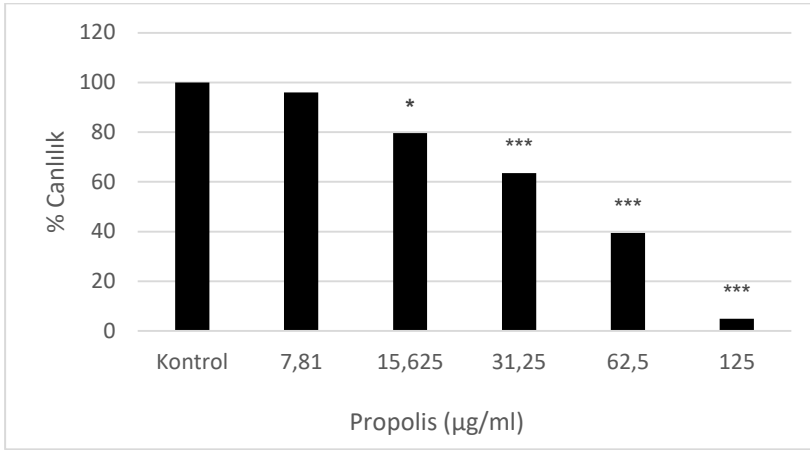
### 3.BULGULAR

#### 3.1.Hücre Canlılığı Analizi

24 saat süresince DMSO'nun farklı dozlarına maruz bırakılan A549 hücrelerinde %1'lik DMSO çözeltisinin sitotoksik etki göstermediği saptandı (Şekil 1). Farklı dozlarda propolise (125-7,81 µg/ml) 24 saat süreyle maruz bırakılan A549 hücrelerinde, 125-15,625 µg/ml konsantrasyon aralıklarında hücre canlılığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskılandığı, 7,81 µg/ml dozda ise hücre canlılığının etkilenmediği gözlemlendi (Şekil 2).



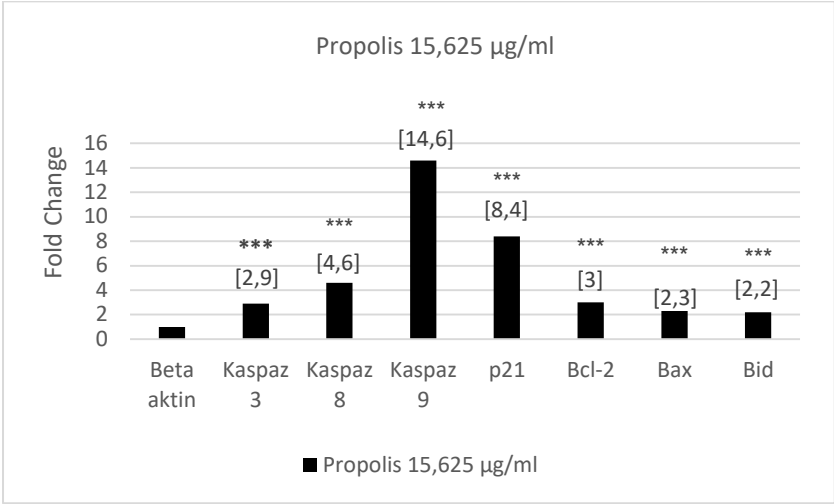
**Şekil 1.** DMSO'nun A549 hücre canlılığı üzerine olan etkisi. (İstatistiksel anlamlılık  $* < 0.05$ ,  $** < 0.01$ ,  $*** < 0.001$  şeklinde ifade edilmiştir.)



**Şekil 2.** Farklı konsantrasyonlarda propolisin (125-7,81 µg/ml) A549 hücre canlılığı üzerine etkisi (İstatistiksel anlamlılık  $* < 0.05$ ,  $** < 0.01$ ,  $*** < 0.001$  şeklinde ifade edilmiştir.)

### 3.2.Gen Ekspresyon Analizi

15,625 µg/ml konsantrasyonda propolise 24 saat süresince maruz bırakılan A549 hücrelerinde, apoptotik yolda yer alan çeşitli genlerin ekspresyon seviyeleri analiz edildi. İntrinsik yolda görev alan kaspaz 9 14,6 kat, ekstrinsik yolda görev alan kaspaz 8 4,6 kat, her iki yolağın ortak üyesi olan kaspaz 3 ise 2,9 katlık bir gen ekspresyon artışı göstermiştir. Ayrıca, ekstrinsik yoldan intrinsik yolağa geçiş kavşağında bulunan bid 2,2 katlık bir ekspresyon artışı gösterirken, proapoptotik bax gen ekspresyonu 2,3 kat artmıştır. Hücre döngüsünün durdurulmasında görev alan p21 genine ait ekspresyon seviyesindeki 8,4 katlık artışa karşılık, antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'nin gen ekspresyon seviyesi 3 katlık bir artış göstermiştir (Şekil 3).



**Şekil 3.** Propolisin (15,625 µg/ml) gen ekspresyon seviyeleri üzerine olan etkisi. (İstatistiksel anlamlılık  $* < 0.05$ ,  $** < 0.01$ ,  $*** < 0.001$  şeklinde ifade edilmiştir.)

#### 4.SONUÇ VE TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya çapında en yaygın görülen ve en fazla mortaliteye sahip kanser türüdür (Ferlay ve ark. 2015, Hirsch ve ark. 2017). Günümüzde akciğer kanseri tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Ancak kemoterapi, akciğer kanseri vakalarının sadece % 15-30'unu tedavi edebilmektedir (Cho 2017). Ayrıca, normal hücrelerde sebep olduğu yüksek toksisite ve kanser hücrelerinde sebep olduğu kademeli ilaç direnci gibi bir dizi dezavantajlara sahiptir (Mohammad ve ark. 2015, Demir ve ark. 2016). Dolayısı ile akciğer kanseri için güncel tedaviler yetersizdir ve bu nedenle yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Son zamanlarda bu hastalığın tedavisinde bitkisel takviyeler etkin olarak kullanılmış ve yeni tedavi yöntem arayışlarına gidilmiştir (Frion-Herrera ve ark. 2015).

Propolis, sahip olduğu farmakolojik etkiler sebebiyle, antik çağlardan itibaren birçok medeniyet tarafından pek çok hastalığa karşı tedavi amaçlı alternatif bir ilaç olarak kullanılmıştır (Zabaiou ve ark. 2017). Propolisin ve içerdiği 300'den fazla bileşenin birçok farmakolojik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Banskota ve ark. 1998, Birt ve ark. 2001, Vukovic ve ark. 2018). Propolis bileşenlerinin, hücre döngüsünü durdurucu, apoptozisi indükleyici, metastaz önleyici ve kemoterapi ile indüklenen yan etkileri azaltıcı etkileri olduğu rapor edilmiştir (Kakehashi ve ark. 2016). Propolisin akciğer kanseri üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Bu nedenle çalışmamızda antikanserojen, anti-proliferatif ve antiapoptotik etkilere sahip olduğu bildirilmiş olan propolisin A549 hücreleri üzerine apoptotik etkisinin olup olmadığı, varsa apoptozisin hangi yolak üzerinden indüklendiği belirlenerek, propolisin antikanserojen etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Frion-Herrera ve ark.'nın (2015) Brezilya yeşil propolisinin farklı dozlarının (6,25-100 µg/ml, 72 saat) A549 ve sağlıklı Vero hücre canlılığı üzerine olan etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, propolisin doz bağımlı A549 hücre canlılığını azaltıcı etki gösterdiğini rapor etmişlerdir ( $IC_{50}$ :  $69,17 \pm 11,28$  µg/ml). Ancak aynı doz aralığında sağlıklı Vero hücrelerinin canlılığını etkilemediği gözlemlenerek propolisin tümör hücreleri için yüksek bir seçicilik sergilediği bildirilmiştir ( $IC_{50} > 100$  µg/ml) (Frion-Herrera ve ark. 2015). İnsan mesane kanseri (5637) hücre canlılığı üzerine farklı dozlardaki (25-50-100 µg/ml, 24 saat) Brezilya kırmızı propolisinin etkisini değerlendiren Begnini ve ark.

(2014), doz bağımlı büyüme inhibisyon oranını arttırıcı etki rapor etmişlerdir ( $IC_{50}$ : 95  $\mu\text{g/ml}$ ) (Begnini ve ark. 2014). Benzer şekilde, insan epidermoid larinks karsinom (Hep-2) ( $IC_{50}$ : 63,48  $\pm$  3,30  $\mu\text{g/ml}$ ) ve insan servikal adenokarsinom (HeLa) hücrelerinde ( $IC_{50}$ : 81,40  $\pm$  6,40  $\mu\text{g/ml}$ ) insan sağlıklı embriyonik böbrek epitel (Hek-293) ( $IC_{50}$ : >150  $\mu\text{g/ml}$ ) hücrelerine kıyasla hücre canlılığının anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir (Frezza ve ark. 2013). Brezilya kırmızı propolisinin farklı fraksiyonlarının etkisini değerlendiren bir diğer çalışmada, Fraksiyon 06'nın insan kolorektal adenokarsinom (HT-29) ( $IC_{50}$ : 93,80  $\pm$  7,56  $\mu\text{g/ml}$ ) ve insan kolon karsinom (HCT-116) ( $IC_{50}$ : 72,45  $\pm$  6,57  $\mu\text{g/ml}$ ) hücrelerinde, sağlıklı maymun böbrek epitel (Vero) hücrelerine ( $IC_{50}$ : 107,61  $\pm$  6,91  $\mu\text{g/ml}$ ) kıyasla anlamlı olarak daha düşük dozlarda etkili olduğu, kanser hücrelerine daha seçici davrandığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada kanser hücrelerinde sağlıklı hücrelere kıyasla daha belirgin apoptotik morfolojik belirtiler gözlenmiştir (Dos Santos ve ark. 2019). Farklı dozlarda (0,063-0,5 mg/ml) farklı propolis ekstraktlarına 48 saat süresince maruz bırakılan insan meme kanseri (MCF-7) hücrelerinde, tüm propolis ekstraktlarının doza bağımlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığı, 0,125 mg/ml'lik dozdaki ekstrakt 5'in diğer ekstraktlara göre daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Seda Vatansever ve ark. 2010). Propolisin, insan mide kanseri (AGS) hücre canlılığı üzerine olan etkisini farklı dozlarda (0-100  $\mu\text{g/ml}$ ) ve sürelerde (24, 48 ve 72 saat) değerlendiren bir başka çalışmada, tüm maruziyet dozlarının, tüm maruziyet sürelerinde kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede hücre canlılığını azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, maruziyet süresi

arttıkça hücre canlılığı üzerindeki azaltıcı etkinin de her doz için anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. IC<sub>50</sub> değerleri 24 saat için 60 µg/ml, 48 saat için 30 µg/ml ve 72 saat için 15 µg/ml olarak rapor edilmiştir (Amini-Sarteshnizi ve ark. 2015). Szliszka ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarında, TRAIL ile kombine edilmiş propolis bileşenlerinin sitotoksik ve apoptotik etkisi insan servikal adenom (HeLa) hücrelerinde değerlendirilmiştir. Sadece TRAIL muamelesiyle (100 ng/ml) indüklenen apoptozise direnç gösteren HeLa hücreleri, TRAIL (100 ng/ml) + propolis (50 µg/ml) kombinasyonu ile muamele edildiğinde apoptotik hücre yüzdesinin %5'lerden %71,10 ± 1,16 düzeylerine yükseldiği ve güçlü bir sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Szliszka ve ark. 2009).

Mevcut çalışmamızda, önceki çalışmalarla uyumlu olarak propolisin artan dozu ile birlikte sitotoksitesinin değiştiği gözlemlenmiştir. MTT analizi sonucunda elde ettiğimiz verilere göre, 24 saatlik propolis maruziyeti neticesinde A549 hücrelerinde, 125, 62,5 ve 31,25 µg/ml dozlarda sırasıyla % 95,13, % 60,55 ve % 36,51 inhibisyon oranları ile hücre canlılığının anlamlı bir şekilde baskılandığı gözlemlenmiştir ( $p < 0,05$ ). 15,625 µg/ml dozundaki propolis muamelesinde ise % 20,36'lık bir inhibisyon oranı saptanmış olup hücre ölümünün gözlemlendiği en düşük anlamlı doz olduğu için çalışmadaki uygulama dozu olarak seçilmiştir. 7,81 µg/ml maruziyet dozunda ise % 4 inhibisyon oranı ve % 96 canlılık oranları ile hücre canlılığında anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).

Geçmiş veriler ile mevcut sonuçlarımız arasındaki doz farklılıklarının, propolisin temin edildiği bölgenin fitocoğrafik



özelliklerinin farklılık göstermesinden ve uyguladığımız propolis formundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca kullanılan hücre hatlarının farklı olması da farklı dozların çalışma dozu olarak belirlenmiş olmasında önemli bir etkidir.

Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, çalışmamızın ikinci bölümü olan apoptotik parametrelerin değerlendirilmesi aşamasına geçilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı derecede hücre ölümünün saptandığı 15,625 µg/ml deney dozu, 24 saat maruziyet süresi olarak belirlenmiştir. Bu doğrultuda, belirlenen doz ve maruziyet süresince propolisle muamele edilen A549 hücrelerinde kaspaz 3, kaspaz 8, kaspaz 9, bax, bid, Bcl-2 ve p21 gen ekspresyon seviyeleri kontrol grupla kıyaslanarak değerlendirilmiştir. 31,25 µg/ml ve üzerindeki dozlarda hücre canlılığı üzerinde sitotoksik etkiler gözlemlendiği için bu dozlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda, A549 hücrelerinin, 24 saat süreyle, 15,625 µg/ml dozdaki propolise maruz bırakılması neticesinde, kaspaz 3 (2,9 kat), kaspaz 8 (4,6 kat), kaspaz 9 (14,6 kat), bax (2,3 kat), bid (2,2 kat), Bcl-2 (3 kat) ve p21 (8,4 kat) gen ekspresyon seviyelerinin kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Kaspaz 3, hem intrinsik hem de ekstrinsik yolda görev alan efektör kaspazdır. Dolayısıyla bu gendeki ekspresyon artışı, propolisin A549 hücrelerini apoptozise teşvik ettiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca, intrinsik yolağla ilişkili kaspaz 9 ve bax ile ekstrinsik yolağla ilişkili kaspaz 8 artışının bir arada olduğu gözlemlenmiştir. Kaspaz 8 gen ekspresyon artışına paralel olarak ekstrinsik yoldan intrinsik yolağa geçiş kavşağında yer alan bid gen ekspresyonu da tetiklenmiştir. İntinsik yolağ

ilişkili kaspaz 9 ve bax, ekstrinsik yolak ilişkili kaspaz 8 ve ekstrinsik yolağın intrinsik yolağa bağlanma noktasında yer alan bid gen ekspresyon seviyelerinin bir arada artmış olması, propolisin, A549 hücrelerinde hem ekstrinsik hem intrinsik yolak üzerinden apoptozisi uyardığı ve bu şekilde antikanserojen etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Vatansever ve ark. farklı dozlarda (0,063-0,5 mg/ml) farklı propolis ekstraktlarına 48 saat süresince maruz bıraktıkları insan meme kanseri (MCF-7) hücrelerinde, tüm maruziyet dozlarında kontrol gruba kıyasla daha fazla sayıda apoptozis belirteci olan TUNEL pozitif hücre rapor etmişlerdir. Ekstrakt 5 ve 6 (0,125 mg/ml) ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinde diğer ekstraktlara kıyasla daha fazla sayıda TUNEL pozitif hücre saptanmış olup propolisin apoptozisi doza bağımlı şekilde indüklediği gözlenmiştir. Aynı çalışmadaki immünohistokimyasal analizlerde kaspaz 6, kaspaz 8 ve kaspaz 9 parametreleri açısından pozitif sonuçlar elde edilmiştir (Seda Vatansever ve ark. 2010). Eom ve ark. insan lösemi (HL-60) hücrelerinde propolisin 3 µg/ml'nin üzerindeki dozlarda hücre proliferasyonunu azalttığını ve kaspaz 3 aktivasyonunu uyararak apoptozisi indüklediğini rapor etmiştir (Eom ve ark. 2010). Mısır propolisinin (0-100 µg/ml) insan prostat kanseri (PC-3) hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada, propolisin hücre canlılığını doza bağımlı şekilde azalttığı, bax ve p53 gen ekspresyon seviyelerinin artan propolis dozuyla ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir (Salim ve ark. 2015). Propolisin insan lösemi (HL-60) hücreleri üzerine apoptotik etkisini değerlendiren bir

başka çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak kaspaz 3 ve bax gen ekspresyon seviyelerinde artış gözlenirken, çalışmamızdan farklı olarak Bcl-2 gen ekspresyon seviyesinin azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada apoptoziste gözlenen karakteristik DNA fragmentasyonu ve morfolojik değişiklikler de rapor edilerek gen ekspresyon sonuçlarından elde edilen apoptozis indüksiyonu desteklenmiştir (Chen ve ark. 2001). Brezilya yeşil propolisinin A549 hücreleri üzerindeki apoptotik etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada bax ve p21 gen ekspresyon seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, çalışmamızdan farklı olarak kaspaz 3 gen ekspresyon seviyesinin değişmediği rapor edilmiştir (Frion-Herrera ve ark. 2015). Begnini ve ark. Brezilya kırmızı propolisinin (25-50-100 µg/ml, 24 saat) insan mesane kanseri (5637) hücreleri üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, proapoptotik bax gen ekspresyon seviyesinin 25 µg/ml dozda, anti-apoptotik Bcl-2 gen ekspresyon seviyesinin ise 25 ve 50 µg/ml dozlarda anlamlı derecede arttığını rapor ettiler. Dolayısı ile çalışmamızla uyumlu olarak pro-apoptotik bax ile anti-apoptotik Bcl-2 seviyelerinin birlikte artışı gözlenmiş olup, apoptozis indüksiyonunda anti-apoptotik bir gen ekspresyon artışının da proapoptotik bir gen ekspresyon artışına eşlik edebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada, maruziyet sonrasında (100 µg/ml, 24 saat) 5637 hücrelerindeki canlı ve apoptotik hücre oranları, sağlıklı Çin hamster yumurtalık hücre hattı CHO-K1 hücreleriyle kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Sonuçta kanser hücrelerinde sağlıklı hücre oranında anlamlı derecede düşüş gözlenirken, apoptotik hücre oranında anlamlı derecede artış gözlenmiş olup propolisin kanser

hücreleri üzerindeki seçici etkisi de rapor edilmiştir (Begnini ve ark. 2014).

Sonuç olarak, apoptozise dirençli olduğu bilinen adenokarsinomik insan alveol epiteli A549 hücrelerinde gözlenen anti-apoptotik Bcl-2 gen ekspresyon artışının apoptozise bir direnç olarak geliştiğini, ancak buna eşlik eden pro-apoptotik gen ekspresyon artışının galip gelen taraf olduğunu ve hücreleri apoptozise sürüklediğini düşünmekteyiz. Yapılan literatür araştırmaları ve çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında apoptotik, dolayısıyla anti kanserojenik etkilere sahip olan propolisin, yüzyılın en önemli sağlık sorunlarının başında gelen kanser tedavisinde umut vaat eden bir terapötik ajan olduğunu düşünmekteyiz.

### **TEŞEKKÜR**

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 18.YL.083 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Aziz GÜL'e propolis teminindeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

### **KAYNAKLAR**

1. Amini-Sarteshnizi N, Mobini-Dehkordi M, Khosravi-Farsani S, Teimori H. Anticancer activity of ethanolic extract of propolis on AGS cell line. *J Herbmед Pharmacol*, 2015, 4(1): s.29-34

2. Banskota AH, Tezuka Y, Prasain JK, Matsushige K, Saiki I ve ark. Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activities. *J Nat Prod*, 1998, 61(7): s.896-900
3. Begnini KR, Moura de Leon PM, Thurow H, Schultze E, Campos VF ve ark. Brazilian red propolis induces apoptosis-like cell death and decreases migration potential in bladder cancer cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: s.639856
4. Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther*, 2001, 90(2-3): s.157-177
5. Chang H, Yuan W, Wu H, Yin X, Xuan H. Bioactive components and mechanisms of Chinese poplar propolis alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cells injury. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): s.142
6. Chen Y, Shiao M, Hsu M, Tsai T, SY. W. Effect of caffeic acid phenethyl ester, an antioxidant from propolis, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(11): s.5615-5619
7. Cho JH. Immunotherapy for non-small-cell lung cancer: current status and future obstacles. *Immune Netw*, 2017, 17(6): s.378-391
8. Demir S, Aliyazicioglu Y, Turan I, Misir S, Mentese A ve ark. Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutr Cancer*, 2016, 68(1): s.165-172
9. Dos Santos D, Munari F, da Silva Frozza C, Moura S, Barcellos T ve ark. Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research & Innovation*, 2019, 3: s.120-130

10. Eom HS, Lee EJ, Yoon BS, Yoo BS. Propolis inhibits the proliferation of human leukaemia HL-60 cells by inducing apoptosis through the mitochondrial pathway. *Nat Prod Res*, 2010, 24(4): s.375-386
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): s.E359-386
12. Fernald K, Kurokawa M. Evading apoptosis in cancer. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(12): s.620-633
13. Frion-Herrera Y, Diaz-Garcia A, Ruiz-Fuentes J, Rodriguez-Sanchez H, Sforcin JM. Brazilian green propolis induced apoptosis in human lung cancer A549 cells through mitochondrial-mediated pathway. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(10): s.1448-1456
14. Frozza CO, Garcia CS, Gambato G, de Souza MD, Salvador M ve ark. Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. *Food Chem Toxicol*, 2013, 52: s.137-142
15. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Jr. ve ark. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 2017, 389(10066): s.299-311
16. Kakehashi A, Ishii N, Fujioka M, Doi K, Gi M ve ark. Ethanol-Extracted Brazilian Propolis Exerts Protective Effects on Tumorigenesis in Wistar Hannover Rats. *PLoS One*, 2016, 11(7): s.e0158654
17. Kuropatnicki AK, Szliszka E, Krol W. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: s.964149

18. Li Y, Yu H, Han F, Wang M, Luo Y ve ark. Biochanin A Induces S Phase Arrest and Apoptosis in Lung Cancer Cells. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: s.3545376
19. Mohammad RM, Muqbil I, Lowe L, Yedjou C, Hsu HY ve ark. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: s.S78-S103
20. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: s.1259510
21. Salim EI, Abd El-Magid AD, Farara KM, Maria DS. Antitumoral and Antioxidant Potential of Egyptian Propolis Against the PC3 Prostate Cancer Cell Line. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(17): s.7641-7651
22. Seda Vatansever H, Sorkun K, Ismet Deliloglu Gurhan S, Ozdal-Kurt F, Turkoz E ve ark. Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta Histochem*, 2010, 112(6): s.546-556
23. Sethi T, Rintoul RC, Moore SM, MacKinnon AC, Salter D ve ark. Extracellular matrix proteins protect small cell lung cancer cells against apoptosis: a mechanism for small cell lung cancer growth and drug resistance in vivo. *Nat Med*, 1999, 5(6): s.662-668
24. Szliszka E, Czuba ZP, Domino M, Mazur B, Zydowicz G ve ark. Ethanollic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules*, 2009, 14(2): s.738-754
25. Vukovic NL, Obradovic AD, Vukic MD, Jovanovic D, Djurdjevic PM. Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon

- (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines. *Food Res Int*, 2018, 106: s.71-80
26. Zabaoui N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A ve ark. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem Phys Lipids*, 2017, 207(Pt B): s.214-222
27. Zaccaria V, Curti V, Di Lorenzo A, Baldi A, Maccario C ve ark. Effect of Green and Brown Propolis Extracts on the Expression Levels of microRNAs, mRNAs and Proteins, Related to Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*, 2017, 9(10)



# BRUKSİZM TEDAVİSİNDE BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMASI

BÖLÜM  
20

Günay YAPICI YAVUZ<sup>1</sup>,  
Şeyma BAYAZIT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD.  
dtgunayyapici@hotmail.com,

<sup>2</sup> Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD.  
uzmsymbyzt@gmail.com



## 1. Bruksizm Nedir?

Bruksizm terimi "dişleri ezme veya gıcırdatma" anlamına gelen Yunanca "brychein" çalışmasından türemiştir.<sup>1</sup> Bruksizm, mandibula hareketi ile meydana gelen dişlerde sıkma ve/veya gıcırdatma ile karakterize tekrarlayıcı çene-kas aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. Bu rahatsızlık uyku esnasında ve/veya uyanık iken ortaya çıkabilmektedir.<sup>2,3</sup> Bruksizm görülme sıklığı yetişkinlerde %8 ila %31 olduğu bildirilmektedir.<sup>4,5</sup>

Bruksizm etiyojisi belirsizdir, ancak çeşitli nedenlerle ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Bu nedenler kalıtsal faktörler, oklüzal anomaliler, psikososyal faktörler, anksiyete, uykusuzluk ve depresyondur. Diğer nedenler arasında travma, sigara, sistemik hastalıklar, alkol tüketimi, gastroözofageal reflü ve bazı ilaçlar yer almaktadır.<sup>6</sup> Bruksizm multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu için tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir.<sup>3</sup> Bruksizm şikayeti bulunan hastalardan detaylı bir tıbbi öykü alınması ile doğru tanı konulabilir. Dil, yanak veya dudak ısırma, sakız çiğneme veya çekirdek gibi kabuklu gıda yeme alışkanlıkları, tırnak ısırma veya sert cisimleri ısırma bruksizme neden olmakta veya önceden mevcut olan bruksizmi daha da şiddetlendirmektedir.<sup>6</sup>

Ayrıca kranial servikal distoni, mental retardasyon, Huntington hastalığı, post-anoksik beyin hasarı, koma, serebellar hasar, Rett sendromu, Whipple hastalığı gibi durumlarda ve dopamin reseptör bloke edici ilaç kullanan ve selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanan hastalarda da bruksizm ile karşılaşılabilmektedir.<sup>7</sup>

Bruksizm neden olduğu aşırı yüklenme sonucunda stomatognatik sistemin bileşenlerinden dişler, temporomandibular eklem (TME) ve ilgili olduğu kaslar üzerine zarar verici etkisi olabilmektedir.<sup>8</sup> Bruksizm sonucunda diş ağrısı, dişlerde mobilite, diş aşınması, diş kırıkları, diş hassasiyeti, periodontal hastalıklar, restorasyon ve implant başarısızlıkları, dil ve yanaklarda ısırma izleri, toruslar ve ekzostozlar gibi ağız içi bulgular görülebilmektedir. Baş ağrısı, TME ağrısı, çiğneme kaslarında ağrı ve hipertrofi gibi klinik semptomlara da neden olmaktadır.<sup>3,7</sup> Ayrıca, bruksizmin TME hastalıklarının belirti ve semptomlarının varlığı için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.<sup>8</sup> Bruksizm, hayatı tehdit edici olmamasına rağmen yaşam kalitesini olumsuz etkiler.<sup>9</sup>

## 2. Bruksizmin Tedavisi?

Multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğundan tek bir tedavi seçeneği bruksizmi tedavi etmede yeterli olmayabilir. Bu nedenle etkili tedaviyi seçebilmek için sebep olan etkenleri belirlemek önemlidir.<sup>10</sup>

Bruksizmin tedavisinde kesin bir tedavi yöntemi bugüne kadar bildirilmemiştir. Bruksizm tedavisinin asıl amacı, hastaların semptomlarını azaltmak ve bruksizmin anatomik yapılar üzerindeki yıkıcı etkisini sınırlandırmaktır.<sup>5,7</sup> Bruksizm tedavisinde geri dönüşümsüz oklüzal düzeltmeler, splint tedavisi, farmakolojik tedavi, bilişsel-davranışçı yaklaşımlar, fizik tedavi gibi tedavi yaklaşımları bulunmaktadır.<sup>3,5,7</sup> Geri dönüşümsüz oklüzal düzeltme bruksizmin tedavisinde etkili bulunmamıştır.<sup>11</sup> Oklüzal splintler dişlerin aşınmasını engellemesi, TME ve çiğneme kaslarına gelen aşırı yüklenmeyi önlemesi ve hastanın bruksizm aktivitesinin farkına varması amaçları ile kullanılmaktadır. Ancak uzun süre ve kontrolsüz kullanımların geri dönüşümsüz hasarlara yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>3,12</sup> Bilişsel-davranışçı tedavilerin uyku bruksizmi üzerine kısa süreli küçük etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Bruksizm tedavisi için farmakolojik tedaviler kas gevşeticiler, trisiklik antidepresanlar, anksiyolitikler ve botulinum toksin tip A (BT-A) enjeksiyonlarını içermektedir.<sup>3,7</sup> Botulinum toksin tip A'nın lokal enjeksiyonları uygun olmayan kas aktiviteleri ile karakterize distoni, spastisite ve diğer durumların tedavisinde başarılı olmuştur.<sup>14</sup> Günümüzde bruksizm tedavisinde BT-A enjeksiyonları diş hekimleri tarafından uygulanmaktadır. Ancak bruksizm tedavisinde BT-A'nın klinik uygulaması Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA; Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır. Bu derleme ile bruksizm tedavisinde BT-A'nın klinik etkinliğini özetlemeyi amaçlamaktayız.

## 3. Botulinum Toksini Tarihçesi

Gıda kaynaklı botulizm ilk kez 1820 yılında Alman doktor Justinus Kerner tarafından tanımlanmıştır.<sup>15</sup> Kerner botulinum toksini için 'yağlı zehir', 'sosis zehiri' ve 'yağ asiti' terimlerini kullanmıştır. Kerner botulizm meydana geldiğinde modern tıbbın bildiği tüm gastrointestinal, otonomik ve nöromuskuler semptomları doğru şekilde tanımlamıştır. Botulizmin klinik semptomlarını şu şekilde tanımlamıştır: diyare, karın

ağrısı, kusma; ağız kuruluğu, göz yaşı, ter, nasal sekresyonlarda azalma; özefagus, mide ve mesane atonisi; pupil dilatasyonu, pitozis, diplopi; faringeal ve solunum kaslarının felci ve genel halsizlik. Beynin zehirlenmeden etkilenmediğine dikkat çekmiştir, çünkü hastalarda bilinç kaybı yaşanmamıştır. Kerner postmortem çalışmalarında ölüm nedeninin sekonder solunum ve kalp yetmezliği olduğunu bulmuştur. Aynı zamanda Kerner bu toksinin terapötik amaç için kullanılabileceğini öneren ilk yazardır.<sup>16</sup> 1870 yılında Müeller Latince sosis anlamına gelen botulus kelimesinden ‘botulizm’ kelimesini türetmiştir. Sonraki en önemli bilimsel adım Belçika’nın Ellezelles köyünde yaşanan botulizm salgını esnasında ‘Clostridium botulinum’ adlı toksini üreten sorumlu bakteri Mikrobiyolog Emile Pierre Marie van Ermengem tarafından keşif edildi.<sup>16,17</sup> 1924 yılında Burgen tarafından botulinum toksininin nöromuskuler transmisyonu bloke edici etkisi keşif edilmesine rağmen, 1979 yılında Scott tarafından insan olmayan pirimatlarda dış göz kaslarına toksin enjekte edilerek şaşılığın düzeltilmesi ile ilk kez nöromuskuler hastalıkların tedavisinde terapötik amacı ile kullanıldı. 1981 yılında insan çalışmalarında şaşılık tedavisi için kullanılmıştır.<sup>18</sup> Botulinum toksini uygulamaları sağlık alanında giderek yaygınlaşmaktadır. Botulinum toksin terapötik amacı ile ilk kez 1989 yılında şaşılık, blefarospazm ve 12 yaşından büyük bireylerde servikal distonilerin tedavisinde kullanılması Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylandı.<sup>19</sup> Geçen zamanla servikal distoni, glabellar fasiyal çizgiler, aksiller hiperhidroz, kronik migren ve lateral santral hatlar için uygulaması için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır.<sup>20</sup> Kronik bel ağrısı, felç, travmatik beyin hasarı, beyin felci, akalazyia ve çeşitli distoniler ve bruksizm tedavisinde Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onay alınmamasına rağmen, bruksizm ve çeşitli hareket bozukluklarının tedavisinde botulinum toksini enjeksiyonu uygulanmaktadır.<sup>7,18,21</sup> Bu uygulamalarda uzman klinisyenler tarafından botulinum toksini kullanıldığında güvenli sonuçlar elde edilebileceği gösterilmektedir.<sup>22</sup>

#### 4. Botulinum Toksini Mekanizması

Botulinum toksini anaerobik bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir proteindir ve bilinen en güçlü toksindir.<sup>7,23</sup> 0,001 mikrogram üzeri uygulamalarının öldürücü olduğu bilinmektedir.<sup>23</sup> Toksinin yapısal olarak benzer fakat immünolojik olarak farklı yedi

serotipi vardır (Tip A, B, C, D, E, F ve G). En yaygın kullanılan serotipi Tip A'dır.<sup>7</sup>

Botulinum toksini, sinir iletiminde nöromuskuler sistemde presinaptik kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek kaslarda kontraksiyon oluşumunu engeller.<sup>24-26</sup> Toksin kas içine enjekte edildikten 2-3 gün sonra kasın kimyasal denervasyonu başlar ve yaklaşık 2-3 ay sürer. Yaklaşık 3 ay sonra, sinir uçlarının yeniden oluşmaya başlaması ve yeni nöromuskuler yapıların meydana gelmesi ile kas fonksiyonları tekrar eski haline gelir.<sup>27</sup> Botulinum toksini, kısa sürede olumlu sonuç verir, ancak sonuçlar kalıcı değildir ve etkisi ortalama 6 ay devam eder (4-8 ay arasında). Botulinum toksininin etkisinin azalmasına bağlı olarak yılda 2-3 kez uygulanması gerekebilir.<sup>28</sup>

Tüm yabancı antijenlere benzer şekilde, botulinum toksini vücutta immün reaksiyonları indükleyerek terapötik etkisini önleyen antikorlar (nötralize edici antikorlar) üretebilir.<sup>29</sup> Hastaların yaklaşık %5-10'unda botulinum toksinine karşı nötralizan antikorlar oluşabilmektedir. Bu risk göz önünde bulundurularak botulinum toksin enjeksiyonlarına en düşük dozda başlanmalı ve enjeksiyonlar arası sürenin en az 3 ay olması önerilmektedir.<sup>30</sup> Tedavinin sonucunun etkili olmadığı durumlarda, antikor üretiminden şüphelenilmeli ve doz iki kez artırıldıktan sonra bile reaksiyon olmadığında antikor testi göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>31</sup>

## 5. Botulinum Toksin Yan Etkileri

Tıbbi tedavilerde botulinum toksininin kullanımının popülaritesi artmasına rağmen, güçlü bir nörotoksin olması klinik uygulamalarda dikkat edilmesi gereken bir ajan olmasına neden olmaktadır. Botulinum toksininin insanlarda ölümcül dozu bilinmemekle birlikte, 70 kg'lık bir kişi için 3000 U'nun ölümcül olacağı tahmin edilmektedir. Botulinum toksin A'nın terapötik dozu 25-300 U arasında değişmektedir.<sup>19</sup>

Botulinum toksininin baş ve boyun bölgesi uygulamaları sonrası hem sistemik hem de lokal yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler genellikle botulinum toksin enjeksiyonunu takiben 1 hafta sonra ortaya çıkmaya başlar ve 1-2 hafta sürer. Uygulanan doz yan etkinin şiddetini ve süresini etkilemektedir. Lokal yan etkiler ağrı, ödem, eritem, ekimoz ve geçici hipoestezidir ve genellikle bu etkiler hafiftir ve geçicidir.<sup>32,33</sup> Enjekte edilen bölgeye bağlı olarak, lokal yan etkiler arasında göz kuruluğu, ağız sarkması, pitozis ve göz kapağı ödemi, yüz kaslarında

zayıflık, yüz hareketleri esnasında yüz ifadesinde asimetri, ağız kuruluğu, geçici disfaji, kısıtlı ağız açıklığı, burun akıntısı ve nazal konuşma, baş ağrısı, bulanık görme, enfeksiyon, ses değişiklikleri, çiğneme ve nefes almada güçlük, aspirasyon, tekrarlayan çene çıkması, karotis arteri ve fasiyal sinir dallarının hasarı bulunmaktadır.<sup>34</sup>

Sistemik yan etkiler botulinum toksininin kan dolaşımına difüze olması sonucu ortaya çıkmaktadır. Halsizlik, mide bulantısı, kaşıntı gibi sistemik yan etkiler görülebilmektedir.<sup>35</sup>

Botulinum toksininin terapötik uygulamalarında komşu kas ve kemik dokuda değişimlere neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>36-40</sup> Yapılan bir hayvan çalışmasında botulinum toksin enjekte edilen kaslara yakın komşulukta enjeksiyon yapılmamış kaslarda fonksiyonel zayıflık meydana geldiği bildirilmiştir. Özellikle izole kas enjeksiyonu yapılan tedavilerde bu durumun oldukça önemli olduğu belirtilmiştir.<sup>36</sup> Rafferty ve arkadaşları<sup>37</sup> yaptıkları hayvan çalışmasında botulinum toksin enjeksiyonu sonrasında mandibular molar bölge ve özellikle mandibular kondil bölgesinde kalıcı kemik kayıplarının meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Kim ve arkadaşları<sup>38</sup> gelişmekte olan farelerde botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kondil kırırdağının rezerv bölgesinde proliferasyon aşamasında apoptozis artışı nedeni ile mandibula kondilinin gelişimini inhibe ettiği ve masseter kas liflerinde atrofik değişikliklere sebep olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda çocuklara botulinum toksin uygulaması yapılırken dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır. Tsai ve arkadaşları<sup>39</sup> gelişmekte olan farelerin temporal ve masseter kaslarına botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kontrol grubuna kıyasla masseter ve temporal kas hacimlerinin daha düşük olduğunu, kafatası ve mandibular kemik dokuların kemik densiteleri ve kortikal kemik kalınlığının azaldığını rapor etmişlerdir. Bu çalışma çiğneme fonksiyonundaki azalmanın gelişim döneminde kemik yapıyı etkilediği ortaya konulmuştur. Masseter kaslara botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kemik dokuda kayıplara yol açtığı başka bir hayvan çalışması ile de

desteklenmiştir.<sup>40</sup> Ayrıca yapılan bir hayvan çalışmasında masseter kas botulinum toksin enjeksiyonu sonrası masseter kas aktivitesi azalması sonrası diğer çene kaslarının kaybedilen fonksiyon kaybını kompanse etmek için daha fazla çalıştığını belirtmişlerdir.<sup>41</sup>

Raphael ve arkadaşları<sup>42</sup> çiğneme kaslarına BT-A enjeksiyonu sonrası mandibuler kondilin trabeküler kemik yoğunluğunun azaldığını bildiren ilk insan çalışmasını yapmışlardır. Kahn ve arkadaşları<sup>43</sup> masseter ve temporal kaslara botulinum toksin enjeksiyonu yaptıkları hastalarda işlemden 1 yıl sonra bilgisayarlı tomografi ile kemik doku değişikliklerini araştırmışlardır. Hastaların yarısında kemik dokuya ve kaslara dağılan yüklerin dağılımına bağlı olarak yeni kemik oluşumu ve/veya kemik kaybı ile sert doku değişimleri meydana gelmiştir. Aziz ve arkadaşları<sup>44</sup> bir vaka raporunda masseter kaslarına BT-A enjeksiyonu sonrası sol mandibular kondilde ileri derecede dejenerasyon meydana geldiğini bildirmişlerdir.

