

SAĞLIK

BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR

Ekim 2022

EDİTÖRLER

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

PROF. DR. HASAN AKGÜL

DR. MERVE ÖZTÜRK

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi
Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2022
ISBN • 978-605-4517-92-3

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.
The right to publish this book belongs to Serüven Publishing.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Yalı Mahallesi İstikbal Caddesi No:6

Güzelbahçe / İZMİR

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruyenyayinevi.com

e-mail: seruyenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Teori ve Araştırmalar

Ekim 2022

Editörler

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Dr. Merve ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

DENEYSEL ÇALIŞMALARDA LABORATUVAR HAYVANLARI KULLANILARAK OLUŞTURULAN YAYGIN FARMAKOLOJİK MODELLER

Serap KORKMAZ 1

Bölüm 2

POKSVİRÜSLER VE RHABDOVİRÜSLER

Gülseren Aktaş 21

Bölüm 3

YAŞLI HASTALARDA BAKIM VE EVDE SAĞLIK HİZMETİ

Sümeyye AKÇOBAN 41

Bölüm 4

SAĞLIKLI BİREYLERE GECE VE GÜNDÜZ UYGULANAN 12 HAFTALIK SUBMAKSİMAL EGZERSİZLERİN SEÇİLMİŞ FİZİKSEL VE FİZYOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİ*

Osman AYDIN 61

Çağrı ÇELENK 61

Özlem ÖZYÜREK 61

Bölüm 5

ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN YAŞAM DOYUMLARI

Sabiha SEVİNÇ ALTAŞ 79

Bölüm 6

PROTEİNLERİN YANLIŞ KATLANMASINDA ALZHEİMER HASTALIĞI VE APOPTOZ MEKANİZMALARI

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER 95

Zarifa AHMADOVA 95

Bölüm 7

ORTODONTİK TEDAVİ SONRASI ESTETİK RESTORASYON İHTİYACI VE UYGULAMALARI

Esra Bilgi Özyetim 117

Handan Yıldırım 117

Göksu Trakyalı 117

Bölüm 8

SAĞLIK TURİZMİ VE TURİST SAĞLIĞI

Necati BÜKECİK	135
Duygu YEŞİLFİDAN	135

Bölüm 9

ATAKSİ REHABİLİTASYONU

Rıdvan YILDIZ	149
---------------------	-----

Bölüm 10

REZİN KOMPOZİT RESTORASYONLARDA BİTİRME VE POLİSAJIN ÖNEMİ VE BU AMAÇLA KULLANILAN MATERYALLERDEKİ GELİŞMELER

Oya BALA	163
Amira M. AİSA	163
Sinem AKGÜL	163

Bölüm 11

EV TOZU AKARLARI VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Vural Denizhan	183
Ayşe Karakuş	183

Bölüm 12

GEBELİK DÖNEMİNDE ESRAR KULLANIMININ FETÜSE, YENİDOĞANA VE EMZİRMEYE ETKİSİ

Tuba KOÇ ÖZKAN	199
----------------------	-----

Bölüm 13

MİTOKONDİRİYAL ANTİOKSİDAN TEDAVİ

Burcu Gültekin	211
----------------------	-----

:

Bölüm 14

MEMENİN NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRÜ : METAPLASTİK MEME KARSİNOMU

Turgut Anuk	227
-------------------	-----

Bölüm 15

MİKROBİYOTA ÖZELİNDE COVID-19 VE BESLENME

Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT	235
Handan COŞKUN.....	235

Bölüm 16

DİYABETİN ORAL BULGULARI VE ORAL SAĞLIK İLE İLİŞKİSİ

Nazan KOÇAK TOPBAŞ	263
Mehmet Özgür ÖZEMRE.....	263
Aynur KORKMAZ	263

Bölüm 17

SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA MOTİVASYON

Meliha Meliş GÜNALTAY	279
Ferda IŞIKÇELİK.....	279

Bölüm 18

DENTİN HASSASİYETİ

Seda GÖMLEKSİZ.....	301
Oğuzhan GÖMLEKSİZ.....	301

Bölüm 19

ERİŞKİNLERDE KORONER KALP HASTALIĞI RİSKİ VE HALK SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLÜ*

Gizem Çalışkan.....	321
Nükhet Ballıel	321

Bölüm 20

KEFİR VE DİYABET İLİŞKİSİ

Havva Esra TÜTÜNCÜ	339
Kerim Kaan GÖKÜSTÜN.....	339
Serkan BENTLİ	339

Bölüm 21

SAĞLIK HİZMETLERİ VE SAĞLIK HİZMETLERİ YÖNETİMİNDE MAKİNE ÖĞRENMESİ VE DERİN ÖĞRENME KULLANIMI İLE UYGULAMALARI

Demet Topal Koç 353

Bölüm 22

TÜRKİYE’DE ÖZELLİKLE AKDENİZ BÖLGESİNDE SAĞLIK TURİZMİ FAALİYETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Derya GÖK 367

Şenay AKGÜN..... 367

Bölüm 23

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE KEMİK SAĞLIĞI

Merve ÖZTÜRK..... 383

Bölüm 24

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZ HASTALARINDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Kübra CANARSLAN DEMİR 397

Burak TURGUT..... 397

“

Bölüm 1

**DENEYSEL ÇALIŞMALARDA
LABORATUVAR HAYVANLARI
KULLANILARAK OLUŞTURULAN
YAYGIN FARMAKOLOJİK MODELLER**

Serap KORKMAZ¹

”

¹ Kayseri University, Safiye Cıkrıkcıoğlu Vocational College, Kayseri/
Turkey
Corresponding author: serap.korkmaz@kayseri.edu.tr
[ORCID: 0000-0002-8119-8471](https://orcid.org/0000-0002-8119-8471)

Giriş

Tıp ve veteriner hekimliği alanlarında yapılan araştırmalarda *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışma modelleri oluşturulmaktadır. Farmakolojik ve toksikolojik çalışmaların gelişmesinde *in vivo* olarak deney hayvanları üzerinde yapılan model çalışmaların önemli bir yeri bulunmakta ve bugün için de geniş ölçekte kullanılmaktadır. Tıbbi çalışmaların gelişmesinde deney hayvanları üzerinde yapılan model çalışmaların önemli bir yeri bulunmakta ve bugün için de geniş ölçekte kullanılmaktadır. Son yıllarda *in vivo* çalışmalarda deney hayvanı olarak en fazla sıçan, fare ve tavşan, nadiren de kobay, hamster ve maymun kullanılmaktadır. Bu hayvanlar aşı, ilaç ve tıbbi malzeme geliştirme ile ilgili olarak çok sayıda biyolojik testlerde kullanıldığı gibi, aynı zamanda herhangi bir kimyasal veya çevresel risk faktörlerinin tüm canlılara zararlı etkilerini ortaya koymak için de kullanılmaktadır.

Bilimsel amaçla ya da her ne şekilde olursa olsun deney hayvanlarının kullanımı rastgele yapılabilecek bir uygulama değildir. Deney hayvanları, bilimsel kurallara göre dizayn edilmiş araştırmalarda ve biyolojik testlerde kullanılan hayvanlardır. Tarihte bilimsel anlamda ilk deney hayvanı kullanımına M.Ö. 400 yıllarında rastlanmış ve deneysel anlamda ilk uygulama Galen tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonrasında birçok araştırmacı çeşitli nedenlerle deney için hayvan kullanmış ve 19. yüzyılda Claude Bernard fizyolojik deneyler için hayvan kullanımının gerektiğini desteklemiştir. Böylece deneysel çalışmalar için üretilecek hayvanların standart koşullarda yetiştirilmesi ve standardize edilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Deneysel çalışmalarda zorunlu kalmadıkça hayvan kullanımından kaçınılmalı, araştırmacı bu canlının kullanımı için bilimsel gerekçeler ortaya koyabilmelidir.

Yöntem

Dünya genelinde deney hayvanları ile yapılan Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) çalışmalarda uygulanan bazı modeller incelenip ortak ve ayrı yönleri değerlendirilerek çalışılmıştır. Çalışma sırasında elde edilen tüm bilgiler ışığında mevcut çalışmamız şekillenmiştir.

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Oluşturulan modellerde; farklı tür hayvanlar ve farklı tür modeller arasında karşılaştırmalar yapılarak elde edilen veriler aktarılmaktadır. İn vitro ortamda oluşturulan bazı Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) çalışmaların sonuçlarının *in vivo* olarak deney hayvanlardaki avantaj ve dezavantajları incelenmiştir.

Teknik Bilgi

Bugün için “Avrupa Birliği’nde Deney hayvanlarının kullanımıyla ilgili olarak geçerlilik taşıyan yasa 1986’da 86/609/EEC sayılı direktiftir. Bu direktif 2003’te yeniden düzenlenmiş ve 2003/65/EC olarak yayınlanmıştır. Aynı şekilde 1999/575/EC ve 2003/584/EC sayılı kararlar da deney hayvanlarının bilimsel ve deneysel çalışmalarda kullanımı ile alakalıdır. Uluslararası anlamda ise 1996 ‘da kabul edilen “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” isimli kılavuzdur. Hayvanların deneysel tıpta, farmakolojik ve toksikolojik değerlendirmelerde kullanılmaları güvenilir bir temele dayandırılmıştır ve pratik uygulamalar için de zorunlu kılınmıştır”. Kullanılan bu hayvanlar herhangi bir kimyasal veya çevresel risk faktörlerinin tüm canlılara zararlı olduğunu belirlemek için de kullanılmışlardır. Son yıllarda deney hayvanı olarak en fazla kullanılanlar sıçan, fare ve tavşan olarak belirtilmiş, nadiren de olsa domuz, kobay, hamster ve maymunda kullanıldığı rapor edilmektedir. Deney hayvanları çok çeşitli alanlarda kullanılmakla birlikte farmakolojik alandaki çalışmalarda fazlaca kullanılır. Bu hayvanlar aşı, ilaç ve tıbbi malzeme geliştirme ile ilgili olarak çok sayıda biyolojik testlerde de kullanılırlar (1).

Tüm deneysel modellerde outbred veya inbred hayvanlar kullanılabilirliği gibi hayvanlar immun baskılanmış, cerrahi olarak müdahale edilmiş ya da genetik manupüle edilmiş de olabilirler (2, 3).

Farmakolojide kullanılan *in vitro* modeller ile *in vivo* hayvan modelleri arasında bazı değişiklikler bulunmaktadır. Modellemelerde belirli vücut bölgelerinde şekillenen enfeksiyonlar gözlenebilmekte, bunun yanı sıra protein bağlama, lökositler ve kompleman gibi farklı konak etkileri de değerlendirilebilmektedir. Farmakodinamik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen hayvan modelleri, ilaçları insanlardan ve diğer hayvan türlerinden daha hızlı elimine eden fare, sıçan ve tavşan modellerini içermektedir. İnsanlarda ve tüm hayvan türlerinde sağlıklı ve farklı hastalık hallerinde tek doz ya da tekrarlanan dozda ve farklı uygulama yolları ile verilen bir ilacın zamana bağlı kan yoğunluğunu profilini simüle etmek için de bu deney hayvanları model olarak kullanılmaktadır (4).

Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) çalışmalarda uygulanan bazı modeller

1. SEPSİS MODELLERİ:

a) Lipopolisakkarid (LPS) Uygulamasıyla Oluşturulan Sepsis Modeli

LPS gram-negatif bakterilerin hücre duvarından temin edilen, hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan septik şok modellerindeki glikolipid karakterde maddelerdir. Literatürde LPS ve endotoksin aynı manada

kullanılıyor olsa da aralarında farklılıklar bulunmaktadır. Endotoksin; LPS'nın yanı sıra az miktarda hücre duvarı proteinleri, lipidler, polisakkarid ve lipoproteinler içermektedir. LPS toksisitesinin büyük bir kısmı içerdiği lipid A yapıdan kaynaklanmaktadır. LPS genelde liyofilize toz şekli ile ticari olarak elde edilir (4). Toz halindeki şekillendirilen deneklere protokolle uygun olarak suda çözünerek deney hayvanlarına intraperitoneal veya intravenöz tek doz ya da infüzyon şeklinde verilir. Literatürlere bakıldığında verilecek dozun 1 mg/kg ile 80-100 mg/kg aralığında geniş bir doz aralığına bulunduğu gözlenebilir (5, 6, 7, 8). “Sağ kalım çalışmalarında dozlar genelde yüksektir (9). “Dozları belirleyen bir diğer önemli nokta da LPS'nin hangi suşlardan elde edildiğidir. Küçük hayvan türlerinde LPS uygulamasından sonra sıvı desteği, entübasyon, mekanik ventilasyon gibi ek girişimlere uygulama zorlukları nedeniyle pek rastlanmaz. LPS sonrası gözlenen tablo doz ve tür bağımlı olarak değişir. LPS verilerek oluşturulan deneysel septik şok çalışmalarında deney hayvanı türünün seçilmesi ise bir diğer tartışma konusudur.” Ucuz olması, temin edilebilirliği ve deney sonrasında hayatta kalma oranının nispeten yüksek ve uygulanabilir olması rodentler gibi hayvanları, büyük ırk (koyun, keçi, köpek vb.) türlere göre üstün kılmaktadır.

b) Cecumun bağlanması ve delinmesi [cecal ligation and puncture (CLP)] ile oluşturulan sepsis modeli

Öncelikle sıçanlarda uygulanması planlanmasına karşın fare ve koyunlarda uygulamalar yapılmıştır. Anestezi altındaki deneklerde bağırsak geçişini bozmadan cecum standart bir ip ile bağlanmak suretiyle ve daha sonra bağlı bölüm standart ölçüdeki bir enjektör iğnesi yardımı ile birkaç kere delinerek gerçekleştirilen bir uygulamadır. Operasyon sonrasında açılan karın boşluğu cerrahiye uygun olarak dikilir ve deneklere vücut kitle indeksine uygun oranda sıvı verilir.

CLP ile şekillendirilen septik şok modeli avantajları: Uygulaması kolay ve LPS veya bakteriye gerek olmadığından ucuzdur. Diğer modellere kıyaslayacak olursak çok çeşitli mikroorganizmaların (polimikrobiyal) gözlemlendiği sepsis tablosu gelişir. Klinikteki sepsis tablosu modeline benzer bir tablo şekillenir (“perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi”).

“CLP ile oluşturulan septik şok modellerinin dezavantajları: Farklı araştırma gruplarının sonuçları arasında değişkenlikler gözlenebilir. Bu durumun olası sebepleri: Farklı seviyelerde cecum bağlanması, bağırsak geçişinin durması, delme sayısı ve kullanılan iğnenin çapı (22 G, 18 G, vb.) olabilir” (5).

2. SHİGELLOSİS MODELİ:

“Yaklaşık 2-2,5 kg ağırlığında Yeni Zelanda Beyazı tavşanlar bu model için idealdir. Diyare etkeni başka mikroorganizmalardan arınmış olması önemlidir. Ketamin anestezisi yapıldıktan sonra steril plastik sonda ile tavşanın midesine ulaşılır ve brain-heart infüzyon broth içerisindeki *Shigella* süspansiyonundan 15 ml verilir. Bu esnada intestinal motiliteyi azaltmak ve kolonizasyonu kolaylaştırmak için IP olarak 10 mg morfin yapılır. Sırasıyla tavşanın davranışları, gaita içeriği, kan- gaita kültürü ve ileum patolojisi değerlendirilir. Genellikle diare 24 saat sonra oluşur. Bu model *shigella* suşunun oluşturduğu fizyopatolojinin açıklanmasında ve antibiyotik etkinliği çalışmalarında kullanılır” (4, 10).

3. *HELICOBACTER PYLORI* İNFEKSİYON MODELİ:

“Bu modelde öncelikle fareler için adapte edilmiş *H.pylori* suşu kullanmak gereklidir. Hazırlanan süspansiyonda her fareye verilecek 0,1-0,2 ml’de 10^9 bakteri bulunmalıdır. Gavaj yoluyla intragastrik olarak verilmeye kadar buzda saklanmalı ve hazırlandıktan sonra 15-20 dakika içinde verilmelidir. Farelere inokülasyon sonrası 2-3 saat hiçbir şey yedirilmemelidir. Bakteri inokülasyonu bir hafta boyunca günası 3 kez tekrarlanmalıdır. Sakrifiye edilen hayvanların midesi duodenumla birlikte çıkarılır, kültür için ekim yapılır. Histopatolojik olarak da değerlendirilir. Ayrıca immünolojik parametrelere de bakılabilir. Patogenezin açıklanmasında, kemoterapötik ajanların denenmesinde ve aşı çalışmalarında uygulanabilir bir modeldir” (4, 12, 13, 14, 15).

4. TÜBERKÜLOZ MODELİ:

Esnek modeller ve çok yönlü modellemeler fareler oluşturulabildiği için deneysel tüberkülozda tercih edilir. “Birçok fare türünde, infeksiyon sonrası yaşına bağlı olarak akciğerlerde kademeli ilerleyen granülomlar, buna eşlik eden mikronekrozlar ve yaygın fibrozis oluşur. İnfeksiyon etkeni, deri altı inokülasyonu, intravenöz ve aerosol gibi değişik yollarla verilebilir”. Yaklaşık 15-20. günlerde hastalık oluşturulabilmektedir. Yeni ilaçlarda FK/FD, kazanılmış tüberküloza karşı denenebilir. Ayrıca immünolojik parametreler de değerlendirilebilir ve aşı çalışmalarına da imkan sağlar (4, 16).

5. PNEUMOCOCCAL PNÖMONİ MODELİ:

Bu model için genellikle fareler kullanılabilir. “IP yoldan verilen sodium phenobarbital anestezisi sonrası künt bir metal iğne (22-23 G) ile trakeaya girilir. Bu işlemin daha rahat yapılabilmesi için fare ön üst dişlelerinden, ayakları zeminden kesilmemek kaydıyla, gerilmiş bir ipe asılarak pozisyon verilir. Trakeaya girişi hissettikten sonra *Streptococcus pneumoniae* içeren süspansiyondan mikroenjektörle 40-50 µl verilir. Bakterilerin

alveollere gidebilmesi açısından hayvan aynı pozisyonda 5 dakika kadar tutulur.” Bu modelde, farmakokinetik, farmakodinamik ve antimikrobiyal tedaviye yönelik çalışmalar uygulanabilir (4, 17, 18).