## 6. Bruksizm Tedavisinde Botulinum Toksin Klinik Uygulamaları

Botulinum toksin enjeksiyonları, maksillofasial bölgede temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD), bruksizm, masseter hipertrofisi, miyofasiyal ağrı şikayeti bulunan hastalara uygulandığını konu alan çalışmalar bulunmaktadır.<sup>3,7,25,45,46</sup> Bruksizm tedavisinde botulinum toksin uygulamaları günümüzde oldukça ilgi duyulan bir konu olmuştur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar bruksizm tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu sonuçlarının başarılı olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>25,47-52</sup>

Bolayır ve arkadaşları<sup>47</sup> bruksizm bulunan hastalarda masseter kasına botulinum toksin enjeksiyonu sonrası 1. ve 3. ayda ağrı değerinde anlamlı derecede düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Guarda-Nardini ve arkadaşları<sup>48</sup> klinik olarak bruksizm tanısı konan ve çiğneme kaslarında ağrı bulunan 20 hastayı dahil ettikleri çalışmada; çalışma grubundaki 10 hastanın bilateral olarak masseter kasına ve temporal kasına botulinum toksin enjeksiyonu; kontrol grubundaki hastaların da bilateral olarak masseter kasına ve temporal kasına salin enjeksiyonu yapmışlardır. Botulinum toksin enjeksiyonu yapılan grupta 6 ay sonunda miyofasiyal ağrı semptomlarını azaltmada botulinum toksin enjeksiyonun daha etkin



olduğu sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar literatürde botulinum toksin enjeksiyonunun klinik sonuçları ile ilgili yetersizlik bulunduğunu ve bu nedenle daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Lee ve arkadaşları<sup>49</sup> bruksizm bulunan 12 hastanın 6'sının masseter kasına botulinum toksin enjeksiyonu, diğer 6'sına ise salin enjeksiyonu yapmışlardır. Hastaları işlem öncesi, işlem sonrası 4., 8. ve 12. haftada masseter ve temporal kaslarının aktivitelerini Elektromiyografi (EMG) ile kayıt etmişlerdir. 12 hafta sonunda botulinum toksin enjeksiyonu yapılan grupta bruksizm aktivitesinin anlamlı derecede azaldığını ve botulinum toksin enjeksiyonunun bruksizm tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Redaelli<sup>50</sup> bruksizm bulunan 120 hastanın masseter kasına botulinum toksin enjeksiyonu sonra klinik semptomlarda iyileşme olduğunu ve bruksizm tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonunun uygulamasının basit ve hastalar tarafından kolay tolere edilebildiğini belirtmişlerdir.

Shim ve arkadaşları<sup>51</sup> bruksizm teşhisi konulan 20 hastayı iki gruba ayırmışlardır. Grup A sadece masseter kasına botulinum toksin enjeksiyonu uygulamışlardır. Grup B'de ise hem masseter hem de temporalis kasına botulinum toksin enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastalardan işlem öncesi ve işlemden dört hafta sonra Polisomnografi (PSG) ile kayıt alınmıştır. Bruksizm durumunda ve uyku değişkenleri arasında farklılık bulmamışlardır. Botulinum toksin enjeksiyonunun uyku esnasında masseter ve temporalis kaslarında kasılma yoğunluğunu azalttığı, ancak uyku esnasında bruksizm oluşumunu değiştirmedini belirtmişlerdir.

Zhang ve arkadaşları<sup>52</sup> TMD ve bruksizm şikayeti bulunan 30 hastayı dahil ettikleri çalışmada botulinum toksininin tedavi etkinliğini ve oklüzal kuvvetleri araştırmışlardır. 30 hastayı 10'arlı 3 gruba ayırmışlardır. Çalışma grubunda bulunan hastalara bilateral olarak masseter kaslarına botulinum toksin enjeksiyonu, kontrol grubundaki hastaların bir kısmına salin enjeksiyonu diğer kısmına ise herhangi bir girişimde bulunmamışlardır. Oklüzal kuvvet ölçümü için oklüzal kuvvet analiz sistemi kullanmışlardır. Botulinum toksin enjeksiyonu yapılan hastalarda oklüzal kuvvetlerde daha fazla düşüş meydana geldiği görülmüştür.

Al-Wayli<sup>25</sup> bruksizimli hastalarda masseter kasına botulinum toksin enjeksiyonu ile geleneksel tedavi yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada botulinum toksin enjeksiyonu sonrası hastaların ağrı değerlerinde geleneksel yöntemlere kıyasla anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir. Şener ve arkadaşları<sup>53</sup> bruksizm tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu ile oral splint tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada her iki tedavi yönteminin de ağrıyı önemli derecede azalttığı ve her iki tedavinin de aynı klinik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Connelly ve arkadaşları<sup>54</sup> konservatif tedavilere cevap vermeyen 71 TMD hastasının masseter ve temporalis kaslarına BT-A enjeksiyonu uygulamışlardır. 71 hastanın 38'inde bruksizm mevcut olup 33'ünde bruksizm teşhisi konulmamıştır. Bruksizm bulunan hastaların %87'si, bruksizm bulunmayan hastaların ise %67'si BT-A enjeksiyonunun yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Bruksizm bulunan hastalarda BT-A enjeksiyonunun yararlı olması oranı istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Asutay ve arkadaşları<sup>55</sup> konservatif tedaviye cevap vermeyen bruksizm teşhis konulan 25 hastanın masseter kaslarına BT-A enjeksiyonu uyguladıkları çalışmada sadece 2 hastanın ağrısında azalma olmadığını bildirmişlerdir. BT-A enjeksiyonunun bruksizm tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Quezada-Gaon ve arkadaşları<sup>56</sup> bruksizm teşhisi konulan hastalara ultrason rehberliğinde masseter kasına BT-A enjeksiyonu uygulamışlardır. Bruksizm tedavisinde BT-A uygulanmasına rehberlik etmek için ultrasonun rolünü değerlendirmek, klinik bulguları ultrason bulguları ile ilişkilendirmek ve bruksizm tedavisinde BT-A enjeksiyonunun semptomlar, kozmetik etkinliği ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmayı hedeflemişlerdir. Çalışma sonucunda hastaların semptomlarında azalma, kozmetik olarak ve hayat kalitesinde düzelme görülmüştür. Hastaların %65'inde tükürük bezlerinin anatomik varyantları görülmüştür. Vakaların %40'ında masseter kasının ön kenarı klinik olarak işaretlenmesi ultrason ile bakıldığında hatalı olduğu gözlenmiştir. Vakaların %20'sinde ultrason kas içine iğnenin daha uzun girmesi gerektiğini göstermiştir. Araştırmacılar, ultrasonun BT-A'nın masseter kaslarına enjeksiyonunu yönlendiren güçlü bir araç olabileceği, daha kişisel bir prosedüre, daha iyi kozmetik sonuçlara katkıda bulunabileceği ve olası komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Yurttutan ve arkadaşları<sup>57</sup> miyofasiyal ağrı şikayeti bulunan 73 bruksizm hastasında oklüzal splint tedavisi ile BT-A enjeksiyonu etkinliğini karşılaştırmışlardır. Hastaları üç gruba ayırmışlardır. Grup A; oklüzal splint ile tedavi edilen hastalar, Grup B: BT-A enjeksiyonu yapılan hastalar, Grup C: oklüzal splint ve BT-A enjeksiyonunun birlikte uygulandığı hastalar. Çalışma sonuçlarında Visual analog skalası (VAS) ağrı değeri ve anket skorları her üç grupta da azaldı. Ancak B ve C gruplarında VAS ağrı değeri ve anket skorları A grubuna göre anlamlı derecede azaldı. Araştırmacılar bruksizm tedavisinde BT-A enjeksiyonu yapılan hastalarda oklüzal splint tedavisinin gerekemeyebileceğini belirtmişlerdir.

Bruksizm hastalarına botulinum toksin enjeksiyonunu konu alan vaka raporları da bulunmaktadır. Beyin hasarı sonucu bruksizm gelişen hastalarda BT-A enjeksiyonu tedavisinin umut verici olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>58-60</sup> Van Zandijcke ve Marchau<sup>58</sup> araba kazası sonrası beyin hasarına bağlı olarak bruksizm ortaya çıkan hastanın masseter ve temporalis kaslarına botulinum toksin enjeksiyonu sonrası 5 gün sonra bruksizmde belirgin azalma gözlemlenmiştir. Botulinum toksin enjeksiyonunun etkisi 8 hafta sürmüştür. İki hafta sonra, ikinci enjeksiyon yapılmış ve etki 12 hafta sürmüştür. Araştırmacılar botulinum toksin enjeksiyonunun bruksizm tedavi seçeneklerinden biri olabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Ivanhoe ve arkadaşları<sup>10</sup> kardiyak arrest sonrası beyin hasarı gelişen daha önce bruksizm şikayeti bulunmayan hastanın yaralanmadan üç ay sonra şiddetli bruksizm ile başvurduğunu belirtmişlerdir. Masseter ve temporalis kaslarına botulinum toksin enjeksiyonundan iki gün sonra bruksizmin tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir. El-Maaytah ve arkadaşları<sup>1</sup> beyin hasarı sonrası bruksizm ortaya çıkan hastanın masseter ve temporalis kaslarına BT-A enjeksiyonu takiben 3 hafta sonra bruksizmde iyileşme gözlendiğini belirtmişlerdir.

See ve Tan<sup>59</sup> amfetamin kaynaklı şiddetli bruksizimli hastanın masseter kaslarına Dysport enjeksiyonu yapıldıktan bir ay sonra tedavi sonucunun başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi edici etkisi 3-4 ay sürmüştür. Nash ve arkadaşları<sup>60</sup> Huntington hastalığına eşlik eden şiddetli bruksizm bulunan hastanın ilk seansta masseter kaslarına, daha sonraki seanslarda hem masseter hem de temporalis kaslarına BT-A enjeksiyonu sonrası hastanın ağrılarının azaldığını ve bruksizm tedavisinde BT-A'nın başarılı olduğunu rapor etmişlerdir.

Sevim ve arkadaşları<sup>61</sup> Multipl skleroz (MS) hastalığı bulunan üç hastanın MS atağı sonrası bruksizm şikayeti ile başvurduğunu bildirmişlerdir. Her üç hastada da sabah baş ağrısı, çene ağrısı veya gerginliği semptomları mevcut olduğunu belirtmişlerdir. Masseter ve temporalis kaslarına BT-A enjeksiyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edildiklerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Otizm ve Bannayan-Zonana sendromlu 11 yaşında çocuk hastanın masseter kaslarına BT-A enjeksiyonu sonrası bruksizm sıklığı ve şiddetinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.<sup>62</sup>

Manzano ve arkadaşları<sup>63</sup> serebral palsili 6 çocukta kas spastisitesi, bruksizm, alt dudak travması, sınırlı ağız açıklığı ve ağız hijyeninin sağlanmasında zorluk bulunan serebral palsili 6 çocuğun masseter ve temporal kaslarına BT-A enjeksiyonu uygulamışlardır. Bütün hastaların şikayetlerinde önemli derecede iyileşme olduğunu belirtmişlerdir.

Bruksizm tedavisinde botulinum toksin uygulamaları genellikle masseter kasa<sup>25,47,49,50,52,53,55,56</sup> yapılırken hem masseter hem de temporal kasa<sup>48,54,57</sup> uygulanan çalışmalar da bulunmaktadır. Shim ve arkadaşları<sup>51</sup> sadece masseter kasa BT-A enjeksiyonu yaptıkları grup ile masseter ve temporalis kaslarına BT-A enjeksiyonu yaptıkları çalışmada uyku değişkenler; dudak emme, baş hareketleri, çiğneme benzeri hareketler, yutma, göz hareketleri gibi orofasiyal aktiviteler ile bruksizm etkinliği, sabah çene sertliği hissi ve çiğneme kuvvetinde azalma bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Hastaların 14'ü çiğneme kuvvetinde azalma olduğunu bildirmiş, ancak hastaların sadece 3'ü çiğneme güçlüğünden şikayetçi olmuştur. Hastaların 9'u diş gıcırdatmada azalma olduğunu, 18'i ise sabah çene sertliğinin azaldığını bildirmişlerdir. Nash ve arkadaşları<sup>60</sup> Huntington hastalığına eşlik eden şiddetli bruksizm bulunan hastaya ilk seansta masseter kasına BT-A enjeksiyonu yapmışlardır. Hastanın şikayetlerinde azalma olduğunu, fakat 1. ayın sonuna doğru bruksizmin tekrar artmaya başladığı için ikinci seansı uygulamışlardır. 18 ay boyunca altı kez BT-A enjeksiyonu uygulamışlardır. İkinci ve altıncı seans tedavileri için, hem masseter hem de temporalis kasları bilateral olarak BT-A enjekte edilmiştir. Bu kombinasyonun, sadece masseter enjeksiyonlardan daha fazla fayda sağladığını belirtmişlerdir. Literatürü incelediğimizde BT-A enjeksiyonunun sadece masseter kaslarına ve masseter ve temporalis kaslarına birlikte uygulandığında her iki uygulama arasındaki klinik semptomları araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. El Maaytah M, Jerjes W, Upile T, Swinson B, Hopper C, Ayliffe P. Bruxism secondary to brain injury treated with Botulinum toxin-A: a case report. *Head & Face Medicine* 2006;41:1-3.
2. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, Santiago V, Winocur E, De Laat A, De Leeuw R, Koyano K, Lavigne GJ, Svensson P, Manfredini D. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil* 2018;45:837-844.
3. Güleç M, Taşşöker M, Özcan S. Bruksizmin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Selcuk Dent J* 2019;6:221-228.
4. Manfredini D, Winocur E, Guarda-Nardini L, Paesani D, Lobbezoo F. Epidemiology of bruxism in adults: A systematic review of the literature. *J Orofac Pain* 2013;27:99-110.
5. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;24:416-24.
6. Aguilera SB, Brown L, Perico VA. Aesthetic Treatment of Bruxism. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10: 49-55.
7. Tinastepe N, Bal Küçük B, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism, *Cranio* 2015;33:292-299.
8. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: a systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:26-50.
9. Dao TT, Lund JP, Lavigne GJ. Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with myofascial pain of the masticatory muscles. *J Orofac Pain* 1994; 8:350-356.
10. Ivanhoe CB, Lai JM, Francisco GE. Bruxism after brain injury: Successful treatment with botulinum toxin-A. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1997;78:1272-1273.
11. Tsukiyama Y, Baba K, Clark GT. An evidence-based assessment of occlusal adjustment as a treatment for temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 2001;86:57-66.
12. Ré JP, Perez C, Darmouni L, Carlier JF, Orthlieb JD. The occlusal splint therapy. *Int J Stomatol Occlusion Med* 2009;2: 82-86.

13. Ommerborn MA, Schneider C, Giraki M, Schafer R, Handschel J, Franz M, et al. Effects of an occlusal splint compared with cognitive-behavioral treatment on sleep bruxism activity. *Eur J Oral Sci* 2007;115:7-14.
14. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine. *Dis Mon* 2002;48:323-335.
15. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the ‘sausage poison’. *Neurology* 1999;53:1850-1853.
16. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 2004;19:2-6
17. Sakaguchi G. *Clostridium botulinum* toxins. *Pharmacol Ther*. 1982;19:165-194.
18. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044-1049.
19. Mahajan ST, Brubaker L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:7-15.
20. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins(Basel)* 2012;4:913-939.
21. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-450.
22. Jankovic J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon* 2018; 147: 84-88.
23. Bulut AC, Atsü S. Bruksizm Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *KÜ Tıp Fak Derg* 2012;14:20-25.
24. Abouelhuda AM, Khalifa A, Kim YK, Hegazy SA. Non-invasive different modalities of treatment for temporomandibular disorders: review of literature. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2018;44:43-51.
25. Al-Wayli H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. *Journal of clinical and experimental dentistry* 2017;9:112-117.
26. Kocaman G, Kahraman N, Köseoğlu BG, Bilgiç B, Matur Z, Ertaş M, Gülşen Y, Baykan B. Evaluation of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients

- with Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders. *Noro Psikiyatı Ars* 2018;55:330-336.
27. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:951-957.
28. Nayyar P, Kumar P, Nayyar PV, Singh A. Botox: broadening the horizon of dentistry. *Journal of clinical and diagnostic research* 2014;8(12):25-29.
29. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RC, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig* 2017;21:727-734.
30. Green P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement Disorders* 1994;9:213-7.
31. Park KS, Lee CH, Lee JW. Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*,2016; 16: 151-157.
32. Niamtu J. Botulinum toxin A: a review of 1,085 oral and maxillofacial patient treatments. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:317-324.
33. Cather JC, Cather JC, Menter A. Update on botulinum toxin for facial aesthetics. *Dermatol Clin* 2002;20:749-761.
34. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:197-207.
35. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil* 2007;29:1761-1768.
36. Yaraskavitch M, Leonard T, Herzog W. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle. *J Biomech* 2008;41:897-902.
37. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A, et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone* 2012;50:651-662.
38. Kim JY, Kim ST, Cho SW, Jung HS, Park KT, Son HK. Growth effects of botulinum toxin type A injected into masseter muscle on a developing rat mandible. *Oral Dis* 2008;14:626-632.
39. Tsai CY, Shyr YM, Chiu WC, Lee CM. Bone changes in the mandible following botulinum neurotoxin injections. *European Journal of Orthodontics* 2011;33:132-138.

40. Matthys T, Dang HAH, Rafferty KL, Herring SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015;148:999-1009.
41. Korfage JA, Wang J, Lie SH, Langenbach GE. Influence of botulinum toxin on rabbit jaw muscle activity and anatomy. *Muscle Nerve* 2012;45:684-691.
42. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN, Sirois DA, Chan KC, et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J. Oral Rehabil* 2014;41:555-563.
43. Kahn A, Kün-Darbois JD, Bertin H, Corre P, Chappard D. Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;000:1-9.
44. Aziz J, Awal D, Ayliffe P. Resorption of the mandibular condyle after injections of botulinum toxin A. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55:987-988.
45. Sidebottom AJ, Amish AP, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;51:199-205.
46. Ahn J, Horn C, Blitzer A. Botulinum toxin for masseter reduction in Asian patients. *Arch facial plast surg* 2004;6:188-191.
47. Bolayir G, Bolayir E, Coskun A et al. Botulinum toxin type-A practice in bruxism cases. *Neurol Psychiat Br* 2005;12:43-45.
48. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study. *Cranio* 2008; 26:126-135.
49. Lee SJ, McCall WD, Jr., Kim YK, Chung SC, Chung JW: Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:16-23.
50. Redaelli A. Botulinum toxin A in bruxers: one year experience. *Saudi Med J* 2011;32:156-158.
51. Shim YJ, Lee MK, Kato T, Park HU, Heo K, Kim ST. Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. *J Clin Sleep Med* 2014;10:291-298.
52. Zhang LD, Liu Q, Zou DR, Yu LF. Occlusal force characteristics of masseteric muscles after intramuscular injection of botulinum toxin



- A(BTX-A) for treatment of temporomandibular disorder. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:736-740.
53. Sener HO, Oral N, Keyf F. Intramasseteric botulinum toxin injection is as effective as oral overnight splint in nocturnal bruxism. *Cephalalgia* 2007;27:1191.
54. Connelly ST, Myung J, Gupta R, Tartaglia GM, Gizdulich A, Yang J, Silva R. Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain? *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2017;46:322-327.
55. Asutay F, Atalay Y, Asutay H, Acar AH. The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. *Pain Res Manag* 2017;6264146.
56. Quezada-Gaon N, Wortsman X, Penaloza O, Carrasco JE. Comparison of clinical marking and ultrasound-guided injection of Botulinum type A toxin into the masseter muscles for treating bruxism and its cosmetic effects. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2016;15:238-244.
57. Yurttutan ME, Sancak KT, Tüzüner AM. Which Treatment Is Effective for Bruxism: Occlusal Splints or Botulinum Toxin? *J Oral Maxillofac Surg* 2019.
58. Van Zandijcke M, Marchau MM. Treatment of bruxism with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:530.
59. See SJ, Tan EK. Severe amphetamine-induced bruxism: treatment with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 2003;107:161-163.
60. Nash MC, Ferrell RB, Lombardo MA, Williams RB. Treatment of bruxism in Huntington's disease with botulinum toxin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:381-382.
61. Sevim S, Kaleağası H, Fidancı H. Sleep bruxism possibly triggered by multiple sclerosis attacks and treated successfully with botulinum toxin: Report of three cases. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:403-405.
62. Monroy PG, da Fonseca MA. The use of botulinum toxin-A in the treatment of severe bruxism in a patient with autism: a case report. *Spec Care Dentist* 2006;26:37-39.
63. Manzano FS, Granero LM, Masiero D, dos Maria TBR. Treatment of muscle spasticity in patients with cerebral palsy using BTX-A: a pilot study. *Spec Care Dentist* 2004;24:235-239.



**HEMŞİRELİKTE YAŞANAN  
PROBLEMLERE YÖNELİK  
ÇÖZÜM ÖNERİLERİ**

**BÖLÜM  
21**

**Hatice CEYLAN**



Hemşirelik hizmetlerinde yaşanan sorunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Tüm dünyada sağlık sistemlerinde yaşanan mali kısıtlamalar ve hemşire işgücü sıkıntısı,
- Sağlıksız/olumsuz çalışma ortamları,
- Hemşirelerin profesyonel sorumlulukları ile yeterli hemşirelik bakımını sağlanması konusunda çelişkiler,
- İnsangücü, kaynaklar ve yapılarda eksiklik,
- Materyal ve insan kaynaklarındaki kurumsal yetersizlikler,
- Donanım yokluğu,
- Yetersiz kazanç,
- Yetersiz eğitim,
- Kötü çalışma koşulları olarak sıralanabilir.

### **-HEMŞİRELERİN ÇALIŞMA GÜVENLİĞİ**

Sağlık hizmetlerinin bel kemiğini oluşturan hemşirelik mesleği üyeleri çalışma koşullarındaki farklılıklar nedeni ile daha yoğun baskılar altında kalmakta ve iş ortamında büyük ölçüde stres yaşamaktadırlar. Bunun yanı sıra hemşirelik mesleğinin bir kadın mesleği olması, stresin boyutunu geliştirmekte ve iş yaşamından gelen zorluluklara ev yaşamından kadın ve anne rolünün getirdiği sorunlar ile toplumsal baskılar da eklenmektedir (Yılmaz ve Özkan, 2006).

Hastane enfeksiyonları, kan yolu ile bulaşan hastalıklar, iğne yaralanmaları, kas-iskelet sistemi sorunları, iş stresi, fiziksel, kimyasal ve ergonomik riskler, allerjiler, nöbet sistemi ile çalışmaya bağlı riskler, yönetsel sorunlar çalışma ortamına bağlı yaşanan sorunlar arasındadır.

### **-HASTANE ENFEKSİYONLARI**

Tüm insanlar çalışma ortamlarında mikroorganizmalarla karşı karşıya kalabilmektedirler. Özellikle hastaneler enfeksiyon etkenleri bakımından zengin bir ortam oluşturmaktadır. Sağlık personeli verdiği sağlık hizmeti sırasında sıklıkla bu enfeksiyon etkenleri ile temas etmektedir ve risk almaktadır. Sağlık kuruluşlarında gerekli önlemler alınmazsa, kan yoluyla bulaşan etkenler, hastadan hastaya, hastadan sağlık personeline veya

nadiren sağlık personelinde hastaya bulaşabilmektedir. Hastaların kan veya kanla kontamine vücut sıvılarıyla teması halinde bulaşması mümkün hastalıkların başında hepatitler ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gelmektedir. Sağlık personelinde kan yoluyla bulaşan enfeksiyonların bulaşması en sık; hastalarda kullanılan iğnelerin batması, kanla kontamine kesici aletlerle yaralanma veya enfekte kan ya da vücut sıvılarının mukozaya sıçraması ile olmaktadır. Ayrıca gözle görülmeyecek miktardaki kan ile bulaşmış cihazlar bile, uygun sterilizasyon uygulanmadığında, invaziv işlemlerde kullanıldığında veya cildin delindiği kazalarda enfeksiyona yol açabilmektedir (Parlar, 2008).

Günümüzde özellikle kan yoluyla bulaşan bazı hastalıklar sağlık çalışanlarının meslek hastalığı haline gelmiştir. Bunun yanı sıra sonyıllarda mesleğe bağlı yaralanma ve enfeksiyonlar sağlık çalışanları için önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Kesici-delici-batıcı aletlerle olan yaralanmalar, sağlık çalışanlarında özellikle AIDS, Hepatit B, Hepatit C ve tetanoz gibi hastalıkların bulaşma riskini arttırmaktadır. Bu sağlık sorunları hemşirelerin çalıştığı kliniklere göre değişebilmektedir; diyaliz üniteleri ve nefroloji servisleri gerek hastalar, gerekse bu merkezlerde çalışan sağlık personelleri için viral enfeksiyonların bulaşımı açısından riskli merkezlerdir. Nefroloji ve diyaliz ünitelerinde ise çalışma ortamının özelliği ve hizmet verilen hastaların doğası gereği, bu ünitelerde çalışan hemşirelerin daha fazla güçlük yaşadığı düşünülmektedir. Nefroloji ve diyaliz ünitelerinde çalışan hemşirelerle yapılan bir çalışmada hemşirelerin mesleklerini uygularken karşılaştıkları risk faktörleri enfeksiyon riski (%97,9), stres (%83), sözel şiddet (%80,9), psikolojik travma (%66), alerjik maddeler (%63,8), gürültü (%36,2) ve fiziksel şiddet (%23,4) olarak sıralanmıştır. Hemşirelerde görülen sağlık sorunlarında ilk sırada bel ağrısının yer aldığı görülmüştür (Cürçani ve Tan, 2009).

Hastane kaynaklı sağlık risklerini önlemede kurum politikası; sağlık çalışanlarının işe giriş muayenelerini, aralıklı kontrol muayenelerini, bağışıklanmalarını ve sağlık bakımlarını sağlayıcı ve sağlık çalışanlarının çalışma koşullarını ve çalıştıkları ortamları değerlendirici olmalıdır. Bununla birlikte çalışma ortamlarında risk etmenleri, tehlike kaynakları, korunma önlemleri konusunda sağlık çalışanları bilgilendirilmelidir. Kurum politikası olarak çalışma ortamları güvenli kılınabileceği gibi kurumda çalışan bireylerinde güvenlik tedbirleri konusunda bilinçli olmaları ve bunları uygulamaları gereklidir. Ancak bu konuda yapılan

araştırmalar incelendiğinde sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu kullanma oranlarının dūřuk olduğu görülmektedir (Cürcani ve Tan, 2009).

Hemşireler hastane enfeksiyonları açısından risk grubunu oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonlar kan, temas ve solunum yoluyla hem kendilerine bulaşabilmekte, hemde bu enfeksiyonların hastadan hastaya taşınmasına neden olabilmektedirler.

### **-VARDİYA /NÖBET USUL ÇALIŞMA**

Olumsuz alışma koşulları hemşirelerde sıklıkla görülen iř doyumsuzluğu, tükenmişlik durumu ve bu nedenle yapılan iřin doğası dışında eklenen stres faktörleri toplumda hemşirelik mesleğinin tercih edilmeyen bir meslek olarak görülmesine yol açmaktadır. Bu durum hem mesleği seçmeyi dūřinen adayları olumsuz etkilemekte, hem de çalışanlarda işten ayrılma, hasta bakımından uzaklaşma, asıl hemşirelik görevleri dışında farklı işlerde çalışma eğilimi yaratmaktadır (Bilazer ve ark., 2008).

Vardiyalı ve nöbetli çalışmanın yol açtığı sosyal ve psikolojik sağlık sorunları “Sosyal izolasyon, rol performansında yetersizlik, anksiyete ve huzursuzluk, benlik saygısında azalma, tükenmişlik sendromu, duyarsızlaşma–yabancılaşma, iř doyumsuzluğu, kişilerarası ilişkilerde (mesleki ve sosyal) zorlanma, aile içi rollerde (eř, ebeveyn, evlat) zorlanma ve aile içi sorunlar, ocuk yetiştirme/ ebeveynlik rolünde zorlanma, bakım vericilik rolünde zorlanma, yorgunluk, duygusal tükenme, kişisel başarısızlık” olarak sıralanabilir. Hemřirelerin yaralanma riski, çalışma süresinin ilk saatinde dūřkken, 2. ve 5. Saatinde yükselmekte, 8. saatten sonra belirgin olarak yükselmektedir. Çalışma süresinin 12. Saatindeki yaralanma riski ilk 8 saate göre 2 kat fazla olduğu belirtilmektedir (Bilazer ve ark., 2008).

### **-İŞ STRESİ**

İŞ stresi, bireyin yeteneklerindeki yetersizliklere, fiziksel ya da psikolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve bireyde gerilim yaratan durum olarak tanımlanmaktadır. Sağlık bakım alanı, hem yoğun stres yaşayan bireylere hizmet verilmesi hem de çalışan personelin stres yaşantıları ile çok sık karşılaşması nedeniyle, diğer iş ortamlarından daha fazla iş stresinin yaşandığı bir ortam olarak değerlendirilmektedir. Sağlık

çalışanı hizmetini sunarken, çok farklı düzeyde sağlık sorunu yaşayan hasta ve hasta yakını ile karşılaşmaktadır. Bireyin sağlığının tehdit altında olduğu, belirsizlik ve bilinmezlik nedeniyle yoğun stresin yaşandığı bu durumlar hasta birey kadar sağlık çalışanlarını da etkilemektedir. İş yerindeki uzun süreli ve sık olarak tekrarlayan stresli deneyimlerin bireylerde migren, koroner arter hastalıkları, kaslarda gerginlik, uyku sorunları, yorgunluk gibi fiziksel sağlık sorunlarına, anksiyete, caresizlik, depresyon, alkol ve madde kullanımında artış gibi ruhsal sorunlara, iş doyumsuzluğu, işle ilgili kendine güvende azalma, iş veriminde azalma, işe devamsızlık, tükenme sendromu, işi bırakma, sigara, alkol, ilaç alışkanlığı, aile içi ilişkilerde bozulma, kişilerarası iletişim sorunları gibi mesleki ve sosyal sorunlara neden olduğu görülmüştür. İş stresi bireyi çok yönlü etkilemesinin yanında, kurumu da etkileyerek kurumda deneyimli personel kaybına ve buna bağlı kurumsal sorunlara neden olabilmektedir. İş yükünün fazla olması, ekip çalışmasının olmaması, nöbet izninin olmaması, durumu ağır olan hastayla çalışma, iletişim sorunları, acil durumlara müdahale, hata yapma korkusu, personel ve malzeme eksikliği, amir baskısı ve takdir edilmeme iş yeri stresine neden olan temel sorunlardır. Sağlık çalışanlarının iş stresini azaltmada, çalışma koşullarının iyileştirilmesi, ekip çalışması, personel ve malzeme desteğinin artırılması, nöbet sayısının azaltılması ve iş güvenliğinin sağlanması şeklinde önerileri olmuştur (Tel ve ark., 2003).

## **-ÇATIŞMA**

Çatışma, kişinin içinde bulunduğu sosyal ortam ve zaman dilimi içinde istemediği durumlarla karşı karşıya kalması ve bir sonuç için zorlanması durumunda, gerçekleştirdiği davranış, ulaştığı duygusal yapı olarak tanımlanabilir (Arslan, t.y).

Sağlık ekibi arasındaki çatışma nedenleri (Arslan, t.y):

- İletişime İlişkin Nedenler:
- Amaç ve Rol Farklılıkları
- Ortak Kaynak Kullanımı
- Kişilerarası Karşılıklı Bağımlılık
- Değer ve Algılayışlardaki Farklılıklar



- Etkin Performans Değerlendirme ve Ödüllendirmenin Uygulanamaması
- Örgütsel Görev ve Sorumluluklardaki Karışıklıklar
- Etkin Ekip Çalışmasının Uygulanamaması
- Hastanede Çalışan Personelin Öğrenim Farklılıkları olarak sıralanabilir.

## **-BAKIM VERDİĞİ HASTA PROFİLİNİN ÖZELLİKLERİ DOLAYISIYLA YAŞANAN SORUNLAR VE RİSKLER**

### **-Yoğun Bakımda Çalışma**

Yoğun bakım servisleri gerilimin ve iş baskısının yoğun yaşandığı hastane ünitelerindedir. Yoğun bakım servislerinin diğer servislerden farklı olan yapısı, hastaların daha kritik olması, sağlık ekibi arasındaki mesleki ilişki, her an gerginleşebilecek bir ortamda çalışma, hemşirelerde belirgin bir strese ve tükenmişliğe neden olabilir. Yoğun bakım servisindeki stresörler olarak yaşamı tehdit edici kriz durumları, karmaşık teknoloji, acil karar verme sorumluluğu, aşırı uyarıcı çevre, hareketlilik ve gürültünün fazla olması sayılabilir. Bu durum yoğun bakım hemşirelerinin iş doyumlarını da etkilemektedir. Yoğun bakım servislerinin çok stresli ve izole bir ortam olması, bakım ve iş baskısının yoğun olması bu ünitelerde çalışan hemşirelerin iş doyumlarını etkilemektedir. Yoğun bakım servisinin özelliği nedeniyle dış çevreye kapalı bir ortam olması, hastalar dışında yeni insanlarla tanışma olanağını sınırlamaktadır. Hastaların durumlarının ciddi ve bakım gereksinimlerinin fazla olması, genelde iş merkezli bakımın sürdürülmesi, hemşirelerin görevleri dışındaki işlerle de ilgilenmeleri iş yükünü ve sorumluluğu arttırmakta ve doyumsuzluk oluşturduğunu düşündürmektedir. Yoğun bakım hemşirelerinde en fazla iş doyumunun hastaya ait hedefler ve işi sevme boyutlarında, en fazla doyumsuzluğun ise sorumluluk, insanlarla tanışma ve arkadaşlık, iş yükü ve iş kontrolü boyutlarındadır. Hemşirelerin, bilgi ve beceri kullanımının artırılması, işin sonucunu görme ve hastaya ait hedeflerin gerçekleştirilebilmesi boyutlarında daha fazla istekli olmalarına karşın daha az iş kontrolü ve sorumluluk yüklenmek istemektedir. İş doyumunu artırmak ve iş stresini azaltmak için iş yükünün

azaltılması, insiyatif kullanımı ve işin sonucunu görmek için daha fazla fırsat sağlanması, rekabet ortamının yaratılması ve daha fazla başarı duygusu yaşamalarının desteklenmesi, karar verme ve yargılamada düşüncelerine başvurulması, isteklerinin değerlendirilmesi ve iş kontrolünün sağlanması önerilmektedir (Dede ve Çınar, 2008).

Yoğun bakımlar, sağlık ekibinin vazgeçilmez elemanı olan hemşireler için, diğer çalışma alanlarından oldukça farklıdır. Yoğun bakım hemşireliği çok özel eğitimleri ve uygulamaları kapsayan, araştırma sonuçlarından yaralanmayı gerekli kılan bir hemşirelik alanıdır. Yoğun bakım ünitelerinde güvenli hasta bakımını sağlamak için motivasyonu yüksek hemşirelere ihtiyaç vardır. Yoğun bakım hemşireleri, ilaç tedavilerinin uygulandığı, tıbbi cihazlara bağımlı, ileri yaşam desteği verilen hastalara güvenli bir bakım sağlamak için hızlı kararlar vermek durumunda kalırlar. Profesyonel bir yaklaşımla hastanın durumunda ortaya çıkan ya da çıkabilecek sağlık problemlerini hızlı bir şekilde saptarlar. Ancak bu ünitelerde birçok nedene bağlı (hastanın durumu, zamanın kullanımı, gelişmiş cihazlar gibi) stres, yoğun bakım hemşiresinin profesyonel davranış göstermesini engelleyebilmektedir. Bu nedenle yoğun bakım hemşiresinin hastasına vereceği bakımda her zaman dikkatli olması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde profesyonel hemşirelik bakımının verilebilmesi, hemşirelerin motivasyon, iş doyumunu ve moral düzeylerinin yüksek olması ve kanıta dayalı uygulamalar sayesinde olacaktır (Kavaklı ve ark., 2009).

### **-Tükenmişlik**

Sağlık hizmeti veren meslekler arasında büyük bir grubu oluşturan hemşirelerin temel misyonu insana bakım vermektir. Hemşireler bakım hizmetini sağlığı geliştirici, koruyucu ve tedavi edici boyutlarda hastane, ev, toplum ve kurum gibi değişik ortamlarda vermektedir. Hemşireler, hastalık, ağrı, acı çekme, ölüm, yalnızlık, güçsüzlük gibi olumsuz durumları olan bireylerle çok sık karşılaşmakta ve bu bireylere destekleyici bakım vermektedirler. Bu durumlarda sorumluluk alan hemşireler “tükenmişlik” yönünden risk taşıyan meslek grupları içerisinde yer almaktadır. Yapılan araştırmaların sonuçları incelendiğinde, hemşirelikte tükenmişlik için risk oluşturabilecek etkenler; bireysel, yönetsel ve iş ile ilgili olanlardır. İşle ilgili etkenler: ağırlı ve bağımlı

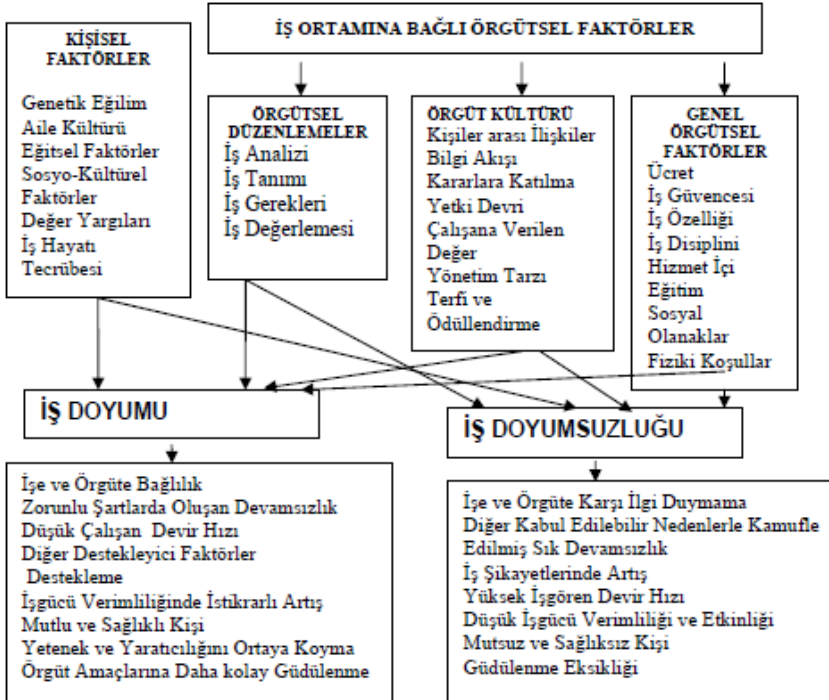
hastalara bakım verme, yaşlı hastalarla çalışma, ölümle sık karşılaşma, is yükü, eleman azlığı, otonominin olmayışı, rol belirsizliği, etik güçlükler, vardiya yöntemiyle çalışma, yalnız nöbet tutma, hasta-aile-ekip üyeleriyle çatışmalar, bakımın rutinleşmesi, ücret azlığı, işyerinin yönetim tipi, is güvencesinin olmayışı olarak sıralanabilir. Yönetimsel etkenler: yöneticilerle iletişim sorunları, yönetimle çalışanların hedeflerinin çatışması, ödüllendirme sistemi, kurum desteğinin olmaması ve otoriter yönetimdir. Bireysel etkenler ise: benlik saygısının düşük olması, gergin kişilik, sabırsızlık, mükemmeliyetçilik, güçsüzlük duygusu, başarısızlık korkusu, hayır diyememe, is doyumsuzluğu, çok çalışma, kendi gereksinimlerine özen göstermeme, ekonomik sorunlar, sosyal izolasyon ve empati yapamamadır. Literatüre bakıldığında; dahili kliniklerde görev yapan hemşirelerin; kronik hastalığı olan, uzun süreli tedavi ve bakıma ihtiyaç duyan, daha fazla anlaşılma ve desteğe gereksinimi olan çocuk ve erişkin hastalara bakım verdiği dolayısıyla da tükenmişlik açısından daha fazla risk altında oldukları görülmektedir. Hemşirelerde tükenmişliği önlemek ya da azaltmak için; hemşirelerin tükenme düzeylerini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi (kişilerarası ilişkiler, işyeri koşulları, bireysel özellikler), meslekteki görev süreleri arttıkça çalıştıkları yoğun kliniklerden daha az yoğun olan bölümlerde görevlendirilmesi, iş arkadaşları ile uyumlu bir ekip çalışması içinde olmaları ve aralarında adil bir görev paylaşımının yapılması, birlikte çalışmadan doğan sorunların zamanında ve sorun kronikleşmeden çözülmesi, iş yerinde destekleyici bir ortam oluşturulması, gereksiz ve kaldıramayacağı yüklerin altına girmesini önlemek için kişinin insan olarak sınırlılıkları olan bir birey olduğunu ve sorumluluklarının sınırlarını bilmesinin sağlanması, tatil ve dinlenme olanaklarının mutlaka kullanılması, iş çıkışı rahatlatıcı sosyal aktivitelerde bulunulması, iş dışındaki yaşamda aileden destek alınması önerilebilir (Ergin ve ark., 2009).

### **-İş Doyumu**

Çalışan bireylerin yaptığı işi, iş çevresini ve iş yerindeki çalışma yaşamını değerlendirmesi sonucu olarak ortaya çıkan duygusal bir tepki olarak da tanımlanabilen iş doyumu, yapılan işin niteliği, iş çevresinin koşulları, çalışma yaşamına dair çeşitli özellikler, çalışma ilişkileri gibi pek çok dış etkenin yanı sıra, kişiye özel çeşitli içsel etkenlerin de sebep olduğu bir şekilde değişik açılımlara sahip olabilir. Kısaca iş doyumu,

çalışanın çalışma yaşamında aldığı haz, mutluluk ve doyumunu ifade eder (Saygılı ve ark., 2008).

Sağlıklı bir topluma zemin hazırlayan faktörlerden biri olarak kabul edebileceğimiz iş doyumunun önemini; birey, örgüt ve yönetici açısından incelemek mümkündür. İş doyumunu ve doyumsuzluğunu etkileyen faktörler ve iş doyumunu/ doyumsuzluğunun olası sonuçları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Saygılı ve ark., 2008).



Şekil: İş Doyumu İle İlgili Neden Sonuç İlişkisi (Saygılı ve ark., 2008)

Örgütte çalışanların iş doyumunun sağlanması; işe ve örgüte bağlılığın artmasını, işe devamsızlığın azalmasını, çalışan devir hızının düşmesini, işgücü verimliliğinde istikrarlı artışı, mutlu ve sağlıklı çalışanları, çalışanların yetenek ve yaratıcılıklarını ortaya koymalarını ve örgüt amaçlarına daha kolay güdülenmelerini sağlarken, iş doyumsuzluğu ise çalışanlarda işe ve örgüte karşı ilgisizlik, işe sık devamsızlık yapma, iş şikâyetlerinde artış, iş gören devir hızının artması, iş gücü verimliliği ve örgütsel amaçlarda güdülenme eksikliğini beraberinde getirmektedir.

İş doyumunun çalışan açısından önemli olduğu bilinmektedir. İş doyumunun yüksekliğinin çalışan mutluluğuna katkıda bulunacağı, düşmesinin ise kişinin işine yabancılaşmasına, buna bağlı olarak da ilgisizlik ve uyumsuzluğun ortaya çıkacağı düşünülmektedir. Ayrıca çalışanların eğitim düzeyleri yükseldikçe iş beklentilerinin artacağı, bu gelişmelere işletmelerin cevap vermemesi durumunda ise iş doyumunun önemli sorunların kaynağı olabileceği unutulmamalıdır. Hastaneler gibi, verilen hizmetin kişisel olduğu ve yoğun çabayı gerektirdiği hizmet örgütlerinde etkililiğin sağlanabilmesi için çalışanlar arasında yüksek bir doyum düzeyi gerekli görülmektedir (Saygılı ve ark., 2008).

### **-YÖNETSEL SORUNLAR**

Hasta tedavisi sürecinde yer alan personel arasındaki anlaşmazlık, uyumsuzluk, rol karmaşıklığı, görev belirsizliği örgütsel çatışmaya sebep olarak hemşireleri olumsuz etkilemektedir.

Hastanelerde personel ile yönetim arasında yaşanan çatışma nedenleri şöyle sıralanabilir (Akça ve Erigüç, 2006):

- İletişim Yetersizliği
- Karşılıklı Görev Bağımlılığı
- Statü Farklılıkları
- Görev, Yetki ve Sorumluluğun Belirsizliği
- Algılama Farklılıkları
- Amaç, Çıkar ve Değer Farklılıkları
- Kararlara Katılma
- Denetim Tarzı

*-Üye Farklılıkları:* Örgütte çalışan bireylerin farklı sosyal ve kültürel ortamlardan gelmeleri nedeniyle aralarında kültür, eğitim, yaş, din, cinsiyet ve ırk gibi farklılıklar olması örgütsel çatışmaya neden olabilir. Öte yandan, bir gruba, ya da bir örgüte yeni giren bireyin o grup ya da örgütün kural, norm ve iklimine uyum çabaları, rol çatışması başta olmak üzere birçok çatışmaya neden olabilir (Kashanian, 1991). Buna göre

personel devrinin yüksek olduğu örgütlerde daha fazla çatışma olması beklenebilir.

*-Ödül Sistemi Farkı:* Çoğu çatışmaların kökeninde bireylerin gösterdikleri başarıların ölçüsünde ödüllendirilmeleri yatmaktadır. Dolayısıyla, ödüllerin gösterilecek başarılarla bağlanması, hatta eldeki örgütsel olanakların bu başarılar ölçüsünde dağıtılması kişileri bir yarışma içine sokmaktadır. Bu yarışma havası duygusal açıdan bireyleri düşmanca bir tutum içine sokmakta, işin içine değerlendirme hataları, çeşitli hilelerin kıskançlıkların girmesi, örgüt içindeki güç birliği yerine adeta birbirinin gücünü azaltan, kötüleyen kişi ve grupların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

*-Kaynakların Kısıtlılığı:* Çeşitli görevleri yerine getirmek üzere bir araya gelmiş bulunan ve belirli alanlarda uzmanlaşmış olan bölümler, görevlerini yerine getirmek ve hedeflerine eksiksiz biçimde ulaşabilmek için çeşitli kaynaklara ihtiyaç duyarlar. Ancak bu kaynaklar oldukça sınırlıdır, örgütteki grupların kaynaklarla ilgili istekleri toplamının, örgütün sağlayabileceği kaynakları aşması halinde çatışma meydana gelir.

Sağlıklı ve güvenli bir ortamda çalışmak; çalışanın yaşamdan beklenen süresini uzatması, işten kaynaklı korunulabilir sağlık sorunlarını önlemesi, mevcut hastalıkların yükünü azaltması, çalışanın çalışma etkinliğini arttırması, ekonomik bağımsızlığını ve işe devamlılığını sağlaması, çalışma yaşamının niteliğini arttırması gibi pek çok yarara sahiptir. Bunun yanında, sağlıklı ve güvenli bir ortamda çalışmak sadece çalışanın sağlığının sürdürülmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda çalışanın sosyal yaşamından hizmet sunduğu alana kadar iyilik halinin devamını da sağlamaktadır. Sağlık hizmetlerinde olumlu çalışma ortamları, öğrenmeyi teşvik eder. Organizasyonlar profesyonel gelişmeyi ve karşılıklı bilgi paylaşımını destekleyerek yaşam boyu öğrenmeyi teşvik ettikleri zaman, öğrenen organizasyonlar olurlar. Sağlık kuruluşları ne kadar gelişmiş araç gereçlere ve nitelikli çalışanlara sahip olursa olsun, bunlar etkili biçimde yönlendirilmedikçe beklenen sonuçların elde edilemeyeceği söylenebilir. Etkili yönlendirme ise, liderliği gerektirir. Büyük ve karmaşık tıbbi bakım örgütlerinin yönetiminde hastane yöneticilerinin, süreç ve verimlilik açısından örgütsel değişim ajanı ve yenilikçi, sistemde birleştirici ve düzenleyici, çevre ile ilişkilerde aracı ve güçlü bir lider olmaları

beklenmektedir. Liderlik organizasyonun havasının belirlenmesi açısından önemlidir. Liderler organizasyonun amaçları için bir vizyon ve bunların nasıl sağlanabileceği konusunda bir program sağlarlar. Belirlenen amaçlara ulaşmak için gereken motivasyon, araçlar, bilgi ve becerilerin işyerinde bulunmasını sağlamak onların sorumluluğudur . Olumlu çalışma ortamlarındaki liderlik özellikleri resmi liderlerle sınırlı değildir. Tüm çalışanların tam kapasitesini kullanmak bir organizasyonun çıkarınadır. Organizasyon atmosferi tek tek çalışanların güçlendirilmesini desteklediği zaman, çalışanlar daha fazla iş doyumunu ifade etmekte ve hastalar daha iyi sonuçlar almaktadır. Olumlu bir atmosfer yaratmanın yolu, yetkilendirmeyi, desteklemeyi, açıklığı, güveni, saygıyı, birliği ve profesyonelliği temsil eden tutum ve davranışları pekiştirmekten geçer. Her bir boyutu güçlendirmek için gereken davranış biçimleri vardır. Örneğin, yetkilendirici bir yönetim tarzı, ayrıntılarla uğraşmayı bırakıp, kişilere kendi etki alanlarında karar verme sorumluluğu ve gücü devreder. Kuşkusuz bu yaklaşımı yerleştirmek her kademede zaman ve uğraşma gerektirir. Ancak geri dönüşü yüksektir, çünkü çalışanlar için hiçbir şey olumlu ve destekleyici bir ortamda potansiyellerini geliştirebilmek kadar ödüllendirici olamaz. Üstelik kurum da daha kenetlenmiş ve sinerjik bir nitelik kazanır (Saygılı ve ark., 2008).

## STRATEJİ GELİŞTİRME

Stratejiler, kuruluşun amaç ve hedeflerine nasıl ulaşılacağını gösteren kararlar bütünüdür. Etkili stratejiler olmaksızın amaç ve hedeflere ulaşmak mümkün değildir. Stratejiler belirlenirken kuruluşun kaynakları ve farklı alanlardaki yetkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Strateji ve hedeflerin karşılıklı uyumu kontrol edilmelidir. Kurumsal stratejiler oluşturulurken kullanılacak yöntemlerden biri “Kritik Sorular Yöntemi”dir. Kritik sorular yöntemi ile amaç ve hedeflere ulaşmada karşılaşılan sorunlar belirlenip bu sorunları en aza indirmeye yönelik stratejiler geliştirilebilir (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006; Bryson, 1988).

Stratejilerin Oluşturulması için Cevaplanması Gereken Sorular (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006):

- Amaç ve hedeflere ulaşmak için neler yapılabilir?
- Olası sorunlar nelerdir ve bu sorunları nasıl aşabiliriz?

-Amaç ve hedeflere ulaşmak için izlenebilecek alternatif yol ve yöntemler nelerdir?

-Alternatiflerin maliyetleri, olumlu, olumsuz yönleri nelerdir?

Güvenlik stratejilerini başlıca aşağıdaki alt başlıkları kapsayacak şekilde belirleyebiliriz (Aydm, 2011):

- 1- Sağlık çalışanlarına yönelik kalite ve güvenlik stratejileri
- 2- Sağlık hizmet organizasyonlarına yönelik kalite ve güvenlik stratejileri
- 3- Tıbbi ürünlere ve teknolojilere yönelik kalite ve güvenlik stratejileri
- 4- Sağlık hizmetini kullananlara yönelik kalite ve güvenlik stratejileri
- 5- Sağlık hizmetlerini finanse edenlere yönelik kalite ve güvenlik stratejileri

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plan ve Programlar</li> <li>• Paydaş Analizi</li> <li>• GZFT Analizi</li> </ul>	DURUM ANALİZİ	Neredeyiz?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuruluşun varoluş gerekçesi</li> <li>• Temel İlkeler</li> </ul>	MİSYON VE İLKELER	Nereye ulaşmak istiyoruz?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzu edilen gelecek</li> </ul>	VİZYON	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orta vadede ulaşılacak amaçlar</li> <li>• Spesifik, somut ve ölçülebilir hedefler</li> </ul>	AMAÇLAR VE HEDEFLER	Gitmek istediğimiz yere nasıl ulaşabiliriz?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amaç ve hedeflere ulaşma yöntemleri</li> </ul>	STRATEJİLER	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detaylı iş planları</li> <li>• Maliyetlendirme</li> <li>• Performans programı</li> <li>• Bütçeleme</li> </ul>	FAALİYETLER VE PROJELER	Başarımızı nasıl takip eder ve değerlendiririz?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raporlama</li> <li>• Karşılaştırma</li> </ul>	İZLEME	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geri besleme</li> <li>• Ölçme yöntemlerinin belirlenmesi</li> <li>• Performans göstergeleri</li> <li>• Uygulamaya yönelik ilerleme ve sonuçların değerlendirilmesi</li> </ul>	PERFORMANS ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME	

**Şekil:** Stratejik Yönetim Süreci (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006)



Stratejik planlama, kuruluşun bulunduğu nokta ile ulaşmayı arzu ettiği durum arasındaki yolu tarif eder. Kuruluşun amaçlarını, hedeflerini ve bunlara ulaşmayı mümkün kılacak yöntemleri belirlemesini gerektirir. Uzun vadeli ve geleceğe dönük bir bakış açısı taşır. Kuruluş bütçesinin stratejik planda ortaya konulan amaç ve hedefleri ifade edecek şekilde hazırlanmasına, kaynak tahsisinin önceliklere dayandırılmasına ve hesap verme sorumluluğuna rehberlik eder. Bu çerçevede stratejik planlama (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006):

*Sonuçların planlanmasıdır:* Girdilere değil, kamu hizmetleri ile elde edilecek sonuçlara odaklıdır.

*Değişimin planlanmasıdır:* Değişimin istenilen yönde olabilmesini sağlamaya gayret eder ve değişimi destekler. Dinamiktir ve geleceği yönlendirir. Düzenli olarak gözden geçirilmesi ve değişen şartlara göre uyarlanması gerekir.

*Gerçekçidir:* Arzu edilen ve ulaşılabilir bir geleceği resmeder.

*Kaliteli yönetimin aracıdır:* Disiplinli ve sistemli bir şekilde, bir kuruluşun kendisini nasıl tanımladığını, neler yaptığını ve yaptığı şeyleri niçin yaptığını değerlendirmesi, şekillendirmesi ve bunlara rehberlik eden temel kararları ve eylemleri üretmesidir.

*Hesap verme sorumluluğuna temel oluşturur:* Sonuçların nasıl ve ne ölçüde gerçekleştirildiğinin izlenmesine, değerlendirilmesine ve denetlenmesine temel oluşturur.

*Katılımcı bir yaklaşımdır:* Stratejik planlama sürecinin kuruluşun en üst düzey yetkilisi tarafından tam olarak desteklenmesi şarttır. Bununla beraber, ilgili tarafların, diğer yetkililerin, idarecilerin ve her düzeydeki personelin katkısı, ortak çabası ve desteği olmaksızın, stratejik planlama başarıya ulaşamaz.

*Diğer yandan stratejik planlama:*

*Günü kurtarmaya yönelik değildir:* Uzun vadeli bir yaklaşımdır.

*Bir şablon değildir:* Kuruluşların farklı yapı ve ihtiyaçlarına uyarlanabilen esnek bir araçtır.

*Salt bir belge değildir:* Stratejik planın hazırlanması, gerçekleştirilmesi için yeterli değildir. Planın sahiplenilmesi ve eyleme

geçirilmesi gerekir. Asıl olan stratejik plan belgesi değil, stratejik planlama sürecidir.

*Sadece bütçeye dönük değildir:* Stratejik planlama sürecinde kaynak kısıtları dikkate alınmakla beraber, yıllık bütçe ve kaynak taleplerinin stratejik planları şekillendirmemesi; stratejik planın, bütçeyi yönlendirmesi gerekir. Stratejik planlama, özetle, bir kuruluşun aşağıdaki dört temel soruyu cevaplandırmasına yardımcı olur (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006):

-Neredeyiz?

-Nereye Gitmek İstiyoruz?

-Gitmek İstedığımız Yere Nasıl Ulaşabiliriz?

-Başarımızı Nasıl Takip Eder Ve Değerlendiririz?

Yukarıda belirtilen sorulara verilen cevaplar stratejik planlama sürecini oluşturur. “Neredeyiz?” sorusu, kuruluşun faaliyetini gerçekleştirdiği iç ve dış ortamın kapsamlı bir biçimde incelenmesini ve değerlendirilmesini içeren durum analizi yapılarak cevaplandırılır. “Nereye gitmek istiyoruz?” sorusunun cevabı ise; kuruluşun varoluş nedeninin öz bir biçimde ifade edilmesi anlamına gelen misyon; ulaşılması arzu edilen geleceğin kavramsal, gerçekçi ve öz bir ifadesi olan vizyon; kuruluşun faaliyetlerine yön veren ilkeler; ulaşılması için çaba ve eylemlerin yönlendirileceği genel kavramsal sonuçlar olarak tanımlanabilecek amaçlar ve amaçların elde edilebilmesi için ulaşılması gereken ölçülebilir sonuçlar anlamına gelen hedefler ortaya konularak verilir (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006).

Amaçlar ve hedeflere ulaşmak için takip edilecek yollar ve kullanılacak yöntemler olan stratejiler “Gitmek istediğimiz yere nasıl ulaşabiliriz?” sorusunu cevaplandırır. Son olarak, yönetsel bilgilerin derlenmesi ve plan uygulamasının raporlanması anlamındaki izleme ve alınan sonuçların daha önce ortaya konulan misyon, vizyon, temel değerlerler, amaçlar ve hedeflerle ne ölçüde uyumlu olduğunun, kısaca performansın değerlendirilmesi ve buradan elde edilecek sonuçlarla planın gözden geçirilmesini ifade eden değerlendirme süreci ise “Başarımızı nasıl takip eder ve değerlendiririz?” sorusunu cevaplandırır (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006).

Stratejik Planda Yer Alması Gereken Temel Unsurlar (Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu, 2006; Drenkard, 2001):

- Durum analizi
- Katılımcılığın nasıl sağlandığına ilişkin açıklama
- Misyona, vizyona, temel değerler
- Amaç
- Her amacın altında hedef
- Hedef ölçülebilir şekilde ifade edilememişse ölçüm kriter(ler)i
- Stratejiler
- Tüm amaç ve hedefleri içeren beş yıllık tahmini maliyet tablosu

**Vizyon:** Vizyonun kelimesi dilimizde görüş, geniş görüşlülük, uzak görüşlülük, görme gücü, önsezi, imgelem, hayal, düş gibi anlamları içermektedir. İşletme yönetimi açısından ise vizyon, gelecekte ulaşılmak istenen durumun ya da varılmak istenen noktanın resmini ifade etmektedir. Aynı zamanda bir organizasyonun gelecekte ne olmak istediğinin hangi noktaya gelmek istediğinin tanımlanması olan vizyon, gelecekte ulaşılmaması arzu edilen bir durumla ilgili hayalin ifadesidir. Daha kısa bir ifade ile bir işletmenin gelecekteki durumunun sözcüklerle ifade edilmiş bir hedefidir. Bu açıklamalardan çıkan sonuç ise vizyonun, işletmenin mevcut gerçekleri ile gelecekte gerçekleşmesi beklenen koşulların birleştirilerek, işletme için arzu edilen bir gelecek imajı yaratmaktır. Vizyon, yöneticinin ya da liderin daha önce hiç düşünülmemiş ya da başarılammış, fakat gelecekte başarılmasını düşündüğü, özgün düşünceleri olarak ortaya çıkar. Bir başka deyişle, herhangi bir stratejiye dayanmayan düşünce ve hayallerdir. Ancak, stratejik yönetimde öncelikle bir vizyonun belirlenmesi gerekir. Yöneticinin ya da liderin vizyonu, aynı zamanda onun gelecekle ilgili beklentilerini, yeniliğe ve yaratıcılığa açık olup olmasını ve başka kişilerin görüşlerinden yararlanma derecesini de yansıtır. Stratejik yönetim sürecinde önemli bir başlangıç noktasını oluşturan vizyon, bazı yazarlar tarafından stratejilere yol gösterebilecek “tek” başlangıç noktası olarak gösterilmektedir. Eğer vizyon, stratejilerde tek başlangıç noktası olduğu benimsenirse, aynı zamanda stratejilere yol gösteren bir pusula olarak, yaratıcı beyinlerin eseri olarak nitelendirilir. Gelecekteki çalışanlara rehber olan vizyon, aynı zamanda yatırımcılara da hedeflenen

amaçlara ulaşmak için nasıl hareket etmeleri gerektiği konusunda yol gösterir. Bir organizasyonun saptanmış olan vizyonu, söz konusu organizasyonda çalışanları belirli ilkeler çerçevesinde, belirli hedeflere yönlendirir ve böylece onları bir sürü verimsiz iş yapmaktan kurtarır. Vizyonu olmayan bir organizasyon ise, rotası olmayan gemiye benzer. Diğer bir ifade ile vizyonun varlığı, işletmeyi koordinasyona, yaratıcılık ve rasyonel davranışlar göstermeye yönlendirirken, vizyonun yokluğu ise işletme ve çalışanları başarısızlık ve kaosa sürükler. Uygulamada, güçlü vizyonların genellikle bir lider ya da örgütün üst düzey yöneticilerden kaynaklandığı görülür. Vizyonun paylaşması ya da gerçekleştirilmesi için lider ya da yönetici konumunda olanların, vizyonunu organizasyon içinde yer alan herkese benimsetmeleri gerekir. Bir organizasyonun vizyonunun, organizasyon içindeki yer alan herkes tarafından benimsenebilmesinin koşulu için ise, saptanmış olan vizyonun, basit, hatırlanabilir ve etkileyici olması gerekir. Diğer yandan basit ve hatırlanabilir olan vizyon aynı zamanda *“iddialı, örgüt içi ve dışı paydaşlara uygulanabilir, örgütün ne istediği ile paydaşları tarafından nasıl bilinmek istediğini anlatabilen, örgütün hizmetlerinden yararlananların yaşam kalitesini nasıl artırabileceğine ilişkin varsayımları olan bir yapıda olmalıdır”*. Vizyon oluşturulurken iki temel yöntem takip edilebilir. *Birinci yöntem*, vizyonun kurucu ya da lider tarafından önceden belirlenmesi ve belirlenmiş olan vizyonun örgüt üyeleri ile paylaşılmasıdır. *İkinci yöntem* ise, vizyonun çalışanlarla birlikte geliştirilmesidir. Birinci yöntemin başarısı için, şirketin en üst düzey yöneticilerinin güçlü liderlik yeteneğine sahip olması gerekir. İkinci yöntemin başarısı için ise, örgütte çok sağlıklı bir iletişim ortamı bulunmalıdır (Dinler, 2009).

**Misyon:** Misyon, vizyonla birlikte, işletmenin başarısını artırmanın ve stratejik yönetimin etkili olmasının başlangıç noktasını oluşturan bir diğer önemli kavramdır. Ancak, misyon kelimesi, çoğu kez yanlış kullanılmakta ve farklı anlamlar yüklenmesi nedeniyle tartışmalara neden olmaktadır. Hatta, vizyon kelimesi doğru anlamda kullanılmış olsa bile, resmî bir beyandan ibaret kalan uygulamalara konu olmaktan öteye gitmemektedir. Misyon kelimesi dilimizde, bir kişi ya da topluluğun üstlendiği özel görev, en büyük arzu, temel hedef, anlamına gelmektedir. İşletme yönetimi açısından ise misyon, *“bir işletmeye yön vermek ve anlam kazandırmak için belirlenmiş olan ve o işletmeyi benzerlerinden ayıran görev ve ortak değerleri”* ifade etmektedir. Bu bağlamda misyon işletmenin ya da örgütün kuruluş ya da varoluş nedenini, temel amaçlarını

ve hedeflerini net bir şekilde ortaya koyan bir kavramdır. Dolayısıyla misyon organizasyonların faaliyet alanlarını, çalışanların müşteriler, hissedarlar ve de toplum açısından hangi amaca yöneldiğini göstermektedir. Daha öz bir ifade ile misyon, organizasyonun varoluş nedenini açıklamaktadır. Misyon kavramını kapsamını dört başlık altında sıralamak mümkündür (Dinler, 2009):

- Misyon, işletmelerde stratejistlere ve çalışanlara yol gösteren bir rehberdir. Stratejik yönetimin başlangıç evresinde strateji, misyonun tanımlandığı sınırlar dâhilinde ele alınmalıdır.
- İşletme misyonu, ortaya koyduğu değer ve felsefe normları ile çalışanlar arasında bir köprüdür.
- İşletme misyonu, tüm sosyal paydaşlara işletmenin işi, sahip olduğu değerler ve örgütün felsefesi ile ilgili bir açıklama özelliğindedir.

### **HASTANE ENFEKSİYONLARINI ÖNLEMEDE PERSONEL SAĞLIK KONTROL ÇALIŞMALARI VE EĞİTİM STRATEJİLERİ**

Kan, vücut sıvıları, dokular ve tıbbi atıklar ile temas eden ya da etme olasılığı olan her sağlık çalışanına eğitim verilmelidir. Eğitim verilmesinde dikkat edilecek hususlar (Uyar, 2005):

- a. Yeni personel işe başlamadan önce verilmeli,
- b. Düzenli aralıklarla (en az yılda bir kez) tekrar edilmeli,
- c. Çalışma ortamında risk yaratan herhangi bir değişiklik (kaza, yeni donanım ve sistemlerin devreye girmesi, hastane enfeksiyonlarında artış vs.) olduğunda tekrar edilmeli,
- d. Güvenlikle ilgili yeni bir bilgi ortaya çıktığında verilmelidir.

Hastane personeline (hekim, ebe, hemşire, laboratuvar teknisyeni, anestezi teknisyeni vb.) çalıştıkları ortamdaki kendilerine bulaşabilecek enfeksiyon hastalıklarının neler olduğu, bunların hangi mikroorganizmalarla ve hangi yollardan nasıl bulaştığı, belirtileri ve olası komplikasyon ve sonuçları anlatılmalıdır. Söz konusu enfeksiyon hastalıklarından korunmada alınacak önlemler çeşitli uyarı ve işaretlerle, yazılı metinlerle personele verilmelidir. Koruyucu malzemenin neler olduğu, nasıl kullanılacağı, dezenfeksiyon ve dekontaminasyonda hangi maddelerin nasıl kullanılacağı uygulamalı olarak anlatılmalıdır. Eğitimin

en önemli bölümlerinden olan herhangi bir olası tıbbi bulaşmadan veya kazadan sonra neler yapılacağı sistematik olarak önceden belirlenmeli, bu konuda personelin her zaman, süratle sağlıklı bilgiye ulaşmada kendisine yardımcı olacak ilgili uzmanlar ve enfeksiyon kontrol komitesi o kurumda görevli olmalıdır (Uyar, 2005).

### **Sağlık Çalışanlarının Hastane Enfeksiyonlarından Korunmasında Temel Noktalar**

Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), her çalışanın olduğu gibi her sağlık çalışanlarında sağlıklı olma hakkı, sağlıklı ve güvenli hastane ortamında çalışma hakkı bulunduğunu ve bunu sağlamanın bir yolunda hastanelerde ilgili birimin kurulması olduğunu belirtmiştir. Hastane Sağlık ve Güvenlik Komiteleri, sağlık çalışanlarının sağlığını geliştiren, koruyan, hastalıklarını önleyen, ve ayaktan tedavi edici sağlık hizmetlerini yerine getiren birinci basamak sağlık hizmeti olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde kamu hastanelerinde böyle bir komite bulunmamaktadır. Enfeksiyon komiteleri ise oldukça dar kapsamlı bir şekilde bu hizmete yardımcı olmaktadır (Pullukçu, 2008).

Sağlık çalışanlarının hastane enfeksiyonlarından korunmasında (Pullukçu, 2008); sağlık çalışanlarının risklerinin değerlendirilmesi, sağlık personelinin eğitimi, danışmanlık, bağışıklama programları, enfeksiyonu olan sağlık personelinin izlemi, hizmetlerin kayıt edilmesi gerekmektedir.

### **HİZMET İÇİ EĞİTİM**

Eğitim, çalışanların motivasyonlarının artırılmasında ve daha verimli çalışmalarında yer alan unsurlardan birisidir. Bu yüzyılda eğitim, artık formel eğitim ile sınırlı değildir. "Hayat boyu eğitim" ile insan, yaşantısının her anında eğitimle bütünleşmektedir. Bir meslek üyesi, değişim ve gelişimleri mesleki çalışmalarına yansıtılabildiği sürece mesleğinin varlığını devam ettirebilir. Değişim ve gelişime uyum sağlayabilecek meslek üyelerinin yetişmesi o alandaki eğitimin sürekliliği ile mümkündür. Çalışanların sürekli eğitimleri hizmet içi eğitim olarak ifade edilmektedir. Hizmet içi eğitim ("in-service training") kavramının çok değişik tanımları yapılmaktadır. Farklı tanımların olması konunun çok boyutlu olmasından kaynaklanmaktadır. Üzerinde anlaşılabilir tanım şu olabilir; "Hizmet içi eğitim; üretim ve hizmette etkililiğin, verimin, kalitenin yükseltilmesi, ürünün/hizmetin üretimi ve tüketimi

sürecinde meydana gelebilecek hataların ve kazaların azaltılması, maliyetlerin düşürülmesi, satış ve hizmet sunumunda nitel ve nicel yönden gelişmenin sağlanması ve tasarruflarının artırılması amacıyla iş gücüne verilen temel meslek ve beceri eğitimi yanında iş görene çalışma hayatı süresince de bilgi, beceri ve davranış ve verim düzeyini yükseltici plânlı eğitim etkinlikleridir.” Diğer örgütlerde olduğu gibi hastanelerde de hizmet içi eğitimin gerekliliği pek çok nedenlere dayanmaktadır. Genellikle sağlık bilimlerinin tüm dallarında bilgi düzeyi gittikçe artmakta, sağlık ve bakım hizmetlerini sunma yöntemleri hızla değişmektedir. Tıp bilimlerinde dinamizmi yakalamak için sağlık çalışanlarının da kendilerini sürekli yenilemeleri zorunlu olmaktadır. Bu nedenle hizmet içi eğitim her meslek grubunun gelişiminde olduğu gibi sağlık hizmetlerinin verilmesinde ve gelişmesinde de kaçınılmaz bir zorunluluktur. Hizmet içi eğitim, sağlık hizmetleri çalışanlarının performanslarını geliştirmek için kullanılan geleneksel bir strateji olmuştur. Hastanelerde, tıbbi aktivite ve hizmet verilen hasta grubu açısından, hizmet içi eğitimin çok önemli olduğu yerlerden biri de yoğun bakım üniteleridir. Yoğun bakım üniteleri, teknik olarak kompleks tedavilerin olduğu ve sürekli hasta takibinin yapıldığı oldukça uzmanlaşmış ünitelerdir. Günümüz hastanelerinde Yoğun Bakım=Kritik Bakım Üniteleri, kritik hastalara hizmet vermek üzere düzenlenen özel ünitelerdir. Hizmet içi eğitimin, kaliteli bir hizmet için önemi, yapılan yasal düzenlemelerden de anlaşılmaktadır. 657 Sayılı Devlet Memurları Kanununun 214. maddesi ile, devlet memurlarının hizmet esnasında yetişmeleri düzenlenerek hizmet içi eğitimler yasal zorunluluk haline gelmiştir. Madde, "Devlet memurlarının yetişmelerini sağlamak, verimliliğini artırmak ve daha ileriki görevlere hazırlamak amacıyla uygulanacak hizmet içi eğitim, Devlet Personel Başkanlığı tarafından ilgili kurumlarla birlikte hazırlanacak yönetmelikler dahilinde yürütülür" hükmünü içermektedir (Çelen ve ark., 2007 ).

**SÜREKLİ EĞİTİM:** Sağlık hizmetlerinde sürekli eğitimin amacı; hiçbir ayrıcalık olmadan, sağlığın korunması ve geliştirilmesini sağlamak, hasta bakımını gerçekleştirmek, sağlık mesleğini yüceltmek, topluma nitelikli hizmet verilmesini sağlamaktır. Sağlık personeli; mesleksi bilgi ve becerisini geliştirmeyi sürdürmezse, bir yandan bildiklerinin bir kısmını unutacak, diğer yandan da yenilikleri öğrenmemek ya da yanlış görüşleri korumak nedeni ile zamanın gerisinde kalacaktır. Bu nedenle sürekli eğitim, sağlık profesyoneli yetiştirmeye yönelik eğitimin üçüncü

aşaması olarak önem kazanmaya başlamıştır. Günümüzde sürekli eğitim, gelişmiş ülkelerin pek çoğunda bir kamu kuruluşunda ya da serbest olarak mesleklerini uygulayan sağlık personelinin görgü ve bilgilerini sürekli, planlı ve bir amaca yönelik olarak artırmaları için; kendilerini eğitmeleri ve eğitilmeleri için yürütülen zorunlu bir süreç, bir yükümlülük haline gelmiştir. Sürekli eğitim; bireylerin mezuniye öncesi ve sonrası eğitimlerini tamamladıktan sonra, görgü ve bilgilerini bir amaca yönelmiş olarak sürekli ve planlı şekilde artırmak için kendilerini eğitmeleri ve eğitilmeleri sürecidir. Bir başka yaklaşımla sürekli eğitim, örgün eğitimden ayrıldıktan sonra; yetişkinlerin herhangi bir ödüle, başarıya, belgeye ya da doyuma yönelik olarak öğrenmeye katılımı sağlamak amacıyla düzenlenmiş eğitsel etkinlikler olarak tanımlanmaktadır. Sürekli eğitimi mezuniyet sonrası eğitimden ayırmak gerekir. Mezuniyet sonrası eğitim, bir uzmanlık belgesi ya da akademik bir derece almayı amaçlayan eğitimidir. Sürekli eğitimde böyle bir amaç yoktur, amaç bilgi ve becerilerin artırılması ya da bireye bu amaca ulaşması için yardım edilmesidir. Bu bakımdan, mesleksi eğitiminin ikinci aşaması olan mezuniyet sonrası eğitim/örgün eğitim, üçüncü aşaması olan sürekli eğitim ise yaygın yetişkin eğitimidir (Tabak, 2005).

**SÜREKLİ MESLEKSEL GELİŞİM (SMG):** Sağlık personelinin mesleksi becerilerini güne uygun tutmak, sürdürmek ve geliştirmek için kariyeri süresince üstlenmesi gereken bir süreçtir. SMG, genellikle yeterlilik terimiyle belirtilen, profesyonel ve teknik görevleri uygun bir şekilde yerine getirmek için gerekli olan bilgi, beceri ve kişisel niteliklerdeki artış yoluyla profesyonelin yetkinliğine katma değer ekleyen her türlü süreç ya da etkinlik olarak tanımlanmaktadır. SMG bireyin, yöneticinin ve kurumun karşılıklı yararlarına yönelik bilgi, beceri ve uzmanlığın sistematik ve planlı bir şekilde sürdürülmesi, korunması ve geliştirilmesidir. Toplumsal bir varlık ve sağlık hizmetlerinin merkezindeki kişi olarak sağlık çalışanının sürekli mesleksi gelişimi, öncelikle kişisel sorumluluğundadır. Bu sorumluluğunu; değişen dünya, bilimsel ve teknolojik gelişmeler, toplumun gelişen ve değişen gereksinimleri özellikle hizmet götürülen kişilerin sorun ve gereksinimlerini yakından izleyerek ve onlarla etkileşerek yerine getirmeye çalışmalıdır (Tabak, 2005).