6. MENİNGİTİS MODELİ:

“Meningitis modeli için daha çok ratlar (Wistar veya Sprague-Dawley) kullanılır. İntramüsküler ketamin injeksiyonu ile anestezi yapıldıktan sonra dorsal yüzü yukarı gelecek şekilde sabitlenir. Boyun bölgesi traşlanır ve temizlenir. Boyundaki sisterna magna kısmından yavaşça fleksibl kateterle (25 G) subaraknoid boşluğa girilir. Enjektör pistonu çekilerek yaklaşık 75 µl BOS alınır. Bakteri (*S.pneumoniae* veya *H.influenza*) içeren PBS süspansiyonundan kateter tüpüne takılan tüberkülin enjektörü ile 50 µl (5×10^6) kadar verilir. Bu modelde antibiyotiklerin etkinliği çalışılabileceği gibi patogenez, inflamatuvar ve immün cevap da değerlendirilebilir” (4, 19).

7. TOKSOPLAZMOZİS MODELİ:

Daha çok fareler kullanılmaktadır. Uygulamaya başlamadan önce serumda anti-T. gondii antikorlarından arı olduğu bilinen farelere *T. gondii* oookistleri IP ya da oral yollarla belirli dozda (2×10^2) verildikten birkaç hafta sonra enfekte fareler oluşturulabilmektedir (20).

8. LEPTOSPIROSİS MODELİ:

“Deneysel leptospirosis oluşturmada çeşitli hayvan türleri kullanılmıştır. Syrian hamsterleri bu infeksiyon için sık olarak kullanılır. Bakteri süspansiyonu IP olarak verilir. Değişik suşlarla oluşturulan infeksiyonda patogenez, patoloji, immünolojik parametreler ve tedavi çalışmaları yapılabilir. Bunun yanında Guinea-pig, rat, gerbil ve köpek gibi deney hayvanları da değişik leptospirosis çalışmalarında kullanılmıştır” (4, 21, 22).

Ayrıca tavşan veya sıçanlarda osteomyelit, sıçanlarda çeşitli üriner sistem infeksiyonu başlıca deneysel infeksiyon modelleri olarak sayılabilir (2, 3).

9. AKUT VE KRONİK İNFLAMASYON MODELİ:

Antiinflamatuvar Aktivite Testleri: Akut ve kronik inflamasyon testleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

a) Akut inflamasyon Testleri:

- “Carrageenan’le oluşturulmuş pençe ödemi: En çok kullanılan ve tercih edilen testtir Genellikle lambda-carrageenan kullanılır. Buna karşılık histamin, dekstran, serotonin, formaldehit gibi ajanlar da kullanılmaktadır” (23, 24, 25, 26).

- Araşidonik asit, PMA gibi ajanlar uygulanarak şekillendiri-

len kulak kepçesi ödemi: en sık kullanılan ikinci yöntem olan araşidonik asit, PMA, TPA gibi inflamatuvar ajanlarla kulak kepçesinde inflamasyon şekillendirilmesi temeline dayanır (23, 27, 28, 29, 30).

- **Peritoneal damar permeabilite artışı testi:** Antiinflamatuvar etkinliği olduğu varsayılan ajanlar kullanılarak oluşturulan inflamasyon kaynaklı damar permeabilitesi artışının ve yangılı bölgeye makrofaj taşınımı hangi ölçüde indigendiğini araştırmaya yönelik bir testtir. Bu kapsamda Evans blue boyası intra venöz yolla deney hayvanına uygulanır. Bu boyanın damarlardan periton sıvısı içerisine geçme derecesi spektrofotometre aracılığıyla belirlenir. Ayrıca bu bölgeden alınan sıvı örneklerindeki makrofajlar sayılmak suretiyle makrofaj göçü değerlendirilmiş olur (23, 31, 32, 33).

- **Carrageenan’le oluşturulmuş plörezi testi:** Deney Hayvanlarında 3-5. Costae’lar arasından carrageenan solüsyonu verilerek burada inflamasyon oluşturulması ve intraplevral aralığa göçen yangı hücrelerinin alınan plevral sıvıdaki sayılarının belirlenmesiyle gerçekleştirilen bir testtir (34).

- **Siklofosfamidle şekillendirilmiş hemorajik idrar kesesi yangısı testi:** periton içi yolla sıçanlara 100 mg/kg dozda siklofosfamid uygulanarak idrar kesesi ödemi ve bu bölgedeki damar yataklarının permeabilite artışına bakılarak şekillendirilmiş ortalama iki gün süren bir çalışmadır (23, 35).

b) Kronik İnflamasyon Testi:

- **“ Cotton-pellet kullanılarak granülom şekillendirilmesi testi:** Kronik inflamasyon için sık lıkla kullanılan ve tercih edilen bir testtir (23, 37, 38, 39). Deney, ortalama sekiz gün sürmektedir. Sterilize edilmiş cotton-pellet, denneğin interscapular bölgesi intradermal dokusuna yerleştirilerek 7 gün sonra dikkatle çıkarılır ve cotton-pellet ile çevresinde şekillenmiş olan granülom dokusuyla birlikte 70-100°C’de kurutulup tartılır. Çalışma gruplarının tamamında cotton-pelletlerin ağırlıkları karşılaştırılarak değerlendirme yapılır “(23).

10. AĞRI MODELİ:

“Ağrı Modelleri;

- Akut nosiseptif ağrı modelleri
- Patolojik ağrı modelleri
- ✓ İnflamatuvar ağrı modelleri – capsaisin, formalin
- ✓ Kronik inflamatuvar modeller – FCA, carrageenan
- ✓ Kronik nöropatik ağrı modelleri

1. Sinir hasarı oluşturulmasına yönelik modeller
2. Omurilik ve beyin hasarı modelleri
3. Hastalığa bağlı modeller – diabetik nöropati
- Viserel ağrı modelleri” (40).

11. ÜLSER MODELİ:

Peptik ülserin oluşmasında agresif ve koruyucu faktörlerdeki denge bozulması değerlendirilmektedir. “İlaç (NSAİ), alkol kullanımı ve stres en fazla ülser yol açan agresif faktörlerdendir. Araştırmalar çeşitli nedenlerle uzun süre NSAİ kullananlarda gastroduodenal hasarın ortaya çıktığını göstermiştir NSAİ’ler, özellikle indometazin, etanol ve stres, deney hayvanlarında deneysel ülser modeli oluşturmada sıklıkla kullanılmaktadır”.

Deneyler için albino wistar veya sprague -dawley türü sıçanlar kullanılmaktadır. Hayvanlar deneyden önce gruplar halinde laboratuvarında 22°C’de barındırılarak beslenir (41).

a) İndometazin İle Oluşturulan Ülser Modeli

İndometazinin ülser oluşturma oranı diğer NSAİ’ lere göre çok daha yüksek olduğundan, deneysel ülser modeli oluşturmak amacı ile daha çok tercih edilmektedir.

İndometazin ülserlerinin oluşturulması mekanizması: İndometazin; mide asidi salgılarının artırarak, oksidan parametrelerinin seviyelerini yükselterek, antioksidan parametrelerinin seviyelerini ise düşürerek ve bikarbonat, PGE-2, mukus üretimini baskılayarak midede hasara yol açtığı düşünülmektedir (41).

İndometazin ülser modeli oluşturma tekniği:

1. Deneyde kullanılacak olan hayvanlar 24 saat aç bırakılır.
2. Bu sürecin sonunda hayvanlara 25 mg/kg dozda indometazin gavaj yardımı ile mide içerisine verilir.
3. İndometazin uygulamasından 6 saat sonra, deneklere yüksek doz genel anestezi (tiopental sodyum 50 mg/kg) verilerek ötenazi yapılır.
4. Ötenazi yapılan hayvanların mideleri cerrahi olarak alınır ve mide yüzeyindeki ülser oluşumları makroskopik olarak incelenir.
5. Oluşan ülser alan genişlikleri mm² li kağıt üzerinde ölçülerek tespit edilir. Bu ülser modelinde etkinliği belirlenmesi hedeflenen ilaçlar hayvanlara, indometazin uygulanmadan 5 dakika önce verilir.
6. Histopatolojik incelemeler yapılabilir (41).

a) Etanol Ülser Modeli:

Akut mide bağırsak hasarların predispozan nedenlerinden biriside Etanol tüketimidir. Etanolun mide içerisine verilışı makroskopik olarak gözlemlenebilecek düzeyde mukozal hasar oluşturur. Bu durumun önlenmesi için vücutta savunma sistemleri mevcuttur. Ancak etanol protektif ajanların varlığında bile mide mukozasına hızla penetre olur (41).

“Etanol ülserlerinin oluşma mekanizması: Sıçanlarda etanolun intra gastrik verilışinden 1 dakika sonra vasküler hasar meydana gelir. Etanol gastroduodenal mukozaya penetre olarak membran hasarı, hücre eksfoliasyonu ve erezyona sebep olur. Mukozal permeabilededeki artışla birlikte mast hücreleri, makrofajlar ve diğer kan hücrelerinden vazoaaktif ürünlerin salınımı vasküler hasar, nekroz ve ülsera neden olur. Etanolle kaynaklı mukozal deformasyonda oksijen kökenli serbest radikaller patojen yapılar olarak değerlendirilir. Normal bir dokuda az miktarda bulunan serbest radikallerden korunmak için superoksit dimutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler bulunur. Ancak bu enzimler ekstreseleüler sıvıda yeterince bulunmadığından tüm memeli hücreler eksojen oksidanlara maruz kaldığında tahrip olur veya öölürler” (41).

“Etanol ülser modeli oluşturma tekniğı:

1. Deneyde kullanılan hayvanlar 24 saat aç bırakılır.
2. Bu süre sonunda hayvanlara (%50-100) 1 ml etanol sonda ile intragastrik yoldan mideye verilir.
3. Etanol uygulamasını takiben bir saat sonra deneklere yüksek doz genel anestezi uygulanarak öldürölür.
4. Öldürölren deneklerin mideleri çıkarılır ve mukozadaki ülseratif odaklar makroskopik değerdendirmeye alınır.
5. Oluşan ülser alan genişlikleri mm² li kağıt üzerinde ölçölerek tespit edilir. Etanol ülser modelinde antiülser aktivitesi araştırılran ilaçlar hayvanlara, etanol verilmeden 30 dakika önce uygulanır.
6. Histopatolojik incelemeler yapılabilir” (41).

c) Stres Ülseri Modeli:

Stres ve gastrik ülser şekillenmesi arasındaki bağlantıyı açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvanları üzerinde çeşitli modeller oluşturulmaktadır. Deneysel olarak stres ülseri şekillendirmek için soğukta bırakma, immobilizasyon, ve yüzdürme yöntemlerine sık başvurulur. Hayvanlarda bu modellerin oluşturulması ile insanlarda oluşan stres ülserinin nedenlerinin açıklanabileceğı düşünölmektedir (41).

Stres ülserlerinin oluşma mekanizması: Stres ülserlerinin oluşmasında asit fazlalığı, safra tuzlarının artması, mide mukozal bariyerinin bozulması, mukozal enerjinin yetersizliği, bikarbonat eksikliği, sitoprotektif prostaglandinlerin azalması, toksik oksijen radikalleri ve mukozal iske-minin kritik faktör olduğu gibi faktörlerin üzerinde durulmaktadır (41).

“Stres ülser modeli oluşturma tekniği:

Zorunlu immobilizasyon yöntemi; en sık kullanılan yöntemdir.

1. Deneyde kullanılan hayvanlar 24 saat aç bırakılır (su hariç).
2. Bu süre sonunda hayvanlar sırtüstü pozisyonda bağlanır; ve aynı pozisyonda 24 saat normal oda ısısında bekletilir.
3. Bu süre sonucunda hayvanlar yukarıda belirtildiği şekilde (tio-pental sodyum 50 mg/kg) öldürülür.
4. Öldürülen hayvanların mideleri çıkartılır ve mide yüzeyinde tespit edilen ülser odakları makroskopik olarak değerlendirilir.
5. Oluşan ülser alan genişlikleri mm² li kağıt üzerinde ölçülerek tes-pit edilir. Stres modelinde antiülser aktivitesi araştırılan ilaçlar, hayvanlar sırtüstü pozisyonda bağlanmadan 1 saat önce verilir.
6. Histopatolojik incelemeler yapılabilir” (41).

12. KANSER MODELİ:

a) Kimyasal veya fiziksel karsinojenler ile oluşturulan modeller:

Çeşitli kimyasalları deneklere farklı yollarla vermek suretiyle (intra-peritoneal, intravenöz, subkutan vb.), çok farklı özellikte tümör modelleri şekillendirilebilir.

Ancak burada kullanılacak karsinojenlerin uygun şartlarda hazırlan-ması, saklanması, uygun yollarla verilmesi ve kanserojenin etki mekaniz-masının belirlenmesi hem araştırmacıya hem de çevresindeki diğer kişilere zarar vermesini önlemek noktasında önemlidir. (42).

1. P388 ve L1210 Lösemi Modeli

3-methylcholanthrene (20mg/kg), intraperitoneal yolla 0.1 ml süspan-siyonda 1×10^6 hücre olacak şekilde farelere IP yolla uygulanarak lenfositik lösemi modeli oluşturulmaktadır (42).

2. DMBA ile İndüklenmiş Meme Tümörü

Polisiklik hidrokarbonlardan olan 7,12- dimethylbenz(a)anthrace-ne(DMBA) kullanılarak, özellikle Sprague Dawley soyu sıçanlarda tek doz uygulama ile meme bezine spesifik tümörler oluşturulmaktadır. Hay-van başına 12- 20 mg arası DMBA denk gelecek şekilde, 1 ml susam yağı

içinde çözülerek, gavaj yoluyla 8-10 haftalık dişi sıçanlara verilmektedir. 3 ile 4 aylık zaman içinde meme tümörü gelişmektedir. Antikarsinojenik ajanların etkilerini değerlendirmede, tümörün başlangıç ve ilerleme dönemlerindeki metabolizma ve aktivasyonunu gözlemede kullanışlı bir modeldir. Ancak DMBA uygulaması ile oluşan modelin % 60'ı adenokarsinom, % 40'ı ise bening fibroadenomdur. Bu yüzden hangi kanser tipinin geliştiğini belirlemek için histopatolojik inceleme yapılması yerinde olur (42).

3. MX Furanone (3-chloro-4-(dichloromethyl), 19-5- hydroxy-2 (5H)-furanone) İle İndüklenmiş Mide Kanseri

6 haftalık sıçanlara öncelikle 100 ppm N-methyl-N-nitro-N- nitroso-guanidine (MNNG) intraperitoneal yolla enjekte edildikten sonra, MX Furanone 30 ppm dozunda içme suyuna katılarak hayvanlara verilmektedir. 57 haftalık uygulama sonrası glandüler midede, adenokarsinom tipi, kanser modeli ortaya çıkmaktadır. Pilor bölgesinde atipik hiperplaziler, gastrik mukoza epitelinde hücre proliferasyonunda artış görülmektedir(42).

4. DMH (1.2 Dimethylhydrazme) İle İndüklenmiş Kolon Kanseri

DMH çevreyi kirleten toksik bir kimyasaldır ve kolona özel bir karsinojendir. 8 haftalık sıçanlara, 1'er hafta arayla olmak üzere 15 hafta süresince 1 ml ^M EDTA içinde 20 mg/kg DMH, kasık bölgesine subkutan enjeksiyon ile verildiğinde, insan kolon kanserine yakın özelliklere sahip bir kolon kanseri modeli oluşturulmaktadır. 32. hafta sonunda yapılan histopatolojik incelemelerde adenokarsinom yapısı belirlenmektedir. Displazi, hücresel pleomorfizm ve karsinomatoz bezler göze çarpar. Sıçanların doku kolesterol seviyelerinde ve fosfolipaz aktivitelerinde anlamlı derecede artışlar olur (42).

b) Spontan veya Transplante Edilebilen Tümör Modelleri

Bu sınıflandımadaki transplante edilebilen tümör modelleri spontan şekillenen tümörlerin süspansiyonlarından üretilmiştir. Spontan tümörlerin genelde nedenleri bilinmemektedir. Kinetik özellik bakımından insan kanser tiplerine benzerler. kemosüpresif ilaçların, kemopreventif ve karsinogenezin biyolojisinin anlaşılmasında üretimi ve geliştirilmesinde bu modeller oldukça önemlidir.

“Solid tümörler, subkutan, intradermal, intramuskuler, intraperitoneal veya intravenöz yolla hücre süspansiyonlarının inokulasyonu sonucunda transplante edilirler. Transplante edilen tümörler, kökenlendikleri spontan tümörlere erken oluşum fazları açısından oldukça benzerlik gösterirler. İyi karakterize edilmiş ve üretilebilir özelliktedirler ve ilaç takip çalışmalarında tercih edilmektedirler” (42).

1. Transplante Edilebilen Wilm's Renal Tümörü;

İlk defa Charles River Laboratuvarlarında üretilen Wistar albino soyu bir dişi sıçanda spontan olarak gözlenmiştir. İki haftadan büyük olan sıçanlarda tutma oranı oldukça düşüktür. 10 milyon hücreden az verilirse başarı yüzdesi azalır. Diğer yandan Wilm's Renal Tümörü, intra-abdominal bölgeyi sarar ve özellikle böbreklere etki ederek yapısını değiştirir. Diğer abdominal organlara sıçramaz, metastaz yapmaz. Tümör, inokulasyondan sonraki 2-3 hafta içinde genelde palpe edilebilir ve 2-6 hafta arası bir dönemde ise tümörlü hayvanlar her an ölebilirler. Bununla birlikte intraperitoneal uygulamada tümör daha kısa zamanda farkedilir ve hayvanların ölümleri daha kısa zamanda gerçekleşir. Hızlı büyüyen ve uniform yapıda bir tümördür. Histolojik incelemede, az veya spontan olmayan kanlanma farkedilmektedir. Bazı bölgelerde ise sıvı nekrotik durum göze çarpmaktadır. Tubular formasyonlar ile glomerulusa benzer yapıların sık aralıklarla dağılmış olduğu görülmektedir (42).

2. Lewis Akciğer Kanseri

“İlk defa 1951 yılında bir farenin akciğerinde spontan olarak bulunmuştur. İki ayrı enjeksiyon yoluyla farelere uygulanabilmektedir; En çok tercih edilen metotta $1 \times 10^6/0,2$ ml doz kuyruk veninden intravenöz yolla uygulanır. 5. Günde tümör oluşumu şekillenir. Fareler tedavi edilmezler ise ortalama sağ kalımları süreleri 20-25 gündür” (42).