**PERSONEL POLİTİKASI:** Personel politikasıyla ilgili yapılmış ilk tanımlardan birine göre, personel politikası hasta bakımını sağlamak için gereken personelin sayısı ve çeşidiyle ilintilidir. Daha sonraki yazarlar



personel politikasının rakamlardan ibaret olmadığını anlamışlar, hasta kapasitesi ve güvenli bakım sağlanmasını etkileyen başat değişkenleri de dahil etmişlerdir. Bu değişkenler iş yükü, iş ortamı, maliyet etkinliği, hasta karmaşıklığı, hemşire personelin beceri düzeyi ve karışımını içermektedir. Sağlık politikaları, birimler arası geleneksel yöntemlerle hemşire dağılımı (yatak sayısı/hemşire, vardiyalarda dengesiz yapılan hemşire çalışma çizelgesi vb. nedenlerle) hasta hemşire oranında istenilen nitelik ve nicelik çoğu zaman sağlanamamaktadır. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan yöntem hasta veya yatak sayısı ile orantılı personel planlamasıdır. Yatak ve hasta sayısı, iş yükünü belirlemede yanıltıcı olabilir. Bu tür yaklaşımlar, hemşirelik girişimlerinin ve hastaların bağımlılık düzeyinin göz ardı edilmesi anlamına gelmektedir. Kanada Hemşireler Birliği Federasyonu (2005) tarafından hazırlanan bir literatür özetinde yetersiz hemşire istihdamı ile yatak yaraları, idrar yolları enfeksiyonları, pnömoni, ameliyat yarası enfeksiyonları, ilaç hataları, akciğer riskleri, tromboz, ağrı bakım ve tedavisi, üst mide bağırsak kanamaları, düşmeler, şok ve kalp krizi, hastanın hayata döndürülememesi ve yeniden hastaneye yatırılması gibi hasta açısından bir dizi olumsuz sonuçlar arasında bağ olduğunu gösteren güçlü deneysel kanıtlar verilmektedir (6).

### **Hemşirelik Hizmetlerinin Etkinliği İçin Stratejiler**

- İşe alma ve işte tutmaya yönelik yenilikçi politikalara sahip olunmalı
- Eğitim ve kendini yenilemeye yönelik stratejiler geliştirilmeli
- Çalışanlar emeğinin karşılığını almalı
- Yeterli donanım ve malzeme sağlanmalı
- Güvenli çalışma ortamı sağlanmalı

#### **Öneriler;**

- Hastanenin örgütsel yapısının ve yetki hiyerarşisinin açık ve net olarak belirlenmesi
- Tüm hastane hizmetleri ile ilgili politikaların saptanması
- İş analizi ve iş tanımlarının yapılması
- Tüm hizmet birimlerinin temsil edileceği kurullar oluşturulması

- Sürekli eğitim sağlanabilmesi için eğitim bürosunun kurulması
- Her tip hasta için Asgari Bakım Standartlarının saptanması ve Normların formüle edilmesi
- Her bir hastaya gerekli insan gücü planlaması (Optimum gerekli saat)
- Sayısal olarak hasta-hemşire oranının saptanması
- Hemşirelerin esas görevleri dışında çalıştırılmaması
- Tüm hemşirelik hizmetlerinin hemşirelik müdürlüğü çatısı altında örgütlenmesi ve hemşirelik hizmetleri müdürünün tam yetki ile donatılması
- Öğrenci hemşirelerin “eleştirel bakışını”dikkate alma ve değerlendirme

#### Hemşirelik okulları ile “Entegre Eğitim Sistemi

**-Yönetsel düzeyde yapılması gerekenler:** Uzun çalışma saatlerinin azaltılması, düşük ücret sorununun giderilmesi, tatil ve sosyal etkinlik olanaklarının artırılması, personel yetersizliğinin giderilmesi, görev tanımlarının açık ve net olması, düzenli ekip içi toplantılarının yapılması, sürekli eğitim olanaklarının sağlanması, ödül kaynaklarının çoğaltılması, zor işlerin dönüşümlü olarak yapılması, düzenli nöbetlerin oluşturulması, vardiyalı çalışanlara servis olanağının sağlanması, danışmanlık hizmetlerinin verilmesi, motivasyon ve toplam kalite çalışmalarının sürekli olarak yapılması (Taycan ve ark., 2006).

**-Bireysel düzeyde yapılması gerekenler:** İşe başlamadan önce kişinin yaptığı işin zorluklarını ve risklerini öğrenmesi, tükenmenin belirtilerini bilmesi, kendisindeki durumu erken tanınmasını ve çözüm aramaya yönelmesini sağlayacaktır (Taycan ve ark., 2006).

## KAYNAKLAR

- Akça, C., Eriğüç, G. (2006). Hastane Çalışanlarının Yöneticileri Ve Çalışma Arkadaşları İle Yaşadıkları Çatışma Nedenlerine Yönelik Bir Araştırma, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 9(2):126-153.
- Akdemir, N., Akyar, İ., Görgülü, Ü. (2007). İç Hastalıkları Ünitelerinde Çalışan Hemşirelerin Liderlik Yönelimlerinin İncelenmesi, 9.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Poster Bildiri, Antalya.
- Aydın, S., (2011). Sağlık Sisteminde Kalite ve Güvenlik Stratejileri, [http://www.kalite.saglik.gov.tr/content/files/uluslaratras\\_i\\_acilimler\\_2011/upsem/kalite\\_gvenlik.pdf](http://www.kalite.saglik.gov.tr/content/files/uluslaratras_i_acilimler_2011/upsem/kalite_gvenlik.pdf) Erişim Tarihi: 23.10. 2014
- Arslan, Ş. (T. y.)Hastanelerde Örgütsel Çatışma: Teori ve Örnek Bir Uygulama. <http://dergisosyalbil.selcuk.edu.tr/susbed/article/download/752/704>. Erişim Tarihi: 28.10.2014
- Ayaz, H., Soykan, A. (2002). Toplam Kalite Yönetimi ve Sağlık Sektörü, T Klin Psikiyatri, 3:19-26.
- Bilazer, F.N., Konca, G.E., Uğur, S. ve diğ. (2008). Türkiye’de Hemşirelerin Çalışma Koşulları, Türk Hemşireler Derneği, Odak Ofset Matbaacılık, Ankara.
- Bryson, J.A. (1988). A Strategic Planning Process for Public and Non-profit Organizations Long Range Planning, 21(1): 73-81.
- Can, A. (2008) Örgüt Kültürünün Hastanelerde Toplam Kalite Yönetimi Uygulamalarına Uygunluğunun Testine Yönelik Bir Araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 13(3):.293-307.
- Cürçani, M., Tan, M. (2009). Diyaliz Üniteleri ve Nefroloji Servislerinde Çalışan Hemşirelerin Karşılaştıkları Mesleki Riskler ve SağlıkSorunları, TAF Prev Med Bull, 8(4):339-344.
- Çelen, Ö., Karaalp, T., Kaya, S. ve diğ. (2007). Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Görev Yapan Hemşirelerin Uygulanan Hizmet İçi Eğitim Programlarından Beklentileri ve Bu Programlar İle İlgili Düşünceleri, Gülhane Tıp Dergisi,49: 25-31.
- Çetin, G. (2008). Hastanelerde Çalışan Hemşirelerin Olumlu İş Ortamına İlişkin Görüşlerinin Belirlenmesi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Çıraklı, Z.L., Sayım, F. (2009). Hastanelerdeki Sağlık Hizmetlerinde Kalite Yönetim Sistemlerinin Maliyet Fayda, Maliyet Etkililik Analizi Göstergelerinin İncelenmesi,

<http://www.saglikyonetimi.net/files/FSNETFiles/YayinlarFS/saglikkalitekriterantalya.pdf> Erişim Tarihi: 21.10.2014

- Dede, M., Çınar, S. (2008). Dahiliye Yoğun Bakım Hemşirelerinin Karşılaştıkları Güçlükler ve İş Doyumlarının Belirlenmesi, Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 1(1):3-14.
- Dinler, A.M. (2009). Stratejik Yönetim Sürecinde Vizyon ve Misyon, PARADOKS, Ekonomi, Sosyoloji ve Politika Dergisi, (e-dergi), <http://www.paradoks.org>, ISSN 1305-7979, 5(2):1-8.
- Drenkard, K.N. (2001). Creating a Future Worth Experiencing: Nursing Strategic Planning in an Integrated Healthcare Delivery System, The Journal of Nursing Administration, 31(7/8): 364-376.
- Ecer, H.F., Demirel, Y., Uslu, S. (Tarih yok). Sağlık Sektöründe Toplam Kalite Yönetiminin Uygulanabilirliği Üzerine Bir Araştırma. Erişim Adresi: [http://perweb.firat.edu.tr/personel/yayinlar/fua\\_841/841\\_22603.pdf](http://perweb.firat.edu.tr/personel/yayinlar/fua_841/841_22603.pdf) Erişim Tarihi: 07.11.14
- Ergin, D., Şen Celasin, N., Akış, Ş. ve diğ. (2009). Dahili Kliniklerde Görev Yapan Hemsirelerin Tükenme ve Empatik Beceri Düzeyleri ve Bunları Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 4(11):49-64.
- Kamu İdareleri İçin Stratejik Planlama Kılavuzu (2006). Devlet Planlama Teşkilatı, Erişim Tarihi: 24.10. 2014. [www.sp.gov.tr](http://www.sp.gov.tr)
- Kavaklı, Ö., Uzun, Ş., Arslan, Ş. (2009). Yoğun Bakım Hemşirelerinin Profesyonel Davranışlarının Belirlenmesi, Gülhane Tıp Dergisi, 51: 168-173.
- Parlar, S. (2008). Sağlık Çalışanlarında Göz Ardı Edilen Bir Durum: Sağlıklı Çalışma Ortamı TAF Preventive Medicine Bulletin, 2008: 7(6) :547-554.
- Pullukçu, H. (2008). Hastane Personelinin Nazokomiyal İnfeksiyonlardan Korunması, Sağlıkta Birikim, 1(4):58-64.
- Sayın, Ç. (2008). Yönetici Hemşirelerde Algılanan Liderlik Tarzlarının Hemşirelerin Örgütsel Bağlılıkları Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Saygılı, M. (2008). Hastane Çalışanlarının Çalışma Ortamlarına İlişkin Algıları İle İş Doyumu Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Kurumları Yönetimi Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

- Tabak ,R.S. (2005). Sağlık Hizmetlerinde Sürekli Eğitim ve Sürekli Mesleki Gelişim, Türkiye Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 62(1,2,3):59-66.
- Taycan, O., Kutlu, L., Çimen, S. ve diğ. (2006). Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerde Depresyon ve Tükenmişlik Düzeyinin Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi, Anatolian Journal of Psychiatry; 7:100-108.
- Tel, H., Karadağ ,M., Tel, H., Aydın, Ş. (2003). Sağlık Çalışanlarının Çalışma Ortamındaki Stres Yaşantıları İle Başetme Durumlarının Belirlenmesi, Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi, 2:13-23.
- Tengilimoğlu, D., Yiğit, A. (2005). Hastanelerde Liderlik Davranışlarının Personel İş Doyumuna Etkisini Belirlemeye Yönelik Bir Alan Çalışması, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 8(3):375-400.
- Theofanidis, D., Dikatanidou, S. (2006). Leadership in Nursing, ICUS Nurs Web J. 2006, 25:1-8.
- Uğur, E. (2005). Hemşirelerin İş Yaşamının Kalitesi ve Etkileyen Faktörlere İlişkin Görüşleri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Hizmetleri Yönetimi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Uyar, Y. (2005). Hastane İnfeksiyonlarını Önlemede Personel Sağlık Kontrol Çalışmaları ve Eğitim Stratejileri, 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi.
- Yılmaz, E., Özkan, S. (2006). Bir İlçede Çalışan Hemşirelerin Sağlık Sorunları ve Yaşam Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 1(3):81-99.
- Yiğit, R. (2002). İyi Bir Lider Olmanın Yolları, C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 6(1):17-21.
- Yiğit, R. (2000). Klinik Sorumlu Hemşirelerinin Liderlik Davranışları, C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 4(1):21-32.
- Zerenler, M., Ögüt, A. (2012). Sağlık Sektöründe Algılanan Hizmet Kalitesi ve Hastane Tercih Nedenleri Araştırması: Konya Örneği.



**İSKELETSEL ANKRAJ  
KULLANILARAK YAPILAN  
ERKEN DÖNEM SINIF III  
TEDAVİLERİ**

**BÖLÜM  
22**

**Mehmet AYDIN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Mehmet AYDIN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.





## **MAKSİLLA'DAN İSKELETSEL ANKRAJ ALINARAK YAPILAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Mini implant veya plaklar öncesinde iskeletsel ankraj ilk kez bilinçli olarak ankiloz edilen süt dişleri ile sağlanmıştır.

Kokich ve ark. 1985 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda; Apert sendromlu, maksiller retrognatiye sahip, süt dişlenmede olan 5 yıl 7 aylık bir hastada, maksiller süt kaninleri ankiloz ederek ağız dışından maksillaya anterior yönlü kuvvet uyguladıklarını, 12 ay sonra başlangıçta var olan ön çapraz kapanışın düzeldiğini bildirmişlerdir. Bu noktada ankiloz dişlerde kök rezorpsiyonu nedeniyle mobilite meydana geldiği görülmüş ve tedavi sonlandırılmıştır. Sefalometrik çakıştırmalar oklüzal düzelmenin maksillanın öne doğru hareketi ile gerçekleştiğini, mandibulada çok az bir büyüme olduğunu ve ankiloz dişlerde hareket olmadığını göstermiştir (Kokich et al. 1985).

### **Zigoma Bölgesine Uygulanan İmplantlar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

Singer ve arkadaşları; 2000 yılında sundukları bir vaka raporunda, tek taraflı dudak-damak yarığı bulunan hipoplazik maksillalı sınıf III 12 yaşındaki bir kız çocuğunda, maksillanın zigomatik butress bölgesine çift taraflı olarak *Branemark* implantları uygulamışlardır. Osseointegrasyon için 6 ay beklenmiş, ardından implantlar üzerinden maksillaya oklüzal düzleme 30° açıldırılmış yüz maskesi ile tek tarafta 400 g kuvvet günde 14 saat 8 ay boyunca uygulanmıştır (Singer et al. 2000).

### **Maksiller Alveoler Bölgeye Uygulanan İmplantlar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

Enacar ve arkadaşları; 2003 yılında maksiller hipoplazisi, sirküler çapraz kapanışı ve oligodontisi olan 10 yaşındaki bir hastaya yüz maskesi uygulayarak maksillanın öne doğru yer değiştirmesini amaçlamışlar ancak yeterli diş desteği olmadığı için rijit bir ankraj olarak titanyum bir implantı (*lag screw*) maksiller alveoler bölgeye yerleştirmişlerdir. 3 hafta sonra tek tarafta 800 g olacak şekilde kuvvet uygulamışlardır (Enacar et al. 2003).

## **Palatal Kemiğe Uygulanan Onplantlar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

Hong ve arkadaşları, 2005 yılında sınıf III maloklüzyonu ve orta yüz geriliği olan bir hastada 7.7 mm'lik heksagonal bir *onplant*'ı palatal kemiğe yerleştirmişler, tek tarafta 400 g olmak üzere yüz maskesi ile 30° açılı olarak çift taraflı kuvvet uygulamışlardır. Günde 12 saat 12 ay boyunca yapılan tedavi sonrasında maksillanın 2.9 mm öne ve aşağıya hareket ettiği, mandibulanın saat yönünde rotasyona uğradığı ve alt yüz yüksekliğinin arttığını gözlemlemişlerdir. Ancak, dişler ankraj olarak yapılan protraksiyon tedavilerinde gözlenen maksiller molar dişlerin öne hareketi bu yöntemde görülmemiştir (Hong et al. 2005).

## **Apertura Piriformis / Lateral Nazal Duvarlara Uygulanan Mini Plaklar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

a) Kırçelli ve Pektaş, 2008 yılında ortalama yaşları  $11.8 \pm 1.1$  olan 2'si erkek 4'ü kız toplam 6 hastada herhangi bir dental destek almadan maksillanın lateral nazal duvarlarına miniplaklar yerleştirmişler ve yüz maskesi ile kuvvet uygulamışlardır. Titanyum miniplaklar (Multipurpose Implant: Tasarimmed, İstanbul, Türkiye) Erverdi tarafından dizayn edilmiştir. Apertura piriformis ve lateral nazal duvarlar cerrahi olarak açığa çıkarıldıktan sonra miniplaklar nazal konturlara uyumlanmış ve düz olan uzantısı bükülerek elastiklerin bağlanacağı çengeller oluşturulmuştur.

Vidaların yerleşimi öncesinde 1.3 mm çapında yuvalar hazırlanmış ve 2x5 mm ebadında 3 vida (Stryker, Leibinger GmbH & Co. KG, Freiburg, Almanya) plakları stabilize etmek için kullanılmıştır. Yumuşak doku iyileşmesi için 7-10 gün beklenmiş ve sonrasında Delaire tip yüz maskesi ile her bir tarafta 300 g olmak üzere sınıf III elastikler ile oklüzal düzlemlerle 30° açı yapacak şekilde kuvvet uygulanmıştır. Pozitif overjet elde edilinceye kadar aktif tedavi devam etmiş, sonrasında yüz maskesi 6-8 ay sadece geceleri kullanılmış ve sonraki 8-10 ay boyunca hastalar tedavi değişikliklerinin takibi için gözlenmiştir. Aktif tedaviyi 6 hasta tamamlarken, sadece 4'ü takip kontrollerine katılmıştır. Tüm hastalara ekspansiyon amacıyla akrilik *cap* splint RME (Rapid Maxillary Expansion / Hızlı Üst Çene Genişletmesi) apareyi uygulanmıştır. Hastalar günde 1 çeyrek tur (0.25 mm) olmak üzere istenen genişlik elde edilinceye kadar çevirme yapmışlardır. Tedavi öncesi, aktif tedavi sonrası

ve takip sonrası lateral sefalometrileri alınarak karşılaştırma yapılmıştır (4)

b) Şar ve arkadaşları, 2011 yılında yayınladıkları çalışmada, iskeletsel ankraj alınarak ve alınmadan yapılan yüz maskesi ile maksiller protraksiyon ve tedavi görmeyen kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Tedavi edilen her iki grupta maksiller protraksiyon öncesi *bonded* RME apareyi ile hızlı maksiller genişletme yapılmıştır. İskeletsel ankraj alınan grupta titanyum miniplak kullanılmış ve apertura piriformisin laterallerine yerleştirilmiştir. Gruplar 15 kişiden oluşmuş ve ortalama yaşlar 10.91, 10.31 ve 10.05 olmuştur; tedavi süreleri miniplaklı grupta ortalama 6.78 ay, yalnız yüz maskesi kullanılan grupta ortalama 9.45 ay olarak gerçekleşmiştir (Sar et al. 2011)

c) Kaya ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları çalışmada da yine iskeletsel olarak ankraj alınan bölge maksillada nazal duvarın laterallerine Erverdi ve arkadaşlarının ürettiği mini plaklar yerleştirilmiştir. 1.3 mm çapında *predrilling* sonrası 2x5 mm veya 2x7 mm boyutlarında üç mini vida ile (Mondeal, Tuttingen, Almanya) mini plaklar sabitlenmiştir. Operasyondan 10 gün sonra, Delaire tip yüz maskesi ile ilk hafta tek tarafta 100 g, ikinci hafta yine tek tarafta 350-400 g kuvvet oklüzal düzlemlerle 30° açı yapacak şekilde elastikler ile uygulanmıştır. Yüz maskesinin 24 saat takılması istenmiştir. Protraksiyon öncesinde üst çenede *bonded* RME uygulanmış, 8 hafta Alt-RAMEC (Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction) protokolü uygulanmıştır (Kaya et al. 2011).

### **Zigoma Bölgesine Yerleştirilen Mini Vidalar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

Ge ve arkadaşları, 2012 yılında yayınladıkları çalışmada; konvansiyonel RME-yüz maskesi kombinasyonu ile doğrudan mini vidalara asılan yüz maskesi kullanılan maksiller protraksiyon yapılan 23'er kişilik iki grupta, tedavilerin dentofasiyal yapılar üzerine etkilerin karşılaştırmasını yapmışlardır. Mini vida kullanılarak tedavi edilen grupta, 2x14 mm boyutlarındaki vidaları zigomatik butres bölgesine *predrilling* sonrası baş kısımları dışarıda kalacak ve oklüzal düzlemlerle 55-70° olacak şekilde yerleştirmişlerdir. 2 hafta iyileşme beklenmiş, vida başlarından yüz maskesine oklüzal düzlemlerle 30° açılı şekilde tek taraflı 200-250 g elastik uygulanmış ve günde en az 14 saat takılması

istenmiştir. (Çalışmaya dahil olma kriterleri: Maksiller yetersizliğe bağlı iskeletsel ve dental sınıf III, ANB<0, Wits<-2, ön çapraz kapanış, pozitif *overbite*) (Ge et al. 2012)

### **Zigoma Bölgesine Yerleştirilen Mini Plaklar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

a) Cha ve arkadaşları, 2011 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda, sınıf III maloklüzyonu ve maksiller yetersizliği olan 8 yıl 4 aylık karma dentisyonda bir kız çocuğunda; önce 6 ay boyunca hareketli aparey ile *slow* ekspansiyon ve distalizasyon yapmışlardır. Sonra infrazigomatik kret bölgesine her iki tarafta eğimli miniplakları 3 veya 4 vida ile sabitlemişlerdir. Plağın ağız ortamına çıkış yeri kanin ve birinci küçük azı arasında yapışık dişetinde olacak şekilde belirlemişler ve ucunu lastik takılmaya uygun şekilde kıvrılmış olarak hazırlamışlardır. Yüz maskesi ile miniplaklar arasına asılan elastikler ile her bir tarafta 300 cN olmak üzere kuvvet uygulamışlardır. Günde 12-14 saat takılması istenen yüz maskesi ile 10 ay sonunda sınıf II molar ilişki elde edildiği, sonrasında bir 10 ay yüz maskesinin sadece geceleri takılmasının istendiği belirtilmiştir. Bu süre sonunda miniplaklar çıkarılmış, 18 ay sabit tedavi yapılarak orta hatlar uyumlu hale getirilmiş ve molar ilişki sınıf I yapılmıştır (Cha et al., 2011). Cha ve ark. 2011 yılında iki farklı sınıf III maloklüzyon tedavi modelini karşılaştırdıkları bir diğer çalışmalarında; birinci gruptaki 25 (16 kız, 9 erkek) kişi *banded*-RME ve yüz maskesi ile tedavi edilirken ikinci gruptaki 25 kişi (15 kız, 10 erkek) infrazigomatik bölgeye cerrahi olarak yerleştirilen mini plaklardan ankraj alınarak yine yüz maskesi ile tedavi edilmiştir. İkinci gruptaki 25 hastanın 14'ünde pendulum apareyi kullanılarak yer kazanma da amaçlanmıştır. Tek taraflı 400 g kuvvet yüz maskesinin günde en az 14-16 saat takılarak uygulanmıştır. Miniplak grubunda ortalama tedavi süresi  $9.2 \pm 2.4$  ay diğer grupta  $8.5 \pm 2.4$  ay olmuştur.

b) Koh ve arkadaşlarının, 2013 yılında yaptıkları, iskeletsel veya diş destekli yüz maskesi uygulaması yapılmış toplam 47 hastanın iskeletsel büyüme paterni ve büyüme evrelerine göre karşılaştırılmasının yapıldığı retrospektif çalışmada; iskeletsel destek için zigomatik butres veya apertura piriformis bölgelerine 3-4 vida ile sabitlenmiş mini plaklar kullanılmıştır. Kuvvet uygulaması operasyondan 2-3 hafta sonra başlamak üzere, tek taraflı 400-500 g olarak, oklüzal düzleme  $30^\circ$  açılı şekilde takılan elastiklerle uygulanmış ve yemek ve spor aktiviteleri

dışında yüz maskesinin sürekli takılması istenmiştir. Dahil olma kriterleri:  $-2 < \text{overjet}$ , CVMS 3 – CVMS 4 (Cervical Vertebra Maturation Stage) olarak belirlenmiştir (Koh & Chung, 2013).

c) Bozkaya ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmaya 10'u kız 8'i erkek olmak üzere ortalama yaşları  $11.4 \pm 1.28$  olan 18 çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubunda ise 9'u kız 9'u erkek ve ortalama yaşları  $10.6 \pm 1.12$  yıl olan 18 çocuk yer almıştır.

Cerrahi protokol: Tedavi edilen grupta maksillanın zigomatik "butress" kısımlarına "I" şeklinde iki delikli ve ucunda C şeklinde *hook* bulunan miniplaklar (boyun kısmı 20 mm, vidaların geleceği kısım 10 mm, C *hook* 5 mm) aynı cerrah tarafından yerleştirilmiştir. Mukoperiosteal flep kanin ve birinci moların distal ucu arasında açılmış ve miniplaklar anatomik yapıyı takip edecek şekilde uyumlanmıştır.  $2 \times 5$  mm'lik *self-drilling* vidalar zigomatik butrese yerleştirilmiş ve C *hook*'lar kanin ve birinci küçük azı arasından açığa çıkacak şekilde flep kapatılmıştır.

Protraksiyon protokolü: Miniplakların yerleşimini takiben 1 hafta sonra, Petit tip yüz maskesi ile, oklüzal düzleme  $30^\circ$  açı yapacak şekilde asılan elastikler ile tek tarafta 400 g kuvvet uygulanmıştır. Oklüzal çatışmalardan korunmak amacıyla hareketli akrilik oklüzyon yükseltici yapılmıştır. Elastiklerin yemekler hariç tüm gün takılması istenmiştir. Oklüzyon yükseltici keserler baş başa gelene kadar, elastikler ise en az 2 mm pozitif overjet elde edilene kadar kullanılmıştır. Miniplaklar sabit tedavi sırasında olası ankraj desteği olarak kullanılmak üzere bırakılmıştır (Bozkaya et al. 2017).

### **Palatal Bölgeye Uygulanan Mini Vida ve Birinci Büyük Azıların Bantlanması ile Oluşturulan Hibrit Aygıtlar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

a) Nienkemper ve arkadaşları, 2013 yılındaki çalışmalarında, büyümesi devam eden sınıf III hastalarda hibrit *hyrax*-yüz maskesi kombinasyonunun etkilerini incelemişlerdir. Ortalama yaşları  $9.5 \pm 1.3$  yıl olan 16 çocukta önce hibrit RME için midpalatal suturun iki yanında olacak şekilde damağın ön bölgesine (3. Ruga hizasında) 2 adet  $2 \times 9$  mm boyutlarında Benefit mini-implantlar (yaş ortalaması küçük olduğu için) *predrilling* yapılmadan birbirine paralel olacak şekilde yerleştirilmiştir.

Birinci molar dişlere bant seçilmiş ve mini-implantlar üzerine transfer başlıkları adapte edilmiştir. Transfer başlıkları ve molar bantlarının içinde olduğu silikon ölçü alınmış, laboratuvar analogları ölçü başlıklarının içine konmuş ve alçı model elde edilmiştir. 1.5 mm çapında paslanmaz çelik bir telle hem molar bantları hem de abutmanlar RME vidasına (HyraX, Dentaaurum, Ispringen, Almanya) lehim (*welding*) yoluyla bağlanmışlardır. Yüz maskesi yoluyla ortopedik protraksiyon kuvvetlerinin uygulanabilmesi için de molar bantlarının bukal yüzünden geçecek şekilde 1.2 mm paslanmaz çelik telden ucunda çengeli bulunan rijit uzantılar yapılmış ve bantlara lehimlenmiştir. Çengeller kuvvetin etki çizgisinin maksillanın direnç merkezinin anteriorunda kalması amacıyla kanin dişin bulunduğu yerde yapılmıştır. Apareyin hazırlığı tamamlandıktan sonra abutmanlar vidalanmış, molar bantları ışıkla sertleşen cam iyonomer simanla yapıştırılmıştır. RME vidası günde 4 kez çeyrek tur (90°) çevrilerek günde 0.8 mm ekspansiyon elde edilmiştir. Relapsı önlemek amacıyla %30 oranında fazla ekspansiyon yapılmıştır. Transversal yetersizliği az olan hastalarda midfasiyel suturların stimülasyonu için yine de ekspansiyon yapılmış ancak daha sonra ters yönde deaktive edilmiştir. Maksiller protraksiyon işlemi vidaların aktivasyonu ile aynı zamanda başlamıştır. Yüz maskesi oklüzal düzlem ile 20-30° açı yapacak şekilde uyumlanmış ve her bir tarafta 400 g olacak şekilde elastikler ile kuvvet uygulanmıştır (Nienkemper et al. 2013).

b) Maino ve arkadaşları, 2017 yılında yaptıkları çalışmada; benzer şekilde büyümesi devam eden sınıf III hastalarda hibrit palatal ekspansiyon-yüz maskesi kombinasyonunun etkilerini incelemiştir. Çalışma grubu, ortalama yaşları 11 yıl 4 ay olan 15 erkek ve 13 kızdan oluşan hastaların KIBT (Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi) veya lateral sefalometrik görüntüleri üzerinde optimum mini vida yer ve doğrultularını belirlemiştir.

Lateral sefalometrik görüntüler üzerinde yapılacak değerlendirmeler için, hastanın alçı modelinden elde edilen, termoplastik polietilen tereftalat glikol-modifiye ısırma protokolü kullanılmış ve median rafe boyunca radyoopak işaretler konmuştur. Kim ve arkadaşlarının önerisi doğrultusunda, lateral sefalometri üzerinde ölçülen palatal kalınlık, midsagittal düzlemde 5 mm çıkarılarak KIBT görüntülerindeki benzer hale getirilmiştir. Tarama sonrası maksiller arkın dijital modeli KIBT ve lateral sefalometri görüntüleri ile bilgisayar yazılımları (eXam Vision ve

Rhinoceros) aracılığı ile çakıştırılmıştır. Böylece mini vidaların ön-arka yönde en doğru yerde yerleştirilmeleri sağlanmıştır.

Aynı yazılımlar, damak ve diş morfolojilerine uygun sanal cerrahi rehber yapımı için de kullanılmış ve vidaların yerleşme açılarını kopyalayan ve damakta daha derine gitmesini önleyen silindir kollar dizayn edilmiş ve bu kollar sanal köprüler ile birbirine ve ana kalıba bağlanarak 3B (üç boyutlu) yazıcı ile üretilmiştir. Mini vidaların yerleşiminden sonra cerrahi rehberdeki köprüler frez yardımı ile kaldırılarak, plastik transfer başlıkları mini vidaların üzerine yerleştirilerek silikon ile ölçü alınmıştır. Kullanılan Hibrit ekspansiyon apareyi SKAR-III'e (Skeletal Alt-RAMEC for Class III; E.P.) yüz maskesinin bağlanacağı vestibül kollar lehimlenmiştir. Aparey mini vidaların abutmanlarına da metal kollar ile lehimlenmiştir.

Maksiller ekspansiyon protokolü Liou'nun önerisi doğrultusunda, 1 hafta günde 4 tur açılarak ekspansiyon sonraki hafta günde 4 tur kapatılarak konstriksiyon yapılarak 5 hafta devam etmiştir. Beşinci haftadan sonra transversal sorun çözülene kadar sadece açma protokolü uygulanmıştır. Maksiller protraksiyon protokolü ise günde 14 saat olmak üzere 4 ay boyunca yüz maskesi ile tek tarafta 400 g kuvvet uygulayan lastiklerle, oklüzal düzlemlerle 30° açı yapacak şekilde, aşağıya ve ileriye doğru yapılmıştır.

c) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda da hibrit *hyrax*-yüz maskesi kombinasyonu veya ekspansiyon gerekmeyen vakalarda *hyrax* vidası olmadan yapılan hibrit aygıt ve yüz maskesi kombinasyonu iskeletsel sınıf III hastaların tedavilerinde uygulanan tedavi seçeneklerinden biridir. Yukarıda açıklanan örneklerinden farklı olarak hibrit aygıt yapımı sırasında, genellikle 3. rüga hizasında ve sutura palatina media'nın iki yanına gelecek şekilde uygulanan mini vidaların ebatları 2x7 mm ( Lomas, Mondeal Medical Systems GMBH) olarak kullanılmaktadır. Mini vidaların lokal anestezi ile uygulanmasını takiben maksiller birinci molar dişler için seçilmiş ve uygulanmış molar bantları ağızda iken ortodontik aljinat ile ölçü alınmaktadır. Sert alçı ile elde edilen model üzerinde, eğer ekspansiyon yapılacaksa, *hyrax* vidası damağın en derin noktasına yerleştirilerek vidanın kolları anterior bölgede kesilmekte posterior bölgede ise damak anatomisine uygun hale getirilerek molar bantlarına lazer lehim cihazı ile lehimlenmektedir. Ekspansiyon yapılmayan

durumlarda ise molar dişlerine lehimlenmek ve rijiditeyi artırmak amacıyla 0.9 mm çapında paslanmaz çelik tel kullanılmaktadır. Mini vidalar ve molar dişler arasındaki bağlantı için bir de akrilik plak hazırlanmaktadır. Plağın mini vidaların üzerine gelecek olan kısımları genişletilerek apareyin ağızda kontrolü kolaylaştırılmakta; molar bantlarının uyumu ve plağın damağa adaptasyonu sağlandıktan sonra, molar bantları içine dual-cure cam iyonomer siman, vidaların oturacağı akrilik plaktaki girintilere de ışıkla sertleşen kompozit dolgu materyali konarak aparey simante edilmektedir.

Yüz maskesi ile kuvvet uygulaması ekspansiyon yapılan hastalarda ekspansiyon bittikten sonra ekspansiyon yapılmayan hastalarda mini vida uygulamasını takiben tek tarafta 400 g ve oklüzal düzlemlerle 30° olacak şekilde yapılmaktadır.

### **Maksillanın Çeşitli Yerlerine Yerleştirilen Mikroimplantlar ve Yüz Maskesi Kombinasyonu**

Moon ve arkadaşlarının, konvansiyonel yüz maskesinin istenmeyen dental etkilerini elimine etmek ve mini plak uygulamaları için zorunlu cerrahi girişimler olmadan iskeletsel etki elde edebilmek amacıyla sonlu elemanlar analizi ile 2015 yılında bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada konvansiyonel yüz maskesi, MARPE (Microimplant Assisted Rapid Palatal Expansion / Mikroimplant Destekli Hızlı Palatal Genişletme) ve farklı yerlere yerleştirilmiş yedi adet N2 mini implant (3x2 mm) destekli maksiller protraksiyon protokolü simüle edilmiştir.

Konvansiyonel yüz maskesi ile birlikte sekiz farklı maksiller protraksiyon protokolü ile kuvvet uygulaması simüle edilmiştir. Tüm simülasyonlarda tek taraflı 1000 g kuvvet uygulanmıştır. ANSYS yazılımı ile tüm simülasyonlarda gerilme ve sıkışma alanları ayrı ayrı ölçülmüş, video animasyonlar yapılmış ve kuvvetin yeri ve yönüne göre meydana gelen yer değiştirme ile başlangıçtaki durum karşılaştırılmıştır (Moon et al., 2015).



## HEM MAKSİLLA HEM DE MANDİBULADAN İSKELETSEL ANKRAJ ALINARAK YAPILAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### Zigoma Bölgesine Uygulanan Mini Plaklar ile Mandibular Sağ-Sol Lateral ve Kanin Arasına Uygulanan Mini Plakların Kombinasyonu

a) DeClerck ve arkadaşları, 2010 yılında maksiller retrognatiye bağlı sınıf III maloklüzyona sahip yaşları 9-13.6 yıl arasında değişen 10'u kız 11'i erkek 21 hastada, maksilla ve mandibulaya aynı cerrah tarafından yerleştirilen ikişer miniplak ve elastikler ile ortopedik traksiyon yapmışlardır. Kontrol grubu dental ve iskeletsel sınıf III maloklüzyona sahip tedavi edilmemiş, yaşları 8.8-13.1 yıl arasında değişen 7'si kız 11'i erkek 18 hastadan oluşmuştur. Maksillada infrazigomatik krette dikey olarak yerleştirilmiş üç vidalı plaklar, mandibulada sağ ve sol lateral ve kanin dişler arasında yine dikey olarak yerleştirilmiş iki vida üzerine plaklar konmuştur (mini vida boyutları 2.3x5 mm). Miniplaklara ilk kuvvet yüklemesi ameliyattan 3 hafta sonra yapılmıştır. Başlangıçta her bir tarafta 150 g, bir ay sonra 200 g ve 3 ay sonra 250 g olmak üzere sınıf III elastikler ile kuvvet uygulanmış, bazı hastalarda oklüzal çatışmaları engellemek için hareketli apareyler ile oklüzyon yükseltici yapılmıştır. (Çalışmaya dahil olma kriterleri: Wits değeri -4.8+/-2.8 mm, ön çapraz kapanış veya baş başa kapanış, sınıf III molar ilişkisi, CVMS 1 veya 2) (De Clerck et al. 2010)

### Palatal Bölgeye Uygulanan Mini İmplant ve Birinci Büyük Azıların Bantlanması ile Oluşturulan Hibrit Aygıtlar ve Mentoplak Kombinasyonu

a) Wilmes ve arkadaşları, 2011 yılında yayınladıkları çalışmada, ortalama yaşları 10.6 olan, 3'ü erkek 4'ü kız 7 sınıf III hastada; üst çenede midpalatal sütürün her iki yanında ve 2. ve 3. Palatal rugaların yakınında 2x9 mm boyutlarında (Benefit sistem) *predrilling* yapılmadan mini vida uygulamışlardır. Aynı seansta üst birinci büyük azı dişlerine bant seçilerek uyumlanmış ve vidaların üzerine transfer başlıkları takılarak silikon ölçü alınmıştır. Laboratuvar analogları ile üzerine abutmanlar alçı modelde yerleştirildikten sonra *Hyrax* vidası hem abutmanlara hem de molar bantlarına lehimlenmiştir. Aparey ağıza bir hafta sonra mini vidalar üzerine hafifçe bastırarak ve abutmanlar mini vidalar üzerinde çevrilerek yerleştirilmiştir. Molar bantları da ışıkla

sertleşen bir simanla yapıştırılmıştır. Alt çeneye ise alt kesici dişlerin subapikalinde olacak şekilde 4 vida yuvası olan mini plaklar (mentoplak) cerrahi olarak yerleştirilmiş ve plaktan uzanan çıkıntılarının ucu elastik takılabilmesi için kıvrılmış ve lateral ve kanin dişler arasından yapışık dişetinden çıkacak şekilde ayarlanmıştır. RME vidası günde 2 kez 180° olmak üzere (0.8 mm) çevrilmiş, yeterli açılma sağlandıktan sonra alt çenede mentoplağın çengelleri ve molar bantlarının çengelleri arasında asılan sınıf III elastikler ile 3,5 oz kuvvet uygulanmıştır (Wilmes et al. 2011).

b) Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda 2017 yılında yapılan bir uzmanlık tezinde (Sungur, 2017) de hibrit *hyrax-mentoplate* kombinasyonu (Benefit sistemi) ile *bonded* RME ve yüz maskesi uygulamalarının dentofasiyel etkileri karşılaştırılmış, iskeletsel ankraj grubunda ortalama yaşları  $11.2 \pm 1.35$  yıl olan 20 birey (9 kız, 11 erkek), yüz maskesi grubuna ise ortalama yaşları  $10.19 \pm 1.66$  yıl olan 20 birey dahil edilmiştir.

İskeletsel ankrajlı grupta önce hibrit *hyrax* apareyi hazırlanmış, 2x9 mm (Benefit System, PSM, Medical Solutions, Tuttlingen/Germany) değiştirilebilir abutmanlı iki adet mini vida midpalatal suturun iki yanına ikinci ve üçüncü ruga hizasına yerleştirilmiş ve üst birinci molar dişlere bantlar uygulanmıştır. Mini vidaların üzerine transfer başlıkları takılarak silikon esaslı ölçü maddesiyle ölçü alınmış, mini vidaların laboratuvar analogları ölçü içerisine transfer başlıklarına uygun şekilde yerleştirilerek ortodontik tip 4 alçı dökülerek model elde edilmiştir. Model üzerinde iki adet halka ve abutman laboratuvar analogları üzerine vidalanmış ve genişletme vidasının (Leone, A0620-11, sesto Fiorentino-Firenze) kolları uyumlanarak halka ve bantlara lehimlenmiştir. Aparey ağız içinde önce molar dişlere simante edilmiş (Multi-cure Glass Ionomer Orthodontic Band Cement, 3M Unitek Orthodontic Products, CA, ABD) daha sonra iki abutman mini vidalara vidalanarak sabitlenmiştir.

12 mm uzunluğunda 4 delikli *mentoplate* (Promedia Medizintechnik Siegen, Germany) hibrit *hyrax* apareyinin yapıldığı gün veya bir sonraki gün cerrahi olarak yerleştirilmiştir. Cerrahi işlem anksiyetik çocuklara sedasyon altında (Propofol-Lipuro %1, 10 mg/ml, Melsungen, Almanya), diğerlerine simfiz bölgesine lokal anestezi (20 mg/ml Lidocaine HCl ve 0.0125 mg/ml epinefrin) uygulanarak alt kesici dişlerin bukal yüzündeki yapışık dişetine, diş-dişeti sınırında 2-3 mm mesafeden kanin dişleri

arasında mukoperiosteal flep kaldırılarak yapılmıştır. Transmukozal uzantılar diş-dişeti sınırının 1-2 mm altında olacak şekilde ucu mesiale bakan çengeller bükülmüş, mini plak kemik uyumu sağlandıktan sonra 2x7 mm titanyum mini vidalar ile (Promedia Promedia Medizintechnik Siegen, Germany) sabitlenmiştir. Cerrahi işlem sonrası antibiyotik ve analjezik reçete edilmiş ve bir hafta sonra sütürler alınmıştır. *Mentoplate*'in yerleştirildiği gün üst çenedeki hyrax vidası günde iki kez çevrilmeye başlanmış, bir hafta sonra orta hat diastemasının oluşumuna göre genişletme bırakılmış veya ihtiyaca göre normal protokol ve devamında semi-rapid protokol (üç günde bir tur) uygulanmıştır. Genişletmenin bitmesiyle sınıf III elastik kullanımı tek tarafta 500 g olacak şekilde başlanmış, yemek haricinde tüm gün kullanılması ve günde iki kez lastiklerin değiştirilmesi istenmiştir. Derin kapanışı olan bireylerde akrilik oklüzyon yükselticiler hazırlanmış ve bunların da lastiklerle birlikte tüm gün kullanılmaları söylenmiştir.

Hastalar ilk ay iki haftada bir sonra ayda bir kontrollere çağrılmış, her seans elastiklerin kuvveti ölçülmüştür. Pozitif overjet ve en az baş başa sınıf II molar ilişki elde edilene kadar protraksiyona devam edilmiş, elastikler tedavi sonu materyal toplandıktan sonra retansiyon amaçlı yine tek tarafta 500 g olacak şekilde geceleri kullanılmaya devam edilmiştir.

c) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda da hibrit *hyrax-mentoplate* kombinasyonu veya ekspansiyon gerekmeden vakalarda hyrax vidası olmadan yapılan hibrit aygıt ve *mentoplate* kombinasyonu iskeletsel sınıf III hastaların tedavilerinde uygulanan tedavi seçeneklerinden biridir. Maksilla'ya uygulanan hibrit aygıt, yüz maskesi-hibrit hyrax kombinasyonunda anlatıldığı şekilde yapılmaktadır.

Mentoplate uygulaması ise hibrit aygıtın uygulanmasından genellikle 1-2 hafta önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde lokal anestezi altında gerçekleştirilmektedir. Burada kullanılan mentoplate, yukarıdaki örneklerden farklı olarak 30 mm iki uzantısı olan, 18 mm genişliğindeki alanda 3 delik içermektedir (PSM Medical Solutions, Tutlingen, Germany). Mentoplate'in sabitlenmesi için kullanılan mini vidaların boyutları 2x5 veya 2x7 mm'dir.

Alt kesici dişlerin vestibül yüzeyinde yapışık dişeti sınırları içinde bir yatay insizyon ile mukoperiosteal flep kaldırılmakta ve plağın bölge

anatomisine uygunluğu sağlandıktan ve lastiklerin takılabilmesi için transmukozal uzantıların uçları uygun yükseklikte mesiale doğru büküldükten sonra flep kapatılmaktadır. Yumuşak dokudaki iyileşme 7-10 gün içerisinde tamamlandıktan sonra intermaksiller elastikler ile kuvvet uygulanmaya başlanmaktadır. Ekspansiyon yapıyorsa ekspansiyon sona erdikten sonra kuvvet uygulanmaktadır.

### **Maksiller İkinci Küçük Azı ve Birinci Büyük Azı Dişleri Arası Bölgeye Uygulanan Mini Vidalar ile Mandibular Sağ-Sol Lateral ve Kanin Arasına Uygulanan Mini Plakların Kombinasyonu**

Esenlik ve arkadaşları, 2015 yılında bir vaka raporunda, prepubertal dönemde (el bilek filmine göre-sesamoid) 14 yıl 5 aylık iskeletsel sınıf III bir erkek hastada alt çeneye lateral ve kanin arasına gelecek şekilde dikey yönlü iki mini vida ile sabitlenen (2.3 mm x 5 mm-titanyum) iki adet mini plak cerrahi ile yerleştirilmiş ve dikişler bir hafta sonra alınmıştır. Dikişlerin alındığı seansta üst çenede ikinci küçük azı ve birinci büyük azı dişleri arasına, mukogingival birleşimin altında olacak şekilde, 1.6x10 mm boyutlarında ve her iki tarafta olmak üzere self-drilling mini vidalar konulmuştur. Bir hafta sonra her bir tarafta 75 g olmak üzere kuvvet uygulanmaya başlanmış, üç hafta sonra kuvvet tek taraflı 200 grama çıkarılmıştır. Oklüzal çatışmaları önlemek için hareketli oklüzyon yükseltici yapılmış ve günde 18-20 saat sınıf III elastiklerin takılması istenmiştir. Pozitif overjet oluşana kadar (18 ay) 18-20 saatlik kullanım devam etmiş, sonrasında 6 ay da retansiyon amaçlı olarak sadece geceleri elastik kullanmıştır (Esenlik, Aglarci, Albayrak, & Findik, 2015).

### **Palatal Bölgeye Uygulanan Mini İmplant ve Birinci Büyük Azıların Bantlanması ile Oluşturulan Hibrit Aygıtlar ve Modifiye Lingual Ark ve Mini İmplant Kombinasyonu**

Al-Mozany ve arkadaşları, büyümesi devam eden sınıf III hastalarda 2017 yılında yayınladıkları çalışma ile yeni bir yaklaşım getirmişlerdir. Çalışmaya 7'si kız 7'si erkek olmak üzere ortalama yaşları 12.05+/-1.09 yıl olan 14 çocuk dahil edilmiştir. Bireylerin CVMS II veya III evresinde olması, retrognatik maksilla, ön çapraz kapanış, sınıf III molar ve kanin ilişkisine sahip olmaları çalışmaya dahil olma kriterleri olarak belirlenmiştir. Her bir katılımcıya, ikisi maksillada paramedyan palatal bölgeye ikisi mandibulada kanin ve lateral kesici dişler arasına olmak üzere 4 adet TADs uygulanmıştır. (Lokal anestezi % 2 lignocaine-

1:80000 adrenalin) Uygulamanın yapılacağı bölge % 0.12'lik klorheksidin solüsyon ile silinmiş, maksillada 2x9 mm ebadında Mondeal TADs (GAC), öncesinde NaCl irigasyonu altında 1.5 mm'lik pilot delikler açılarak (tork ayarı 35 Ncm ve hız 30 rpm) *contra-angle handpiece* ile yerleştirilmiştir. İyileşme başlıklarının konabilmesi için minimum 5 mm ara ile TADs yapılmış, iyileşme başlıkları takıldıktan sonra klorheksidinli ağız gargarası (Savacol, alkolsüz, Colgate) reçete edilmiştir. Mandibulaya ise 1.6x6 mm büyüklüğünde *self-drilling* Aarhus (MediconeG, American Orthodontics) TADs apikale doğru 30° açılı şekilde baş kısmı labial mukoza ile aynı hizaya gelene kadar döndürülerek yerleştirilmiştir.

Bir hafta sonra alt molarlara bant seçilerek MLA (Modifiye Lingual Ark) yapımı için aljinat ile ölçü alınmış, aynı seans palatal bölgedeki iyileşme başlıkları çıkarılmış, ölçü için ölçü transfer *copings* takılmış ve PVS (polivinilsiloksan ölçü maddesi) ile ölçü alınmıştır. Ölçü içine mini-implant analogları yerleştirilerek laboratuvara transfer edilmiş, *hyrax* vidası kullanılarak Hibrit MARPE/MARME (Mini-implant Assisted Rapid Palatal/Maxillary Expander) apareyi yapılmıştır.

Birinci küçük azı ve birinci büyük azı dişlerinin bukal yüzeylerine *ball clasp* yapılmış, aparey cam iyonomer siman ile TADs yerleşiminden sonra 28. günde simante edilmiştir. Aynı gün 1 mm *romanium* telden yapılan MLA cam iyonomer siman ile yapıştırılmıştır. Alt ön dişlerin lingual yüzeylerine gelen MLA'nın lingual çıkıntıları alt arkın tek bir ünite haline gelmesi amacıyla kompozit rezin ile dişlere tutturulmuştur.

Alt-RAMEC fazı: Hibrit MARME sabah 2 akşam 2 çeyrek tur olmak üzere günde 1 mm açılması istendiği anlatılarak 1 hafta sonraya çağrılmıştır. Bir haftanın sonunda yeterli açılma sağlandığı görüldüyse sonraki hafta için tam tersi yönde bir kapatma işlemi yapılması istenmiş, bu protokol 9 hafta boyunca devam etmiş ve 9 haftanın sonunda maksiladaki mobilite manuel olarak klinikte alın ve burun kemeri desteklenerek ve maksiller kesici dişler tutularak ön-arka yönde maksillanın hareket ettirilmesi ile yapılmıştır.

Protraksiyon fazı: Alt çenedeki TADs'ların üzerine pasif olarak oturacak şekilde 19x25 SS tel bükülmüş ve akışkan kompozit ile alt ön dişlerin labial yüzeyine tutturulmuştur. Her bir tarafta ikişer tane olmak üzere *heavy* ağız elastikleri (toplamda bir tarafta 400 g olacak şekilde) kullanılmış, lastiklerin biri uzun kapatıcı sınıf III elastik şeklinde birinci

molardaki *ball clasp*'tan alt çenedeki S çengelene, diğer kısa kapatıcı sınıf III elastik şeklinde birinci küçük azıdaki *ball clasp*'tan MLA'ya olacak şekilde asılmıştır. Bu konfigürasyonun maksillanın ters saat yönündeki rotasyonunu engelleyeceği düşünülmüştür. 2 haftalık aralıklarla hastalar görülmüş ve +2 mm *overjet* elde edilene kadar devam edilmiştir (Al-Mozany et al., 2017).

## **MANDİBULA'DAN İSKELETSEL ANKRAJ ALINARAK YAPILAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

### **Mandibular Sağ-Sol Kanin ve Birinci Küçük Azı Dişleri Arası Bölgeye Uygulanan Mini Vidalar ile Bonded RME Kombinasyonu**

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalında 2015 yılında yapılan bir doktora tezinde (Aydın Mustafa, 2015) maksiller protraksiyon amacıyla mandibulada kanin ve birinci küçük azı dişleri arası bölgeye 1.5x7.5 mm'lik mini implantlar yerleştirilmiş ve bu vidalara takılan sınıf III elastikler üst çenede McNamara tipi genişletme apareyinden çıkan ucu distale bakan 0.8 mm'lik çengellere bağlanmıştır. Üst çenede Alt-RAMEC protokolü 7 hafta süresince uygulanmış ve 6. haftada tek tarafta 400 g olacak şekilde intermaksiller elastik verilmiştir. İntermaksiller elastik uygulamasına sınıf I molar ve kanin ilişki ile pozitif *overjet* elde edilinceye kadar devam edilmiş, ortalama tedavi süresi  $11.67 \pm 2.9$  ay olmuştur. Birinci kontrol grubu olarak klasik RME ve yüz maskesi kombinasyonu ile tedavi edilen 9 hasta, ikinci kontrol grubu ise aynı yaş grubunda tedavi görmemiş 7 iskeletsel sınıf III hastanın kayıtları kullanılmıştır.

### **Mandibular Sağ-Sol Lateral ve Kanin Arasına Uygulanan Mini Plaklar ile Bonded RME Kombinasyonu**

Şar ve ark. (Sar et al. 2014) 2014 yılında iskeletsel ankraj alınarak yapılan iki farklı maksiller protraksiyon yöntemini kıyaslamışlar ve kontrol olarak aynı sayıda tedavi edilmeyen bir grubu kullanmışlardır. Birinci tedavi grubu, daha önce maksilladan iskeletsel ankraj alınarak yapılan protraksiyonlarda bahsedilen apertura piriformise yerleştirilen mini plaklar ve yüz maskesi kombinasyonu; ikinci tedavi grubu ise alt çenede mentoplak ve üst çenede bonded RME apareyinden çıkarılan çengeller arasına asılan intermaksiller elastikler aracılığı ile protraksiyon yapılan grup olmuştur.

İkinci tedavi grubunda kullanılan üçgen şekilli, 3 delikli, titanyum mini plaklar (55.MAN.003; Trimed, Ankara, Turkey) lokal anestezi altında mandibular lateral kesici ile kanin arasında bölgeye mukoperiosteal flep kaldırılarak, 3 monokortikal mini vida ile sabitlenmiş, mini plaklar anatomik yapılara uygun olarak şekillendirilmiş ve uzantıları intermaksiller elastik uygulanabilmesi için mesiale doğru bükülmüştür. Yumuşak doku iyileşmesini için bir hafta beklenmiş ve sonrasında tek tarafta 500 g olacak şekilde intermaksiller elastik uygulamasına başlanmıştır. Hastalar ağız hijyeni konusunda eğitilmiş ve lastiklerin 24 saat takılması istenmiştir.





## KAYNAKLAR

- Al-Mozany, S. A., Dalci, O., Almuzian, M., Gonzalez, C., Tarraf, N. E., & Darendeliler, M. A. (2017). A novel method for treatment of Class III malocclusion in growing patients. *Progress in orthodontics*, 18(1), 40.
- Aydın Mustafa, F. (2015). *Ardışık Hızlı Maksiller Genişletme-Daraltma ve Mandibular Mini-İmplantlardan Uygulanan Sınıf III İnter-Maksiller Elastik Tedavisinin Maksiller Protraksiyon Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi*. Prospective Study, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Bozkaya, E., Yuksel, A. S., & Bozkaya, S. (2017). Zygomatic miniplates for skeletal anchorage in orthopedic correction of Class III malocclusion: A controlled clinical trial. *Korean J Orthod*, 47(2), 118-129. doi: 10.4041/kjod.2017.47.2.118
- Cha, B. K., Choi, D. S., Ngan, P., Jost-Brinkmann, P. G., Kim, S. M., & Jang, I. S. (2011). Maxillary protraction with miniplates providing skeletal anchorage in a growing Class III patient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139(1), 99-112. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.06.025
- De Clerck, H., Cevidanes, L., & Baccetti, T. (2010). Dentofacial effects of bone-anchored maxillary protraction: a controlled study of consecutively treated Class III patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 138(5), 577-581. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.10.037
- Enacar, A., Giray, B., Pehlivanoglu, M., & Iplikcioglu, H. (2003). Facemask therapy with rigid anchorage in a patient with maxillary hypoplasia and severe oligodontia. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123(5), 571-577.
- Esenlik, E., Aglarci, C., Albayrak, G. E., & Findik, Y. (2015). Maxillary protraction using skeletal anchorage and intermaxillary elastics in Skeletal Class III patients. *Korean J Orthod*, 45(2), 95-101. doi: 10.4041/kjod.2015.45.2.95
- Ge, Y. S., Liu, J., Chen, L., Han, J. L., & Guo, X. (2012). Dentofacial effects of two facemask therapies for maxillary protraction: Miniscrew implants versus rapid maxillary expanders. *The Angle Orthodontist*, 82(6), 1083-1091.
- Hong, H., Ngan, P., Li, H. G., Qi, L. G., & Wei, S. H. (2005). Use of onplants as stable anchorage for facemask treatment: a case report. *The Angle Orthodontist*, 75(3), 453-460.
- Kaya, D., Kocadereli, I., Kan, B., & Tasar, F. (2011). Effects of facemask treatment anchored with miniplates after alternate rapid maxillary

- expansions and constrictions; a pilot study. *Angle Orthod*, 81(4), 639-646. doi: 10.2319/081010-473.1
- Koh, S.-D., & Chung, D. H. (2013). Comparison of skeletal anchored facemask and tooth-borne facemask according to vertical skeletal pattern and growth stage. *Angle Orthodontist*, 84(4), 628-633.
- Kokich, V. G., Shapiro, P. A., Oswald, R., Koskinen-Moffett, L., & Clarren, S. K. (1985). Ankylosed teeth as abutments for maxillary protraction: a case report. *Am J Orthod*, 88(4), 303-307.
- Moon, W., Wu, K. W., MacGinnis, M., Sung, J., Chu, H., Youssef, G., & Machado, A. (2015). The efficacy of maxillary protraction protocols with the micro-implant-assisted rapid palatal expander (MARPE) and the novel N2 mini-implant-a finite element study. *Prog Orthod*, 16, 16. doi: 10.1186/s40510-015-0083-z
- Nienkemper, M., Wilmes, B., Pauls, A., & Drescher, D. (2013). Maxillary protraction using a hybrid hyrax-facemask combination. *Prog Orthod*, 14, 5. doi: 10.1186/2196-1042-14-5
- Sar, C., Arman-Ozcirpici, A., Uckan, S., & Yazici, A. C. (2011). Comparative evaluation of maxillary protraction with or without skeletal anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139(5), 636-649. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.06.039
- Sar, C., Sahinoglu, Z., Ozcirpici, A. A., & Uckan, S. (2014). Dentofacial effects of skeletal anchored treatment modalities for the correction of maxillary retrognathia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 145(1), 41-54. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.09.009
- Singer, S. L., Henry, P. J., & Rosenberg, I. (2000). Osseointegrated implants as an adjunct to facemask therapy: a case report. *The Angle orthodontist*, 70(3), 253-262.
- Sungur, Y. (2017). *İskeletsel Sınıf III Tedavilerinde Kullanılan Hibrit Hyrax-Mentoplate Kombinasyonu ve Yüz Maskesi Uygulamalarının Dentofasiyal Etkilerinin Karşılaştırılması*. Prospective Study, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.
- Wilmes, B., Nienkemper, M., Ludwig, B., Kau, C. H., & Drescher, D. (2011). Early Class III Treatment with a hybrid hyrax-mentoplate combination. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 45(1), 15-21; quiz 39.

# D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE NÖROLOJİK HASTALIKLAR

BÖLÜM  
23

Arzu YILMAZ<sup>1</sup>,  
Özlem YAYICI  
KÖKEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SBÜ, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

<sup>2</sup> SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, Ankara



D vitamini eksikliği, kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkileri anlaşılmış ancak multisistemik etkileri açısından her geçen gün artan literatür bilgisi ile oldukça üzerinde durulan, popüler bir konudur. D vitaminin pek çok hastalığın (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, metabolik sendrom, kanserler,...) fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri üzerinde etkili olduğunu gösteren üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. D vitaminin multisistemik etkileri olduğu ortaya çıktıktan sonra santral sinir sistemi üzerine etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle multipl skleroz ve şizofreni patofizyolojisinde oynadığı rol büyük merak uyandırmıştır. Klinik çalışmalar, D vitamini eksikliğinin, özellikle şizofreni ve multipl skleroz olmak üzere santral sinir sistemi hastalığı riskinin artmasına neden olabileceğini göstermektedir. Gelişmekte olan beynin D vitamini ihtiyacı ile bu merak pediatrik nöroloji alanına da sıçramıştır Gebelikte ve yenidoğan döneminde yeterli miktarda D vitamini alımı, bu hastalıkların önlenmesi açısından çok önemli olduğu son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (1).

Bu başlık altında tartışılmak istenen, D vitamini eksikliği ile ilgili, literatüre her geçen gün yenisi eklenen bilgiler ışığında – güncel literatür bilgileri ışığında - bir nörohormon olarak fonksiyonları, neden olduğu durumlar ve hastalıkların ortaya konulmasıdır. Ayrıca, pediatrik nöroloji pratiğinde sıkça karşılaşılan epilepsi, otizm, multipl skleroz ve migren gibi hastalıkların patofizyolojisinde suçlanan D vitamini eksikliği tablosunu tanımak ve hastalıkların temel patofizyolojik mekanizmalarını kavramaktır.

### **Vitamin D/ D vitamini nedir? D vitamini Vücuda Nasıl sağlanır? Normal D Vitamini Düzeyi Ne Kadar Olmalıdır ?**

D vitamini; insan organizmasında, mineral homeostazı, anti-inflamatuar etkinlik, immun cevapları düzenleme, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonu, anti-oksidan aktivite gibi pek çok işlevi olduğu gösterilmiş olup klasik olarak bilindiği şekli ile esas görevi; dolaşımda normal kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak kemik sağlığının korunması ve idamesini sağlamak olan bir hormondur (1-2). Rikets ve osteoporoz D vitaminin en meşhur iki kemik ve kalsiyum metabolizması hastalığıdır.

D vitamininin yaklaşık %90'ı güneş ışığındaki ultraviyole B (290-315 nm) etkisi ile deride sentezlenir. D vitamini doğal sentez yolu olan deride üretim güneş ışığı maruziyeti ile doğrudan ilişkili bir yoldur. Bu nedenle, yeterli ve uygun miktarda güneş almak önemlidir. Ancak bu durum; mevsimler, coğrafik alanlar, bulutları konumu gibi çevresel etkenlerin yanı sıra deri pigmentasyonu, yaş, giyim şekli, dış mekanda geçirilebilen zaman, ultraviyole koruması kullanma gibi kişisel faktörlerden direkt veya dolaylı yollardan etkilenir.

Kalan miktar, balık, balık yağı, yumurta sarısı gibi besinlerde yüksek oranda bulunduğundan, bu besinler yolu ile de organizmaya sağlanabilir. Ancak, beslenme ile yeterli D vitamini sağlayabilmek herkes için her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle; ya bazı ülkelerde olduğu gibi süt, ekmek ve meyve suyu olmak üzere D vitamini ile zenginleştirilmiş besinlerin yeterli oranda tüketilmesi ya da oral olarak günlük D vitamini alınması gerekebilmektedir (A-3).

Hem deride yapılan hem diyetle alınan biyolojik olarak aktif olmayan D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile sistemik dolaşımdan karaciğere taşınır, karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye dönüşür. 25 hidroksi vitamin D, vücudun D vitamini düzeyi ile ilgili bilgi veren, vitamin D'nin dolaşımdaki ana metabolitidir ve yarı ömrü 2-3 haftadır. Daha sonra böbreklerde (daha az oranda deri ve immun sistem) D vitamini sentezinde anahtar enzim olan 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüşür. Bu süreçte parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth faktör 23 etkilidir (F, G -4,5). D vitamini ve metabolitleri 24 hidroksilaz enzimi tarafından inaktive edilerek safra yoluyla atılır (H, F - 4,6).

Çocuklarda serum D vitamininin normal düzeyleri tablo 2 'de gösterilmiştir (D-7)

**Tablo 2 :** Çocuklarda Normal Serum 25-OH-D vitamini Düzeyi

D vitamini eksikliği	<12 ng/ml
D vitamini yetersizliği	12-20 ng/ml
Normal	20-100 ng/ml
D vitamini zehirlenmesi	>100 ng/ml

Başta Amerikan Pediatri Akademisi olmak üzere bir çok kuruluş D vitamini desteği konusunda önerilerini güncellemişlerdir (E-8). Ancak bu konsensusun bizim başılığımız açısından en önemli noktası şudur; ‘D vitamininin iskelet dışı etkileri konusunda veriler yeterli değildir ve bu olası etkiler için ayrı (ya da daha yüksek) bir serum 25-OHD eşığı belirlenmesi için çocukluk çağında yeterli kanıt yoktur. Bu etkiler için yüksek dozda D vitamini verilmesine gerek yoktur.’ Kemik metabolizması baz alınarak hazırlanan bu konsensusun bazı önerileri günlük pratik hayatta faydalı olabileceğinden yine de özetlenmiştir.

- Anne sütü alan bütün bebeklere ek gıdalara bakılmaksızın en az 1 yaşına kadar 400 IU, daha sonra ve tercihen 3 yaşına kadar 600 IU vitamini verilmelidir.
- D vitamini süte katılarak değil doğrudan ağızdan verilmelidir.
- Gebe kadınlara ve laktasyon dönemindeki kadınlara günde en az 600 IU, tercihen günde 1200 IU D vitamini verilmelidir.
- Annelerde D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olması nedeniyle D vitamini desteğine yaşamın ilk gününden itibaren başlanmalıdır.
- Prematüre bebekler için de günde 400 IU D vitamini desteği yeterlidir.
- Bebek ve çocuklarda serum 25-OHD düzeyinin >20 ng/ml üzerinde tutulması yeterlidir. Normal serum 25-OHD düzeyinin >30ng/ml tutulması erişkinler için kabul edilen değerdir. Çocuklarda bu değer üzerinde çıkarmak şeklinde bir hedef belirlemeye gerek

### **D vitaminin Çalışma Mekanizması Nasıldır?**

D vitaminin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol, gen ifadesini etkileyen veya genomik olmayan yollar üzerinden hedef hücrelerde görevini yerine getirir. İntraselüler D vitamini reseptörü, nükleer reseptörler ailesinin bir üyesi olup transkripsiyon faktörü gibi çalışarak çeşitli metabolik yollarla ilişkili genleri düzenler. Genomik olmayan etkilere bir örnek vermek gerekir ise; plazma membranı üzerindeki hızlı cevaplı steroid bağlayıcı reseptörlere (MARRS) bağlanan 1,25 dihidroksikolekalsiferol hücre içi kalsiyum dengesini sağlaması anlatılabilir. Ancak, günümüzde vitamin D reseptörlerinin sadece kalsiyum metabolizması üzerine etkili olabileceği sınırlı sayıda dokuda değil, pankreas beta hücreleri, mide epitel, beyaz küre prekürsörleri, nöronlar ve beyindeki pek çok hücrede bulubduğu gösterilmiştir (1).

D vitamini reseptör geni 12. Kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir ancak pek çok polimorfizm taşımaktadır. FoxI, BsmI, Tru9I, EcoRV, ApaI, TaqI, Cdx2 gibi polimorfizmlerin farklı hastalıkların patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir. Günümüzde bu polimorfizmlerin prostat kanseri, osteoporoz, sistemik lupus eritematozis ve chron gibi otoimmün hastalıklar, böbrek hastalıkları, multipl skleroz ve şizofreni hastalıklarındaki rolü gösterilmiştir (1-4).

### **D vitamini Santral Sinir Sistemindeki Görevleri nelerdir?**

Steroid hormon olan D vitamini etkisini diğer steroid hormonlar gibi nükleer bir reseptör olan D vitamini reseptörü ile yapar. Vitamin D, 1-25 dihidroksi D vitamini aktif formu ile hücre çekirdeğindeki vitamin D reseptörü üzerinden transkripsiyon faktörlerinin etkisini düzenleyerek genomik etkilerini (gen ifadesini değiştirme) gerçekleştirirken, siklik AMP, protein kinaz A, fosfolipaz C, fosfoinozitol-3 kinaz ve MAP kinaz gibi intraselüler yolları kullanarak genomik olmayan etkilerini gerçekleştirir (B-9). Konumuz ile ilişkili olan yanı sıra ise vitamin D reseptörlerinin farklı beyin bölgelerinde, medulla spinaliste gösterilmiş olmasıdır. Nöronlarda, glial hücrelerde, mikroglialarda vitamin D reseptörü vardır (C-10). Kısacası, D vitamini günümüzde yalnızca bir hormon - vitamin değil, nörofizyolojik mekanizmalarda görevli bir nörohormondur.

### **Nöroprotektif Etkiler**

D vitamini nöroprotektif etkisi, nörotrofin üretimi ve salımı, nöromediator sentezi, hücre içi kalsiyum homeostazı ve sinir dokusunda oksidatif hasarın önlenmesi üzerindeki etkisi ile ilişkilidir.

Öncelikle D vitamini sinir büyüme faktörü gibi nörotropik faktörlerin salınımını düzenlendiğini ve üretiminde rol oynadığı gösterildi. Sinir büyüme faktörü, nöronların differansiyasyonu için gerekli bir nörotropik faktör (L-11).

D vitamini, asetilkolin transferaz enzimi gen ekspresyonunu arttırarak sinir-kas kavşağının idamesinde de görevlidir (M-12). Sadece asetilkolin değil, GABAerjik transmisyon ile ilişkili genlerin ifadesini arttırarak ve tirozin hidroksilaz ekspresyonunu arttırarak katekolamin biyosentezininde de görevlidir (N-13)



Hayvan deneyleri vitamin D'nin nöroprotektif olduğunu gösteren en önemli çalışmalardır. AlJohri ve ark'ları ise oksidatif strese maruz bırakılmış primer nöronal kültürlerin sistemik 1,25 dihidroksikolekalsiferol ile tedavi edilmesinin, uyarılmış oksidatif strese karşı nöronlara daha iyi koruma sağladığı sonucuna vardılar. Bu çalışma ayrıca D Vitamini'nin nöronların büyümesi, hayatta kalması ve çoğalması için hayati olduğunu ve bu nedenle çeşitli nörodejeneratif hastalıklara karşı potansiyel bir terapötik rolü olduğunu öne sürdü (J -14).

D vitamini, beyin hücrelerinin fonksiyonu için çok önemli olan hücrel kalsiyum dengesinde de rol almaktadır. Hem kalsiyum bağlayıcı prealbumin gibi moleküllerin sentezini düzenleyerek hem de L- tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanal ekspresyonunda ve fonksiyonunda rol alarak sinir hücrelerinin intraselüler ve ekstraselüler kalsiyum dengesinin sağlanmasında önemli bir nörohormondur. Kalsiyum veziküllerin transportu, presinaptik membrandan salınımı gibi fizyolojik süreçlerde rol oynarken dengenin intraselüle kalsiyum fazlalığı lehine kayması eksitotoksiste ve hücre hasarına ve hatta hücre ölümüne neden olur (O,P -15,16).

Vitamin D'nin ayrıca, yalnızca kalsiyum metabolizması yolağı ile ilişkili olmayarak, nitrik oksit (NO) seviyesini ayarladığı, ki NO; aşırı miktarda bulunmasıyla nörotoksisteye ve nöron ölümüne yol açan ve dolayısı ile nöronları Parkinson, Alzheimer, Huntington gibi kronik nörodejeneratif hastalıklardan koruyor olabileceği gösterildi (P -16). Hayvan deneylerinde D vitaminin glutasyon düzeylerini arttırdığı gösterildi. Glutasyon, bir antioksidan ve sinir hücrelerini reaktif oksijen radikalleri ve apoptozise karşı koruyabiliyor. Bu mekanizmalar, D vitamininin santral sinir sistemini oksidatif hasara karşı koruduğunu göstermektedir (Q-17).

### **D vitaminin Nöroinflamasyondaki Rolü - Nöroinflamasyonun ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde D vitaminin nasıl bir rolü olabilir?**

Son yıllarda üzerinde durulan ve çok tartışılan bir başka konu ise D vitaminin immun sistem üzerine etkileri ve nöroinflamasyonun gelişiminde ve devamlılığındaki rolüdür.

Kalsitriolün; interlökin 10 (sitokin sentez inhibitör faktör) sentezini arttırarak, interferon gama ve interlökin 2 üzerine supresif etki yaptığı

gösterildi (R-18). Ayrıca 1-25 dihidroksi D vitamininin tümör nekrozis faktör, interlökin-6, nitrik oksit gibi pro-inflamatuvar sitokinler üzerine mikroglial aktiviteyi düzenleyerek baskılayıcı, negatif etkisi olduğu da gösterildi (S-19). Multipl skleroz, depresyon, migren gibi hastalıkların patogeneğinde pro-inflamatuvar sitonkinlerin artışının temel rolü oynadığı düşünülürse vitamin D eksikliği varlığında, pro-inflamatuvar süreçte D vitaminin anti-inflamatuvar etkinliğini yeterince gösteremeyeceği ve bu hastalıkların gelişme riskini arttıracığı açıktır.

Vitamin D yetersizliği ile ilişkilendirilen nörolojik hastalıklar tablo-3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3 :** Vitamin D eksikliği ile ilişkilendirilen Nörolojik hastalıklar

Kognitif etkilene	Parkinson Hastalığı
Alzheimer Hastalığı	Otizm
Şizofreni	İnme
Depresyon	Epilepsi
Multipl Skleroz	Migren

### **D Vitamini ve Multipl Skleroz**

Güneş ışığı maruziyeti ve D vitamini yetersizliğinin multipl skleroz (MS) ile ilişkilendirilmesi multipl sklerozun epidemiyolojik yayılımı neden ile ortaya çıkmıştır. Yetersiz güneş ışığı ve değişen yaşam tarzı nedeniyle kara ikliminin hakim olduğu, ekvatordan uzak bölgelerde ve ülkelerde D vitamini eksikliği yaygındır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile güneş ışığı maruziyetinin azlığı ve D vitamini yetersizliğinin MS riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, MS hastalarında yapılan birçok genetik çalışma, son zamanlarda daha net biçimde, D vitamini metabolizmasını içeren çeşitli anormalliklerin, hastalık riski ile ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir. D vitamini yetersizliği, annenin hamileliğinden erişkinlikte MS tetiklemesine kadar kümülatif MS riskini artırıyor gibi görünmektedir. D vitamininin MS'teki ana etki mekanizması, immun sistemindeki çeşitli T ve B lenfositleri de içeren immünomodülatör rolü gibi görünmektedir, ancak nöroprotektör ve nörotrofik mekanizmaların da etkin olduğu açıktır. Ayrıca, MS hastalarında yapılan kontrollü immünolojik çalışmalar, D vitamini desteğinin (destek tedavi) çok sayıda yararlı immünomodülatör etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır ancak MS hastalarında D vitamini

desteğinin faydasını test eden, kesin ve kanıt düzeyi yüksek randomize klinik çalışmaların hala yokluğu ciddi bir sorundur. Bununla birlikte, bu konudaki beş önemli çalışmada, D vitaminin MS tekrarlarını %50-70 oranında azaltan olumlu etkisini öngördüğü not edilmelidir. Günümüzde, D vitaminin MS'in inflamatuvar bileşenler üzerinde faydalı bir etki gösterdiğine dair şüpheler azalmakta ancak halen, ilerleyici dejeneratif süreçler için D vitamini rolü net değildir. Son olarak, daha fazla bilgi edinilinceye ve biriktirilinceye kadar, MS hastalarında D vitamini desteği, yetersizliğini düzelteren ılımlı bir fizyolojik dozda kullanımı tavsiye edilmektedir (20).

### **D vitamini ve Migren**

D vitamini eksikliğinin, kronik ağrı bozuklukları, depresyon ve migrendeki rolü yine çok merak uyandıran bir konudur. Ancak, migren hastalarında D vitamini eksikliğinin etkisini araştıran çalışmalar, MS ile benzer şekilde çok sayıda çevresel ve kişisel faktörlerle ilişkili limitasyona sahiptir. Bir çalışmada migren hastalarında D vitamini düzeyinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ancak bu durumun klinik ciddiyet veya baş ağrısı sıklığı gibi klinik sonuçlarla ilişkisi araştırılmamıştır (21,22). Song ve ark.'larının çalışmasında ise mevsimsel farklılıklar ile birlikte migrenli hasta popülasyonunda %61.7-%89.1 arasında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Daha da önemlisi bu çalışmada vitamin D eksikliği olan bireylerde aylık atak sıklığının daha sık olduğu gösterilmiştir (23).