3. Tümör Xenografh Modeli

1969'da Glasgow albino fare üretim ünitesinde spontan olarak ortaya çıkmasıyla, xenograft çalışmalarına için çok uygun bir model olarak tespit edilmiştir.

Tüysüzlüğün de sorumlusu olan bu genetik defekte paralel, büyüme geriliği, düşük fertilité, kısa ömür (doğum sonrası 25 hafta içinde % 100 ölüm, 2 hafta içinde ise % 45 mortalite) gibi özellikler tespit edilmiştir. Bu farelerde, bir homozigot mutasyon söz konusudur. İmmünolojik açıdan bakıldığında, atipik fareler, heterozigot anneden plasental geçişle kalıntı şeklinde bulunan çok az miktarda T hücresine sahiptirler, ancak bu T hücresi miktarı nakillerde red etkisi gösteremeyecek düzeydedir. Diğer taraftan B hücre fonksiyonların korurlar ve NK (natural killer) hücrelerinin yüksek aktivitesini sergilerler. Bu özelliklerinden dolayı doku nakil çalışmaları ile insan tümör xenograft modellerinin de içinde olduğu biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılırlar. Bu yolla yapılan uygulamada farenin yan tarafına subkutan enjeksiyon yapılmaktadır. Kullanılan hücre soyunun klonogenik ve büyüme özelliklerine göre tümörün tutması birkaç gün ile birkaç ay sürebilmektedir. Örneğin insan kolon kanseri ile melanom uzun zaman gerektirir. Beyin tümörlerinin oluşmasını sağlamak ise

oldukça güçtür. Bunun yanında subkutan xenograftların metastazı seyrek-tir ve nadiren komşu dokulara sıçrarlar. Bu durum bir ölçüde NK hücreleri gibi bazı konak savunma sistemlerinin engellemesinden kaynaklanmak-tadır. Bundan dolayı farelerde ilaç etkinliğini değerlendirirken hayvanın sağ kalım_süresini baz almak yerine tümörün büyüme zamanı veya klo-nogenik içerildi analizleri kullanmak yerinde olur. Diğer taraftan metas-tazın şansını arttırmak için önceden siklofosamid, B-estradiol veya diğer ajanlarla NK hücrelerinin etkinliği azaltılabilir. İnsan tümör hücrelerinin farelere pasajı veya naklinden sonra tümör hücreleri kinetik değişikliklere uğrar. Çoğu zaman izole edildiği orjinal tümöre göre transplante edilen tümörler daha kısa zamanda büyürler. Nakledilen tümör daha iyi kanlan-ma gösterir ve düşük nekrozlanma olur. Bundan dolayı xenograft tümörle-rin kemosenesitiviteleri kökenlendikleri kanser tipine benzerlik gösterirler (42).

4. Ortotopik Xenograft Model

“Bu modelde tümör hücreleri orjin organın bir bölgesine nakledilir. Bu organa spesifik olan tümör hücresinin büyüme ve gelişmesi için op-timal bir çevredir. Pahalı ve alışılmamış olan bu model akciğer kanseri gibi durumlarda, organ bölgesine spesifik sitotoksik ajanların etkilerini *in vivo* değerlendirmede kullanılmaktadır. Şu anda farelerle yapılan renal hücre karsinomu, pankreatik karsinom, beyin tümörleri, prostat, kolon ve akciğer kanserleri model olarak yaygın kullanılanlardır” (42).

5. Transgenik, Knockout veya Kimerik Modeller:

Transgenik hayvan, yabancı bir gen enjeksiyonu ile fertilize bir yu-murtanın pronukleusunda oluşan progen sonucunda şekillenir. Genler pronukleusa mikroenjeksiyon, retroviral uygulama yada embriyonal kök hücrenin taşınması sonucu iletilir .

Transgenik hayvanlar, bilinen bir genin düzensizliği sonucu doğan onkogenik fenotip çalışmaları için en iyi modellerdir. Spesifik gen bozu-lumu sonucu kanser oluşumuna eğilimli hale getirilen denekler karsinoge-nez gelişimi kontrol edilebilir. Örnek olarak nörofibromatozis ile ilgili N_{F-1} geni, c-fos, N-myc gibi onkogenler verilebilir.

Transgenik teknoloji ayrıca karsinogenezis alanında da uygulanmak-tadır. Spesifik gen defektin hayvan kanser gelişimine yatkın hale geti-rilerek karsinogenezin izlemesinde uygun bir model elde edilmektedir. Örneğin MT-mER fareleri östrojen eksprese eder ve dietilsbestiol (DES)’e maruz kalan yabani tip farelerde en yüksek uterus adenokarsinom insi-dansı oluşur.

Transgenik viral Harvey ras onkogeni, promotorü fare meme tümör virüsüdür. Parotid başta olmak üzere tükrük bezleri ve meme de ade-

nokarsinom oluşur. Özellikle 3 ile 6 ay arası dönemde dişilerde spontan meme tümörü gelişir. Bununla birlikte aynı sürelerde hem dişi hem de erkek farelerde Parotid tümörü görülür.

Diğer taraftan melanosite spesifik tirozinaz promotörünün kontrolü altında bir transgenin ekspresyonu sonucunda fare melanom modeli ile çeşidi araştırmalar yapılmaktadır (42).

13. ALZHEİMER MODELİ:

Alzheimer hastalığında kullanılan mevcut modeller beynin korteks, hipokampus ve ön beyin bazal nükleus bölgesinde stereotaksik şırıjikal olarak lezyon oluşturma, nörotoksik ajanlarla Alzheimer hastalarındakine benzer nitelikte nöron harabiyeti oluşturma ve Alzheimer hastalıklarındakine benzer genetik patolojilerin taklit edilmesi esaslarına dayanır (69).

a) Kolinerjik Fonksiyon Bozukluğu Esasına Dayanan Modeller:

Asetilkolin ve kolinerjik sistemde nöronal harabiyet ile demans ve Alzheimer hastalığı arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur. Bazal önbeyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonu Alzheimer hastalığının erken evrelerinde oluşur ve özellikle bilimsel fonksiyon kayıtları ile yakından ilişkilidir. Bu bilgilerin ışığında deney hayvanlarının beyinlerinde çeşitli yöntemlerle akut veya kronik kolinerjik hasar yaratarak Alzheimer hastalığının özellikle bilimsel fonksiyon kayıtlarına yönelik belirtilerinin taklit edildiği ve incelendiği modeller oluşturulmaya çalışılmıştır. Akut olarak kolinerjik nöronlara elektrokoagülasyon uygulanması (bipolar bir prop aracılığı ile beyin belli bir bölgesine bir saniyeden az olmamak üzere belirli bir frekansta elektrik akımı uygulayarak doku hasarına neden olmak), fimbria/forniks çapraz kesisi, nonspesifik eksitotoksinlerin veya kolinotoksin ve AF64A gibi kolinerjik sisteme spesifik toksinlerin verilmesi kolinerjik aktiviteyi belirgin ölçüde azaltır ve bu işlemlere maruz kalan deney hayvanlarında Alzheimer hastalığının kolinerjik sistem ile ilişkili belirtilerinin taklit edilmesine neden olur. Sıçanlarda kinolik asidin kronik olarak lateral ventriküle intraserebroventriküler infüzyonu sonucu Alzheimer hastalığının kolinerjik hasara bağlı belirtilerini de kapsayan birçok nörodejenaratif hastalık belirtisi ortaya çıkmaktadır. Nöronal lezyon çalışmaları için daha yeni bir yaklaşım spesifik olmayan sitotoksinlerin immün hedeflere uygulanmasıdır. 1921G saporin bazal önbeynin neokortikal ve hipokampal projeksiyon alanlarında kolin asetiltransferaz aktivitesini ciddi ölçüde azaltır ve bozukluğa neden olur. Deney hayvanlarının diyetlerine yalancı transmitter (N-aminodeanol asetilkolin için yalancı prekürsördür ve koline bağlanarak asetilkolin yerine işlevsel olmayan o-a-setil N-aminodeanolün sentezlenerek presinaptik kolinerjik veziküllerde asetilkolin yerine depolanmasına neden olur) eklenmesi veya bazı farmakolojik etkili ajanların akut veya kronik uygulanması santral kolinerjik

sistemi hasara uğratarak Alzheimer hastalığındakini de taklit edebilen bellek bozukluklarına yol açabilir. Kolinerjik sistem üzerine olumsuz etkileri ile demans ve Alzheimer benzeri bellek bozukluklarına neden olan diğer bir ajan alkoldür. Alkolün kronik olarak uzun süreli sıçanlara 3 ay süre ile %20'lik etanol vermişler ve bu süre sonunda özellikle bazal önbeyinde kolin asetiltransferaz ve asetilkolin esteraz aktivitelerinde azalma ve kolinerjik nöronlarda kayıp olduğunu belirtilmektedir Alkol verilen hayvanların radial labirent testinde (bellek performansı hakkında fikir veren bir test) başarısız oldukları gözlenmiştir (69).

b) Amiloid β -Peptid (A β) ile ilişkili Modelleri

Transgenik olmayan modeller: Fare ve sıçanlarda beyin içine A β 'nin akut enjeksiyonu veya sürekli infüzyonu nörodejenerasyon ve öğrenme/bellek bozukluğu ile karakterize beyin fonksiyon bozukluklarına neden olur. Alzheimer hastalarının beyninden elde edilen suda çözünmeyen amiloid öz sıçan beyine enjekte edildiğinde de nörotoksik etkiler oluşturur (69).

Transgenik modeller: Alzheimer hastalığına benzer belirgin bir nöropatoloji sergileyen transgenik model ilk olarak farelerde oluşturulmuştur. Bu modelde kalıtsal Alzheimer hastalığı ile ilişkili APP V717F mutasyonu şifreleyen bir insan APP mini geni taşıyan fareler (PDAPP fareler) oluşturulmuştur. Amiloid tortularının veya tabakalarının oluşumunda ApoE geninin katkısına işaret etmektedir. Tg2576 fareler çift mutasyon geçirmiş insan APP695 ekspresyonu yapılmış bir diğer transgenik Alzheimer modelidir. İnsan FTDP-17 mutant tau transgenik fareler ve insan vahşi tip tau transgenik fareler bunlara örnek gösterilebilir (69).

KAYNAKÇA

1. Yarsan E, Durgut R. Farmakoloji ve toksikoloji rat modelleri. *J Clin Anal Med*, 2010; 97-105.
2. Küçükbaşmacı Ö. Bakteriyolojide hayvan modelleri-kısa derleme. *Türk mikrobiyal Cem Derg*, 2003; 33(1): 96-100.
3. Knudsen JD, Frimødt-Møller N. Animal Models in Bacteriology. In: Schmidt A, Weber OF. (eds), *Animal models in Infectiology*, Karger, Basel Switzerland 2001; 1-14.
4. İskit A. Sepsiste deneysel modeller. *Yoğun bakım derg*, 2005; 5(2): 133-134.
5. Hökelek M. Farmakodinamik çalışmalarda in vitro modeller ve hayvan modelleri. *Ankem derg*, 2014; 28(Ek 2): 86-91.
6. İskit AB, Sungur A, Gedikoglu G, Güc MO. The effects of bosentan, aminoguanidine and L-canavanine on mesenteric blood flow, spleen and liver in endotoxaemic mice. *Eur J Pharmacol*, 1999; 379(1): 73-80.
7. Kazımoğlu H, Uysal E, Dokur M, Gürer AO, Batcıoğlu K, Uyumlu BA, Pektekaya E, Karadağ M. Bratisl Lek Listy. Comparison of the protective effects of selective endothelin-a receptor antagonist, ambrisentan, and dual endothelin-A/B receptor antagonist, bosentan, in experimental renal ischemia reperfusion injury. 2020;121(8):547-553.
8. Baykal A, İskit AB, Hamaloğlu E, Güc MO, Hascelik G, Sayek I. Melatonin modulates mesenteric blood flow and TNF alfa concentrations after lipopolysaccharide challenge. *Eur J Surg*, 2000; 166(9): 722-7.
9. İskit AB, Güc MO. The timing of endothelin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *Eur J Pharmacol*, 2001; 414(2-3): 281-7.
10. Etheridge ME, Hoque AT, Sack DA. Pathologic study of a rabbit model for shigellosis. *Lab Anim Sci*, 1996; 46(1): 61-6.
11. Kuehl CJ, D’Gama JD, Warr AR, Waldor MK. mBio. An Oral Inoculation Infant Rabbit Model for Shigella Infection. 2020 Jan 21;11(1):e03105-19.
12. Carbon C, Fantin B, O’Reilly T. Bacterial Infection Models. In: Zak O, Sande M. (eds), *Handbook of Animal Models of Infection*, Academic Press, New York, 1999; 125-639.
13. Huebinger RM, Do DH, Carlson DL, Yao X, Stones DH, De Souza Santos M, Vaz DP, Keen E, Wolf SE, Minei JP, Francis KP, Orth K, Krachler AM. Virulence. Bacterial adhesion inhibitor prevents infection in a rodent surgical incision model. 2020 Jan 1;11(1):695-706. doi: 10.1080/21505594.2020.1772652.
14. Elizalde JI, Gómez J, Panés J, Lozano M, Casadevall M, Ramírez J, Pizcueta P, Marco F, Rojas FD, Granger DN, Piqué JM. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest*, 1997; 100(5): 996-1005.

15. Lei H, Ma Y, Tan J, Liu Q. Onco Targets Ther. *Helicobacter pylori* Regulates the Apoptosis of Human Megakaryocyte Cells via NF-kappaB/IL-17 Signaling. 2021 Mar 19;14:2065-2074.
16. Turner J, Gonzalez-Juarrero M, Saunders BM, Brooks JV, Marietta P, Ellis DL, Frank AA, Cooper AM, Orme IM. Immunological basis for reactivation of tuberculosis in mice. *Infect Immun*, 2001; 69(5): 3264-70.
17. Darras-Joly C, Bédos JP, Sauve C, Moine P, Vallée E, Carbon C, Azoulay-Dupuis E. Synergy between amoxicillin and gentamicin in combination against a highly penicillin-resistant and -tolerant strain of *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40(9): 2147-51.
18. Hagihara M, Kato H, Shibata Y, Sakanashi D, Asai N, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H. Anaerobe. In vivo pharmacodynamics of lascefloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Prevotella intermedia* in a pneumonia mixed-infection mouse model. 2021 Jun;69:102346.
19. Buster BL, Weintrob AC, Townsend GC, Scheld WM. Potential role of nitric oxide in the pathophysiology of experimental bacterial meningitis in rats. *Infect Immun*, 1995; 63(10): 3835-9.
20. Koçak OM, Atmaca HT, Terzi S, Özdemir H, Uzunalioglu T, Dinçel GÇ, Bal E, Kul O. Deneysel kronik Toksikoplazmoz Modeli: Beyin lezyonlarının davranış değişiklikleri ile ilişkilendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2012; 49: 139-144.
21. Oliva R, Infante JF, González M, Pérez V, Sifontes S, Marrero O, Valdés Y, Fariñas M, Estévez L, González I. Pathologic-clinical characterization of leptospirosis in a golden Syrian hamster model. *Arch Med Res* 1994; 25(2): 165-70.
22. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig MR, Gotuzzo E, Vinetz JM. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Peru-United States Leptospirosis Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec;3(12):757-71.
23. Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Derg*, 2007; 17(4): 231-6.
24. Süleyman H, Demirezer LO, Kuruüzüm A, Banoğlu ZN, Göçer F, Ozbakir G, Gepdiremen A. Anti inflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. roots. *J Ethnopharmacol*, 1999; 65(2): 141-8.
25. Sedaghat R, Roghani M, Ahmadi M, Ahmadi F. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effect of *Rumex patientia* seed preparation in streptozotocin-diabetic rats. 2011 Apr;18(2):111-5.
26. Ahmadiani A, Javan M, Semnanian S, Barat E, Kamalinejad M. Anti-inflammatory and antipyretic effect of *Trigonella foenum-graceum* leaf extract in the rat. *J Ethnopharmacol*, 2001; 75(2-3): 283-6.

27. Rimbau V, Cerdan C, Vila R, Iglesias J. Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of North-African countries (II). *Phytother Res*, 1999; 13(2): 128-32.
28. Kouadio F, Kanko C, Juge M, Grimaud N, Jean A, N'Guessan YT, Petit JY. Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Phytother Res*, 2000;14(8): 635-7.
29. Carlson RP, O'Neill-Davis L, Chang J, Lewis AJ. Modulation of mouse ear edema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacologic agents. *Agents Actions*, 1985; 17(2): 197-204.
30. Viluksela M. Characteristics and modulation of dithranol (anthralin)-induced skin irritation in the mouse ear model. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(4):262-8.
31. Santos FA, Rao VS. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-Cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res* 2000;14(4):240-4.
32. Lanhers MC, Fleurentin J, Dorfman P, Mortier F, Pelt JM. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta*. *Planta Med*. 1991; 57(3): 225-31.
33. Kasahara Y, Hikino H, Tsurufuji S, Watanabe M, Ohuchi K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med*, 1985; 51(4): 325-31.
34. Lopes-Martins RA, Pegoraro DH, Woisky R, Penna SC, Sertié JA. The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae). *Phytomedicine*, 2002; 9(3): 245-8.
35. Olajide OA, Makinde JM, Okpako DT, Awe SO. Studies on the anti-inflammatory and related pharmacological properties of the aqueous extract of *Bridelia ferruginea* stem bark. *J Ethnopharmacol*, 2000; 71(1-2): 153-60.
36. Kabak YM. *Praktikum po endokrinologii*. Moscova Medicina, 1945; 2095.
37. Winter CA, Porter CC. Effect of alterations in side chain upon anti-inflammatory and liver glycogen activities of hydrocortisone esters. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*, 1957; 46(9): 515-9.
38. Agius L. Role of glycogen phosphorylase in liver glycogen metabolism. *Mol Aspects Med*. 2015 Dec;46:34-45.
39. Narayanan N, Thirugnanasambantham P, Viswanathan S, Kannappa Reddy M, Vijayasekaran V, Sukumar E. Antipyretic, antinociceptive and anti-inflammatory activity of *Premna herbacea* roots. *Fitoterapia*, 2000; 71(2): 147-53.
40. Özyalçın NS, Arıcıoğlu-Kartal F. Hayvanlarda kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi. *Ağrı* 2002; 14: 14-25.