### **D vitamini ve Epilepsi**

Alternatif epilepsi tedavileri için D vitamini merak uyandırıcı bir adaydır. 1974 gibi erken bir tarihte Christiansen, D vitamini takviyesinin kalsiyum ve magnezyum seviyelerini artırabileceğini ve epilepsili hastalarda hipereksitabilitiyi azaltabileceğini dikkat çekmiştir (24). Günümüze dek, D Vitamini'nin antikonvülzan özelliklerinin biyokimyasal ve hücresel mekanizmalarının anlaşılmasında beklendiği üzere ilerlemeler kaydedilmiştir ve klinik deneyimler de yayınlanmaya başlamıştır. 2012'de yayınlanan bir çalışma, D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin epilepsili erişkinlerde nöbetleri azalttığını göstermiştir (25). Çalışmaya katılan 13 kişiden 10'unda D vitamini desteği sonrası nöbet sıklığında azalma izlenmiş, 2'sinde artma görülmüş, 1 hastada ise hiçbir değişiklik olmamıştır. Hastalardan 5'inde başlangıca göre nöbet

sıklığında %50 azalma kaydedilmiştir. Ayrıca hayvan modellerinde de D vitamini eksikliğinin nöbet sıklığında artmaya neden olduğu, tedavi ile azalma olduğu gösterilmiştir. Kısacası, hayvan deneylerine ait veriler, D vitaminin farelerde ve sıçanlarda antikonvülzan etkilerini desteklemiştir (26-30). Ancak, insanlarda epilepsinin tedavisinde D vitamini kullanımına dair mevcut kanıtlar çok sınırlıdır; güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- 1-Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):271-8.
- 2-Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biyokimya. Çeviri Editörü: Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007*
- 3-J Midwifery Womens Health. 2019 May;64(3):361-362. doi: 10.1111/jmwh.12971. Epub 2019 Mar 14.
- 4-Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
- 5- Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31
- 6- Bringham FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th edition. New York:McGraw-Hill Companies; 2005. p. 2238-86.
- 7- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ;97(4):1146-1152.
- 8- Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, Serdula MK, Scanlon KS. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics.* 2010 Apr;125(4):627-32. doi: 10.1542/peds.2009-2571. Epub 2010 Mar 22.
- 9- Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F (2009) Vitamin D, a neuroimmunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psycho Neuroendocrinol* 34:265–277
- 10- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ (2005) Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 29:21–30
- 11- Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW: 1,25- Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, pro-motes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embry- onic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 2003, 343, 139–143.

- 12- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D: New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13, 100–105.
- 13- Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK: Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 36, 193–196.
- 14- AlJohri R, AlOkail M, Haq SH. Neuroprotective role of vitamin D in primary neuronal cortical culture. *eNeurologicalSci*. 2018 Dec 17;14:43-48. doi: 10.1016/j.ensci.2018.12.004. eCollection 2019 Mar.
- 15- Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Land-field PW, Porter NM: Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2001, 21, 98–108.
- 16- Dong XX, Wang Y, Qin ZH: Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30, 379–387.
- 17- Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K: Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res*, 2000, 62, 374–382.
- 18- Norman AW: From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Review. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88, 491S–499S.
- 19- Lefebvre d’Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D : Vitamin D<sub>3</sub> inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res*, 2003, 71, 575–582.
- 20- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014.
- 21- Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C. No evidence for an association of vitamin D deficiency and migraine: a systematic review of the literature. *Biomed Res Int* 2014;2014:827635.
- 22- Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: the Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache* 2012;52:1499-1505.

- 23- Song TJ, Chu MK, Sohn JH, Ahn HY, Lee SH, Cho SJ. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. *J Clin Neurol*. 2018 Jul;14(3):366-373. doi: 10.3988/jcn.2018.14.3.366.
- 24- Christiansen C, Rodbro P, Sjo O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J* (1974) 2:258–9.10.1136/bmj.2.5913.258
- 25- Hollo A. et.al. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy Behavior* (2012) 24:131-3.
- 26- Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull* (2005) 67:156–60.10.1016/j.brainresbull.2005.06.022
27. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* (2006) 394:69–73.10.1016/j.neulet.2005.10.007
28. Borowicz KK, Morawska M, Furmanek-Karwowska K, Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Cholecalciferol enhances the anticonvulsant effect of conventional antiepileptic drugs in the mouse model of maximal electroshock. *Eur J Pharmacol* (2007) 573:111–5.10.1016/j.ejphar.2007.07.002
29. Borowicz KK, Morawska D, Morawska M. Effect of cholecalciferol on the anticonvulsant action of some second generation antiepileptic drugs in the mouse model of maximal electroshock. *Pharmacol Rep* (2015) 67:875–80.10.1016/j.pharep.2015.01.012
30. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav* (2012)





# SU KİRLİLİĞİ VE KİRLİLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

BÖLÜM  
24

Sema AĞAOĞLU<sup>1</sup>  
Tuğba DEMİR<sup>2</sup>  
Seyda ŞAHİN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Sivas

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Sivas

<sup>3</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Sivas



## 1. Su Kirliliği

Yeryüzü suları güneşin sağladığı enerjiyle sürekli bir döngü içindedir. Hidrolojik çevrim olarak bilinen bu süreçte suya karışan maddeler suyun fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin değişmesine, su kirliliği olgusunun şekillenmesine neden olmaktadır. Dünya nüfusunun hızla artmasının yanında, su kaynaklarının sabit kalması bu kaynakların kirlenmemesini gerektirmektedir. İçme amaçlı kullanılan suların çeşitli nedenlerle fiziksel, kimyasal ve biyolojik kirliliğe maruz kalması, suyun içilebilirliği ve halk sağlığını önemli derecede etkilemektedir. Bu olgu, sularda doğal arıtım işleminin azalmasına da yol açmaktadır (Anonim, 2000).

Su kirliliği genel anlamda; antropojen etkiler sonucunda ortaya çıkan, suyun kullanımını kısıtlayan ya da engelleyen, ekolojik dengeleri bozan kalite değişimleri şeklinde tanımlanmaktadır. Diğer bir ifadeyle; su kaynağının fiziksel, kimyasal, bakteriyolojik, radyoaktif ve ekolojik özelliklerinin olumsuz yönde değişmesi şeklinde gözlenen ve doğrudan veya dolaylı olarak biyolojik kaynaklarda, insan sağlığında, balıkçılık, su kalitesi ve suyun diğer amaçlarla kullanımında engelleyici bozulmalar oluşturacak madde veya enerji atıklarının boşaltılması sonucu şekillenen değişimlerdir (Kaya ve ark., 2002).

Evsel ve endüstriyel atıklar, tarımsal drenaj suları, mezbaha atıkları, askıda katı maddeler, anorganik tuzlar, patojen mikroorganizmalar (bakteri, virus ve diğer hastalık yapıcı canlılar), zehirli organik bileşikler, ağır metal ve iz elementler, yağlar ve benzeri maddeler, petrol ve türevleri, sentetik deterjanlar, gıda endüstrisi atıkları (azotlu ve proteinli maddeler), gübreler, tarımsal mücadelede kullanılan ilaçlar, radyoaktif kirleticiler ve atık enerji sularda kirlenmeye neden olan başlıca unsurlardır. Yüzeysel sularda kirlenmeye neden olan bu etkenler dolaylı olarak yeraltı su kaynakları için de kirlenmeye neden olan taşınan maddeler (Munsuz ve Ünver, 1995; Atay ve Pulatsü, 2000; Tayar, 2006).

Endüstriyel atık sular; imalathane, atölye, tamirhane, küçük sanayi siteleri, organize sanayi bölgeleri ve endüstriyel kuruluşlardan kaynaklanan her çeşit işlem ve yıkama artığı sulardan ve proses sularla karıştırılmadan ayrı olarak işlem görüp uzaklaştırılan kazan ve soğutma sularından oluşmaktadır. Okul, hastane ve otel gibi küçük işletmeler ve konutlardan kaynaklanan, insanların günlük yaşamlarındaki ihtiyaç ve

kullanımları nedeniyle oluşan atık sular ise evsel atık su olarak tanımlanmaktadır (Anonim, 2000; Kaya ve ark., 2002).

Evsel atık taşıyan sular, patojen mikroorganizmalar ve organik-inorganik maddeler yönünden önem taşımaktadır. Endüstriyel atık sular ise üretimin çeşidine bağlı olarak değişik özellikteki kirleticileri ve bazı toksik bileşikler (arsenik, kurşun, krom, kadmiyum ve civa gibi) içermektedir. Bu suların arıtılmadan veya yetersiz arıtılarak alıcı ortamlara boşaltılması, çok daha olumsuz ve kalıcı bir etkiye neden olmaktadır. Kitle halindeki balık ölümleri çoğu kez zehirli maddelerin su yataklarına verilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Anonim, 2000; Atay ve Pulatsü, 2000).

Sularda inorganik kirlenmenin en önemli kaynağını oluşturan metaller, çevre koşullarına dayanıklı olmaları ve biyolojik sistemlere yönelik etkileri nedeniyle, diğer kimyasal kirleticilerden daha farklı bir özellik taşırlar. Metallerin büyük bir bölümü canlı organizmada birikme özelliğinde ve belirli derişimler üzerinde toksik etkilidir. Ayrıca kanserojen ve mutajen etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Anonim, 2000; Saldamlı, 2007). Bu bileşikler organik kirleticilerden farklı olarak, alıcı su ortamlarında değişime uğramadan, gittikçe artan miktarlarda birikme özelliğine sahiptir. Suda metal iyonlarının artması balıklar ve diğer su canlılarının bağışıklık sistemi, iyon dengeleri ve hayati önemi olan fizyolojik fonksiyonları üzerinde de olumsuz etkilidir (Anonim, 2000; Atay ve Pulatsü, 2000).

Sularda kirlenmeye neden olan metallere bir kısmı (Na, K, Ca, Mg ve Fe gibi) toprak orijindir. Toksik metallere (Al, Pb, Cd, Ni, Cu, Hg, As, Cr, Co, Mn, Zn) kaynağını daha çok evsel ve endüstriyel atıklar oluşturur. Ayrıca radyoaktif kalıntılar, fosil yakıtları, madencilik ve maden işleme aktiviteleri gibi antropojenik kaynaklar kirletici özellikteki metallere çevreye yayılmasında etkili olan unsurlardır (Anonim, 2000; Atay ve Pulatsü, 2000). Motorlu araçların lastiklerinin aşınması ve ısınma amacıyla fosil yakıtların yakılması da ağır metal kirliliğine neden olmaktadır. Ülkemizde sanayi bölgeleri ve maden yataklarının bulunduğu kesimlerde yoğun bir ağır metal kirliliği görülmektedir (Anonim, 2000).

Sularda organik kirlenmeye neden olan sentetik deterjanların kaynağını evsel ve endüstriyel atıklar oluşturur. Sulara karışan deterjan maddeleri atık su arıtma tesislerinde verimliliğin düşmesine, içme sularında lezzet bozukluğuna, alıcı su ortamında köpüklenmeye ve

çözünmüş oksijen miktarının azalmasına, deterjanlara ilave edilen fosfor bileşikleri ise sularda aşırı alg üremesine (ötrofikasyon) neden olmaktadır. Yüzeysel aktif maddeler olarak tanımlanan deterjanların yapımında petrolden elde edilen çeşitli ürünler (ABS-alkilbenzensülfonat, DDB-dodesilbenzensülfonat ve LAS-linear alkilbenzensülfonat gibi) kullanılmaktadır. Yumuşak deterjan olarak isimlendirilen düz zincirli anyonik deterjanlar biyolojik ayrışmaya uygun ürünlerdir. Ancak dallanmış halkalı yapıda olanlar (sert deterjan) biyolojik olarak çok zor parçalanabilen maddelerdir. Bu özelliği taşıyan DDB'nin deterjan üretiminde kullanılması birçok ülkede yasaklanmıştır. Buna alternatif olarak yumuşak deterjan hammaddesi olan LAS veya LAB üretilmektedir. Sentetik deterjanların içerdiği aktif maddeler sularda biyolojik yaşam üzerinde de olumsuz etkilidir (Munsuz ve Ünver, 1995; Atay ve Pulatsü, 2000).

Tarımda verimliliği arttırmak amacıyla kullanılan doğal ya da yapay gübreler, çiftlik atıkları, tarım ilaçları (pestisidler) ve tarımsal drenaj suları (sulamadan dönen sular) tarımsal kirliliğin oluşmasında etkili faktörlerdir. Özellikle son 20-25 yılda ürün verimini arttırmak amacıyla bu maddelerin kullanımında meydana gelen artış, önemli bir kirlenme kaynağı oluşturmaktadır (Tuncay, 1994; Munsuz ve Ünver, 1995; Atay ve Pulatsü, 2000).

Pestisidler, tarımsal ürünlerin her çeşit zararlıya (böcekler, mantarlar, bakteriler, zararlı yabancı otlar, yumuşakçalar, kemiriciler ve toprak kurdu gibi) karşı korunmasında kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Pestisidlerden uzun süre kalıcı etkili olan klorlu hidrokarbon insektisidler (DDT, BHC, aldrin, dieldrin, endrin) en önemli grubu oluşturmaktadır. Bu bileşikler, ana bileşik şeklinde ya da metabolitlerine dönüştükten sonra canlı yapıda birikme özelliğine sahiptir (Kaya ve ark., 2002). Erozyon, topraktan yıkanma, tarımsal drenaj, yağmur ve kanalizasyon suları pestisidlerin sulara karışmasında etkili olan faktörlerdir (Atay ve Pulatsü, 2000). İnsektisid rezidüleri sularda genellikle süspansiyon şeklindeki organik maddeler, çamur, sediment, çürüme artıkları ve planktonlarda tutunmuş şekilde bulunmaktadır. Pestisidlerin uygun olmayan miktar ve şekillerde kullanımı çevre ve besin kirliliğine, ekolojik dengenin bozulmasına, insanlarda akut ve kronik zehirlenmelere neden olmaktadır. Ayrıca mutajenik, teratojenik ve kanserojenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Pestisidler su canlıları üzerinde de toksik etkilidir (Tuncay, 1994; Kaya ve ark., 2002).

Sularda önemli bir kirlenme etkeni olan petrol ürünleri daha çok tanker kazaları ve doğal sızıntılarla su ortamına karışmaktadır. Petrol arama çalışmaları, petrokimya endüstrisi rafinerileri, şehir vapurları, demiryolları, benzin istasyonları ve çeşitli endüstri kuruluşlarından kaynaklanan atıklar petrol kirliliğine neden olan diğer önemli faktörlerdir (Atay ve Pulatsü, 2000). Ülkemizde kıyı kesimlerinde petrol ürünleri işleyen tesislerin sayısındaki artış ve etkin bir denetleme sisteminin bulunmaması kirliliğin artmasında etkili olmaktadır. Özellikle Akdeniz, Karadeniz ve Marmara denizleri petrol taşımacılığının ve kirliliğin yoğun olduğu bölgelerdir. Sulara karışan petrol atıkları yüzeyde görülebilir renkli bir film tabakası oluşturarak atmosferle gaz alışverişini engeller. Aynı zamanda güneş ışınlarını yüzeyden geri yansıtarak ışık geçirgenliğinin azalmasına neden olur. Bu durum suyun havalanmasını ve fotosentezi (özümleme) olumsuz yönde etkiler. Su yüzeyinde oluşan petrol filmi suda renk, tat ve koku değişimlerine neden olur. Ayrıca, oksijen transferi engellendiği için suyun alt kesimlerinde bozunmuş oksijen miktarı azalır. Tabanda biriken petrol atıkları, suda çözünebilir ve su canlıları için zehirleyici özellikte olan maddeler oluşturur. Petrolün öldürücü etkisi içerdiği naftanik asit, fenol bileşikler ve uçucu asitlerden kaynaklanmaktadır. Petrol ve türevleri su kuşları, deniz yosunları, memeliler (balina, yunus, ayı balığı), kaplumbağalar, balıklar, midye ve yengeç gibi deniz canlıları üzerinde de toksik etkilidir (Munsuz ve Ünver, 1995).

## 2. Azotlu Maddeler

Azotlu maddeler sularda amonyak azotu ( $\text{NH}_3\text{-N}$ ), organik azot (org.-N), nitrit azotu ( $\text{NO}_2\text{-N}$ ) ve nitrat azotu ( $\text{NO}_3\text{-N}$ ) şeklinde bulunur. Son yıllarda hızlı nüfus artışı ve sanayileşmeye bağlı olarak, bu maddelerin sularda bulunma olasılığı ve sudaki miktarları artış göstermiştir. Sularda azot miktarının artması, fotosentez yapma yeteneğine sahip mikroskobik veya makroskobik boyutlardaki ototrof canlıların (alg) üremesini hızlandırır (ötrofikasyon) ve aşırı oksijen tüketimine neden olur (Atay ve Pulatsü, 2000). Ayrıca, nitritli bileşiklerin asitli ortamlarda sekonder aminler ve diğer azotlu bileşiklerle reaksiyona girerek, kanserojen ve mutajen etkili N-nitrozaminleri oluşturdukları bildirilmiştir (Çakmakçı, 1995; Kaya ve ark., 2002). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yetişkinler için günlük kabul edilebilir nitrat ve nitrit miktarlarını sırasıyla 0-5 ve 0-0.4 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlemiştir. Evsel atıklar, azot içeren sanayi

atıkları (yün, gıda, gübre, deri, bira ve süt endüstrisi), organik maddeler, mezbaa atıkları ve tarımda kullanılan azotlu gübrelerin sulama suyu ya da yağmur sularıyla taşınması azotlu maddelerin sulara karışmasında etkili olan başlıca faktörlerdir (Atay ve Pulatsü, 2000; Kaya ve ark., 2002).

**Nitrat:** Azotlu organik bileşiklerin son yükseltgenme ürünüdür. Kuyu sularında genelde daha fazla miktarda bulunur (Tekinşen ve Yalçın, 1990). İçme sularında yüksek nitrat konsantrasyonları insanlarda akut ve kronik zehirlenmelere, 6 aydan küçük bebeklerde ise mavi hastalığa (methemoglobinemia) neden olur (Kaya ve ark., 2002; Saldamlı, 2007). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Ekonomik Komitesi içme sularında bulunabilecek nitrat düzeyini 50 mg/L olarak belirlemiştir (Haugen ve ark., 2002). Türkiye'de kaynak, içme ve içme-kullanma sularında nitrat ve nitrit düzeyleri ile ilgili limit değerler Türk Standartları ve ilgili yönetmelik (Anonim, 2005)'te bildirilmiştir.

**Nitrit:** Sulara amonyak ve nitrata göre daha düşük düzeylerde bulunur. Sudaki varlığı bakteriyel bir kontaminasyonu gösterir (Tekinşen ve Yalçın, 1990). Ortam pH'ı, ortamdaki kalsiyum ve klor derişimleri nitritin zehirliliği üzerinde etkili olmaktadır. Nitrit balıklar ve diğer su canlıları üzerinde de toksik etkilidir (Atay ve Pulatsü, 2000).

## 2. Toksik Metaller

**Kadmiyum:** Toksik elementlerden kadmiyum, doğada serbest şekilde ya da bazı maden filizleriyle (çinko, nikel, gümüş ve kurşun gibi) birlikte bulunur. Çok geniş bir sanayi kullanımına sahiptir. Deterjan olarak (kadmiyum ditiyokarbamat ve kadmiyum sülfonat) yağlanma yağlarına katılır. Plastik madde üretimi, otomobil yağları, boya, mürekkep, kauçuk sanayi, galvanizleme, elektro kaplama ve lak yapımı gibi çeşitli endüstri dallarında yaygın kullanılan bir elementtir (Kaya ve ark., 2002). Endüstriyel atıklar ve zirai amaçlı kullanılan fosfatlı gübreler kadmiyum kirliliğini arttıran başlıca faktörlerdir. Kurşun, bakır, demir ve çelik üretiminde uygulanan işlemler, çinko galvanizlenmiş ekipman ve bileşiminde kadmiyum içeren gıda işleme makinaları kadmiyum bulaşışının en önemli kaynağını oluşturur. Kadmiyum, başta karaciğer ve böbrek olmak üzere tüm dokularda değişen düzeylerde birikme özelliğindedir. Bu nedenle karaciğer ve böbrek kadmiyum yönünden risk oluşturan gıda maddeleridir. Ayrıca filizlenme özelliğine sahip bitkiler

(patates gibi), yapraklı sebzeler (marul, ıspanak), deniz kabukluları, tatlı su balıkları ve bazı mantar çeşitlerinde kadmiyum miktarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Kaya ve ark., 2002; Saldamlı, 2007). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yetişkinler için günlük alınabilecek maksimum kadmiyum miktarını 50 µg/kg olarak bildirmiştir. Kadmiyumun insanlarda biyolojik yarılanma süresinin yaklaşık 16-33 yıl olduğu belirtilmiştir. Kadmiyum, sularda partiküller üzerinde absorbe olarak, bileşiklerin yapısına katılmış ya da dibe çökelmiş şekilde bulunur. Atmosferden presipitasyon yoluyla, yağmur ve sel suları, atık sular ya da galvanize boruların korozyonu ile alıcı sulara karışır (Atay ve Pulatsü, 2000). Kadmiyumun yüksek dozda alımı; böbrek ve karaciğer hasarı, solunum ve dolaşım sistemi yetersizlikleri, kalp hipertrofisi, kemik iliği hiperplazisi, hipertansiyon, anemi ve diğer sistemik bozuklukları; düşük dozda uzun süre alınması ise kemik kırılmaları, osteomalasi, proteinüri ve glikozüri belirtileri ile seyreden itai-itai hastalığına neden olmaktadır. Ayrıca kanserojen, mutajen ve teratojen etkisinin olduğu bildirilmiştir. Kadmiyum su canlıları üzerinde de olumsuz etkiye sahiptir (Atay ve Pulatsü, 2000; Kaya ve ark., 2002; Saldamlı, 2007).

**Krom:** Organizma için esansiyel bir elementtir. Organizmada insülinin etkisini artırır. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli rol oynar. Canlı organizmada birikme özelliğinde olan bir metaldir (Saldamlı, 2007). Bu element doğal sularda çok düşük düzeylerde bulunur. Metal piklaj işlemleri, paslanmaz çelik üretimi ve kesici aletlerde korozyon önleyici olarak yaygın şekilde kullanılır. Krom içeren endüstriyel atıklarla su sistemine karışır. Özellikle deri endüstrisi atık suların fazla miktarda krom ( $Cr^{+3}$  ve  $Cr^{+6}$ ) içermektedir (Atay ve Pulatsü, 2000). Doğada metalik, üç değerlikli (+3) ve altı (+6) değerlikli krom şeklinde bulunur. Altı değerlikli krom bileşikleri toksik ve karsinojenik özelliğe sahiptir (Stearns, 2000). Besinlerle alınan günlük kabul edilebilir krom düzeyi yetişkinler için 0.05-0.2 mg/kg olarak bildirilmiştir. Yüksek dozda alımı böbrek ve karaciğer hasarı, akciğer kanseri, deride (ülser ve alerjik dermatite neden olmaktadır (Balkaya ve Açıkgöz, 2004; Saldamlı, 2007). Krom, balıklar ve diğer su canlıları üzerinde de toksik etkilidir (Atay ve Pulatsü, 2000).

**Nikel:** Organizma için esansiyel bir elementtir. Çevresel ortamda çok az miktarda bulunur. Elektrolitik kaplamada yaygın kullanılan bir metaldir. Fazla miktarda alındığında (maks. 100-300 µg/gün) toksik etkili ve kanserojen özellikte olduğu bildirilmiştir. Nikel, tatlı su ve deniz



balıkları ile diğer su canlıları üzerinde de olumsuz etkilidir (Atay ve Pulatsü, 2000; Saldamlı, 2007).

**Kobalt:** Organizma için esansiyel bir element olan kobalt, B<sub>12</sub> vitamininin yapısında bulunur. Vücutta demirin kullanımı ve tiroid hormonlarının sentezinde önemli rol oynar. Bazı metallere (demir ve nikel gibi) birlikte alaşım yapımında ve elektrolitik kaplamada kullanılır. Endüstri atıklarıyla su ortamına karışır. Toprağın yapısı da suyun kobalt içeriği üzerinde etkilidir. Yüksek dozda alımı toksisiteye neden olmaktadır (Munsuz ve Ünver, 1995; Saldamlı, 2007).

Sularda kirlenmeye neden olan diğer bir etken atık enerjidir (termal kirlenme). Çeşitli sanayi tesislerinin özellikle termik ve nükleer santrallerin soğutma suları, alıcı su ortamlarında sıcaklığın yükselmesine neden olur. Sularda sıcaklık artışı biyokimyasal reaksiyonları hızlandırır. Ani sıcaklık değişimleri su canlıları üzerinde de olumsuz etkilidir (Atay ve Pulatsü, 2000).

**3. Yeraltı Suyu Kirliliği:** İçme suyu sağlanmasında yeraltı su kaynaklarından önemli ölçüde yararlanılmaktadır. Türkiye'de toplam kullanılabilir yeraltı suyu potansiyeli 9.4 milyar m<sup>3</sup>/yıldır. Yeraltı suları kirlenmeye karşı yüzeysel sulardan daha duyarlıdır. Genellikle hiçbir arıtma yapılmadan kullanılan bu sularda değişim ve seyrelme kapasitesi oldukça sınırlıdır. Kirlenmiş akiferlerin doğal süreçlerle temizlenmesi genellikle uzun yıllar gerektirmektedir. Bu nedenle kirlenmenin etkisi daha kalıcıdır (Anonim, 2000).

Evsel ve endüstriyel atıkların arıtılmadan alıcı ortamlara deşarjı, alt yapı tesislerinin yetersiz olması, kanalizasyon sisteminin bulunmadığı ya da yetersiz olduğu yerleşmelerde fosseptik çukurlardan ve gelişigüzel toplanan çöplerden sızan sular, tarımsal faaliyetler, ürün verimini arttırmak amacıyla son yıllarda daha yoğun kullanılan tarımsal savaşım ilaçları ile doğal ya da yapay gübreler, hayvan atıkları, deterjan gibi parçalanmaya karşı dayanıklı olan bileşikler, toprağa bırakılan atıkların ve motorlu taşıtların egzoz gazlarındaki zararlı bileşenlerin yağmur sularıyla taşınması ve denize yakın kesimlerde kıyıda aşırı su çekimi bu kaynakların kirlenmesinde etkili olan başlıca faktörlerdir (Anonim, 2000; Atay ve Pulatsü, 2000).

## KAYNAKLAR

- Anonim 2005, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/02/20050217-3.htm>
- Anonim, 2000. <http://www.cevre.org.tr/tr/mevzuat>
- Atay, D., & Pulatsü, S. (2000). Water Pollution and Control. *Ankara University Faculty Publication*, (1513).
- Balkaya, N., & Açıkgöz, A. (2004). İçme suyu kalitesi ve Türk içme suyu standartları. *Standard Dergisi Ocak, 2004*, 29.
- Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). *Methods in Yeast Genetics: A Cold Spring Harbor Laboratory Course Manual (2000 Edition)*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
- Çakmakçı, S. (1995). *Gıda Katkı Maddeleri*. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi.
- Haugen, K. S., Semmens, M. J., & Novak, P. J. (2002). A novel in situ technology for the treatment of nitrate contaminated groundwater. *Water Research*, 36(14), 3497-3506.
- Kaya, S., Pirinççi, İ., & Bilgili, A. (2002). Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. *Medisan yayın serisi*, 35, 222-232.
- Munsuz, N., & Ünver, İ. (1995). Su Kalitesi, Ankara Üniversitesi Ziraat Fak.
- Saldamlı, İ. (2007). *Gıda Kimyası*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Tayar, M., 2006. Gıda Güvenliği. <http://homepage.uludag.edu.tr/~mtayar/>
- Tekinşen, O. C., & Yalçın, S. (1990). Su Hijyeni ve Muayenesi. *Selçuk Üniv. Aksaray Meslek Yüksek Okulu Ders Notları, Teksir*, (2).
- Tuncay, H. (1994). Su kalitesi. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları*, 512, 243.

# DENTAL EROZYON

BÖLÜM  
25

Pınar NAİBOĞLU<sup>1</sup>  
Tuğba SERİN KALAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Trabzon. Araş. Gör.

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Trabzon. Dr. Öğr. Üyesi



## GİRİŞ

Dental erozyon, bakteriyel tutulum olmaksızın diş yüzeylerinde iç ve dış kaynaklı asitlerin neden olduğu, çok faktörlü etiyojijiye sahip madde kaybı olarak tanımlanır (Zero, 1996; Schlueter ve ark., 2007). Dişlerin dışsal veya içsel kaynaklı asitlerle doğrudan temasından kaynaklanır, ancak eroziv lezyonların gelişimi ve ilerlemesi çeşitli davranışsal veya biyolojik faktörler tarafından modifiye edilir (Batista ve ark., 2016).

Eroziv aşınmada, diş yüzeyi ilk önce asit tarafından saldırıya uğrar, Koulourides (1968) tarafından 'yumuşama' olarak adlandırılan yapısal bütünlük ve mekanik güç kaybı görülür. Bu durum diş yüzeyini sağlam diş yüzeyi üzerinde önemli etkisi olmayan kuvvetler de dahil olmak üzere ağız içi abraziv kuvvetlere karşı savunmasız hale getirir (Shellis ve ark., 2011).

## ETİYOLOJİSİ

### Dışsal Nedenler

Diş kaynaklı asitler sonucu oluşur (Imfeld, 2007). Dental erozyona sebep olan dışsal etkenler çevresel, diyet ve ilaçlar olmak üzere başlıklar altında toplanabilir.

**Çevresel faktörler:** Dinamit fabrikası işçilerinde sülfürik ve nitrik asite, pil fabrikası işçilerinde sülfürik asite, galvaniz fabrikası işçilerinde hidroklorik asite (HCl) maruziyet görülür. Klorlu yüzme havuzlarında yarışmalara hazırlanan yüzücülerde, mühimmat imalatı işçilerinde, pipetle asitleri ağızlarına alan laboratuvar çalışanlarında ve profesyonel şarap tadımcılarında gözlenen erozyon çevresel faktörlerin neden olduğu erozyondur (Zero, 1996).

**Diyet:** Dental erozyonun etiyojisinde diyet en önemli role sahiptir (Imfeld, 2007). En sık tüketilen eroziv asitler, taze meyveler, meyve suları ve alkolsüz içeceklerde bulunan meyve asitleri ve fosforik asittir (Lussi, 1993). C vitamini (L-Askorbik asit) içeren tüm içecek çeşitlerinin, spor içeceklerinin ve şekerlemelerin erozyona neden olduğu bildirilmiştir (Batista ve ark., 2016).

**İlaçlar:** Aklorhidriden muzdarip bireylerin tedavisinde ağız yoluyla HCl verilmesi, juvenil romatoid artrit tedavisinde yüksek dozda verilen asetilsalisilik asitin (aspirin) çiğneme tabletleri halinde kullanılması,

etilendiamintetraasetikası (EDTA) içeren diş taşı oluşumunu engelleyen gargaraların uzun süreli kullanılması dental erozyon riskini artırabilir (Zero, 1996).

### **İçsel Nedenler**

Gastrik asit tarafından uyarılan dental erozyon haftada en az bir kez gerçekleşen ve birkaç yıl süre ile meydana gelen düzenli kusma, kalıcı regürjitasyon, gastroözofageal reflü, kronik gastrit, peptik ülser ya da uzun süren ruminasyon gibi " üst gastrointestinal sistemin bazı bozukluklarında, diabetes insipidus, hipertiroidizm gibi metabolik ve endokrin bozukluklarda, dijitaler, östrojenler, kematerapötik ajanlar, beta blokörler, levadopa ve opioidler gibi bazı ilaçların yan etkilerinde ağız kuruluşuna ek olarak gerçekleşen kusma nedeniyle, alkol ve madde bağımlılığında, bazı psikosomatik bozukluklarda (strese bağlı psikojenik kusma, anoreksia ve bulimia nervosa gibi) görülür (Scheutzel ve ark., 2007). Bu vakalarda, midenin asidik içeriği diş yüzeylerini ciddi şekilde etkileyebilir (Petersen ve Gormsen, 1991). Dental erozyonun klinik tezahürü ise mide asidinin haftada birkaç kez düzenli olarak en az 1-2 yıl boyunca diş sert dokularıyla temasa geçmesiyle gerçekleşir. Ancak dental erozyonun oluşup oluşmadığı, şiddeti ve ilerlemesi, sadece kusma veya regürjitasyonun sıklığı ve süresine değil aynı zamanda dişlerin gastrik aside maruz kaldıktan sonra hastaların ağız hijyen alışkanlıklarına, dental sert dokuların doğasına (mineralizasyon derecesi, florür içeriği) ve salgılanan tükürüğün nitelik ve niceliğine bağlıdır (Scheutzel, 2007).

### **Davranışsal Nedenler**

Asitli yiyecek ve içeceklerin dişlerle doğrudan temas süresini artıran alışılmadık yeme, içme ve yutma alışkanlıkları, yatmadan önce asidik içeceklerin tüketilmesi, dental erozyon riskini artıran faktörlerdendir.

Günümüzde daha sağlıklı diyetlerde daha fazla meyve ve sebze tüketilmesi, sağlık amaçlı bitkisel çayların sık tüketilmesi, sıkı spor aktivitelerine katılan sporcularda aşırı egzersiz yapılmasına bağlı sıvı kaybının oluşması ve tükürük akışının azalması ile birlikte düşük pH'lı asidik spor içeceklerinin, meyve sularının, karbonatlı ve karbonatsız asidik içeceklerin daha sık tüketilmesi, asidik yiyecek ve içeceklerin tüketiminden hemen sonra dişlerin fırçalanması, profesyonel diş temizliğinin çok kısa aralıklarla yaptırılması, ekstazi olarak bilinen

uyuşturucu kullanımına bağlı sıvı kaybının oluşması ve düşük pH'lı içeceklerin aşırı tüketilmesi dental erozyon riskini artırır.

### **Süreci Etkileyen Biyolojik Faktörler**

Erozyon sürecini etkileyen biyolojik faktörler; tükürük, diş bileşimi ve yapısı, diş anatomisi ve oklüzyon, dişler ile ilişkili yumuşak dokuların anatomisi ve yutma fonksiyonu gibi fizyolojik yumuşak doku hareketleridir. Bunlar arasında tükürük en önemli faktör olarak kabul edilir (Zero, 1996).

Tükürüğün dental erozyona karşı koruyucu fonksiyonları: ağızdan alınan potansiyel olarak eroziv olan maddelerin seyreltilmesi ve temizlenmesi, diyet asitlerinin nötralizasyonu ve tamponlanması, içerisindeki kalsiyum ve fosfat varlığıyla diş yüzeyinin iyondan doygun durumunun muhafaza edilmesi, mine yüzeyine diyet asitleri tarafından oluşturulan ve yüzeyi demineralizasyondan koruma kabiliyetine sahip olan tükürük proteinleri ve glikoproteinlerin tutunması ile pelikül oluşumunun sağlanması (Zero, 1996; Petersen ve Gormsen, 1991) remineralizasyon için gerekli olan kalsiyum, fosfat ve florürün sağlanmasıdır (Messias ve ark., 2010). Uyarılmamış tükürük akış hızında ve tamponlama kapasitesinde azalma sonucu dental erozyon oluşabilir.

### **DENTAL EROZYONUN GÖRÜLME SIKLIĞI**

Lussi tarafından yapılan bir derlemede dental erozyon prevalansının 2-5 yaş arası okul öncesi çocuklarda % 6-50, 5-9 yaş arası çocukların daimi dişlerinde %14, 9-17 yaş aralığında olan adölesan grupta % 11-100, yaş aralığı 18-88 olan yetişkinlerde %4-82 oranında olduğu bulunmuştur (Jaeggi ve Lussi, 2006). Bu çalışmalarda bulunan geniş yaygınlık aralığı, farklı yaşlardaki homojen olmayan gruplar, farklı muayene standartları, tanı kriterleri, farklı sonlanım noktaları, farklı skorlamalar ve çeşitli sosyal alanlara sahip örnek grupları gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir (Jaeggi ve Lussi, 2006; Skalsky Jarkander ve ark., 2018). Bu nedenle prevalansa ilgili yapılan değerlendirmelerin sonuçlarını karşılaştırmak zordur. Erkeklerde kadınlara oranla eroziv diş aşınma prevalansı daha yüksektir. Eroziv lezyonların görülme sıklığının mandibular daimi birinci molar dişlerin oklüzal yüzeylerinde bunu takiben maksillar anterior dişlerin palatinal yüzeylerinde yüksek olduğu bildirilmiştir. Prevalans verileri homojen olmamasına rağmen erozyon daha çok genç yaş grubunda gözlenmektedir. Sebebinin ise beslenme alışkanlıklarındaki ve

yaşam tarzındaki değişiklik olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden risk altında olan hastalarda yeterli önleyici tedbirlerin alınması için erken teşhis önemlidir (Jaeggi ve Lussi, 2006).

## **DENTAL EROZYONUN MORFOLOJİSİ**

Eroziv diş aşınmasının erken belirtileri pürüzsüz ipeksi parlayan, bazen donuk bir yüzey olarak görünür. Daha ileri evrelerde orijinal morfolojide değişiklikler meydana gelir. Düz yüzeylerdeki dışbükey alanlar düzleşir ya da genişliği derinliğinden fazla olan içbükey alanlar meydana gelir. Lezyonun sınırları dalgalı olabilir. Başlangıç lezyonları gingival marjin boyunca sağlam mine sınırı ile mine-sement sınırından daha koronalde yer alır. Bozulmamış mine bandının nedeni, asitler için difüzyon bariyeri görevi gören bazı plak kalıntıları veya hafif alkali olan sulküler sıvının asitleri nötrleştirici etkisine bağlı olabilir (Stephen ve ark.,1980). Daha fazla ilerleme, tüberkül tepelerinin yuvarlaklaşmasına ve çukurlar oluşmasına, insizal kenarların yuvarlaklaşmasına ve restorasyonların komşu diş yüzeylerinden daha yukarıda kalmasına neden olur. Ciddi vakalarda tüm oklüzal morfoloji kaybolur (Ganss ve Lussi, 2014). Ön dişlerin klinik muayenesinde kron boyunda kısalma, yüzey anatomisinde kayıp, translusenside artış, insizal kenarlarda ufalanma (chipping) ve minede kayıp izlenebilir (Järvinen ve ark., 1992).