41. Süleyman H. Gastrointestinal sistemde kullanılan farmakolojik metodlar, XVI. Farmakoloji eğitim sempozyumları programı, 18 Mayıs 2009, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın.
42. Zeybek Ü. Kanser araştırmaları ve deneysel modeller. Deneysel tıp araştırma enstitüsü dergisi, 2013; 2(5): 1-12.
43. Özbek H, Öztürk A. Antienflamatuvar etkinliğin ölçülmesinde kullanılan yöntemler. Van tıp dergisi, 2003; 10(1): 23-28.
44. Alarcon-Aquilar FJ, Jimenez-Estrada M, Reyes –Chilpa R, Gonzales-Paredes B, Contreras Weber CC, Roman-Ramos R. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. J Ethnopharmacol 2000; 69: 207-15.
45. Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NG. Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets. J Physiol 1944; 103(2): 233-43.
46. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocidiabetic rats. J Ethnopharmacol 2000; 72: 69-76.
47. Kohnert KD, Axcrone UM, Hehmke B, Kloting I, Sundler F, Ahren B. Islet neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in type 2 diabetes in the Chinese hamster. Regul pept 1999; 82: 71-9.
48. Chang AY, Perry CS. Acid glycohydrolase in Chinese hamster with spontaneous diabetes. IV. Diabetes and linedependent variation in plasma enzyme activity. Diabetologia 1978; 15: 423-9
49. Ejrnaes M, von Herrath MG, Christen U. Cure of chronic viral infection and virus-induced type 1 diabetes by neutralizing antibodies. Clin Dev Immunol. 2006 Mar; 13(1): 67-77.
50. Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment. 2003-2004; 46, Germany.
51. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res, 2001; 50(6): 537-46.
52. Chen H, Feng R, Guo Y, Sun L, Jiang J. Hypoglycemic effects of aqueous extract of *Rhizoma polygonatiodorati* in mice and rats. J Ethnopharmacol, 2001; 74(3): 225-9.
53. Jaouhari JT, Lazrek HB, Jana M. The hypoglycemic activity of *Zygophyllum gaetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. J Ethnopharmacol 2000; 69(1): 17-20.
54. Prince PS, Menon VP, Pari L. Hypoglycaemic activity of *Syzigium cumibni* seeds: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. J Ethnopharmacol, 1998; 61(1): 1-7.
55. Gargouri M, Hamed H, Akrouti A, Dauvergne X, Magné C, El Feki A. Effects of *Spirulina platensis* on lipid peroxidation, antioxidant defenses, and

- tissue damage in kidney of alloxan-induced diabetic rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018 Apr;43(4):345-354.
56. Al-Shamaony L, Shahba M, Al-Khazraji Twaij HAA. Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba*. II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *J Ethnopharmacol* 1994; 43(3): 167-71.
 57. Boudjelal A, Siracusa L, Henchiri C, Sarri M, Abderrahim B, Baali F, Ruberto G. Antidiabetic Effects of Aqueous Infusions of *Artemisia herba-alba* and *Ajuga iva* in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Planta Med.* 2015 Jun;81(9):696-704.
 58. Ganda OP, Rossini AA, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976 Jul;25(7):595-603.
 59. WEB_1. (2015). Sigma Aldrich. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/SIAL/S0130> (10.01.2015).
 60. Portha B, Levacher C, Picon L, Rosselin G. Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. *Diabetes*, 1974; 23(11): 889-95.
 61. Ünver Saraydin S, Özdenoglu Kutlu B, Saraydin D. Effects of diabetes on apoptosis and mitosis in rat hippocampus. *Biotech Histochem.* 2021 Aug;96(6):460-467.
 62. Sitasawad SL, Shewade Y, Bhonde R. Role of bittergourd fruit juice in stz-induced diabetic state in vivo and in vitro. *J Ethnopharmacol*, 2000; 73(1-2): 71-9.
 63. Grover JK, Vats V, Rahi SS, Dawar R. Traditional Indian ant-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol*, 2001; 76(3): 233-8.
 64. Tamer L, İsbir T ve Doran F: Deneysel diyabetik sıçan modelinde kalsiyum adenosin 5'-trifosfataz enzimi, serum malondialdehid ve alfa tokoferol düzeylerinin araştırılması. *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 1997; 22: 145-151.
 65. Benwahhoud M, Jouad H, Eddouks M, Lyoussi B. Hypoglycemic effect of *Suaeda fruticosa* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2001 Jun;76(1):35-8.
 66. Vildan Toğrul V. Tutaş Günaydın N. , Tanyıldız B .Calcium Adenosine 5' Triphosphatase Enzyme Activity In Extraocular Muscles In Strabismus Year 2021, Volume 22, Issue 2, 93 – 97.
 67. Benwahhoud M, Jouad H, Eddouks M, Lyoussi B. Hypoglycemic effect of *Suaeda fruticosa* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Rethnopharmacol*, 2001; 76(1): 35-8.
 68. Cetto AA, Wiedenfeld H, Revilla MC, Sergio IA. Hypolycemic effect of *Equisetum myriochaetumaerial* parts on streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 2000; 72(1-2): 129-33.
 69. Uzbay T. Alzheimer Hastalığına yönelik çalışmalarda kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Demans Dergisi* 2003; 1: 5-14.

“

Bölüm 2

POKSVİRÜSLER VE RHABDOVİRÜSLER

Gülseren AKTAŞ¹

”

¹ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,

Orcid ID: 0000-0002-1611-5289

Poksvirüsler

Poksvirüsler, insanı enfekte eden en büyük ve en kompleks yapıda virüsleri içeren *Poxviridae* ailesine mensupturlar. Hem insanı ve hem de hayvanları enfekte ederler. Bütün poksvirüsler deride lezyon oluşumu ile karakterize hastalık oluşturur. Çiçek ve *Molluscum contagiosum* virüsleri insana özgü olup, vaccinia aşılama ile, diğerleri ise nadiren ve tesadüfi olarak (örneğin, mesleki temas ile) insana bulaşır. Omurgalı canlıları enfekte eden Poksvirus cinslerinden dördü insanlarda hastalık yapar. Bunlar *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Molluscipoxvirus* ve *Yatapoxvirus* cinsleridir. *Orthopoxvirus* cinsi içinde Variola (çiçek hastalığı etkeni-smallpox), Vaccinia (çiçek aşısı için kullanılır), Monkeypox (maymun çiçeği) ve Cowpox (inek çiçeği) virüsleri bulunur. *Parapoxvirus* cinsi içinde genellikle hayvanda bazen de insanda hastalık yapabilen Orf (bulaşıcı püstüler dermatit, koyunlarda lokalize lezyonlar oluşturur), Pseudocowpox (sütçü nodülü hastalığı) ve sığır püstüler stomatit virüsleri yer alır. *Molluscipoxvirus* cinsi içinde, insanda genital bölge(n) enfekte eden, fakat insanda da hafif seyirli hastalığa yol açabilen Tanapox ve Yabapox virüslerini içerir. İnsanda hastalık oluşturan en önemli etkenler: Variola (smallpox), Vaccinia, Monkeypox, Molluscum contagiosum, Orf, Cowpox ve Pseudocowpox'tur (Tablo 1).

Table 1. İnsanda hastalık yapan poksvirüsler.

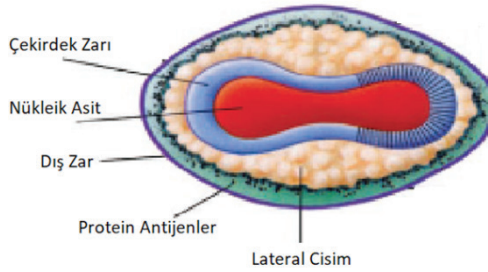
Cinsler	Hastalık yapan virüsler
<i>Orthopoxvirus</i>	Variola virüs (smallpox) (insanda) Vaccinia virüs (çiçek aşısı) Cowpox virüs ^a (İnek çiçeği) Monkeypox virüs ^a (Maymun çiçeği)
<i>Parapoxvirus</i>	Bovine papular stomatitis virüsü ^a (sığırlarda) Orf virüs ^a (koyunlarda) Pseudocowpox virüs ^a (sütçü nodülü hastalığı)
<i>Molluscipoxvirus</i>	Molluscum contagiosum virüsü (insanda)
<i>Yatapoxvirus</i>	Tanapox virüs ^a (maymunlarda) Yabapox virüs ^a (maymunlarda)

^a: Hayvanlardan insanlara geçen zoonoz etkenidirler.



Şekil 1. Vaccinia virüs'ün elektron mikroskop görüntüsü.

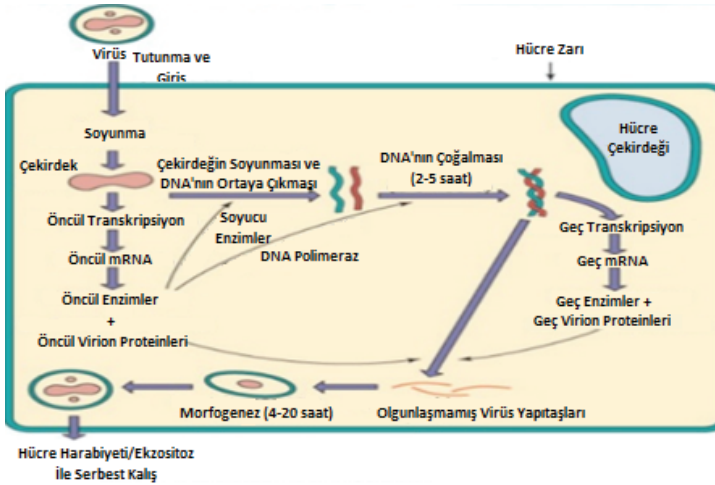
Viral özellikleri: Poksvirüsler büyük, zarflı DNA virüsleridir. Tuğla biçiminde veya oval yapıdadırlar (Şekil 1). Virionlar, iki ucu birleşik, çift sarmallı, lineer DNA (130-300 bç) taşıyan çift tabakalı bir kor (çekirdek) ve onu çevreleyen lipoprotein zarftan oluşur. Yaklaşık 270-350 nm (vaccinia virüs) büyüklüğündedirler. Kor dambıl biçimindedir ve kompleks yapıda membranlar ile çevrilidir. İçinde 100'den fazla protein kodlar ve çoğu replikasyonda rol oynayan enzimatik aktiviteye sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle poxvirusler, DNA virüsü olmalarına rağmen hücrenin stoplazmasında çoğalırlar. Kor dışında fonksiyonu bilinmeyen iki lateral cisim vardır. Bunlar kor ile viral zarf arasında mesafe oluşturur. Virüsün dış kısmında lipoprotein membran bulunur. Ayrıca membranında, hücreye tutunma, giriş ve virulansta rol oynayan proteinler vardır (Şekil 2).



Şekil 2. Poksvirüs virion yapısının şematik görüntüsü.

Virüsün çoğalma döngüsü: Poksvirüs, çoğalma için gerekli DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini ve diğer birçok enzim ve proteini virion içinde taşır ve konak hücreden bağımsız şekilde stoplazmada çoğalır. Virüsün hücre reseptörlerine tutunması (adsorpsiyon) ve hücre içine girişinden sonra (penetrasyon) DNA molekülünde kodlanan DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi ile erken mRNA sentezi gerçekleşir (Şekil 3). Bu, virüs kılıfının soyulmasını, transkripsiyonda görev alacak DNA ve RNA polimeraz, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri gibi çeşitli prote-

inlerin sentezlenmesini sağlar. Serbest kalan DNA ‘stoplazmik fabrika bölgesi’ olarak adlandırılan, hücre organellerinin olmadığı bölgeye taşınarak burada DNA replikasyonunu gerçekleştirir. Bu bölgeye ‘Guarnieri inklüzyon cisimciği’ denir ve boyanarak ışık mikroskopunda görülebilir. Geç mRNA’lar, virüsün oluşması için gerekli olan yapısal proteinleri ve enzimleri sentezler. Oluşan DNA’lar ve yapısal viral komponentler, viral kapsit içinde paketlenir. Böylece, olgunlaşmamış tuğla şekilli virionlar meydana gelir. Oluşmakta olan bu virionlar, daha sonra membranlarını hücrenin golgi sisteminden alarak tek zarflı olgun virionlar halinde (MV-mature virion/IEV-intracellular enveloped virus) ya hücrenin lizisi ile veya konak hücre zarını da alarak (EEV-extracellular enveloped virus) tomurcuklanarak (ekzositoz) çift zarflı olarak hücre dışına salınırlar. Poksvirüs, iki farklı enfeksiyöz formda bulunabilir; tek bir dış membran içeren ‘mature-olgun virion’ (MV) veya çift membran içeren EEV formu. Virüs bulunduğu forma göre, ya endositoz ile veya füzyon ile enfekte ettiği hücre içine girer.



Şekil 3. Poksvirüslerin çoğalma döngüsü.

Epidemiyoloji: Çiçek, dünya tarihinde antik çağlardan beri görülen, ciddi epidemiler ile dünya tarihinde önemli rol oynamış bir hastalıktır. Çiçek hastalığı virüsü (variola-smallpox) oldukça bulaşıcıdır ve hücre dışında hayatta kalabilir. Enfeksiyon, solunum yolundan damlacık ile lezyonlara direkt temas ile veya kontamine eşyalar ile bulaşır. Variola solunum ile alındığında ağır sistemik bir hastalığa sebep olurken cilde inoküle edildiğinde hafif seyirli hastalık oluşturur.

Çiçek hastalığı etkeni Variola virüs ve *Molluscipoxvirus* türü olan *Molluscum contagiosum* virüsü sadece insandan insana bulaşır. İnsanda enfeksiyon oluşturan diğer tüm poksvirüsler sporadik zoonotik hastalık etkenidirler (Şekil 4).

Variola virüs (smallpox) çiçek hastalığı etkenidir. İnsandan insana solunum yolundan damlacık yoluyla, lezyonlara direk temas ile veya kontamine olmuş eşyalara temas yoluyla bulaşır. Hastada ağız ve boğazda ilk döküntülerin çıkmasıyla bulaştırıcılık başlar. Hastalık, iki tip virüsten meydana gelir. Variola major ve Variola minor. Antijenik yapıları bakımından ayırt edilemez olmalarına rağmen öldürücü etkileri oldukça farklıdır. Variola major daha virulandır ve enfeksiyonlarında ölüm oranı %3-40 iken, variola minör için bu oran %1 civarındadır. Kişi aşıli ise ölüm oranı %3 seviyelerindedir. Variola virüsün bilinen bir hayvan rezervuarı yoktur. Çiçek hastalığının görülme sıklığının kış ve erken bahar dönemlerinde arttığı görülmüştür. Smallpox, bulaşıcı ciddi semptomları olan bazen öldürücü de olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Tek önleme yolu aşıdır.

Smallpox antik çağlardan beri meydana getirdiği ciddi salgınlardan dolayı dünya tarihinde önemli bir rol oynamıştır. Çok bulaşıcıdır ve hücre dışında canlılığını sürdürebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1967 yılında smallpox virüsünü dünyadan silmek için büyük bir program başlatmıştır. Programın temeli, hasta ve temas ettiği kişilerin hızla karantina altına alınması ve vaccinia virüs ile aşılanmalarını kapsar. Bu büyük çalışmanın sonucunda son smallpox enfeksiyonu 1977 yılında Somali’de görülmüş ve sonra dünyadan silinmiştir (Şekil 5).

Patogenez: Virüs solunum ile alınarak üst solunum sisteminin mukozal membranlarına girer. Burada çoğalır ve bölgesel lenf nodüllerindeki mononükleer fagositik hücreleri enfekte eder. Viremi ile karaciğer, dalak ve diğer dokulara yayılır. İnkübasyon periyodunun sonunda iltihap mediyatörleri salınarak ateş ve diğer semptomları oluşturur. Virüs, kapiler vasıtasıyla deriye yayılır ve döküntüler oluşturur. Variola enfeksiyonu insanda birçok dokuda bulunmasına rağmen, lezyonlar sadece deride ve orofarinks mukozasında bulunur.

Klinik bulgular: Çiçek hastalığı, ateşli ve döküntülü bir enfeksiyon hastalığıdır. Kuluçka süresi bazı ağır seyirli vakalarda 4 ile 5 gün olabilmesine rağmen genellikle 12 ile 14 gündür. Hastalığın başlangıcı hızlıdır. Ateş, titreme, kas ağrısı ve 3-4 gün sonra da döküntüler meydana gelir. Döküntüler, 10 ile 12 gün süresinde önce papül, vezikül, püstül ve sonra kabuk oluşur ve yavaşça iyileşir. Vücuttaki döküntüler aynı zamanda, aynı formdadır. Bazı vakalar kanamalı döküntüler şeklinde ağır seyredebilir ve öldürücü olabilir.

Tanı metodları: Tanı, vezikülden alınan örnekler kullanılarak, kültür, elektron mikroskopisi ile inceleme, jel difüzyon ve polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılır.

Tedavi: Bazı antiviral ilaçlar çiçek hastalığının önlenmesi ve tedavisinde (hastalığın kötüye gitmesini engelleyerek) yardımcı olmakla birlikte hasta olan kişide etkili olduğu ıspatlanmış bir tedavisi yoktur. Çiçek salgınını kontrol altına almak için çiçek aşısı kullanılmıştır. Bununla birlikte bazı antiviral ilaçlar tedavi için onaylanmıştır.

Tecovirimat (TPOXX) 2018 de FDA tarafından çiçek hastalığının tedavisinde kullanılmak için onaylanmıştır. Bu ilaç ile hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sağlıklı insanlarda da denenmiş ve yan etkileri yönünden güvenilir olduğu görülmüştür. Ancak tecovirimat, hasta insanda denenmemiştir. **Cidofovir** ve **brincidofovir** de enfekte hayvanların tedavisinde başarılı bulunmuş ama çiçek virüsü ile enfekte insanda denenmemiştir.

Çiçek aşısı, immünitenin gelişmesini sağladığı için insanları çiçek virüsünden korur. Aşı, vaccinia virüsünden hazırlanır. Canlı aşıdır. Aşılanmış kişilerden çevresindeki insanlara da bulaşma olabilir. Aşılanmış kişilerden bazıları hafif olarak semptomları geçirebilir. En son çiçek aşısı aralık 1979 da yapılmıştır. 1980 den itibaren doğanlara çiçek aşısı uygulanmamıştır. Bundan dolayı, eğer çiçek hastalığı tekrar ortaya çıkarsa, 1980 sonrası doğanlar için büyük tehlike oluşturmaktadır.