## **DENTAL EROZYONUN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ**

Klinik açıdan eroziv diş aşınması, görsel tanı ile değerlendirilebilen alanlarda meydana gelen bir yüzey fenomenidir. Bu nedenle teşhis prosedürü enstrümantal bir yaklaşımdan ziyade görseldir (Ganss ve Lussi, 2014). Eroziv diş aşınmasının klinik teşhisi için bir dizi indeks önerilmiştir (Bardsley, 2008; Eccles, 1979; Smith ve Knight, 1984). Değerlendirme türüne, ölçeğe, diş seçimine ve diğer stillere göre bu indeksler değişkenlik gösterir (Berg-Beckhoff ve ark., 2008). İndekslerin temel amacı, araştırma ve sağlık hizmeti planlamasıdır, ancak çok sayıda indeks yayımlandığından, farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmadı.

Bu nedenle, Temel Eroziv Aşınma Değerlendirmesi (BEWE [Basic Erosive Wear Examination]) sonuçlarını BEWE puan toplamı olan bir birime aktarmayı amaçlayan, mevcut tüm indekslerin tanı kriterleri ile kullanılabilen basit bir puanlama sistemi sağlamak için tasarlanmıştır.



BEWE indeksi hasta ağızını 6 bölgeye ayıran, her bölge için erozyondan en çok etkilenen yüzeyi kaydeden kısmi bir puanlama sistemidir ve en son puanların toplanması ile uygulayıcı için durumun yönetimini yönlendirir. Muayene bir bölgedeki tüm dişler için tekrarlanır ama her bölge için sadece en yüksek puanı alan yüzey kaydedilir (Bartlett ve ark., 2008). Mine ve dentinle sınırlı lezyonlar arasındaki ayrım servikal bölgede zor olabilir (Ganss ve ark., 2006; Holbrook ve Ganss, 2008). Bukkal / fasial, oklüzal ve lingual / palatal yüzeyler kaydedilen en yüksek skorla değerlendirilir (Bartlett ve ark., 2008) (Tablo 1, 2).

**Tablo 1:** Eroziv aşınmanın sınıflandırılma kriterleri

0	Eroziv diş aşınması yok
1	Yüzey dokusunda başlangıç aşamasında kayıp
2	Belirgin defekt, yüzey alanının %50'sinden daha az
3	Yüzey alanının %50'sine eşit ya da daha fazla sert doku kaybı

**Tablo 2:** BEWE skorları

En yüksek skor	En yüksek skor	En yüksek skor	
1. Bölge	2. Bölge	3. Bölge	
(17-14)	(13-23)	(24-27)	
En yüksek skor	En yüksek skor	En yüksek skor	Toplam skor
4. Bölge	5. Bölge	6. Bölge	
(37-34)	(33-43)	(44-47)	

BEWE'nin sonucu sadece bilimsel amaçlar için durumun ciddiyetinin bir ölçüsü değil, aynı zamanda risk seviyelerindeki bireyler için klinik yaklaşıma yönelik olası bir rehberdir (Tablo 3) (Bartlett ve ark., 2008).

**Tablo 3:** Klinik yaklaşım için bir rehber olarak risk seviyeleri

Risk Seviyesi	Toplam bölgelerin toplam skoru	Klinik yaklaşım
Yok	$\leq 2$	Rutin bakım ve gözlem 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalı
Düşük	3-8	Ağız hijyeni ve diyet değerlendirmesi ve tavsiye, rutin bakım ve gözlem 2 yıllık aralıklarla tekrarlanmalı Oral hijyen ve diyet değerlendirmesi ve tavsiye, Doku kaybı için temel etiyolojik faktör ya da faktörlerin tanımlanması ve ilgili etkileri ortadan kaldırmak için stratejiler geliştirmek
Orta	9-13	Diş yüzeyinin direncini artırmak için flor uygulamak ya da diğer stratejileri belirlemek İdeal olarak restorasyonlardan kaçınmak ve çalışma modelleri, fotoğraflar ya da silikon ölçülerle eroziv aşınmayı izlemek 6-12 aylık aralıklarla tekrarlanmalı Oral hijyen ve diyet değerlendirmesi ve tavsiye, Doku kaybı için temel etiyolojik faktör ya da faktörlerin tanımlanması ve ilgili etkileri ortadan kaldırmak için stratejiler geliştirmek Diş yüzeyinin direncini artırmak için flor uygulamak ya da diğer stratejileri belirlemek
Yüksek	$\geq 14$	İdeal olarak restorasyonlardan kaçınmak ve çalışma modelleri, fotoğraflar ya da silikon ölçülerle eroziv aşınmayı izlemek Özellikle şiddetli ilerleyen vakalarda restorasyonları içeren özel bakımı düşünmek 6-12 aylık aralıklarla tekrarlanmalı

## EROZYONDAN KORUNMA

Hastalar pürüzsüz ve parlak görünümü sayesinde erken dönem mine erozyonunu zorlukla algılar. Tespit edildiğinde bile, sempomatik hale gelene veya estetik etkilene kadar nadiren tedaviye başvururlar. Bazı hastalar dental sorunlara yol açan tıbbi durumlarını erken aşamada fark edemeyebilirler. Bu nedenle dental erozyonun erken dönemde tespiti ve tedavi yaklaşımları diş hekimlerine düşer (Amaechi ve Higham, 2005).

Tükürük, dental erozyonun şiddetini ve ilerlemesini düzenleyen faktörlerden biridir. Tamponlama kapasitesi gösterir, asitleri seyreltir ve nötralize eder, diş yüzeyini remineralize eder ve pelikül oluşumuna izin verir (Messias ve ark., 2010). Tükürük seyreltme, temizleme ve asitlerin nötralizasyonu, eroziv olarak yumuşatılmış dental dokuların remineralizasyonu ve pelikül oluşumunu sağlasa da, fonksiyonları erozyona karşı sınırlı koruma sağlamaktadır (Turssi ve ark., 2012). Bu durum, esas olarak, florapatitin yanı sıra hidroksiapatitin çözündüğü düşük pH söz konusuysa geçerlidir (Ingram, 1990). Tükürüğün miktarı ve kalitesi yeme bozukluklarından (Dyenesen ve ark., 2008) kendiliğinden oluşan kusma veya uyku ile ilişkili gastrik regürjitasyondan etkilenebilir (Messias ve ark., 2010).

HCl kaynaklı dental erozyonun yönetiminde temel yöntem, nedensel faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılmasıdır (Turssi ve ark., 2012). Erken aşamada koruyucu önlemler remineralizasyonu, mine ve dentin yüzeylerinin asit direncini artırabilir ve eroziv ataklara karşı koruma sağlayabilir. Bu koruyucu yöntemler;

- Remineralizasyon ajanının kullanılması: Kronik alkolizm ya da yeme bozukluğunun bir sonucu olarak regürjitasyon ya da kusma sonrası hastalar rahatlamak için dişlerini diş macunu kullanarak fırçalamaktadır. Asidik ortamlar yüzünden yumuşayan diş yüzeyinde aşınma direnci azalır dişler mekanik abrazyona karşı daha duyarlı hale gelir (Amaechi ve ark., 1999). Önlemek için fırçalamanın asidik temastan 60 dakika sonra yapılması tavsiye edilir (Jaeggi ve Lussi, 1999).
- Florür uygulaması: yumuşamış mine veya dentin yüzeyine uygulanır, yüksek konsantrasyonlu florür uygulamalarının abrazyon direncini artırdığı ve erozyonun mine ve dentindeki gelişimini azalttığı bildirilmiştir.

- Floridli ağız gargaralarının kullanımı: Diş çürükleri için etkili remineralize edici ajan olarak gösterilmiş olan florid tabletleri ve florürlü pastiller, doğrudan florür tedarigi ve tükürük akışının uyarılması gibi ikili fonksiyonlarıyla erozyonun önlenmesinde yararlı olabilir.
- Ca içerikli ürünlerin (süt, peynir gibi) eroziv temas sonrası yumuşamış diş yüzeyini yeniden güçlendirmek için kullanımı faydalı olabilir (Amaechi ve Higham, 2005).
- Floridli verniklerin ve jellerin periyodik olarak diş hekimleri tarafından uygulanması eroziv saldırılara karşı dokuların direncini artırır (Attin ve ark., 1999).
- Yüksek riskli bireyler için üst molar dişe yerleştirilen yavaş-flor-salan cihazların kullanımı eroze mine ve dentin yüzeylerinin remineralizasyonuna yardımcı olur (Toumba, 2001).
- Nötralizan ajan kullanımı: Şekersiz antiasit tabletler veya bir miktar suda çözülmüş bir tutam sodyum bikarbonat veya kabartma tozu, eroziv ortama maruz kaldıktan sonra asidik oral sıvıyı nötralize etmek için kullanılabilir. Fosfatlar, kabonatlar veya üre içeren sakızları kullanarak yumuşamış diş yüzeyinde asidik oral sıvının nötralizasyonunun sağlanması önerilebilir (Imfeld ve ark., 1995).
- Asidik içeceklerin sıcaklığı eroziv potansiyeli etkiler. İçeceğin soğuk tüketilmesi eroziv etkiyi azaltır (Amaechi ve ark., 1999; West ve ark., 2010).
- Dişlerin eroziv ajan ile temasını azalttığı ve ajanın ağız boşluğundan temizlenme oranını arttırdığı için asidik içeceklerin pipet kullanılarak tüketilmesi önemlidir (Millard ve ark., 1997).
- Uyku boyunca gastroözofageal reflü hastalarında, uygun şartlarda olmayan yüzme havuzlarında antreman yapan profesyonel yüzücülerde, anoreksiya/bulimia nervosa hastalarında veya dinamit fabrikası, pil fabrikası işçilerinde oklüzal koruyucu kullanmak makul olabilir.
- Diş hekimleri dental erozyonun önlenmesine ilişkin sağlık eğitiminde aktif rol almalıdır. Hastalar, sorunların nasıl

önleneceği veya en aza indirileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

- Bazı ilaçların belirli koşullar altında kullanıldığında potansiyel dental sonuçları olabildiği hastalara belirtilmeli ve bu tür yan etkilerin nasıl en aza indirilebileceği (ilaç kullanırken remineralize edici bir ajan ile durulama gibi) konularında hastalar bilgilendirilmelidir. Bu tür hastalıkları veya reçeteleri olan hastalara, düzenli diş hekimi ziyaretleri tavsiye edilmelidir.
- Asidik diyet içecekleri ve meyve tüketimine karşı tutum değişikliği ihtiyacı açıklanmalıdır. Alım sıklığının ve miktarının azaltılması önerilmelidir.
- Yatmadan önce asidik yiyecek ve içecek alımından kaçınılmalıdır.
- Yüksek riskli bireyler oral hijyen prosedürlerinin değiştirilmesi konusunda uyarılmalıdır. Yüksek florid içeren ya da bikarbonat-içeren diş macunları yumuşak fırça ile kullanılmalıdır (Amaechi ve Higham, 2005).

## **EROZE DİŞLERDE TEDAVİ PLANLAMASI**

Başlangıçta eroziv diş aşınması mine ile sınırlıdır. Eroziv sürecin bu aşamasında dişlerde aşırı düzeyde duyarlılık gözlenmez. Restorasyonlar estetik ihtiyaçlar nedeniyle veya erozyonun daha fazla ilerlemesini engellemek için yapılır. Bu aşamada direkt kompozit restorasyonlar veya porselen veneerler tercih edilebilir. İlerleyen vakalarda dentin açığa çıkar. Dentin tübülleri açılırsa, dentin aşırı duyarlılığı oluşabilir (Jaeggi ve Grüninger, 2006). Bu aşamada tedavi ihtiyacının farklı nedenleri vardır (Amaechi ve Higham, 2005): Dişin yapısal bütünlüğü tehdit altındadır (Vieira ve ark., 2005), açığa çıkan dentin aşırı duyarlıdır (Lambrechts ve ark., 1996), eroziv defekt estetik olarak hasta için kabul edilemez konumdadır (Tay ve Pashley, 2004) ve pulpa açığa çıkabilir (Lambrechts ve ark., 1996).

Restoratif tedavi planı, diş yapısındaki dikey boyut kaybına göre uyarlanmalıdır.

- Dikey boyut kaybı < 0.5mm: sealing / direkt kompozit restorasyon

Sealing uygulaması yapılacaksa periyodik olarak tekrar edilmelidir.

- Dikey boyut kaybı < 2 mm: kompozit/CİS ile direkt rekonstrüksiyon

Sadece 1–2 mm interoklüzal kayıp varsa, dişler direkt kompozit materyallerle ya da cam iyonomer siman (CİS) ile restore edilebilir. Hastalar genellikle herhangi bir problem olmadan vertikal dikey boyuttaki küçük artışı kabul eder. Direkt kompozit restorasyonların avantajı, defekte adapte olmaları ve onarımının basit olmasıdır. Oklüzal ve vestibüler erozyonlar birleştiğinde durum daha sorunludur, özgün diş şekli neredeyse fark edilmez durumdadır ve dikey boyut kaybı 2 mm'den büyük olma eğilimindedir.

- Dikey boyut kaybı > 2mm: indirekt seramik veneerler / overleylerle rehabilitasyon

Eğer üst ön dişler ciddi derecede aşınmışsa yeniden yapılandırılmaları gerekir bu amaçla porselen veneerler uygulanabilir. Posterior dişlerdeki defektler iki veya daha fazla diş yüzeyinde ise ve dikey kayıp 2 mm'den büyükse, tam seramik overleyler ile yeniden yapılandırma uygundur.

- Dikey boyut kaybı > 4 mm: indirekt seramik restorasyonlarla rehabilitasyon

Eğer dişin ikiden fazla yüzünde ciddi kayıplar ve dikey boyutta kayıp varsa indirekt restorasyonlarla (seramik kronlar, köprüler) tedavi yapılır (Jaeggi ve Grüniger, 2006).

## SONUÇ

Dental erozyon çok faktörlü etiyojolojiye sahip madde kaybıdır. Sebep olan etiyojolojik faktörlerin iyi belirlenmesi, dental erozyonun erken aşamada teşhisi ve olası risk faktörlerinin ve bunlar arasındaki etkileşimin doğru algılanması oldukça önemlidir. Hasta ve hekim iş birliği ve yeterli önleyici tedbirler ile eroziv diş aşınmasına ilerlemeden müdahale edilebilir.

**KAYNAKLAR**

- Amaechi, B.T., Higham, S.M. (2005). Dental erosion: Possible approaches to prevention and control. *J Dent*, 33(3), 243–52.
- Amaechi, B.T., Higham, S.M., Edgar, W.M. (1999). Factors influencing the development of dental erosion in vitro: enamel type, temperature and exposure time. *J Oral Rehabil*, 26(8), 624–30.
- Attin, T., Deifuss, H., Hellwig, E. (1999). Influence of acidified fluoride gel on abrasion resistance of eroded enamel. *Caries Res*, 33(2), 135–9.
- Bardsley, P.F. (2008). The evolution of tooth wear indices. *Clin Oral Investig*, 12 (suppl 1), S15–S19.
- Bartlett, D., Ganss, C., Lussi, A. (2008). Basic erosive wear examination (BEWE): a new scoring system for scientific and clinical needs. *Clin Oral Investig*, 12 (Suppl 1), S65–S68.
- Batista, G.R., Torres, C.R.G., Sener, B., Attin, T., Wiegand, A. (2016). Artificial saliva formulations versus human saliva pretreatment in dental erosion experiments. *Caries Res*, 50(1): 78–86.
- Berg-Beckhoff, G., Kutschmann, D., Bardehle, D. (2008). Methodological considerations concerning the development of oral dental erosion indexes: literature survey, validity, and reliability. *Clin Oral Investig*, 12 (Suppl 1), 51–58.
- Dynesen, A.W., Bardow, A., Petersson, B., Nielsen L.R., Nauntofte, B. (2008). Salivary changes and dental erosion in bulimia nervosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*, 106(5), 696–707.
- Eccles, J.D. (1979). Dental erosion of nonindustrial origin. A clinical survey and classification. *J Prosthet Dent*, 42(6), 649– 653.
- Ganss, C., Klimek, J., Lussi, A. (2006). Accuracy and consistency of the visual diagnosis of exposed dentine on worn occlusal/incisal surfaces. *Caries Res*, 40(1), 208–212.
- Ganss, C., Lussi, A. (2014). Diagnosis of erosive tooth wear. *Monogr Oral Sci*, 25, 22-31.
- Holbrook, W.P., Ganss, C. (2008). Is diagnosing exposed dentine a suitable tool for grading erosive loss? *Clin Oral Investig*, 12 Suppl 1, S33-9.
- Imfeld, T. (2007). Dental erosion. Definition, classification and links. *Eur J Oral Sci*, 104(2), 151–5.

- Imfeld, T., Birkhed, D., Lingström, P. (1995). Effect of urea in sugar-free chewing gums on pH recovery in human dental plaque evaluated with three different methods. *Caries Res*, 29(3), 172–80.
- Ingram, G.S. (1990). Chemical events during tooth dissolution. *J Dent Res*, 69, 581-586.
- Jaeggi, T., Grüninger, L.A. (2006). Restorative therapy of erosion. *Dental Erosion*, 20, 200–14.
- Jaeggi, T., Lussi, A. (1999). Toothbrush abrasion of erosively altered enamel after intraoral exposure to saliva: an in situ study. *Caries Res*, 33(6), 455–61.
- Jaeggi, T., Lussi, A. (2006). Prevalence, incidence and distribution of erosion. *Monogr Oral Sci*, 20, 44-65.
- Järvinen, V., Rytömaa, I., Meurman, J.H. (1992). Location of dental erosion in a referred population. *Caries Res*, 26(5), 391–6.
- Lambrechts, P., Van Meerbeek, B., Perdigão, J., Gladys, S., Braem, M., Vanherle, G. (1996). Restorative therapy for erosive lesions. *Eur J Oral Sci*, 104(2), 229–40.
- Lussi, A., Jaggi, T., Schärer, S. (1993). The influence of different factors on in vitro enamel erosion. *Caries Res*, 27(5), 387–93.
- Messias, D.C., Turssi, C.P., Hara, A.T., Serra, M.C. (2010). Sodium bicarbonate solution as an anti-erosive agent against simulated endogenous erosion. *Eur J Oral Sci*, 118(4), 385–8.
- Millard, A., Shaw, L., Harrington, E., Smith, A.J. (1997). Continuous monitoring of saliva flow rate and pH at the surface of the dentition following consumption of acidic beverages. *Caries Res*, 31(1), 44–9.
- Petersen, P.E., Gormsen, C. (1991). Oral conditions among German battery factory workers. *Community Dent Oral Epidemiol*, 19(2), 104–6.
- Scheutzel, P. (2007). Etiology of dental erosion-intrinsic factors. *Eur J Oral Sci*, 104(2), 178–90.
- Schlueter, N., Ganss, C., Hardt, M., Schegietz, D., Klimek, J. (2007). Effect of pepsin on erosive tissue loss and the efficacy of fluoridation measures in dentine in vitro. *Acta Odontol Scand*, 65(5), 298–305.
- Shellis, R.P., Ganss, C., Ren, Y., Zero, D.T., Lussi, A. (2011). Methodology and models in erosion research: Discussion and conclusions. *Caries Res*, 45:(suppl 1), 69–77.



- Skalsky Jarkander, M., Grindefjord, M., Carlstedt, K. (2018). Dental erosion, prevalence and risk factors among a group of adolescents in Stockholm County. *Eur Arch Paediatr Dent*, 19(1), 23-31.
- Smith, B.G., Knight, J.K. (1984). An index for measuring the wear of teeth. *Br Dent J*, 156(12), 435-8.
- Stephen, K.W., McCrossan, J., Mackenzie, D., Macfarlane, C.B., Speirs, C.F. (1980). Factors determining the passage of drugs from blood into saliva. *Br J Clin Pharmacol*, 9(1), 51-5.
- Tay, F.R., Pashley, D.H. (2004). Resin bonding to cervical sclerotic dentin: a review. *J Dent*, 32(3), 173–96.
- Toumba, K.J. (2001). Slow-release devices for fluoride delivery to high-risk individuals. *Caries Res*, 35(suppl 1), 10–3.
- Turssi, C.P., Vianna, L.M.F.F., Hara, A.T., do Amaral, F.L.B., França, F.M.G., Basting, R.T. (2012). Counteractive effect of antacid suspensions on intrinsic dental erosion. *Eur J Oral Sci*, 120(1), 349–352.
- Vieira, A., Ruben, J.L., Huysmans, M.C.D.N.J.M. (2005). Effect of titanium tetrafluoride, amine fluoride and fluoride varnish on enamel erosion in vitro. *Caries Res*, 39(5), 371–9.
- West, N.X., Hughes, J.A., Addy, M. (2010). Erosion of dentine and enamel in vitro by dietary acids: the effect of temperature, acid character, concentration and exposure time. *J Oral Rehabil*, 27(9), 875–80.
- Zero, D.T. (1996). Etiology of dental erosion-extrinsic factors. *Eur J Oral Sci*, 104(2), 62–77.



**SAĞLIK HİZMETLERİNDE YEŞİL  
TEKNOLOJİ KULLANIMI VE  
ÖNEMİ**

**BÖLÜM  
26**

**Zülfiye BIKMAZ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sağlık Yönetimi Bölümü



## GİRİŞ

Günümüz yaşam tarzı teknoloji olmadan yaşamın sürdürülmesinin zorlaşacağı yönünde görüş geliştirmemizi sağlayacak kadar yaşamın temel bir parçası haline gelmiştir. Türk Dil Kurumuna (TDK) göre “teknoloji”; “bir sanayi dalı ile ilgili yapım yöntemlerini, kullanılan araç, gereç ve aletleri, bunların kullanım biçimlerini kapsayan uygulama bilgisi, uygulamayı bilimi” şeklinde tanımlanmaktadır (TDK, 2006).

Teknoloji hayatımızın birçok alanında yaşamı kolaylaştırmakta ve yaşam standardını yükseltmektedir. Bunun yanında Bilişim Teknolojileri (BT) ve çevre ilişkisine bakıldığında, teknolojinin hayat döngüsünün her aşamasında çevre sorunları yaratabilmektedir. Bir bilgisayar, çeşitli elektronik ve elektronik olmayan bileşenden oluşmaktadır ve üretiminin sağlanabilmesi için çeşitli ham maddeler, kimyasallar ve su tüketilmektedir. Bunun sonucu olarak atıklar oluşmakta ve doğrudan ya da dolaylı olarak çevre etkilenmektedir (Murogesan 2008). Dünya kaynakları açısından tükenebilir özelliklere sahip olması sebebi ile sürdürülebilirlik için alınacak önlemler insan popülasyonunun daha uzun süre hayatta kalmasını sağlaması için elzem olmakla birlikte insan doğası gereği orta ve uzak gelecek için öngörü yetisi sınırlı ve olayları holistik düzeyde değerlendirebilme yetisindeki zaafiyet sebebi ile bu konuda harekete geçme motivasyonundan uzak kalmasıyla sonuçlanmaktadır.

## SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK

Sürdürülebilirlik kavramının yönetim araştırmalarına girişi, her ne kadar iş sektörünün neden olduğu çevresel bozulmalar olmasına rağmen çeşitli sorunları tanımlamak için kullanılmıştır (Marimuthu & Paulose 2016). Sürdürülebilirlik tamamen ihtiyaçları karşılama ve insanlar, çevre ve ekonomi arasında bir denge arayışıyla ilgilidir. Birleşmiş Milletler Çevre ve Kalkınma Küresel Komisyonu’nun 1987 Brundtland Raporu’na göre, sürdürülebilir kalkınma “gelecek nesillerin kendi ihtiyaçlarını karşılama yeteneğinden ödün vermeden mevcut ihtiyaçları karşılayan gelişme” şeklinde tanımlanmıştır. Sürdürülebilir kalkınma ekonomik, çevresel ve sosyal boyutları içermektedir (Murugesan & Gangadharan, 2012).

Herkesin, entropi olmaksızın kaynaklardan eşit ve adil bir şekilde yararlanabildiği, kalkınmış ve aynı zamanda modern, sürdürülebilir şehirler; inşaat, bakım ve daha fazla büyüme için sürdürülebilir

teknolojiye ihtiyaç duyar. Geri dönüşümlü inşaat malzemeleri, yağmur suyu yönetimi için yeşil çatılar, sıfır enerjili binalar (en az kullandıkları kadar yenilenebilir enerji üretenler), doğal havalandırma sistemleri gibi sürdürülebilir yapılar, sürdürülebilir kentsel drenaj sistemleri, düşük sulama peyzajı gibi sürdürülebilir altyapılar, kanalizasyondan elde edilen biyogaz gibi yenilenebilir enerji kaynakları vb. yenilenebilir yakıtlar, koordine edilmiş bisiklet yolları ve yürüyüş yolları, toplu taşımacılığa kolay erişim ve özel araç kullanımı için geçişler vb. süreçleri içerebilmektedir (Aithal & Aithal, 2016). Sürdürülebilir kaynakların üretimi, bu konularda yapılacak farkındalık eğitimleri, araştırmaların yapılması ve günlük kullanımlarının destekleyen hükümet politikalarının geliştirilmesi ile toplum-devlet işbirliği ile olanaklı olacaktır.

Sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirlik kavramı incelendiğinde, hastane süreçlerindeki sürdürülebilirlik uygulamalarının, çevre, müşteri, çalışan ve toplumun sürdürülebilirlik hedeflerine ulaşmak için kalite ve finansal performansı sürekli arttırması yer almaktadır. Sağlık hizmetlerinde çevre odaklı sürdürülebilirlik boyutu; sağlık hizmetlerinde etkin atık yönetiminin sağlanması, kimyasal maddelerin uygun kullanımı, uygun geri dönüşüm programının uygulanması, karbondioksit üretiminin azaltmak için yeşil teknoloji kullanımı ve uygun tasarlanmış ve çevre dostu tesisler ile sağlanabilir (Marimuthu & Paulose 2016).

## **YEŞİL TEKNOLOJİLER**

Yeşil teknoloji; insan etkilerini en aza indirmek, azaltmak ve doğal çevre kaynaklarını korumak için kullanılan ürün, ekipman ve sistemlerin geliştirilmesi ve uygulanması şeklinde tanımlanabilir (Bhardwaj & Neelam 2015). Yeşil teknoloji, insanların rahatlığı için ürün ve teknolojiler tarafından yaratılan çevresel zararı azaltan çevresel şifa teknolojileridir (Aithal & Aithal 2016). Yeşil teknoloji ile ilgili tanımların ortak özelliklerine bakılırsa, bu özellikler; çevresel zararı ortadan kaldırmak veya en aza indirilmesi, bu amaçla tasarım yapılması, üretilmesi, kullanılması ve imha edilmesi ve bilgisayar kaynaklarının verimli kullanımının maksimize edilmesidir (Harmon & Auseklis 2009; Murogesan 2008). Yeşil teknolojinin (temiz teknoloji olarak da adlandırılmakta) ilgi alanı, enerji üretim tekniklerinden toksik olmayan temizlik ürünlerine kadar sürekli gelişen bir yöntem ve materyal grubunu kapsar (GreenTechnology 2019). Yeşil teknolojiler karbon ayak izi bırakmayacak sürdürülebilir teknolojilerdir. Daha az kaynak tüketimi,

herhangi bir çevresel bozulmayı önlemeye yönelik olarak her süreçte otomasyon sistemlerini destekleyerek insan müdahalesini önlemeye çalışmaktadır. Yeşil teknolojiler, çevresel bozulmayı desteklemediği ve karbon ayak izi yaratımına katkı bulunmadıkları için sürdürülebilir olarak algılanmaktadır (Aithal & Aithal 2016). Enerji, yeşil bina, çevresel olarak tercih edilen satın alma, yeşil kimya, yeşil nanoteknoloji gibi başlıklar konu alanları arasında yer almaktadır (GreenTechnology 2019).

Çevresel sürdürülebilirlik konusundan kamu bilinci artmış olsa da yeşil ekonomiye geçişte, ekonomik maliyetleri konusunda endişeler söz konusudur. Artan karbon verimliliği, emisyon düzeyi azalırken ekonomik büyümenin sürdürülebileceği anlamı taşımaktadır. Bilgi teknolojileri, binaların, ulaşım sistemlerinin, tedarik zincirlerinin ve elektrik şebekelerinin enerji verimliliğini arttırmak için kullanılması sonucunda karbon verimliliğini arttırmak için büyük bir potansiyele sahiptir (Dedrick, 2010).

“Yeşil” ya da çevre dostu çözümleri analiz ederken konuyu doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki açıdan ele alınması uygundur. Bir hizmetin enerji tüketimini azaltan çözümün uygulanması doğrudan etki ile sonuçlanır. Doğrudan etkiler, ilgili çözümün uygulanmasıyla doğrudan ilgilidir. Çözümlerin dolaylı etkileri ise çözümün benimsenmesinin daha geniş sonuçlarını ele alır. E-posta kullanımı, gönderilecek mektup sayısını azaltarak (kağıt kullanımı, nakil süreci vb.) daha yüksek çevresel etkiye yol açabilir. Dolaylı etki azaltma, genellikle çevresel sorunları sınırlamada daha yüksek potansiyele sahiptir (Vereecken, Heddeghem, Colle et al. 2010).

Yeşil teknolojiler ve uygulamalar; bir kurumun üretim süreçlerinin çevresel etkilerini azaltan teknolojiler ve uygulamalar olarak tanımlanmaktadır. Bu açıdan:

- Kurum içinde kullanılmak üzere, öncelikle yenilenebilir kaynaklardan elektrik, ısı veya yakıt üretimi,
- Kuruluş içindeki enerji verimliliğini arttırmak için kullanılan teknolojiler veya uygulamalar,
- Yenilenebilir enerji üretimi ve enerji verimliliği dışındaki yöntemlerle sera gazı emisyonlarının azaltılması süreçlerinde kullanılan teknolojiler veya uygulamalar,
- İşlemler sonucunda kirleticilerin veya toksik bileşiklerin oluşumunu veya salınımını azaltmak veya çevreden kaynaklanan

kirletici maddeleri veya tehlikeli atıkları gidermek için kullanılan teknolojiler veya uygulamalar,

- Operasyonların bir sonucu olarak atık madde oluşumunu azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılan teknolojiler veya uygulamalar,
- Üretim süreçlerinde geri dönüştürülebilir girdilerin kullanımı hariç, doğal kaynakları korumak için süreçlerde kullanılan teknolojiler veya uygulamalar yer almaktadır (Bureau of Labor Statistics U.S. Department of Labor, 2012).

Sanayileşme, hızlı nüfus artışı, doğaya verilen tahribatlar sonrasında karşımıza çıkan sorunlar arasında ozon tabakasının delinmesi, küresel ısınma ve iklim değişikliği gibi birçok olumsuz durumla karşı karşıya kalmaktayız. BT'lerindeki hızlı ilerleme ve her alanda kullanımı ile büyüyen bir pazardır. Her ne kadar farkında olunmasa da BT çevresel sorunlara katkıda bulunmaktadır. BT altyapıları önemli miktarda elektrik tüketmekte, sera gazı emisyonlarına katkıda bulunmakta, BT donanımının üretimi ve bertarafı sürecinde ciddi çevresel sorunlar ortaya çıkabilmektedir (Murugesan, 2008). Bu nedenle daha doğa dostu ve yenilebilir yapılar üzerinde durulmaya çalışılmakta ve sivil toplum kuruluşlarının bu yöndeki etkisi ile yeşil teknoloji olarak adlandırılan yapılar hayatımıza girmektedir. Yeşil BT, enerji verimliliğini arttırarak, sera gazı emisyonlarını düşürerek, üretiminde daha az zararlı malzemeler kullanılarak, yeniden kullanım ve geri dönüşümü teşvik ederek çevreye fayda sağlar (Murugesan, 2008).

Yeşil BT, enerji verimli çiplerin tasarlanması, sanallaştırma, veri merkezlerinin enerji tüketimlerinin azaltılması, kullanılan enerjinin yenilenebilir kaynaklardan kullanılması ve elektronik atıkların azaltılması gibi uygulamalarla ekipmanlardan yararlanım ve enerjinin etkin kullanımına odaklanmaktadır (Watson, Boudreaui Chen, et al. 2008). Bunun yanında veri merkezi tasarımı, yerleşim yeri; sunucu sanallaştırılması; imha ve geri dönüşüm; yeşil metrikler, değerlendirme için kullanılan araçlar ve yöntemler ve BT ürünlerinin eko-etiketlenmesi de bu çerçevede ele alınmaktadır (Murugesan, 2008).

Son araştırmalar, BT departmanları tarafından kullanılan güç maliyetlerinin bir kuruluş için toplam enerji maliyetlerinin %50'sine yaklaşabileceğini göstermiştir. Yeşil BT'nin maliyetleri düşürmesi ve firmanın çevre üzerindeki etkisini azaltması yönünde bir beklenti olsa da,



sürdürülebilir BT hizmetlerinin müşteri değeri yaratma, işletme değeri ve toplumsal değer açısından stratejik yararlarını anlama konusunda çok daha az dikkat çekilmiştir (Harmon & Auseklis 2009).

Veri merkezleri için sunucular, bilgisayarlar, monitörler, veri iletişim ekipmanı ve soğutma sistemleri tarafından tüketilen toplam elektrik miktarı sürekli olarak artmaktadır. Enerji tüketimindeki bu artış, sera gazı emisyonlarına yol açmaktadır. Her bir bilgisayarın kullanımı sonucu yılda yaklaşık 1 ton karbondioksit üretilmektedir (Murugeasan, 2008).

Elektrik, iklim değişikliğinin başlıca nedenlerinden biridir. Elektrik üretimi esnasında genel olarak kömür veya petrol kullanımı sonrasında atmosfere karbondioksit, çevreye zararlı maddeler ve kükürt salınmaktadır (Murugeasan 2008). Bu açıdan elektrik tüketimini azaltmak ve üretiminde güneş enerjisi gibi doğal kaynakların kullanımı bu zararlı etkileri azaltılmasını sağlayacaktır. Sürdürülebilirlik için yeşil Bilgi ve İletişim Teknolojisi (BİT) zorunlu bir alan haline gelmektedir (Bokolo & Mazlina, 2016). Yeşil BİT, karbondioksit emisyonlarını azaltma, küresel iklim değişikliği ve diğer çevresel sorunların çözümüne yönelik önemli katkı sağlayabilecek bir alandır (vom Brocke, Watson, Dwyer et al., 2013).

Sürdürülebilirlik, var olan kaynakların korunması ve etik kullanımını içeren ve çevre, ekonomi ve toplum ile ilgili konuları kapsayan bir kavramdır (Bokolo, Mazlina & Avanis 2018). Sürdürülebilir BT hizmetleri, sürdürülebilirlik gereksinimlerini karşılamak için güç yönetimi, sanallaştırma, soğutma teknolojisinin iyileştirilmesi, geri dönüşüm, elektronik atık imhası ve BT altyapısının optimizasyonu gibi yeşil bilgi işlem uygulamalarının entegrasyonunu gerektirir (Harmon & Auseklis 2009).

İnternet bağlantılı cihazların 10 yıl içerisinde küresel emisyonların %3,5'ini ve 2040 yılına kadar %14'lük kısmının kaynağı olacağı öngörülmektedir. Sektör, ekonomilerin dijital dönüşümünün ve büyük ölçekli enerji verimliliğinin küresel emisyonları %20 veya daha fazla azaltacağı görüşünü desteklemekle birlikte nesnelerin interneti (Iot) kullanımının artmasıyla bu öngörüde sürprizler oluşabilir (Vidal, 2017). Iot edge cihazların dünya çapında ağa bağlı bekleme modunda enerji tüketimi yıllık %20'lik bir büyüme oranıyla artmakta ve 2025 yılında tüketimin 46TWh ulaşması beklenmektedir. Bu değer Portekiz'in 2012

yılında tükettiği yıllık elektrik tüketimine eşittir (U.S. Energy Information Administration (IEA 4E EDNA), 2016).

## SAĞLIK HİZMETLERİ VE TEKNOLOJİ

Teknoloji, sağlık hizmetlerinin sunumunda giderek artan bir düzeyde kullanım alanı bulmaktadır. Tanılama, tedavi, rehabilitasyon ve sağlığın geliştirilmesi süreçlerinin çeşitli ayaklarında, basitten kompleks yapıdaki araçlara kadar geniş bir yelpazeye sahip olan teknoloji, sağlık sektörünün vazgeçilemez bir ayağını oluşturmaktadır. Artan müşteri talepleri, klinik çıktıların iyileştirilme gerekleri, kalite süreçleri ve tedavi ve bakım uygulamalarında yaşanan hataların önüne geçilmesi amacıyla cihazlar arasında etkileşimin sağlanması önemli bir husus haline gelmiştir. Klinik senaryolarla güçlü tanımlanmış iş akışları, insan-makina etkileşimleri ve makina-makina etkileşimleriyle standartların geliştirilmesi ile hizmet yürütülmelidir. Örneğin, hasta kontrollü analjezi ile ilişkili solunum depresyonunu sorununun çözümü için, solunum monitörleri, infüzyon pompası ve klinik personel arasında yüksek düzeyde koordinasyon ve birlikte çalışabilirlik gerekmektedir (MD PnP, 2007-2013). Geliştirilmiş bağlantı ve birlikte çalışabilirlik için artan talepler sebebi ile tıbbi cihaz bilişimi için temel güvenlik ve temel performans için belirli standartların belirlenmesi ve bu alanlara öncelikle odaklanmayı gerektirmektedir (Weininger, Jaffe & Goldman 2017).

Bilgisayar teknolojilerindeki gelişmeler, hasta izleme sistemleri, ağ iletişimi ve elektronik sağlık kayıt sistemleri (ESK) ile hastaneler sürekli olarak artan hacim ve çeşitli değişkenlere yönelik elektronik ortamlarda ölçümler yapmakta ve kayıt altına almayı sağlamaktadır (Wolfe 2013). Bu veriler, büyük boyutlu olması ve karmaşıklığı sebebi ile geleneksel veri yazılım uygulamalarına önemli zorluklar yaşatan büyük veriler olarak tanımlanmakta ve büyük çoğunluğu zaman ve/veya uzayda tekrarlanan gözlemlerden oluşmaktadır (Jacobs 2009). Sağlık hizmetlerinde kanıtlara ve sonuçlara dayalı uygulamaya daha fazla önem verilmesi, sağlık kurumları ve sağlık sistemlerini, kararların ve süreçlerin iyileştirilmesi amacıyla çeşitli ve farklı kaynaklardan elde edilen verilerin sistematik entegrasyonu yoluyla tıbbi karar vermeyi geliştirmeye yönelmektedir (Stead, Searle, Fessler et al. 2011). Bu da yazılı dokümandan daha çok dijital kayıt sistemleri ile mümkün olabilmektedir.