Çiçek virüsü (smallpox) dünyada 1977 yılından itibaren görülmemesine rağmen çiçek hastalığı tehdidi devam etmektedir. Başarılı aşılama programları sayesinde 1980 yılı itibarıyla dünyadan eradike edilen çiçek virüsü, son yıllarda biyolojik silah olarak biyoterörizmde kullanılma potansiyeli nedeniyle yeniden önem kazanmıştır. Bu nedenle çiçek hastalığı patogenezinin ve hastalığının iyi bilinmesi ve anlaşılması, ileride görülebilecek hastalık salgınlarının kontrolü için önemlidir.

Vaccinia virüs, birçok konağı enfekte etme özelliğinden dolayı immünizasyon için kullanılan, lokalize püstüller ve skar oluşturan bir virüstür. Serolojik olarak smallpox'a benzer. Virüs insanlarda canlı aşı olarak kullanılmıştır. Aşının etkisi 3-5 yıldan sonra azalır. Fakat korumanın yıllarca sürdüğü gösterilmiştir.

Poksvirüsler, tüm dünyada insanlarda ve çeşitli hayvanlarda enfeksiyona neden olmuşlardır. Poksvirüs enfeksiyonları genellikle deride lezyonlar, nodüller ve yaygın döküntülerle seyreder. İnsanlardaki enfeksiyonlar genellikle enfekte olmuş hayvan veya insan ile temas veya kontamine olmuş eşyalara temas ile meydana gelmiştir. Smallpox (Variola virüs) artık doğada (dünyada) bulunmamasına rağmen diğer poksvirüsler hastalık oluşturabilir. Bunlardan en önemlileri, Monkeypox virüs, Orf virüs, Molluscum contagiosum'dur.

Cowpox virüs, bazen enfekte ineklerle temas ile bulaşabilir. Daha çok inekler ile temas halinde olan çiftçiler ve veterinerler gibi meslek gruplarında görülür. Hastalık, enfekte, sıçanlar, fareler, kediler ve fillerden bulaşabilir. Cowpox ineekten insana bulaştığı zaman ineekteki benzer deri lezyonları meydana getirir.

Monkeypox virüs, ilk defa 1958 yılında araştırma yapmak için tutulan laboratuvar maymunlarında yaptığı salgın ile ortaya çıkmıştır. Bundan dolayı ‘‘monkeypox’’ olarak adlandırılmıştır. İnsanda ilk defa, 1970 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyeti’nde görülmüştür. Orta Afrika’da önemli salgınlar yapmıştır. Batı Afrika ülkelerinde sporadik vakalar halinde görülmektedir. Monkeypox, insanlarda çiçek hastalığına benzer hafif seyirli bir hastalığa neden olur. Bununla birlikte Afrika da 1-10 gibi ölüm vakası görülmüştür. Enfeksiyon, ateş, titreme, baş ve kas ağrıları, şişmiş lenf nodülleri ve yorgunluk ile başlar. İnsandan insana bulaş olmaz, sadece hayvandan insana bulaşır. Smallpox ile en büyük farklılığı, semptomları daha hafiftir ve lenf nodüllerini tutarak şişmeye neden olmasıdır. İnsanda meydana gelen monkeypox enfeksiyonuna insan monkeypox’u denir. İnkübasyon süresi, 7 ile 14 gün olarak bildirilmekle birlikte 5-21 gün gibi değişebilir. Tedavide özel bir antiviral yoktur. Bununla birlikte smallpox aşısı (Vaccinia virüs) yüksek oranda (%85) koruma sağlar. Amerika da 2003’te görülen bir salgını kontrol altına almak için smallpox aşısı, antiviralleri ve vaccinia immunoglobulini kullanılmıştır.

Yatapoxvirüs (Tanapox ve Yabapox) rezervuarları maymunlardır. İnsanlara direkt temas ile bulaşır ve smallpox ile karışabilir.

Orf virüs, poxvirüs ailesinde parapoxvirüs cinsinin bir üyesidir. Genellikle koyun ve keçilerde enfeksiyon oluşturur. Hayvanlarda dudak-ağız-burunda kabuklu lezyonlar oluşturur. Bazen insanlarda bulaşır. İnsanda ellerde ülseratif lezyonlar oluşturur. Orf virüs enfeksiyonu tüm dünyada görülebilir.

Pseudocowpox virüs, sütçü nodülü, sığırlarda kütanöz bir *Parapoxvirus* hastalığıdır. Lokal deri enfeksiyonları oluşturur. Lezyonlar 4 ile 8 hafta içinde iyileşir.

Molluscum contagiosum, bir poksvirüs olan Molluscum contagiosum virüsü tarafından meydana getirilen, deriyi tutan bir enfeksiyondur. Tek konağı insandır. Bulaşma enfekte hücrelere direkt temas veya ortak kullanılan eşyalar ile olur. Hastalık genellikle hafif seyreder. Vücudun her yerinde (yüz, boyun, kol, ayaklar, karın, genital bölge) lezyonlar görülebilir. Avuç içi ve ayak tabanında nadiren lezyon görülür. Genellikle 6 ile 12 ayda iz bırakmadan geçer, bazen 4 yıla kadar sürebilir. Lezyonları inciye benzer. AIDS hastalarında yaygın lezyonlar meydana gelebilir. Enfeksiyonların çoğu bir yaş çocuklarda görülür. Korunmada birçok en-

feksiyon hastalığında olduğu gibi ellerin sık yıkanması ve genel hijyen kurallarına uyulması en iyi yoldur. Lezyonları temiz tutmak ve örtmek (bandajlayarak) diğer insanlara bulaşmasını önler.

Yatapoxvirüs cinsinde, maymunlarda lokalize lezyonlar ile seyreden (**Tanapox virüs**) ve deri tümörleri oluşturan (**Yabapox virüs**) virüsler bulunur.

Tarihçe: Çiçek virüsünün kaynağı bilinmemektedir. Ancak MÖ 3. yüzyılda yaşamış Mısır imparatorlarının mumyalarında çiçek döküntülerine benzer izler gözlenmiştir. Çiçek hastalığı ilk defa MS 4. yüzyılda Çin’de yazılı olarak açıklanmıştır. Daha sonra MS 7. yüzyılda Hindistan ve 10. yüzyılda Anadolu’da görüldüğünü açıklayan belgeler bulunmuştur. Çiçek virüsü, medeniyetlerin büyümesi ve gelişmesi, keşifler, ticaret yollarının gelişmesi ile tüm dünyaya yayılmıştır.

Çiçek aşısının temeli 1796 yılında İngiliz Doktor Edward Jenner tarafından atılmıştır. Jenner, inek çiçeği döküntüsünü kullanarak çiçek virüsünün (Variola virüs) insanda hastalık oluşturmamasını engellemiştir. Böylece ilk aşılama kabul edilmiş ve yaygın olarak uygulanmıştır. Daha sonraları aşılama inek çiçek virüsü yerine Vaccinia virüs kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1967 yılında çiçek virüsünü dünyadan eradike etmek için aşılama programı başlatmıştır. En son çiçek vakası 1977 yılında görülmüştür (Şekil 5). 1980 yılından itibaren dünyada hiç çiçek vakası görülmediği için aşılama sonlandırılmıştır. 1980 den sonra doğan insanlara çiçek aşısı yapılmamıştır.

Variola çiçek hastalığı etkenidir ve 1977 yılından sonra Dünya Sağlık Örgütünün global aşılama programı sayesinde dünyadan silinmiştir.



şekil 4. Bazı poksvirüsler; (a) insanda smallpox, (b) fare poxvirüsü, (c) deve poxvirüsü.



şekil 5. Rahima Banu, 1975 yılında smallpox ile enfekte olmuş son kişidir.

KAYNAKLAR

1. Poxviruses. Sherris Medical Microbiology Kitabı. Editör: Kenneth JR, yedinci baskı, McGraw-Hill Education, ABD, s: 207-216, 2018.
 2. Hughes L, Olson VA, Damon IK. Poxviruses. Manual of Clinical Microbiology Kitabı. 11. Baskı. Editörler: Jorgensen JH, Pfaller MA. Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW. 1. cilt, ASM Press, Washington, DC, ABD, s: 1828-1840, 2015.
 3. McFadden G. Poxvirus tropism Nature Reviews[Microbiology. 2015; 3: 201-213.
 4. Poxviruses. Editörler: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8.baskı, Elsevier Inc. Philadelphia, ABD, s: 447-452.E1. 2016.
 5. CDC, Smallpox. <http://www.cdc.gov/smallpox/> erişim tarihi:20.05.2020.
 6. Dürdal Us. Virusların morfolojik ve kimyasal yapıları ve Virusların sınıflandırılması. Bölüm 1 ve 2. Şemsettin Ustaçelebi'nin Genel Viroloji kitabından, 3. Baskı, s: 1-33 ve s: 35-75, 2013.
 7. Uzuner H, Karadenizli A. Adenovirüsler, Parvovirüsler, Poksvirüsler. Temel, Klinik ve Tanısal Tıbbi Viroloji kitabı. Edt. Mustafa Altındış, Mehmet Özdemir, Bahadır Feyzioğlu. s: 135-153, Nobel Akademik Yayıncılık Tic. Ltd. Sti. Ankara, 2018.
-
-
-

RHABDOVİRÜSLER

Rabies virüs (kuduz virüsü), *Mononegavirales* takımında, *Rhabdoviridae* ailesinde bulunan *Lyssavirus* cinsi içinde yer alan ve en iyi bilinen kuduz virüsüdür.

Rhabdoviridae ailesinin üyeleri (Yunanca rhabdos ‘‘çomak’’ kelimesinden gelir) çeşitli memeli hayvanların, balık, kuş ve bitkilerin patojen olan virüslerini içerir. Rabies kelimesi kuduz hastasını tarif eden Latince ‘‘to rage’’ (öfkelenmek, saldırmak, kızgınlık) kelimesinden türetilmiştir. Bu virüs ailesi, *Lyssavirus* (kuduz ve kuduza benzeyen virüsler), *Vesiculovirus* (vesicular stomatitis virüsler [VSVs]), isimlendirilmemiş bir bitki rhabdovirüs grubunu ve diğer memelilerin, kuşların, balıkların ve eklem-bacaklıların (artropodlar) rhabdovirüslerini içerir. *Lyssavirus* cinsi içinde, kuduz gibi hem insan ve hem de hayvanlarda akut, öldürücü viral ensefalomiyelit meydana getiren pek çok etyolojik ajan bulunur. Kuduz ile ilişkili daha az bilinen türler ise *Aravan virus*, *Australian bat lyssavirus*, *Duvenhage virus*, *European bat lyssavirus 1*, *European bat lyssavirus 2*, *Irkut virus*, *Khujand virus*, *Lagos bat virus*, *Mokola virus*, *West Caucasian bat virus*, *Shimoni bat virus*, *Bokeloh bat lyssavirus*, *Ikoma lyssavirus* ve yeni bir tür olan *Lleida bat lyssavirus* tür.

***Lyssavirus* cinsi:** Bu cinsin en önemli türü kuduz virüsüdür. Virüsün doğal konağı yarasa, rakun, tilki, çakal ve köpeklerdir. İnsanlar sıklıkla kuduz köpeğin ısırması ile enfekte olur. Isırık bölgesindeki kas veya bağ dokusunda çoğalan virüs, periferik sinirler vasıtasıyla merkezi sinir sistemine ulaşır ve ölümle sonlanan ensefalite neden olur.

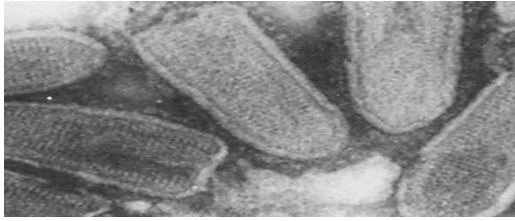
***Vesiculovirus* cinsi:** Bu cinste yer alan veziküler stomatit virüsü (VSV), sığırlarda oral ülserler oluşturmakta ve hayvancılıkla uğraşan kişilere ya da laboratuvar personeline direkt temasla bulaşmaktadır.

Rhabdovirüslerin yapısı ve çoğalması

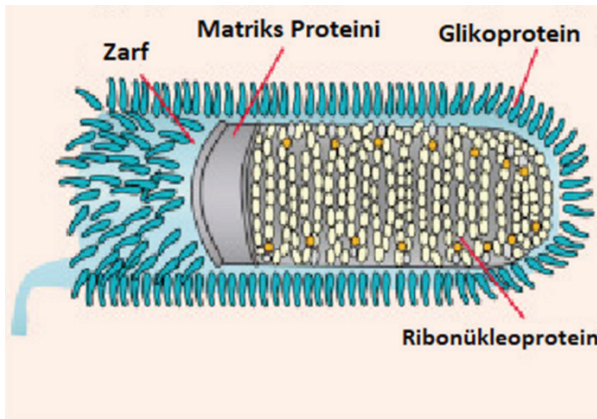
Rhabdovirüsler, mermi şeklinde ve zarflıdır (Şekil 1). Virüslerin çapı yaklaşık 75 nm ve uzunluğu 180 nm’dir. Rabies virüsün beş yapısal proteininin kodlandığı negatif polariteli, segmentsiz, tek ipçikli RNA yapısında genomu vardır. Bunlar: glikoprotein (G), matrix (M) proteini, nükleoprotein (N), fosfoprotein (P) ve büyük polimeraz proteini (L)’dir. Virüs, G proteini ile konak hücre reseptörüne bağlanarak enfeksiyon siklüsünü başlatır. G proteini patojenite ve virülans ile direkt ilişkilidir, immün cevabı başlatır ve nötralizan antikorların oluşumuna yol açar. Tam viriondan, rabies virüsünün saflaştırılmış G proteinlerinden hazırlanan aşılar ve G proteinlerini kodlayan rekombinant virüs aşıları immünizasyonda başarı ile kullanılırlar. Nükleokapsit, bir tek zincirli negatif ribonükleik asit (RNA) molekülü, nükleoprotein (N), RNA ya bağımlı RNA polimeraz

enzimini oluşturan L (large) proteini ve yapısal olmayan (NS-nonstructural) proteinlerden oluşur. N proteini, virüsün temel yapısal proteinidir. RNA'yı, ribonükleaz enziminin sindiriminden korur. Matrix (M) proteini, zarf ile nükleokapsit arasında yer alır (Şekil 2).

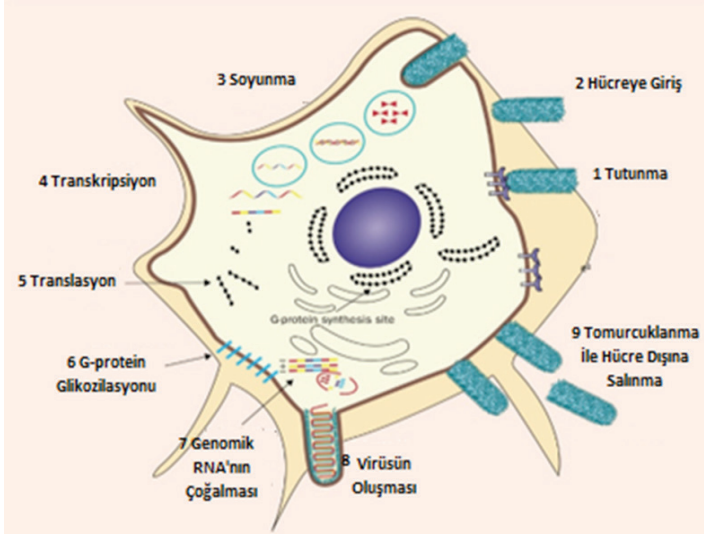
Virüs, konak hücre reseptörlerine G proteini ile tutunur ve virionlar endositoz ile hücre içine girer. Virüsün zarfı endozomun zarfı ile birleşir. Böylece virionun genomu açığa çıkar ve çoğalmanın olacağı stoplazmaya salınır (Şekil 3). Burada RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi, viral RNA dan RNA ve proteinleri kodlayan beş ayrı mRNA kopyalar (transkripsiyon). Stoplazmadaki serbest ribozomlarda beş viral protein sentezlenir (translasyon). Viral genotip RNA ayrıca yeni genomları üretmek için kalıp olarak kullanılarak, pozitif RNA'ya dönüştürülür. Pozitif RNA zincirlerinden viral genomun negatif zincirleri üretilir. G proteini ribozomlarda sentezlenince, glikozilasyon işlemi endoplazmik retikulum ile Golgi sisteminde olur ve M proteini ile birlikte hücre yüzeyine sarar. Virion iki aşamada meydana gelir. (1) Nükleokapsidin stoplazmadan oluşumu ve (2) hücre plazma membranından tomurcuklanarak hücre dışına salınması.



Şekil 1. Rhabdovirüsler



Şekil 2. Lyssavirus morfolojisi ve yapısal proteinleri.



Şekil 3. Rabies virüsün çoğalma siklusü.

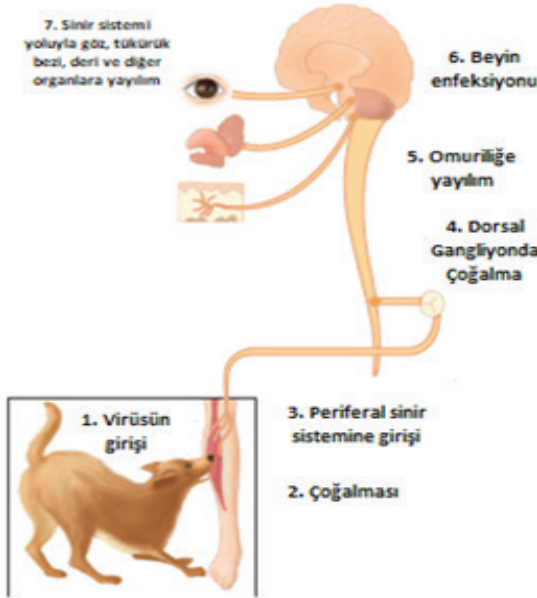
Patogenez

Kuduz, kuduz köpek tarafından veya vahşi bir hayvan tarafından ısırılmış hastalarda hayatı tehdit eden nörolojik semptomlar meydana getirir. Genellikle kuduz bir köpeğin ısırmasından kaynaklanır. Virüsün tükürük salgısına geçmesiyle hayvan agresif davranmaya başlar ("deli", "saldırgan" köpek) ve bu da virüsü bulaştıracak ısırılmalara sebep olur. Virüs ayrıca aerosol (havada asılı halde) bulunan virüsün solunması ile (yarasa mağaralarında), enfekte doku nakliyle (kornea nakli gibi) ve mukozal membranlardan, enfekte vücut salgılarının teması ile bulaşabilir. En sıklıkla enfekte köpek ısırması ile bulaşan rabies virüsü, önce bağ ve kas dokusuna girer. Burada günlerce-aylarca çoğalır (Şekil 4). Isırma ile semptomların görülmesi arasındaki zaman "inkübasyon zamanı" dır. Bu süre, haftalar hatta aylarca sürebilir. Bu süre esnasında herhangi bir ısırma, kuduz bulaştırma riski taşımaz. Çünkü virüs henüz tükürük bezinde değildir. Virüs, periferik sinirler vasıtasıyla dorsal kök gangliyonlarına ulaşır ve merkezi sinir sistemine (MSS) ilerler. Beyin, hızla enfekte olur. Daha sonra, MSS'nden baş ve boyun derisi, tükürük bezleri, retina, kornea, burun mukozası, böbrek ve akciğerlere yayılır. Virüs beyin ve omuriliği istila ettikten sonra, ensefalit gelişir. Yoğun MSS tutulumu ve MSS fonksiyon bozukluğuyla birlikte dokuda Negri cisimcikleri oluşur. Kuduz, nadiren enflamatuvar lezyonlara neden olur. Nötralize edici antikorları hastalık iyice yerleşene kadar belirgin değildir. Kuduz, hastalık ortaya çıkınca ölümcüldür. Kuluçka döneminin süresi: 1- vücuda giren virüs yoğunluğuna, 2- yaranın beyne yakınlığına ve büyüklüğüne, 3- kişinin immün sistemine bağlıdır. Inkübasyon döneminde aşılama ile antikor uygulanırsa

veya üretilirse, hastalığın MSS ve beyne yayılımı engellenebilir. Kuluçka süresi genellikle antikor cevabının oluşması için yeterli olur.

Rabies virüsünün enfeksiyon oluşturma aşamaları özet olarak şöyledir (Şekil 4).

- 1- Bir hayvan, kuduz bir hayvan tarafından ısırılır.
- 2- Kuduz virüsü hayvanın salyasıyla ısırma yerine bulaşır.
- 3- Rabies virüsü yaklaşık 3 ile 12 hafta da sinir hücreleri ile omurilik ve beyne ulaşır. Bu sırada hayvanda hastalık belirtileri görülmez.
- 4- Virüs beyne ulaştığında burada hızla çoğalır ve tükürük bezlerine geçer. Hayvan hastalık belirtilerini göstermeye başlar.
- 5- Enfekte hayvan genellikle 7 gün içinde ölür.



Şekil 4. Rabies virüs enfeksiyonu evreleri.

Klinik semptomlar

Kuduz genellikle kuduz bir hayvanın ısırmasıyla veya bir yaraya enfekte hayvan salyasının bulaşmasıyla insana bulaşır. Hastalık akut, ağır seyirli, öldürücü bir ensefalit oluşturur. Hayatta kalabilme çok nadirdir. Kuduzun klinik safhaları Tablo 1. de özetlenmiştir. Ortalama 20 ile 90 gün lük (10 gün ile 1 yıl arasında) bir inkübasyon süresi vardır. Kuluçka döneminden sonra kuduzun prodrom aşaması başlar.

Hastada ateş, halsizlik, baş ağrısı, ısırtık bölgesinde ağrı veya kaşın-

tı, gastrointestinal semptomlar, yorgunluk ve anoreksiya gibi semptomlar vardır. Prodrom genellikle 2 ila 10 gün sürer, bundan sonra kuduza özgü nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Kuduzun en karakteristik semptomu olan hidrofobi (su korkusu), hastaların% 20 ile % 50'sinde görülür. Bu korku, suyu yutarken oluşan ağrı ile tetiklenir. Virüsün bulaştığı bölgede aşırı hassasiyet oluşur. Akut nörolojik safhada, ajitasyon, halüsinasyonlar, yönünü-yolunu bulamama (yönelim bozukluğu) aşırı sinirlilik hali, adele spazmları ve kısmi felç meydana gelir. Mental bozukluk safhaları görülür. Otonom sinir sisteminin etkilenmesiyle aşırı tükürük salgısı oluşur. Çift görme, yüz felci ve yutma güçlüğü gelişir. Aşırı tükürük salgısı ve yutma güçlüğü köpüklü ağız görüntüsünü oluşturur. Gelişen solunum felci (hastaların %15 ile %60'ı) kuduzun tek belirtisi olabilir ve solunum yetmezliğine yol açar. Hasta 2 ila 10 gün süren nörolojik fazdan sonra komaya girer. Hastalık ilerledikçe koma gelişir. Bu aşama, komplikasyonlardan kaynaklanan ölüme yol açar. Semptomlar görülmeye başladığında, hiçbir ilaç veya aşı, hastalığın gelişimini engelleyemez.

Tablo 1. Kuduz hastalığının klinik evreleri

Hastalığın evreleri	Süre (gün)	Klinik belirtiler	Virale replikasyon yeri	İmmunolojik durum
İnkübasyon evresi	10-365 (ortalama 20-90)	Belirtsiz	Isırma yerinde, kas hücrelerinde, düşük titrede	-----
Prodrome evresi (ilk belirtiler)	2-10	Ateş, bulantı-kusma, iştah kaybı, başağrısı, ısırik yerinde uyuşukluk-ağrı	MSS ve beyin dokusunda, düşük titrede	-----
Nörolojik evre	2-7	Hidrofobi, farinjiyal spazm, hiperaktivite, kaygı, depresyon	Beyinde ve tükürük bezleri ile diğer organlarda, yüksek titrede	Serum ve BOS ta antikor saptanması
Koma	0-14	Koma, hipotansiyon, nefes darlığı, sekonder enfeksiyon, kalp durması	Beyinde ve diğer organlarda, yüksek titrede	-----
Ölüm	-----	-----	-----	-----

Klinik belirtiler başladıktan sonra ölüm kesindir. Sadece destek tedavileri yararlı olur. Bugüne kadar klinik kuduzdan 20 hayatta kalma vakası bildirilmiştir. Kuduz hayvanlarda belirtiler, semptomlar ve sonuçları genellikle erken spesifik olmayan semptomlar, akut nörolojik semptomlar ve nihayetinde ölüm de dahil insanlardakine benzer.

Laboratuvar tanısı

Kuduz şüpheli hayvana maruz kalma kuduz aşılarının yapılmasını gerektirir. Isırılma sonrası hayvanın öldürülmesine gerek yoktur. Hayva-

nın 10 gün gözlem altında tutulması kuduz şüphesini ortadan kaldırmak için uygundur.

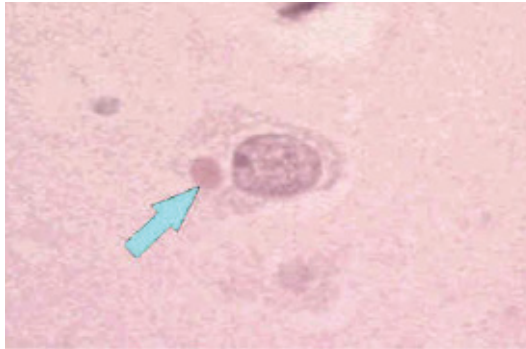
Kuduz teşhisi, ancak kişi bir hayvan tarafından ısırılınca ve nörolojik semptomlar ortaya çıkınca konur. Maalesef semptomlar ve antikor saptanması dahil, enfeksiyon bulgusu çok geç ortaya çıktığında hiçbir müdahalede bulunulamamaktadır.

İnsanda kuduz tanısı için bazı testler yapılır. Tek bir test yeterli değildir. Testler tükrükte, serumda, BOS'ta ve ense saç foliküllerinden alınan biyopsi materyalinde yapılır.

Tükrük, virüs izolasyonu için kullanılabilir. Ayrıca, RT-PZR testi yapılır. Serum ve BOS kuduz virüs antikorlarının test edilmesinde kullanılır. Boyun dokusunda ve saç poliküllerindeki sinir hücrelerinde virüs antijeni aranır.

Direkt floresan antikor testi (DFA), Kuduz hayvanın beyin dokusunda kuduz virüsü antijeninin varlığının gösterilmesinde kullanılır. Kuduz hayvanın dokusunun histolojik incelemesinde Negri cisimcikleri örneklerin %50 sinde görülür. DFA testi ise örneklerin %100 ünde virüs antijenini saptar. Ayrıca, kuduz olmayan dokularda da Negri cisimciklerine benzeyen inklüzyonlar görülebilir. Bundan dolayı Negri cisimciklerinin varlığı ancak uzman bir mikroskopist tarafından gösterildiğinde tanı koydurucu olabilir.

Negri cisimcikleri: Viral replikasyon esnasında, konak stoplazmada oluşmakta olan virüse ait yapı taşlarının birikimi ve hücre içinde birikmiş virionların oluşturduğu hücre içi kitlelerdir. Negri cisimciği, Mann's, giemsa, Sellers boyamaları ile tükrük bezlerinde, dil veya diğer organların sinir hücrelerinde görülebilir (Şekil 5).



Şekil 5. Enfekte beyin dokusunda Negri cismi.

Immunohistochemistry (IHC): IHC metodları, formalin ile fiske edilmiş dokularda kuduzun tanısına imkan verir. Bu metodlar, histolojik boyama metodlarından daha duyarlıdır. DFA testinde olduğu gibi bu yön-

temlerde de rabies virüsü inklüzyonlarının tanısında, spesifik antikorları kullanılır. Enzim ile işaretli sistemleri kullanan tekniklerde duyarlılık daha da artar.

Elektron mikroskopu: ile virüsün yapısal bileşenleri detaylı olarak incelenebilir.

Amplifikasyon metodları: Az miktarda rabies virüsü içeren örneklerde virüsü saptamak zor olabilir. Hücre kültürlerinde virüsün çoğaltılarak saptanması sağlanır. Fare nöroblast hücrelerinde ve bebek hamster böbrek hücrelerinde üreyen rabies virüsünün amplifikasyonu başarılı sonuçların alınmasını sağlar.

Rabies virüsün amplifikasyonu için biyokimyasal metodlar da kullanılır. Böylece, enzimatik yoldan rabies virüs RNA'sından revers transkriptaz enzimi kullanılarak DNA molekülü elde edilir. Bu, polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak çoğaltılabilir. Bu teknik DFA sonuçlarını doğrular ve tükürükte, deri biyopsi örneklerinde rabies virüs tanısını yapar.

DFA testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve kuduz tanısında "gold standard" testtir.

Hayvanda kuduz tanısı: Hayvandan alınan beyin doku örneklerinden virüs saptanabilir. ABD.inde yılda yaklaşık 120.000 hayvan test edilmekte ve bunların yaklaşık %6'sında kuduz virüsü saptanmaktadır. Bu vakaların <%1 den azı evcil hayvanlarda saptanırken daha fazlası doğada serbest yaşayan hayvanlarda görülmektedir. Genellikle, insan kuduz tanısı riskini ortadan kaldırmak için, ısırılan hayvanın 10 gün gözlenmesi yeterli olur.

Tedavi ve profilaksi

Kuduz hastalığı immünizasyon yapılarak tedavi edilmedikçe, hemen daima öldürücü seyredir. Semptomlar ortaya çıktığında destekleyici bakım dışında hemen hemen hiçbir tedavi verilemez.

Enfekte köpek ısırması sonrası profilaksi, hastalığı önlemenin tek yoludur. İnsan kuduz vakaları nadir olmakla birlikte, sadece birleşik devletlerde her yıl yaklaşık 20.000 kişi kuduz profilaksisi almaktadır. Hayvan test edilmediği ve kuduz olmadığı gösterilmediği sürece, ısırık veya açık bir yara veya mukoza membranının hayvan tükürüğü veya beyin dokusu ile kontaminasyonu söz konusu ise profilaksi başlatılmalıdır.

İlk tedbir, yaranın hemen virüsü inaktive eden su ve sabun ile yıkanmasıdır. Isırma olayından sonra 0., 3., 7., ve 14. günlerde ölü kuduz aşısı yapılır. Ayrıca yara içine virüsü nötralize etmek, üremesini engellemek için hiper immunoglobulin serum verilmesi kuduz tedavisi olarak kabul edilir. Kuduz hastalığının yavaş seyri, korumayı sağlayacak aktif bağış-

şıklığın oluşmasına imkan verir. İlk kuduz aşısı, Louis Pasteur tarafından 1880’li yıllarda kullanılmıştır. Pasteur, kuduz mikrobu verilen tavşanın omuriliğinin kurutulmasından elde ettiği maddeyi kuduz bir köpek tarafından ısırılan çocuğa vererek hayatını kurtarmıştır.

Günümüzde kullanılan kuduz aşısı, kuduz ile enfekte edilmiş insan diploid hücrelerinin (HDCV) veya civciv embriyo hücrelerinin kimyasal olarak inaktivasyonu ile hazırlanan ölü virüs aşısıdır. Hayvan bakıcıları, potansiyel olarak enfekte olmuş dokular ile çalışan laboratuvar çalışanları ve kuduzun endemik olduğu bölgelere seyahat eden kişilere önceden aşılama yapılmalıdır. HDCV bu kişilere kas içine uygulanarak verilir ve iki yıl koruma sağlar. Sonuçta insanda kuduz vakalarının önlenmesi, evcil ve vahşi hayvanlarda kuduz hastalığının etkili bir şekilde kontrol edilmesine bağlıdır.

Epidemiyoloji ve bulaşma

Kuduz, bir hayvan hastalığıdır ve hasta hayvanlardan insanlara bulaşır (zoonoz). Hastalık ilk defa, yaklaşık 3000 yıl önce fark edilmiştir. Rabies virüsleri, yedi kıtanın beşinde endemik olarak görülmesine rağmen, diğer lyssavirüslerin coğrafik dağılımı daha sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri’nde hayvanlarda yılda 6000 den fazla kuduz vakası saptanmaktadır. Rabies virüs, tüm memeli hayvanları enfekte edebilir. Hayvanlar arasında enfekte vücut salgılarıyla, en sıklıkla da ısırma ile bulaşır. İnsana, rakun, kokarca, tilki, çakal, çiftlik hayvanları (inek, davar, sığır, at) ve yarasa ile veya aşılanmamış kedi ve köpekler tarafından bulaşır. Nadiren, yarasaların çok olduğu mağara ortamında uzun süre kalarak solunum ile da bulaşabilir. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda köpekler en önemli rezervuar olmalarına rağmen, aşılamanın ve başıboş hayvan kontrolünün iyi yapılmasından dolayı bulaş hemen hemen hiç görülmemektedir. Virüs ile temas sonrası profilaksiye ulaşılabilmesi, önlenebilir insan ölümlerini engelleyecektir.

Bulaşma: Rabies virüs, bütünlüğü bozulmuş derinin veya göz, burun, ağız gibi mukoza membranlarının enfekte bir hayvanın tükürük salgısı veya beyin/sinir sistemi dokusu ile direkt teması ile bulaşır. İnsanlara genellikle enfekte hayvan ısırmasıyla bulaşır. Enfekte hayvanın kan, idrar veya dışkısı ile temas etmek bulaş riski oluşturmaz. Nadiren, yarasaların yoğun bulunduğu mağaralarda solunum yolu ile ve kornea ve organ nakli ile de bulaştığı gösterilmiştir. Virüs, dış ortamda ve güneş ışığına maruz kaldığında inaktif olur. Bütün memeli hayvanlar kuduz olabilir, fakat birkaç tür hastalığın rezervuarı olmaları bakımından önemlidir. Bunlar yarasalar, rakunlar, kokarcalar, tilkiler ve çakallardır.

Korunma ve kontrol

1- Kuduz hastalığının farkında olmak, hayvanlarda kuduzun nasıl önleneceğini, kuduzdan ne zaman şüphelenileceğini ve bir ısırık durumunda ne yapılacağını anlamayı kapsar.

2- Maruz kalma sonrası profilaksi (MSP), kuduza maruz kaldıktan şüphelenilen bir durumda uygulanan bir dizi kuduz aşısından ve bazı durumlarda rabies immünoglobulininden (RIG) oluşur. Uygun yara yönetimi ve kalite güvenceli MPS ye hızlı erişim, insan kuduz ölümlerinin önlenmesinde neredeyse %100 etkilidir.

3- Kitlel köpek aşılama, kuduzun kaynağından bulaşmasını durdurarak insan hayatını kurtarmanın kanıtlanmış, uygun maliyetli bir yoludur. Çeşitli hayvan türleri, kuduza ev sahipliği yaparken, köpekler insan vakalarının %99'undan sorumludur. Bu nedenle köpeklerde kuduzu ortadan kaldırmak, insan hastalıklarını sürdürülebilir bir şekilde önlemenin anahtarıdır.



KAYNAKLAR

8. Rabies. In Sherris Medical Microbiology. Ryan KJ, Ahmed N, Alspaugh JA, Drew WL, Lagunoff M, Pottinger P, Reller LB, Reller ME, Sterling CR, Weisman S. eds, yedinci baskı, McGraw-Hill Education, s: 319-326, 2018.
9. Orciari LA, Hanlon CA, Franka R. Rabies Virus. In Manual of Clinical Microbiology. 11. Baskı. Edu. Jorgensen JH, Pfaller MA. Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW. 1. cilt, ASM Press Washington, DC, USA, s: 1633 – 1643, 2015.
10. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Rhabdoviruses, Flaviruses, and Bornaviruses. Medical Microbiology. 6.baskı, s: 496-502, Elsevier, 2009.
11. CDC, Rabies. <http://www.cdc.gov/rabies/> erişim tarihi:27.05.2020.
12. WHO, Rabies. https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab_3 erişim tarihi: 27.05.2020.
13. Dürdal Us. Virusların morfolojik ve kimyasal yapıları ve Virusların sınıflandırılması. Bölüm 1 ve 2. Şemsettin Ustaçelebi'nin Genel Viroloji kitabından, 3. Baskı, s: 1-33 ve s: 35-75, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti. 2013
14. Genç S, Kolaylı F. Rhabdovirüsler. Temel, Klinik ve Tanısal Tıbbi Viroloji kitabı. Edt. Mustafa Altındış, Mehmet Özdemir, Bahadır Feyzioğlu. s: 321-327, Nobel Akademik Yayıncılık Tic.Ltd.Şti. Ankara, 2018.
15. Charles E Rupprecht, Cathleen A Hanlon, Thiravat Hemachudha. Rabies re-examined. The Lancet Infect Dis 2002; 2: 327–343. doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00287-6.