Sağlık bakım organizasyonlarında projelerin planlanması ve geliştirilmesinden (Bokhari 2009) hastalarla ilgili ölçümleri izlemeye çeşitli etkinliklerin yürütülmesinde teknolojik kabiliyete ihtiyaç vardır. Teknolojik yetenekler, bir sağlık kuruluşunun, farklı operasyonel zorunlulukların uygulanmasında farklı farklı araç ve teknolojileri etkin bir şekilde dahil edebilme yeteneği olarak tanımlanabilir (Balaji & Yin 2015). Kuruluşun esneklik kazanması ve performansının artırılması yönünde kullanılan yazılım, donanım ve iletişim sistemleri yetenekleri bu kavramın kapsamı içerisindedir (Byrd and Turner 2000; Sambamurthy, Bharadwaj & Grover 2003). Elektronik sağlık kayıt sistemine yapılan yatırımlar (Venkatesh, Zhang, & Sykes 2011), BT'nin sağladığı yenilikçi uygulamaların temel alındığı, hastanın sağlık hedeflerine ilerlemesini izlemek için sosyal medya ve mobil platformları içermektedir (Greaves, Ramirez-Cano, Millett et al. 2013).

### **SAĞLIK HİZMETLERİ ve YEŞİL TEKNOLOJİ**

Sağlık hizmetlerinin üretimi esnasında her ne kadar farkındalık olmasa da ciddi bir karbon ayak izine sahiptir. Chung ve Meltzer'in (2009) ABD sağlık sektöründe yürüttükleri çalışmada, sağlık hizmetleri, hastane bakımı, bilimsel araştırma, ilaç üretimi ve dağıtımı gibi faaliyetler dahil ABD gayri safi yurtiçi hasılasının %16'sını oluşturmasına rağmen, ülkenin toplam karbondioksit üretiminin %8'ini ürettiğini bildirmişlerdir. Sağlık araştırmalarında, biyofarmasötikler ve biyoteknoloji (Rosenberg-Yunger, Daar, Singer & Martin 2008) gibi özel inovasyon uygulamalarının geliştirilmesi ile çevresel sürdürülebilirliğe odaklanması ile yeşile dikkat çekilmiştir (Marimuthu & Paulose 2016). Yeşil sağlık hizmetleri iş yerinde sürdürülebilirliğe ve sosyal eşitliğe değer vermektedir. Kliniğin yeşile çevrilmesi, yararlı bir adım olmasına rağmen ampulleri değiştirmekten daha fazlasını içermelidir. Tüm tıbbi ve sağlık dışı personelin çevrenin; birey, toplum ve çevre sağlığı için ne kadar önemli olduğu konusunda bir anlayışa sahip olmalıdır. Kaynakların korunması, atık yönetimi ve çevresel performans gibi sürdürülebilir uygulamaları teşvik etmenin sosyal yararları, hastalar, sağlık dışı personel ve sağlık personeli de dahil olmak üzere kliniğin tüm üyeleri tarafından paylaşılmalıdır (Kreisberg 2007). Yeşil uygulamalar sadece çevre için önemli değil, sadece sağlık değil tüm sektörlerde BT maliyetlerini düşürmek ve diğer süreçlerde çalışma biçimini değişime zorlayan bir anlayıştır (Sullivan 2009).

Yeşil BT girişimleri, çevre dostu ürünler üretmeyi taahhüt eden üreticilerle başlamalı ve BT departmanlarını sanallaştırma, güç yönetimi ve uygun geri dönüşüm alışkanlıkları gibi daha çevre dostu seçenekleri düşünmeye teşvik etmelidir. Sanallaştırma yoluyla azaltılmış / rasyonelleştirilmiş sunucu sayısı, bir veri merkezindeki güç tüketimini sunucu başına 200–400 W azaltabilir (Sullivan 2009). Bazı tavsiyeler, alternatif enerji kullanımı ve diğer yeşil teknolojilerin kullanımı, geri dönüşüm ve düşük emisyonlu inşaat malzemeleri kullanımı yönündedir (Harris 2008).

Sunucu sanallaştırma, kuruluşların yeşile dönmesi için en yaygın yollardan biridir. Sağlık sektörünün veri merkezlerinde sunucu sanallaştırması, kullanılan fiziksel sunucu sayısını azaltmak için bir fırsat sağlar. Bu da, fiziksel donanım maliyetlerini ve veri merkezinin karbon ayak izini azaltmaktadır. Masaüstü sanallaştırma yalnızca enerji maliyetlerini düşürmez; ayrıca bilgisayar donanımı üzerindeki verimliliği artırabilir ve sermaye giderlerini azaltabilir. Sanallaştırma ile hem BT kaynak kullanımı hem de tesis alanı, güç ve soğutma kullanımı konularını ele alan en umut verici teknolojidir. Sanallaştırmanın nihai amacı ve faydası, sağlık tesisi kullanıcılarına getirdiği önemli BT esnekliğidir. BT sanallaştırması; veri korumasına, iş sürekliliğine ve olağanüstü durum kurtarma hizmetlerine fayda sağlayabilir (Godbole & Lamb 2018).

Sanal işbirliği, sağlık hizmetlerinin “yeşillenmesi” için çeşitli fırsatlar sunar; BT, web konferansı ve anında mesajlaşma özelliğini destekler. Sanal işbirliğini teşvik etmek için birçok yazılım uygulaması da vardır. Sanal toplantılar ve diğer işbirlikçi çabalar kullanılarak seyahat ve diğer harcamalar büyük ölçüde azaltılır. Sanal işbirliğinin etkin kullanımı, verimliliği artırır ve çalışanların herhangi bir zamanda bilgiye ve uygulamalara erişmesini sağlar. Bu, hastanelerde elektronik tıbbi kayıt (ETK) ve ESK kabul edilmesiyle de uyumludur. Ek bir avantaj olarak, bu teknolojiyi kullanmak verimliliği ve ekip çalışmasını artırabilir (Godbole & Lamb 2018).

Yeşil BT yaşam döngüsü, yeşil veri merkezleri, yeşil bulut bilişim, yeşil veri depolama ve benzeri kilit unsurları içerir (Murugesan & Gangadharan 2012). Bulut merkezli veri merkezi yapımındaki patlama, sağlık teknolojisi tarafından yönlendirilmektedir (PR Newswire 2012). Bununla birlikte, bulut bilişimin “yeşil” olup olmadığı konusunda bir tartışma vardır (Swan 2011). Bulut bilişimin, yeşil bir çözüm olduğu

(dört nedenden yola çıkılarak) şeklinde kavramlaştırılmasının nedenleri arasında (Mines 2011):

- (1) enerji ve kaynak verimliliğini sağlayan kaynak sanallaştırma;
- (2) verimliliği artırmak için konsolidasyon ve kullanımın en üst düzeye çıkarıldığı otomasyon yazılımı;
- (3) kullanım başına ödeme ve self servis, daha etkin davranış ve yaşam döngüsü yönetiminin teşvik edilmesi; ve
- (4) çok sayıda işletme, birçok kuruluşa veya işletme birimine fayda sağlamak için ölçek verimliliği sağlamak yer almaktadır.

Çoğunlukla hastaneler için ele alındığında sağlık hizmetlerindeki yeşil düşüncesi “yeşil triad” da denilen; yeşil altyapıyı, yeşil BT'yi ve yeşil tıbbi teknolojiyi içermektedir (Godbole & Lamb 2013):

### **1. Yeşil altyapı içeriği:**

- Optimize edilmiş ve modernize edilmiş ısıtma, havalandırma ve soğutma kullanımı sayesinde maliyet tasarrufu,
- Daha fazla konfor ve enerji tasarrufu için optimize edilmiş aydınlatma kontrol sistemlerinin kullanılması,
- Güvenlik ve konforu kaybetmeden maksimum enerji tasarrufu, performans ve sürdürülebilirlik sağlamak amacıyla hastanelerin yaşam döngüsü performansını optimize etmek için özelleştirilmiş çözümlerin, hizmetlerin, ürünlerin ve teknolojilerin kullanılması,
- Video konferans, tele-tıp, vb. gibi modern iletişim sistemlerini kullanarak daha az seyahat,
- Yeşil hasta multimedya bilgi-eğlence sistemi,
- Enerji tüketimini azaltan masaüstü telefonlar,
- Sağlık atıkları ve elektronik atıkların (elektronik ve elektrikli teçhizat) “azalt-yeniden kullan-geri dönüştür” ilkesi ile imha edilmesini kapsamaktadır.

### **2. Yeşil BT:**

- Konsolidasyon ve sanallaştırma teknolojilerini kullanarak sağlık veri merkezlerinin yeşil dönüşümü,
- Veri merkezinde enerji verimliliği sunucusu depolama azaltma ve veri merkezlerinde hava soğutması için yeraltı suyu kullanımının iyileştirilmesi,

• Masaüstü ve sunucu sanallaştırmasına sahip yeşil BT mimarilerini kapsamaktadır

### 3. Yeşil tıbbi teknolojiler ise:

• Enerji verimli tıbbi teknolojiler ve  
• Tıbbi teknolojilerin çevre dostu olarak çalışmasını sağlamayı kapsamaktadır.

Masino, Rubinstein, Lem, Purdy ve Rossos'un (2010) çalışmalarında, altı aylık bir sürede tamamlanan 840 tele-tıp konsültasyonundan kaynaklanan sera gazı (GHG) emisyonlarındaki azalma tahmin etmiştir. Bu tahmin modeli, hem araç hem de video konferans ünitesinin enerji kullanımının sera gazı emisyonları üzerindeki etkisine dayandırılmış ve maliyetten kaçınma faktörleri de incelenmiştir. Çalışma, video konferans üniteleri için enerji tüketiminin ürettiği sera gazı emisyonlarının 42 kg karbondioksit eşdeğeri olduğu tahmin edilmektedir. Çalışma sonucunda, video konferans ünite enerjisi ile ilgili genel sera gazı emisyonlarının araç kullanımından kaçınılanlarla karşılaştırıldığında küçük bir fark olduğu sonucuna varmıştır. Bu açıdan hasta merkezli bakım ve maliyet tasarrufunun iyileştirilmesine ek olarak, çevresel faydaları göz önüne alındığında tele-tıp hizmetlerinin benimsenmesi için ek motivasyonlar sağlamaktadır.

Bu nedenle, sağlık sektörünün “karbon ayak izi” perspektifinden bakıldığında, bu çalışmanın bulunması sağlık sektörünün, kısmen hastalar ve sağlık çalışanları tarafından yapılan yoğun seyahatler nedeniyle küresel karbon emisyonlarına önemli bir katkı sağladığı gerçeğini desteklemektedir. Bu nokta, fiziksel ziyaretlerin tele-tıp atamalarıyla değiştirilmesinin, karbon emisyonlarında 40-70 kata kadar önemli bir düşüşe yol açtığı tespit edilen başka bir çalışma da (Holmner, Ebi, Lazuardi & Nilsson 2014) mevcuttur. Ağ bant genişliği, toplantıların süresi ve kullanım oranları gibi faktörler, çeşitli kapsamlardaki emisyonları etkilemektedir (Godbole & Lamb 2018).

Günümüzde yarattığımız birçok değişiklik insan yaşamına çeşitli alanlarda etki etmeye devam etmektedir. Bir insandan beklenen ortalama yaşam süresi 72 yıldır (World Health Organization (WHO), 2016) ve yaşam süresi bir önceki yüzyıla göre önemli düzeyde artmıştır. Gelişen teknolojiler ile beklenen yaşam süresi daha da artacağı öngörülmektedir. Bunun yanında HIV/AIDS, Ebola, Kuş gribi gibi birçok bulaşıcı

hastalıklar da insan yaşamını tehdit etmektedir. 2018 yılında 18,1 milyon yeni vaka ve 9,6 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser (WHO, 2018) diğer önemli sağlık sorunudur. Yeşil nanoteknoloji araştırmaları, tıp alanında ilerlemeler sağlanması açısından büyük fırsatlar sunmaktadır. Alandaki nanoteknoloji uygulamaları arasında; ucuz ve hızlı tanı, yeni ilaç uygulama yöntemleri ve yeni ilaçların daha hızlı geliştirilmesi yer almaktadır. DNA hücre hasarının onarılması ve ilaç tedavisini özelleştirilmesinde uzun vadeli ve daha güçlü nanoteknoloji çözümleri yer alamaya başlayacaktır. Sürdürülebilir sağlık ve uzun ömür için uzun vadeli ileri nanoteknoloji uygulamaları araştırılmaktadır. Kanser hücrelerinin ve virüslerin moleküler yapısına saldırmak ve yeniden yapılandırmak için programlanmış nanorobotlar içeren içilebilir sıvıların üretilmesi, farmasötik ve yeşil nanoteknoloji alanlarında beklenen gelişmelerdendir. Nanorobotların yaşlanma sürecinin yavaşlatılması ve hassas cerrahi girişimlerde kullanılması konusunda görüşler mevcuttur. Bu hizmetlerin dışında, kulak, burun, göz rengi değişikliği gibi estetik gereksinimlerine yönelik olarak, insan vücudunun atomlarının yeniden düzenleyerek kozmetik cerrahi yapmak için programlanabilir (Aithal & Aithal 2015).

Yeni geliştirilen ve dikket çeken yeşil tıbbi cihazlar arasında; karbon ayak izini %55-70 oranında azaltan albümin konteyneri, ampul değiştirme gerektirmeyen ve 50.000 saat kullanım ömrü olan tıbbi muayene lambaları, toraks görüntüleme %45 ve kardiyak görüntüleme %85 enerji tasarrufu sağlayan ve aynı zamanda daha az radyasyon dozu kullanan flash bilgisayar tomografi tarayıcı, vücut ısısı ve ışığı ile çalışan, pilsiz, kablosuz iki kanallı EEG (Elektroensefalografi) ve %100 çevre dostu ozon sterilizatörü yer almaktadır (Earls 2011).

Bir diğer umut vaat eden teknolojik yenilik ise blok zincirdir. Blok zincir (Blockchain), sağlık sektörü endüstrisinin israf harcamaları ve ödeme yapanlar, sigortacılar ve hastalar için daha yüksek maliyetlerle sonuçlanan asırlık sorunlarının bazılarının çözülmesine yardımcı olabilecek bir araç olarak çekim gücü kazanıyor (Livingston 2019). Kripto para birimleri dışındaki alanlarda da şeffaf ve yüksek güvenliğin doğası sebebi ile blok zincir kullanımının yolu açılmıştır (Beck, Czepluch, Lollike & Malone 2016).

Blok zincirin sağlık hizmeti veri paylaşımının önündeki engelleri kaldıran ve sonuçta endüstri çapında değer temelli bakıma geçişi sağlayan

anahtar olacağını umulmaktadır. Bir gruptaki katılımcıların bir aracı olmadan verileri birbirleriyle güvenli bir şekilde paylaşmalarını ve ne zaman ve neyin değiştirildiğini takip etmelerini sağlayan bir ortam ve ortak bir işlem kayıdır (Livingston 2019). Sistemde bulunan çok sayıda düğümün şifrelenmesi yoluyla oluşan bloklar, doğrusal, kronolojik ve bilgilerin geçerliliğini doğrulayan dijital parmak izlerine sahiptir (Tian 2016). Dijital varlığın kendisini kaydetmek yerine dijital varlığın parmak izini depolayarak anonimlik ve gizlilik hedefine ulaşan bir teknolojidir (Crosby, Nachiappan, Pattanayak, Verma & Kalyanaraman 2016). Blok zincir ile kaydın, hacklenme olasılığı olan tek bir bilgisayarda bulunması yerine, bilginin değiştirilmesi veya silinmesi son derece zorlaşan birden fazla bilgisayar arasında tutulur. Bu bozulmaya karşı korumalı özellik, blok zincirdeki herhangi bir bilginin geçerli olmasını sağlayan bir işlemle birlikte grup katılımcıları arasında güven sağlar.

Dolayısıyla, blok zincir etkin sağlayıcılar dizini söz konusu olduğunda, ittifaktaki bir sigorta şirketi bir adresi doğrulamak için doktor ofisini ararsa ve kayıttaki bu bilgileri güncellerse, ittifakın tüm üyeleri değişikliği görecektir. Bu, diğer sigorta şirketleri ve doktor muayenehanesi için daha az iş demektir (Livingston 2019).

Blok zincirin kullanıldığı alanlar arasında, finansal uygulamalar, akıllı mülkiyet, nesnelerin interneti, akıllı sözleşmeler, devlet işlerinin yanı sıra müzik endüstrisindeki tüm yasal belgeler, sağlık kayıtları ve bağlılık ödemeleri, noter ve evlenme lisansları gibi finansal olmayan uygulama alanları gibi sonsuz fırsatlar sunmaktadır (Crosby, Nachiappan, Pattanayak, Verma & Kalyanaraman 2016). Bu açıdan blok zincir; kağıt tasarrufu, seyahat masraflarının azaltılması, bilginin doğrulanması ve takibi için kullanılacak direk ve indirekt maliyetlerde azalma gibi fırsatlar sunmaktadır.

## **TEKNOLOJİ İLİŞKİLİ HASTANE MALİYETLERİ**

Teknoloji birçok iş süreçlerinin basitleşmesi ve birçok kaynağın daha azıyla daha fazla değer üretme potansiyeline sahiptir. 2015 verilerine göre ABD, gayri safi yurt içi hasılasının %17,8'ini sağlık harcaması olarak kullanmaktadır. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler sağlık sektörüne birçok alanda iyi hizmet etmiştir. Ama bu durumun bir maliyeti söz konusudur. Yeni tıbbi teknoloji, yıllık maliyet artışlarının %40-50'sinden sorumludur (Clemens 2017). Bu maliyet ya yeni teknolojilerin



satın alınması ya da eskilerinin yoğunlaştırılmış kullanımına dayandığı düşünülmektedir. Bu durumda maliyetleri azaltmanın tek yolunun teknoloji kullanımının azaltılması gibi görünmektedir. Lakin bu durumda etik sorunlar ortaya çıkmaktadır. ABD’de teknoloji tıbbın sevilen bir özelliği olarak görülmektedir. Hastaların ileri teknoloji ile tedavi olma beklentisi (Amerikan vatandaşlarının %40’ı medikal teknolojinin hayatlarını her zaman kurtarabileceklerine inanmaktadır. Bu kanıyı daha az sayıda Avrupalı sahiptir), doktorların ağırlıklı olarak teknoloji kullanımı yönünde eğitim almaları, milyarlarca dolarlık bir medikal endüstri ve medyanın etkisi ile teknoloji yoğun bir sağlık hizmeti sunumu zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Bu açıdan teknolojinin kullanılmasının kesilmesi, çoğu insan açısından yanlış hatta ahlaksızca görülmektedir (Callahan 2008). Sağlık hizmetlerinin üretilmesi süreçlerine ilişkin insan hatalarının toplum tarafından farkındalığı, ileri teknoloji ile tanı ve tedavi hizmeti alma yönünde bireyleri motive etmektedir.

Medikal bilgi teknolojisi, hastalıkları önleme çabaları, tüketiciye yönelik sağlık hizmetlerini ve hastalık yönetim programlarını ilerletmek için henüz yeni bir adaydır (Callahan 2008). Sağlık bilişim teknolojileri kullanımı henüz başlangıç aşamasında olması, üretkenliğin artırılması ve maliyetlerin azaltılmasında nasıl bir etkiye sahip olduğu konusunda açık bilgiler sunmamaktadır. Teknoloji bir kuruluşta; programlama, hata düzeltme, proje geliştirme, eğitim destek ve benzeri durumlar sebebi ile zaman ve parayı hızlı bir şekilde tüketebilir (Clemens 2017).

Yaşlanan nüfus, kronik hastalıkların tedavi süreçleri ve artan maliyetlerin yönetilmesi, hastane süreçlerinin doğru yöneltmesiyle mümkün olacak alanlardır. Hastaneler, maliyetleri düşürmek ve geliri arttırmak için stratejiler düşünmelidir. Hastaneler düşük doluluk oranlarına sahip olduklarında, bu farkı kapatmak için yüksek maliyetli çözümlere yönelirler (örneğin, fazla mesai, acente personeli, part time hemşireler vb.). Bu durum hastaneler için en büyük maliyet değişkenini oluşturabilir. Ayrıca bu durum çalışanların morali, hasta deneyimi ve sonuçları ve genel harcamalar üzerinde zararlı etkiler yaratabilir (Thomas 2017). Personel devir hızının fazla olması, fazla mesai gibi değişkenler özellikle malpraktis açısından önemli öncüllerdir. Bu durum ABD gibi ülkelerde önemli maliyet kalemleri arasında yer almaktadır (malpraktis davaları sonucu ödenen tazminatlar, müşteri sadakatinin azalması vb.). Türkiye’de ise malpraktis bildirimlerinin olmaması ve bu durumla ilişkili ödemelerin azlığı, farkındalık ve önleyici çözümlere yönelmenin

önündeki en önemli engellerdendir. ABD’de sağlık sistemi içerisinde, işgücünü yönetmek için gerçek zamanlı mantıksal çözümler uygulanmakta, her iki saatte bir işgücü istatistikleri kontrol ederek ve üretkenlik hedeflerine göre odaklanan bir analiz kullanılmaktadır. Sistem, personel ihtiyaçlarını doğru bir şekilde tanımlamak için tarihsel hasta sayısı ve projeksiyonuna bakarak tahminde bulunan bir kontrol paneli kullanılmaktadır (Thomas 2017). Bu bağlamda teknoloji maliyetleri azaltılması için kullanılabilir.

Kuruluşlar, idari işleri ve rutin ofis görevleri kolaylaştırmak için robotik süreç otomasyonları kullanımı, çalışanların daha önemli görevlere odaklanmasını ve aynı zamanda hata oranını azaltmasını sağlayabilir. Bu durum aynı zamanda çalışan motivasyonunu artırıcı bir özellik gösterebilir. Çalışanlar monoton işleri tekrarlamak yerine insan etkileşimi ve gözetimi gibi alanlara yönelecektir. Bu açıdan hastaneler, etkin, otomatik ve gerçek zamanlı hareket eden, öngörülebilir bulunan ve yanıt veren platformları kullanarak dahili destek hizmetlerini ve süreçlerini optimize etmenin yollarını düşünmelidir (Thomas 2017).

Talepleri işleme ve faturalandırma anlaşmazlıkları gibi idari masrafları azaltmak için bilişsel hesaplama spektrumu boyunca, makine öğrenimi ve yapay zeka gibi teknolojiler kullanılabilir. Makine öğrenim teknolojileri verideki kalıpları tanıyabilir ve bununla birlikte ödeme varyansını tanımlayabilir ve karmaşık ödeme metodolojilerini düzeltmeye yardımcı olabilir (Thomas 2017). Üstel teknolojiler kullanılarak, hemşirelerin kan örnekleri toplaması gibi rutin görevleri tamamlamasına yardımcı olabilir. Bu teknolojilerin kullanımı, görev süresini kısaltabilir, hata veya yaralanma riskini azaltabilir ve hasta deneyimini iyileştirebilir (Thomas 2017).

Agha (2015), 1998-2005 yılları arasında Medicare verilerine dayandığı, 2,5 milyon veri ve 3900 hastaneyi kapsayan çalışması sonucunda, sağlık bilgi teknolojisinin faturalı ücretlerde %1,3’lük bir artış yarattığını belirtmektedir. Sağlık bilgi teknolojisinin kabulünden beş yıl sonra bile maliyet tasarrufu yönünde kanıt bulamamıştır. Sağlık bilgi teknolojilerinin benimsenmesinin hasta mortalitesi, istenmeyen ilaç olayları ve geri kabul oranları ile ölçülen bakım kalitesi üzerine çok az etkisi olduğunu belirtmektedir.

Borzekowski (2009), ABD’de 100 yatak ve üzeri 3000 hastanenin 1987-1994 yılları arasındaki veri setlerini (veri seti hem finansal idari

hem de klinik BT sistemlerini kapsamaktadır) kullanarak yaptığı çalışmada, teknolojik süreçlerin adaptasyonundan üç ve beş yıl sonra azalan maliyetlerle ilişki bulmuştur. Uygulama düzeyinde azalan maliyetlerin, maliyet yönetimi, iyi yönetilen bakım sözleşmesi yönetimi, hem mali hem de klinik karar desteği için tasarlanmış sistemlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Dranove ve arkadaşları (2012) BT, ETK, yerel demografik özellikler ve hastane özelliklerine ilişkin çeşitli veri kaynaklarına dayanan çalışmalarında, ETK'nın benimsenmesinin ortalama olarak maliyetlerdeki bir artışla ilişkili olduğu ve bu sonucun çalışma örnekleminin heterojen yapısıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Üç yıl sonra yoğun BT kabul edilen hastanelerde temel ETK sonrası maliyetlerde %3,4'lük ve gelişmiş ETK sonrası %2,2'lik bir düşüş belirlemiştir. Bu maliyetlerdeki düşüşün çok sayıda BT çalışanı yer alan hastanelerde daha yüksek olmakla birlikte diğer hastanelerde birkaç yıl sonra bile maliyetlerde artış yaşandığı belirtilmektedir.

Sağlık hizmetleri üretiminde kullanılan teknolojilerin maliyetleri göz önüne alındığında, doğru yer, zaman ve organizasyon için gerekli teknolojilerin tercih edilmesi hususunda objektif karar süreçleri kullanılarak girişimde bulunulması önemlidir. Sağlık hizmetlerinin sadece direkt maliyetleri dışında çevreye olan negatif etkilerini de en aza indirecek yeşil teknolojilere yönelim, satın alma süreçlerinde ek maliyetlere katlanmayı gerektirse de dünyanın kapalı bir sistem olduğu ve çevreye bırakılan her türlü atık ile er ya da geç karşılaşılacağını garanti etmesinin yanında kaynakların tükenmesi riskini de içerisinde barındırmaktadır. Bu açıdan etik bir boyutu da içermektedir. Sağlık kurumlarında kullanılan yeşil teknolojilere yönelik uygun ölçüm metriklerini geliştirilmesi, standardize edilmesi ve uygun belgelendirme stratejileri ile uluslararası tanınma düzeyi artırılabilir. Bu açıdan özendiriciliğin artırılması ve konu hakkında farkındalığın artırılmasının yanında ekonomik teşviklerin planlanması yönünde politikalar geliştirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

- Agha L. (2015). The effects of health information technology on the costs and quality of medical care. *J. Health Econ.* 34:19-30. doi:10.1016/j.jhealeco.2013.12.005.
- Aithal P. S. & Aithal S. (2015). Ideal Technology Concept & its Realization Opportunity using Nanotechnology. *International Journal of Application or Innovation in Engineering & Management (IJAIEM)*, 4(2):153 – 164.
- Aithal P. S. & Aithal S. (2016). Opportunities & Challenges for Green Technology in 21st Century. Munich Personal RePEc Archive. Paper No. 73661, <https://mpra.ub.uni-muenchen.de/73661/>
- Balaji S. & Yin L.R. (2015). Healthcare IT Capabilities and IT-Enabled Innovative Practices in Regional Healthcare Organizations. *Twenty-first Americas Conference on Information Systems, Puerto Rico*
- Beck R., Czepluch J.S., Lollike N., & Malone S. (2016). Blockchain-The gateway to trust-free cryptographic transactions. *Twenty-Fourth European Conference on Information Systems (ECIS)*, İstanbul,Turkey; 153.
- Bhardwaj M. & Neelam K. (2015). The advantages and disadvantages of Green Technology. *Journal of Basic and Applied Engineering Research*, 2 (22): 1957-1960.
- Bokhari F.A.S. (2009). Managed care competition and the adoption of hospital technology: the case of cardiac catherization. *International Journal of Industrial Organization*, 27(1):223-237.
- Bokolo A.J. & Mazlina A.M. (2016). Development of a Green ICT Model for sustainable enterprise strategy. *Journal of Soft Computing and Decision Support Systems*, 3(3):1-12.
- Bokolo A.J., Mazlina A.M. & Avanis R. (2018). A proposed model for green practice adoption and implementation in information technology based organizations. *Problems of Sustainable Development*, 1(1): 95-112.
- Borzekowski R. (2009). Measuring teh cost impact of hospital information systems: 1987-1994. *Journal of Health Economics*, 28:938-949.
- Bureau of Labor Statistics U.S. Department of Labor, (2012). Green Technologies and Practices-August 2011. [https://www.bls.gov/news.release/archives/gtp\\_06292012.pdf](https://www.bls.gov/news.release/archives/gtp_06292012.pdf). ET: 18.10.2019.
- Byred T.A. & Turner D.E. (2000). Measuring the flexibility of information technology infrastructure: Exploratory Analysis a Consturct. *Journal of Management Information Systems*, 17(1):167-208.

- Callahan D. (2008). "Health Care Costs and Medical Technology," in *From Birth to Death and Bench to Clinic: The Hastings Center Bioethics Briefing Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns*, ed. Mary Crowley (Garrison, NY: The Hastings Center), 79-82.
- Chung J.W. & Meltzer D.O. (2009). Estimate of the Carbon Footprint of the US Health Care Sector. *JAMA*. 2009;302(18):1970-1972. doi:10.1001/jama.2009.1610
- Clemens M. (2017). Technology and rising health care costs. *Forbes*. <https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2017/10/26/technology-and-rising-health-care-costs/#69e558a4766b>. E.T. 20.07.2018.
- Crosby M., Nachiappan, Pattanayak P., Verma S. & Kalyanaraman V. (2016). BlockChain technology: Beyond Bitcoin. *Applied Innovation Review*, 2:6-19.
- Dedrick J. (2010). Green IS: Concepts and issues for information systems research. *Communication of the Association for Information Systems*, 27(11):173-184.
- Dranove D., Forman C., Goldfarb A., & Greenstein S. (Aug 2012). The trillion dollar conundrum: Complementarities and health information technology. NBER Working Paper No. 18281
- Du Plessis C. (2012). *Towards a regenerative paradigm for the built environment. Building Research & Information*, 40(1), 7–22. doi:10.1080/09613218.2012.628548
- Earls E. (2011). Top ten green medical devices. *Verdict Medical Devices*. <https://www.medicaldevice-network.com/features/feature128184/>. ET: 04.11.2019.
- Getting Connected for Patient Safety (MD PnP) (2007-2013). Clinical Scenarios and CConOps from "NIH Quantum Medical Device Interoperability" project (QMDI). [http://www.mdnp.org/MD\\_PnP\\_Program\\_\\_\\_Clinical\\_S.html](http://www.mdnp.org/MD_PnP_Program___Clinical_S.html). E.T. 20.08.2018.
- Godbole N.S. & Lamb J. (2013). *The triple challenge for the healthcare industry: Sustainability, privacy, and cloud-centric regulatory compliance, 10th International Conference and Expo on Emerging Technologies for a Smarter World (CEWIT), 2013* (pp. 1–6). Long Island, NY: IEEE.
- Godbole N.S. & Lamb J.P. (2018). *Making healthcare green: The role of cloud, green IT, and data science to reduce healthcare costs and combat climate change*. Springer International Publishing, Cham, Switzerland.

- Greaves F., Ramirez-Cano D., Millett C., Darzi A., & Donaldson L. (2013). Harnessing the cloud of patient experience: Using social media to detect poor quality healthcare. *BMJ Quality and Safety*, 22(3):251-255.
- GreenTechnology (2019). Green Technology-What is it?. <https://green-technology.org/green-technology-what-is-it/>. ET: 04.11.2015.
- Harmon R.R. & Auseklis N. (2009). Sustainable IT Services: Assessing the Impact of Green Computing Practices. PICMET 2009 Proceedings, August 2-6, Portland, Oregon USA. s.1707-1717.
- Harris, J. (2008). Green Computing and Green IT Best Practices on Regulations and Industry Initiatives, Virtualization, Power Management, Materials Recycling and Telecommuting. New York: Jason Harris.
- Holmner A°, Ebi K.L., Lazuardi L., Nilsson M. (2014). Carbon Footprint of Telemedicine Solutions - Unexplored Opportunity for Reducing Carbon Emissions in the Health Sector. *PLoS ONE* 9(9): e105040. doi:10.1371/journal.pone.0105040.
- IEA 4E EDNA (April 2016). Energy efficiency of the internet of things technology and energy assessment report. Switzerland. <http://edna.iea-4e.org>
- Jacobs A. (2009). The pathologies of big data. *Communications of the ACM-A Blind Person's Interaction with Technology*, 52(8):36-44. doi>10.1145/1536616.1536632.
- Kreisberg J. (2007). *Green Healthcare in America: Just What are We Doing? EXPLORE: The Journal of Science and Healing*, 3(5), 521–523. doi:10.1016/j.explore.2007.07.008.
- Livingstone S. (2019). Will blockchain save the healthcare system?. *Modern Healthcare*. <https://www.modernhealthcare.com/article/20190209/TRANSFORMATION02/190209953/will-blockchain-save-the-healthcare-system>. ET:04.11.2019.
- Marimuthu M. & Paulose H. (2016). Emergence of Sustainability Based Approaches in Healthcare: Expanding Research and Practice. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 224(2016 ):554 – 561.
- Masino C., Rubinstein E., Lem L., Purdy B. & Rossos P. G. (2010). *The Impact of Telemedicine on Greenhouse Gas Emissions at an Academic Health Science Center in Canada. Telemedicine and e-Health*, 16(9), 973–976. doi:10.1089/tmj.2010.0057.

- Mines C. (2011). *4 reasons why cloud computing is also a green solution*. GreenBiz.com: <https://www.greenbiz.com/blog/2011/07/27/4-reasons-why-cloud-computing-also-green-solution>. ET: 25.10.2019.
- Murugesan S. & Gangadharan G.R. (2012). *Harnessing Green IT Principles and Practices*. A John Wiley & Sons, Ltd. Publication-IEEE, United Kingdom.
- Murugesan S. (2008). *Harnessing Green IT: Principles and Practices*. IEEE IT Professional, 24-33.
- PR Newswire. (2012). *Data center construction boom driven by healthcare and technology*. PR Newswire: <https://www.prnewswire.com/news-releases/data-center-construction-boom-driven-by-healthcare-and-technology-138810069.html>. ET:25.10.2019.
- Rosenberg-Yunger Z. R. S., Daar A. S., Singer P. A., & Martin D. K. (2008). *Healthcare sustainability and the challenges of innovation to biopharmaceuticals in Canada*. *Health Policy*, 87(3), 359–368. doi:10.1016/j.healthpol.2008.02.004
- Sambamurthy V., Bharadwaj A., & Grover V. (2003). Shaping agility through digital options: reconceptualizing the role of information technology in contemporary firms. *MIS Quarterly*, 27(2):237–263.
- Stead W.W., Searle J.R., Fessler H.E., Smith J.W. & Shortliffe E.H. (2011). *Biomedical Informatics: Changing What Physicians Need to Know and How They Learn*. *Academic Medicine*, 86(4): 429-434. doi: 10.1097/ACM.0b013e3181f41e8c.
- Sullivan C. (2009, July 8). *Going green in healthcare IT and improving organizational efficiency along the way*. HealthBlog: <http://blogs.msdn.com/b/healthblog/archive/2009/07/08/going-green-in-healthcare-it-and-improving-organizational-efficiency-along-the-way.aspx>. ET: 20.10.2019.
- Swan G. (2011, June 9). *How green is my cloud?* CIO: [https://www.cio.com.au/article/389633/how\\_green\\_my\\_cloud\\_/ET](https://www.cio.com.au/article/389633/how_green_my_cloud_/ET): 25.10.2019.
- TDK (2006). Güncel Türkçe Sözlük. [http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com\\_gts&kelime=teknoloji](http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&kelime=teknoloji). ET: 23.06.2018.
- Technology in 21st Century. Munich Personal RePEc Archive. MPRA Paper No. 73661. <https://mpra.ub.uni-muenchen.de/73661/>. ET: 18.08.2018.

- Thomas S. (2017). Once seen as a cost a driver, technology is now often helping hospitals control costs. Deloitte. <https://www2.deloitte.com/us/en/pages/life-sciences-and-health-care/articles/health-care-current-november7-2017.html>. E.T. 20.07.2018.
- Tian F. (2016). *An agri-food supply chain traceability system for China based on RFID & blockchain technology*. 2016 13th International Conference on Service Systems and Service Management (ICSSSM). doi:10.1109/icsssm.2016.7538424
- Venkatesh V., Zhang X., & Sykes T.A. (2011). Doctors do too little technology: a longitudinal study of an electronic Healthcare system implementation. *Information Systems Research* ,22(3):523-546.
- Vereecken W., Van Heddeghem W., Colle D., Pickavet M., Demeester P. (2010). Overall ICT footprint and green communication technologies. In: Communications, Control and Signal Processing (ISCCSP), 4th International Symposium on. IEEE, pp. 1–6.
- Vidal J. (2017). ‘Tsunami of data’ could consume one fifth of global electricity by 2025. <http://www.climatechangenews.com/2017/12/11/tsunami-data-consume-one-fifth-global-electricity-2025/> ET: 30.06.2018.
- vom Brocke J., Watson R. T., Dwyer C., Elliot S., & Melville N. (2013). "Green Information Systems: directives for the IS discipline. Communications of the Association for Information Systems, 33 , Article 30:509-520. <http://aisel.aisnet.org/cais/vol33/iss1/30>.
- Watson R. T., Boudreau M.-C., Chen A., & Huber M. H. (2008) “Green IS: Building Sustainable Business Practices,” in Information Systems, R. T. Watson (ed.), Athens, GA: Global Text Project.
- Weininger S., Jaffe M.B. & Goldman J.M. (2017). The need to apply medical device informatics in developing standards for safe interoperable medical systems. *Anesth Analg*, 124(1): 127-135. doi:10.1213/ANE.0000000000001386.
- Wolfe P.J. (2013). Making sense of big data. *PNAS*, 110(45):18031-18032. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317797110>
- World Health Organization (2016). Life expectancy. In Global Health Observatory (GHO) data. [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/). ET 04.11.2019.
- World Health Organization (2018). International Agency for Research on Cancer. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>. ET: 04.11.2019.