“

Bölüm 3

YAŞLI HASTALARDA BAKIM VE EVDE SAĞLIK HİZMETİ

Sümeyye AKÇOBAN¹

”

¹ Sümeyye AKÇOBAN, Öğretim görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Kırıkhan Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Hatay, Türkiye, ORCID:0000-0002-7533-8140

1.Yaşlılık Tanımı ve Yaşlı Nüfus Verileri

Yaşlılık genel olarak bireyin doğum ile başlayan yaşam sürecinde ölümden önceki aşamada fizyolojik ve mental işlevlerde geri dönüşsüz şekilde yavaşlama, bağımsız işlevlerden bağımlı işlevlere doğru geçiş, hücre doku ve moleküllerde meydana gelen fonksiyonel değişimler olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise 1963 yılında, yaşlıların sağlık bakımları ve sağlık sorunları ile ilgili düzenlediği toplantıda yaşlı kategorisini orta yaşlı (45-59 yaş), yaşlı (60-74 yaş), 75 yaş ve üzerini çok yaşlı olmak üzere üç kategoriye ayırmıştır (Achenbaum, 2020). Birleşmiş milletler ise 60 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı olarak ifade etmektedir. Nüfus bilimciler 60 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı olarak kabul ederken, çok sayıda gelişmiş ülke 65 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı kategorisine almaktadır. Görüldüğü gibi dünya genelinde yaşlı tanımı ve yaş aralığı halen tartışmalı bir konudur. Çünkü ülkelerin yaşam standartları, gelişmişlik seviyeleri dolayısıyla insanların almış oldukları sağlık hizmeti, toplumdaki işlevleri farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 1900'li yıllarda doğumdan beklenen yaşam süresi 45-50 yıl iken bugün ortalama yaşam süresi 80 yaşa yükselmiştir (Koldaş, 2017). Günümüzde sağlık alanında yaşanan olumlu gelişmelere paralel olarak ortalama yaşam süresinin uzadığı görülmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması ile dünya genelinde yaşlı nüfus oranında önemli bir artış meydana gelmektedir. Yaşlı nüfusun toplum içerisindeki oranı bugün %8.5 iken 2050 yılına gelindiğinde %20 oranında olacağı tahmin edilmektedir (Yalçın et al., 2021). Bugün Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı olarak sınıflamaktadır (WHO, 2022). Yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfus artışı ile bazı sağlık sorunları gündeme gelmektedir. Özellikle kronik hastalıkların varlığı dünyada ve ülkemizde başta gelen sağlık sorunları olarak ön plana çıkmaktadır. DSÖ'ye göre 60 yaş ve üzeri nüfusun nüfus içindeki sayısı ve oranı artmaktadır, 2019 yılında 60 yaş ve üzeri insan sayısı 1 milyar olduğu belirtilmektedir. Bu sayı 2030'a kadar 1,4 milyara ve 2050'ye kadar 2,1 milyara yükseleceği ve bu artışın daha önce görülmemiş bir hızda gerçekleştiği vurgulanmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önümüzdeki on yılda artışın daha da hızlanacağı ifade edilmektedir (WHO, 2022). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, Türkiye'de yıllık 392.000'in üzerinde ölüm olduğu ve bu ölümlerin %88'ini kronik hastalıkların oluşturduğu bildirilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu 2018 yılı ölüm nedeni istatistiklerinde ise ölümlerin kalp damar hastalıkları %38,4 oran ile birinci sırada, ardından kanser % 19,7 oran ile ikinci sırada ve solunum sistemi hastalıkları %12,5 oran ile üçüncü sırada yer aldığı tespit edilmiştir (Aydemir & Çetin, 2019).

2. Yaşlanma ve Fizyolojik Etkileri

Yaşa bağlı olarak insan vücudunda fizyolojik ve mental olarak birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Fizyolojik değişikliklerin, kar-

diyovasküler sistem, solunum sistemi, boşaltım sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi, koku, tat ve deri üzerinde etkileri görülmektedir (Ağar, 2020).

2.1. Kardiyolojik Değişiklikler

Kardiyovasküler sistem açısından incelendiğinde yaşlanmayla birlikte kalp debisi ile stroke volüm azalmakta ve bireyde postural hipotansiyon görülme oranı artmaktadır. Yine yaşlanma ile paralel olarak damarların elastikiyeti azalarak duvarları kalınlaşmaktadır. Yaşlı bireylerin sistolik kan basıncı artmakta, diastolik kan basıncı artmakta ve nabız basınçları artmaktadır. Atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi görülme sıklığı yaş ile orantılı şekilde artmaktadır. Vücuttaki bütün organlara kan akımı azalmakta, venlerde dilatasyon görülmekte ve derideki yüzeysel damarlarda belirginleşme meydana gelmektedir. Yaşlanmaya bağlı fiziksel egzersiz kapasitesinde önemli düşme, kalp yetmezliği, hipertansiyon, ateroskleroz, atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, kapak hastalıkları ile ven trombozu meydana gelebilmektedir. Yaşlı bireylerde fiziksel kapasitelerine göre uygun egzersizler önerilmeli, taşikardi yaratan durumlardan, yoğun egzersizlerden ve stresten korunmalıdırlar. Yaşlı bireyler miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, vasküler hastalıklar, kalp hastalıkları, kalp kapak hastalıkları açısından risk altında oldukları için takipleri iyi yapılmalıdır (Jakovljevic, 2018).

2.2. Pulmoner Sistem Değişiklikleri

Yaşlanmayla birlikte pulmoner sistem değişiklikleri ağırlıklı olarak akciğerlerde, akciğer dokusunda veya akciğer fonksiyonunda, göğüs yapısında, göğüs kafesinde değişikliklerle kendini göstermektedir. Özellikle çok yaşlı kategorisine giren bireylerde solunum kas gücü zayıflamakta bunun sonucu olarak solunum sistemine aşırı yük binmektedir. Göğüs kaslarında kas yorgunluğu oluşmakta ve diyaframın solunumdaki etkinliği azalmaktadır. İnterkostal ve ekspiratuar kasların çapı 60 yaşından sonra küçülmekte, kasların küçülmesi ise nefes alma problemlerine yol açabilmektedir. Gaz değişimi bozularak, bireylerde yetersiz doku perfüzyonuna sebep olmaktadır (Saxon et al., 2021). Öte yandan yaşlı bireylerde üst solunum yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonu şeklinde enfeksiyon görülme riski artmaktadır. Özellikle çok yaşlı grubuna giren yaşlı bireylerde pnömoni hayati tehlikelere yol açmaktadır. Pnömoni yaşlı bireylerde mortalite nedenidir, tedavileri maliyetli ve tedavi süreci uzundur. Yaşlıların silier aktivitelerinin azalması nedeniyle öksürük refleksi yavaşlamaktadır. Ek olarak immün sistem zayıflığı ve öksürük refleksi yetersizliği sonucunda aspirasyon pnömonisi görülebilmektedir. Yaşlı bireyler influenza ve streptococcus pneumoniae virüslerine açık hale gelmektedir. Öte yandan sigara kullanımının devam etmesi bağışıklık sistemini mikroorganizma-

lara karşı daha açık hale getirmektedir. Pulmoner sistem üzerinde fizyolojik etkilerin yanı sıra çevresel faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir (Saxon et al., 2021; Açar, 2020).

2.3. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Yaşlanma, gastrointestinal sistemin (GIS) hareketlilik, enzim ve hormon salgılanması, sindirim ve emilim gibi tüm fonksiyonlarını etkilemektedir. Yaşlı bireylerde diş kayıpları, ağız boşluğu, yemek borusu, mide, ince barsak, kalın barsak gibi tüm gastrointestinal organlarda değişimler meydana gelmektedir. Çoğu zaman gastrointestinal sistem üzerindeki değişiklikler yaşlı bireyde anksiyeteye sebep olmaktadır. Yaşlılar arasında en yaygın olarak bildirilen rahatsızlıklar arasında oral duyuşal şikayetler, özellikle ağız kuruluğu (kserostomi), tat bozuklukları (disguzi veya aguzi) ve yanan ağız sendromu yer almaktadır. Bu şikayetler normal yaşlanmaya bağlı olarak tükürük salgısında ve tükürük kalitesinde azalma ile açıklanmaktadır (Dumic et al., 2019). Mide salgısında azalma, pepsin düzeyinde azalma, mukus üretiminde önemli bir düşüş, dolaşım sisteminde zayıflama görülmektedir. Ayrıca kalsiyum, demir ve B12 gibi vitaminlerin emilimi yavaşlamaktadır. Bu nedenle yaşlı bireylerde kalsiyum eksikliği, kansızlık ve hafıza sorunları meydana gelebilmektedir. Yaşlı bireylerin gereksinimden az beslenme ve yetersiz beslenme gibi beslenme problemlerinin de olduğu görülmektedir. Yaşla birlikte diş kayıpları veya protez dişlerin varlığı protez dişlerden kaynaklı olarak her türlü gıda maddelerini tüketilememektedir. Tükürük salgısının azalmasından kaynaklı yutma güçlükleri ve ağız kurulukları da yetersiz beslenmeye sebep olmaktadır. Gastrointestinal sistemde oluşan bu değişimler yaşlı bireyin gastrointestinal sistemini etkilediği kadar beslenme şeklini de etkilemektedir (Mercanlıgil, 2019).

2.4. Nörolojik Sistem Değişiklikleri

Yaşlanmanın getirdiği bir diğer sistem değişikliği, nörolojik sistem değişikliğidir. Yaş ile genellikle ileri yaş kategorisindeki bireylerde beyne giden kan akımında azalma meydana gelmektedir. Hipertansiyonu olan yaşlı bireyde, beyne giden kan akımının azalması ile inme, paralizi gelişme riski artmaktadır. Yine yaşlanma ile kognitif işlevlerde yavaşlama, unutkanlık görülmektedir. Ancak unutkanlık bireyin günlük yaşam aktivitelerini daha az etkilemektedir. Yaşlı bireyin demans, Alzheimer gibi nörolojik problemlerinin eşlik etmesi ile unutkanlık bireyin günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir (Herold et al., 2019). Diyabet doğrudan nörolojik sistemleri etkileyerek, diyabetik nöropatlilere neden olmaktadır. Yaşlı bireylerde kronik hastalıklar görülmektedir, diyabet ise yaşlı bireylerde görülen kronik hastalıklardan biridir. Kontrol altında tutulamayan diyabet, diyabetik ayak gibi hem nörolojik hasara hem de en-

feksiyöz bulgulara neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, uzuvların kaybına veya uzuvların işlevsel yapısının bozulmasına, yaşlı bireyin ameliyat geçirmesi durumunda yara bölgesinin geç iyileşmesi, baskı yarası insidansı, görülmektedir. Kontrol altına alınamayan diyabete bağlı olarak, ekstremitelerde kaybı (uzuvların kesilmesi şeklinde) meydana gelmektedir. Uzuvları kesilen yaşlı birey ise psikolojik olarak olumsuz etkilenmekte, travmatik sonuçlara yol açabilmektedir (Mercanlıgil, 2019; Herold et al., 2019).

2.5. Endokrin Sistem Değişiklikleri

Yaşlanma ile paralel olarak kadın ve erkeklerde bazı hormonsal değişiklikler meydana gelmektedir. Yaşlı kadınlarda özellikle menopozdan sonra vücutlarında östrojen hormon seviyesi azalacağı için, bazı hastalıkların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Örneğin, kalp hastalıkları, diyabet, osteoporoz yüksek düzeyde kolesterol ve yüksek düzey kolesterolle bağlı damarlarda ateroskleroz bunlardan bazılarıdır. Menopoz ile kadın vücudunda yağ kütlesi artarken, kas kütlesi azalmaktadır. Ayrıca vücut metabolizması yavaşlamakta ve vücut kilo alma açısından elverişli hale gelmektedir. Osteoporoz nedeniyle kemikler daha kırılabilir hale geleceği için, fraktür görülme ihtimali de artmaktadır. Erkeklerde ise genellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde, testosteron seviyelerinde azalma belirgin hale gelmektedir. İleri yaşlı erkek bireylerde hipogonadizm görülmektedir. Ağır olarak kadınlarda menopoz sonrası diyabet görülme olasılığı artmaktadır. Bu nedenle rutin kan tahlilleri ve kan şekeri takibi kadın ve erkeklerde önemsenmesi gereken bir diğer konudur. Yaşlı bireylerde tiroit hastalıkları ve tiroit hormonu bozuklukları meydana gelebilmektedir. Tiroit nodülleri, hipertiroidi, hipotiroidi varlığı görülebilecek tiroit bozukluklarındandır (van den Beld et al., 2018).

2.6. Üriner Sistem Değişiklikleri

Yaşlanma üriner sistem değişikliklerine neden olmaktadır. Özellikle ileri yaşlı bireylerde üriner sistem rahatsızlıkları önemli ölçüde etkisini göstermektedir. Zamanla böbrek hacmi azalmakta ve renal kan akımı ile mesane kapasitesi azalmaktadır. Erkeklerde prostat hipertrofisi, prostat tümörleri, üriner inkontinans görülürken kadınlarda perine kaslarında elastikiyet kaybı ve inkontinans görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı yaşlı bireylerin çok sık tuvalet ihtiyacı olmaktadır. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonları yaşlı bireyler için önemli bir sağlık problemidir. Sıvı elektrolit dengesizlikleri ve metabolik atıkların vücuttan uzaklaştırılamaması idrar yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Yaşlı bireyin kronik hastalıklarının olması da böbreklere bir yük bindirecektir. Örneğin; hipertansiyon, diyabet, arterioskleroz gibi kronik hastalıklar böbrek dokusunun daha fazla yıpranmasına neden olmaktadır (Küçük & Karadeniz, 2021).

2.7. Kas-İskelet Sistemi Değişiklikleri

Yaşlanma ile kaslar atrofiye uğramakta, kemik kitlesi ve kemik dansitesinde azalma görülmektedir. Genellikle kas yoğunluğu 30'lu yaşlara kadar maksimum seviyeye çıkmaktadır. 30'lı yaşlardan sonra ise kas kitlesi aşamalı olarak azalmaktadır. 75 yaş ve üzeri bireylerde kas kitlesi oldukça az seviyeye ulaşmaktadır. Kas kitlesi azalırken yağ kitlesi ise normalden iki kat daha artmaktadır. Kas kitlesinin azalmasına sarkopeni adı verilmektedir. Sarkopeni yaşlı bireyin yaşam kalitesini düşürmekte ve fiziksel aktivitelerini kısıtlamaktadır. Ayrıca yaşlı bireylerde kas eklem ağrıları, fibromiyalji, artrit ve osteoporoz yaygın olarak görülmektedir. Yaşlı bireylerde kas iskelet sistemi ağrıları Parkinson kaynaklı da olabilmektedir. Parkinson kaynaklı ağrılar genel olarak künt, baş, boyun ve bacakta karıncalanma uyusukluk şeklinde kendini gösteren nöropatik ağrılardır. Yaşlı bireylerde denge kaybına bağlı olarak düşme ve neden olduğu femur kırığı gibi yaşlı bireyin yaşam kalitesini düşürecek travmatik kazalar olabilmektedir. Travma sonrası kırık yaşlı bireylerde genellikle görülebilmektedir (Ağar, 2020). Ancak yaşlı bireylerde kırık iyileşmesi ve hastanın tedavisi zor bir süreçtir. Bu tedavi süreci ve hastanın iyileşmesi aylar bazen de yıllar alabilmektedir. Yaşlılarda osteoproz bir diğer iskelet sistemi problemidir. Osteoproz, kemik içerisindeki minerallerin azalması ile kemiklerin daha esnek, zayıf ve kırılabilir hale gelmesidir. Kadınlarda osteoproz daha sıklıkla görülmektedir. Osteoprozda risk faktörleri arasında; cinsiyet, zayıf ve kaslılık olma, açık tenli olma, yetersiz ve dengesiz beslenme, D vitamini eksikliği, uzun süreli kortikosteroid tedavisi, yatağa bağımlı olma, yetersiz egzersiz, kısıtlanmış fiziksel aktivite görülmektedir. Yaşlı bireylerde kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları sağlık kurumuna başvurularda oldukça fazla yer kaplamaktadır. Yaşlı bireylerin aile sağlığı merkezlerine başvurularının sebebi %25 oranında kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları olarak gösterilmektedir (Minetto et al., 2020).

2.8. Duyu Fonksiyon Değişiklikleri

Yaşlanma ile bütün duyu fonksiyonlarında (dokunma, işitme, görme, koku, tat) yavaşlama ve gerileme meydana gelmektedir. Dokunma duyu-sundaki değişiklikler deri ile başlamaktadır. Yaşlı bireylerde deride incelleme, kuruluk ve döküntüler belirgin olarak oluşmaktadır. Dermis tabakasında bozulmalar ile karakterize şekilde, kollajen üretiminde azalma, deri yüzeyinde kırışıklıklar, melanosit üretiminde azalma söz konusudur. Yaşlı bireylerde el üzerinde, gözle görülebilen tüm dokularda bu değişimler görülebilmektedir. Ayrıca sıcak ve soğuk hissetmede hassasiyet, sıvı elektrolit dengesizlikleri ile ilişkili vücut ısısındaki anormal değişimler duyu hassasiyeti ile ilgili oluşabilecek durumlardır. Bunların dışında tırnak mantarları, deri kızarıklıkları, deride solgunluk, yatağa bağımlı hastalarda bası yarası oluşabilecek diğer sağlık sorunlarıdır. Öte yandan işitme

de yaşla birlikte birtakım işlevsel değişiklikler olmaktadır. İşitme organlarının vücudumuzda iki temel görevi bulunmaktadır. Birincisi işitmeyi sağlamak diğeri ise, dengedir. Yaşlanma ile işitme kapasitesi azalarak işitme duyusu zayıflamaktadır. İşitme organlarındaki değişimlerden dolayı, fiziksel denge sorunları ve fiziksel denge kaybı artabilmektedir. Yine yaşın ilerlemesi ile gözdeki lensin saydam ve esnek olma özelliği değişmekte, gözyaşı salgısı azalmakta, pupillanın uyumu gecikmekte ve kornea refleksi azalmaktadır. Bunun sonucunda görme problemleri oluşmakta ve göz enfeksiyonu riski artmaktadır. Görme duyusundaki bu olumsuz değişimler ciddi görme problemlerine yol açabilmektedir. Görmeye zorluk yaşayan yaşlı bireyin kaza geçirme ve yaralanma riski artmaktadır. Koku ve tat duyusu değişiklikleri meydana gelen diğer duyu problemidir. Yaşlı bireyin koku ve tat duyusu yavaşlamaktadır. Çünkü koku ve tat reseptörleri yaş ile birlikte azalmaktadır. Dış kayıpları ya da kullanılan dış protezleri beslenme yetersizliği ve tat duyusu sorunlarına yol açabilmektedir (Whitson et al., 2018).

3. Evde Sağlık ve Hasta Bakımı

Dünya geneline bakıldığında insan yaşam süresinin uzaması ile çeşitli kronik hastalıklarda artış olduğu görülmektedir. İnsan yaşam süresinin uzaması, kronik hastalıklar, doğumsal anomaliler, engelli olma durumu gibi etkenler ise evde bakım hastası sayısını artırmaktadır. Sağlık temelli evde bakım; koruyucu, tedavi ve rehabilite edici sağlık hizmetlerinin hasta bireye yaşadığı ortamda sunulmasıdır. Evde bakım bir süreçtir ve bu sürece yalnızca hasta birey değil hastaya bakım veren aile veya bakım veren kişiler ve sağlık profesyonelleri de dahil olmaktadır (Marcus-Varwijk et al., 2020). Evde bakım geniş kapsamlı bir konu olup, uzun yıllardır çok sayıda ülkenin gündemindedir. Fakat evde bakım kavramı ilk kez 1700'li yıllarda Avrupa'da kullanılmış zamanla çok sayıda ülke tarafından önemsenen bir durum haline gelmiştir. Genel olarak bir hastanın uzun süre hastanede tedavi olması ya da uzun süre yataklı tedavi kurumlarında yatması sağlık ekonomisine ekstra bir yük bindirmektedir. Evde sağlık hizmetleri ile yüksek olan sağlık bakım maliyetlerinin azaltılması ve yatağa bağımlı hastaların ev ortamında sağlık bakımı alması amaçlanmaktadır (Vargas-Escobar et al., 2021). Evde sağlık temelde sunulan sağlık hizmetlerini destekleme hedefindedir, hastalar adına koruyucu, tedavi edici, rehabilite edici tüm unsurları içermektedir. Evde sağlık hizmeti ülkemizde 10.03.2005 tarihli, 25751 sayılı Resmî Gazete 'de yayınlanan Evde Bakım Hizmetlerinin Sunumu Yönetmeliği'nde; "hekimlerin önerileri doğrultusunda hasta kişilere, aileleri ile yaşadıkları ortamda, sağlık ekibi tarafından rehabilitasyon, fizyoterapi, psikolojik tedavi de dahil tıbbi ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde sağlık ve bakım ile takip hizmetlerinin sunulması" olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Evde Bakım

Çalışma grubunun raporuna göre, kronik hastalığı olan bireyler, bulaşıcı hastalığı olan bireyler, kardiyovasküler rahatsızlığı olan bireyler, kanser, mental retardasyonu olan bireyler, fiziksel engeli olan bireyler, madde bağımlılığı olanlar, HIV/AIDS'i olan bireyler evde sağlık hizmetlerinde hedef grubu oluşturduğunu belirtmektedir(Çelik & Toprak, 2018).

3.1. Türkiye’de Evde Sağlık Hizmetleri Mevzuatı

Türkiye’de evde sağlık hizmetleri birey merkezli bakım hizmeti olmasının yanı sıra, düşük maliyetle etkin ve uygun sağlık hizmetleri verilmesi açısından son 15-20 yıldır tartışılan ve üzerinde durulan bir konudur. İlk kez 2001 yılında, özel bir kurum tarafından sağlık kurumlarından taburcu edilen ve sağlık sigortası bulunan hastalara hizmet sunma ile başlamıştır. Şu an çeşitli özel kurumlar aracılığı ile de bu hizmetler sunulmaya çalışılmasına karşın bu hizmetlerin belli bir standartının olamaması en büyük dezavantajıdır. 2000’li yıllarda ülkemizde evde sağlık hizmeti gündeme gelmeye başlamıştır. Sağlıkta Dönüşüm Programı kapsamında 2003 yılında mobil hizmetler ile aile hekimleri tarafından ev ziyaretleri yapılmış akabinde evde sağlık hizmetleri ile ilgili ilk yasal düzenleme, 2005 yılında yapılmıştır. 2005 yılında Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “Evde Bakım Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik” ilk yasal düzenlemedir (Ş. Aslan et al., 2018). Sonrasında 2010 yılında yürürlüğe giren “Sağlık Bakanlığı Tarafından Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge” evde sağlık hizmetlerinin ülkemizde yaygınlaştırılması için önemli bir adımdır. Bu yönergenin hedefi evde sağlık hizmet gereksinimi olan bireylere bir takım tıbbi müdahalelerin (tahlil, tedavi, hastanın bakımı ve rehabilitasyon hizmetleri) yaşadıkları ortamda verilerek aynı zamanda sosyal ve psikolojik olarak destek olunmasıdır. Yayımlanan bu yönerge ile aynı zamanda, hem yataklı tedavi kurumları, hem toplum sağlığı merkezleri hem de aile sağlığı merkezlerinde çalışan hekim, hemşire ve diğer sağlık personelleri bu hizmetleri vermeye yetkili kılınmıştır. Sosyal devlet anlayışına uygun olarak evde sağlık hizmetlerinin kamu aracılığıyla sunulmaya çalışılması önemli bir gelişme olarak değerlendirilmiştir (Doğusan, 2019; Çelik & Toprak, 2018). Zaman içerisinde evde sağlık hizmetlerinin sunumu hakkında eksiklik görüldüğünde yeni yönetmelikler ve yönergelerle sorunlar giderilmeye çalışılmıştır. 2011 yılında ise evde sağlık hizmeti alan bireylere ağız ve diş sağlığı merkezlerinden de yararlanabilmeleri için 24/02/2011 tarih ve 8751 sayılı makam onayı ile “Sağlık Bakanlığı Tarafından Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönergede Değişiklik Yapılmasına Dair Yönerge” yürürlüğe konulmuştur. Bunlara ek olarak evde sağlık hizmetinden yararlanan hastaların yararlanabileceği araç ve hizmet veren sağlık personellerinin tek tip kıyafet giymesi gibi konular standardize edilmiştir. 2015 yılına gelindiğinde ise yapılan

çalışmalar doğrultusunda, evde sağlık hizmetleri sunumunda yönerge ve yönetmeliklerde revizyon yapılma gereksinimi hissedilmiştir. 27/02/2015 tarih ve 29280 sayılı “Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşları Tarafından Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunumuna Dair Yönetmelik” yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelik evde sağlık hizmetlerinin sunumunda kullanılmaktadır. Yönetmeliğin amacı evde sağlık hizmeti gereksinimi olan bireylere bir takım tıbbi müdahalelerin (tahlil, tedavi, hastanın bakımı ve rehabilitasyon hizmetleri) yaşadıkları ortamda bir bütün olarak verilmesi, sağlık kurumları arasında koordinasyonun sağlanarak tüm insanların eşit, kaliteli, ulaşılabilir şekilde yaralanmasıdır (T.C. Resmi Gazete, 2015). 2017 yılında ise Sağlık Bakanlığı Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün 49.644.233-020-435 sayılı yasa onayı sayesinde yatağa bağımlı hastaların, muayene, tanı, tetkik, tıbbi gereksinim ve rehabilitasyon uygulamalarının evinde sürdürülmesine karar verilmiştir. Bunun yanı sıra hasta bireylere ek olarak bakım aldıkları kişilere de uğraş terapisi ile sosyal yardım verilmesinin kamuya bağlı devlet hastanelerince yürütülüp sunulmasına karar verilmiştir. 2010 yılında evde sağlık hizmetlerini ülkemizde yaygınlaştırmak adına aile hekimlikleri, kamu hastaneleri bu hizmete dahil edilmeye çalışılmıştır. 2015 yılında evde sağlık hizmetlerinin sunumunu geliştirmek için kamu hastanelerinin yanı sıra Halk Sağlığı Müdürlüğü Toplum Sağlığı Hizmetleri Şube Müdürlüğü tarafından Koordinasyon Merkezleri kurulmuştur. Koordinasyon merkezleri evde sağlık hizmetleri sunumunu kolaylaştırmak, hasta verilerinin girilerek daha kolay ulaşım sağlamak amacıyla “ Halk Sağlığı Bilgi Sistemi” kurulmuştur. Günümüzde kamu hastaneleri tarafından sunulan evde sağlık hizmetleri ülke genelinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yatağa bağımlı olan hastalara sağlık ekibi tarafından ihtiyaç duydukları zaman diliminde muayene edilmeleri, çeşitli tetkikler, tıbbi tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin sunumu sağlanmaktadır. Ülkemizde evde sağlık hizmeti sunumunda T tipi, H tipi ve D tipi olmak üzere üç tip hizmet birimi tanımlanmaktadır. T tipi evde sağlık hizmetleri toplum sağlığı merkezi bünyesinde kurulan bu birimler, evde sağlık hizmetinin sunumunda rol alırlar. H tipi evde sağlık hizmet birimi ise, kamu hastaneler bünyesinde kurulmuştur. Uzman hekim eşliğinde, hemşire, fizyoterapist, diyetisyen ve sosyal çalışmacı gibi sağlık profesyonellerinin vermiş olduğu hizmetleri kapsamaktadır. D tipi evde sağlık birimi kamu hastanelerince ağız- diş sağlığı birimleri bünyesinde kurulmuşlardır. Bu birimler ise evde sağlık hizmeti alan hastaların ağız- diş sağlığı birimlerinden hizmet almalarını amaçlamaktadır. Evde Sağlık Hizmeti çerçevesinde kurulan bu birimler ve çıkarılan her yeni düzenleme evde sağlık hizmetlerinin ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Şu an bu hizmetlerden çok sayıda insan faydalanmakta ve çok sayıda sağlık profesyoneli bu hastalara hizmet etmektedir (Doğusan, 2019).

3.2. Evde Sağlık Ekibi

Evde sağlık, profesyonel anlamda sunulan sağlık hizmetlerinin bir dalıdır. Evde sağlık hizmetleri, hastaların, ailenin ve genellikle oldukça uzmanlaşmış sağlık profesyonellerinden oluşan çeşitli bir ekibin katılımını içerir. Tüm bu ekip üyelerinin işbirlikçi ve koordineli bir şekilde katılımı, hastaya bakım sağlamak için esastır. Geçmiş dönemlerde evde sağlık, bir hekimin yalnızca stetoskopu eşliğinde hastayı fiziksel muayene ederek tedavi etmeye çalıştığı görülmektedir. Ancak günümüzde interdisipliner bir ekip anlayışı ile hastaların tedavi edilerek, sağlığına kavuşturulmaya ya da yaşam kalitelerinin yükseltilmeye çalışıldığı görülmektedir (Morley & Cashell, 2017). Evde sağlık hizmetlerinin temelinde holistik bakış açısı ve disiplinler bir hasta yaklaşımı vardır. Ekip içerisinde; hemşire, hekim, fizyoterapist, sosyal çalışmacı, psikolog, diyetisyen, diş hekimi, evde hasta bakım teknikeri, tıbbi cihaz teknikeri, bakım destek elemanı ve hastanın sağlık bakımında ihtiyaç duyulan tüm sağlık profesyonelleri yer almaktadır. Fakat evde sağlık ekibinin içerisinde sadece sağlık çalışanları yoktur. Sağlık bakımının merkezinde hasta ve evde hastaya bakım veren bireyler yer almaktadır. Yatağa bağımlı hastaların yaşam kalitesinin yükselmesi ve sağlık bakımının güçlendirilmesi için, ekip işbirliği zorunludur (Rosen et al., 2018). Etkin ve kaliteli sağlık bakımında; evde sağlık ekibinin mesleki becerilerini uygulayabilmesi, hasta ve ailesi ile iyi bir iletişim kurması, hastaya tedavi, rehabilite edici hizmetleri bütüncül olarak sunması önemlidir. Evde sağlık ekibinin çeşitli standartları bulunmaktadır. Evde sağlık ekibinin önemli işlevleri şu şekilde sıralanmaktadır:

- Öncelikle evde sağlık ekibi, hastanın sağlık planını iyi bir şekilde yaparak organize olmalıdır. Bunu ise hasta ile ilgili sistematik ve kapsamlı veriler toplayarak planlamalıdır.
- Evde sağlık ekibi hastada beklediği veya gerçekleşmesini istediği hasta bakım sonuçlarını önceden belirlemelidir.
- Hasta ile ilgili bakım ve tedavi planlarını yaparak, ulaşmak istedikleri hedefleri belirlemeli ve hasta hakkında objektif değerlendirmeler yapmalıdırlar.
- Hedeflenen sağlık bakımı açısından hastaya yönelik girişimlerin yapılması, olumlu ya da olumsuz tüm gelişmelerin kaydı sağlanmalıdır.
- Evde bakım hastalarına sağlık hizmeti sunumu yalnızca tek sağlık profesyoneli ile yürütülmemektedir. Dolayısıyla tüm sağlık ekibi birbiri ile koordineli olmalıdır. Hasta ve ailesine danışmanlık yaparak ekip anlayışı içerisinde sağlık bakımı sürdürülmelidir.
- Sağlık ekibi hastanın bakımında yaptıkları tüm uygulamalarında kalite ve etkin sağlık bakımına önem vermelidir.

- Sağlık sürekli güncellenen ve hızlı gelişmelerin olduğu bir alandır. Dolayısıyla sağlık ekibi üyeleri evde bakım hastalarına sağlık bakımı sunarken, kendini sürekli geliştirmeli ve eğitmelidir.
- Evde sağlık ekibi üyeleri hasta ile ilgili yapmış olduğu tüm profesyonel uygulamaları değerlendirmelidir. Yaptığı işlemlerde etik ilke ve uygulamaları dikkate almalıdır.
- Hasta bakımında etkin ve uygun kaynakları kullanmalıdır. Gereksiz sağlık uygulamalarından kaçınılmalı ve hastanın sağlık gereksinimine yönelik tıbbi işlem müdahaleler yapılmalıdır.
- Sağlık ekibi üyeleri etkin iletişim becerisine sahip, geniş kapsamlı sağlık değerlendirmelerini yapmalıdır. Sağlık bakımında holistik bakış açısı ile yaklaşmalı, doğru karar verebilmeli, hastalara doğru ve etkin bakım planlayarak; hastanın yaşadığı çevrede uygun sağlık hizmetini sunabilmelidir.

Evde sağlık hastalarının bakımında sağlık personelinin eğitimli olması, hasta bakımında beceriler kazanması, evde sağlık hastaları ile ilgili bilgilerini artırmaları hem hasta hem de hastanın ailesi adına olumlu gelişmelerdir (Akçoban, 2020).

4. Yaşlı Hastalarda Evde Sağlık Hizmeti

Ülkemizde ve dünyada yaşam süresinin uzaması ile yaşlı bireylerin sayısında artış olduğu görülmektedir. Yaşlı bireylerin kronik hastalıklar sebebiyle sağlık sorunları oluşmakta ve bu durum da yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca yaşlılığın getirdiği fizyolojik değişiklikler, psikolojik sorunlar, yakınların kaybı ve mental sorunlar yaşlı bireyleri olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerinden nasıl yararlanacağı konusu da çok sayıda ülke tarafından tartışılmaktadır. Sağlık bakımına ihtiyaç duyan bireylerin aile ve sosyal hayatından izole edilmeden ve aile bireylerine yük olmadan sağlık bakımı sunulması gerektiği sağlık otoriteleri tarafından öngörülmüştür. Bu durumun sonucu olarak ise yaşlı hastaların uzman personel tarafından bakım ve sağlık hizmetleri kamu temelli evde sağlık hizmeti ile yürütülmeye başlanmıştır (Solmaz & Altay, 2019).

4.1.Yaşlı Hastaların Sağlık Durumlarının Değerlendirilmesi

Yaşlanma ile birlikte, kanser, koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, anemi, KOAH, diyabet, demans, kognitif bozukluklar, demans, parkinson, inme, görme bozuklukları, artirit ve osteoporoz gibi yaşamı tehdit eden ve yeti kaybına yol açan hastalıkların meydana gelme sıklığı artmaktadır. Yine yaşlı bireylerde; inkontinans, uyku bozuklukları, malnütrisyon, deliryum, bası yarası, ağrı, düşme

ve fraktür dikkat çekici sağlık sorunları olarak görülmektedir. Belirtilen değişim ve sağlık sorunlarından dolayı yaşlı bireyler bütün olarak değerlendirilip evde sağlık hizmetleri planı yapılmalıdır. Evde sağlık profesyonelleri yaşlı bireyleri öncelikle günlük yaşam aktiviteleri bakımından değerlendirmelidir. Çünkü yaşlılarda hafif ve orta düzeyde yeti kaybı, olabilmektedir. Günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili sorunların tespit edilip, fiziksel, sağlık, psikolojik durum, bağımsızlık düzeyi, sosyallik, kişisel ilişkiler ve bireyin kendini gerçekleştirmesini destekleyecek sağlık planlaması yapılmalıdır (Eamer et al., 2018). Yaşlı hastaların, yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının kazandırılması temel amaçtır. Evde sağlık hizmetlerinin sürdürülmesinde, hemşire, hekim, diğer sağlık personelleri, hasta ve hastanın ailesi hastanın sağlığı için senkronize hareket etmelidirler. Hastanın ihtiyaçları doğrultusunda bütün sağlık personelleri ekip anlayışı ile hareket etmelidir. Bu doğrultuda; yaşlı hastanın sağlık bakımı bireye özgü planlanmalıdır. Yaşlı hastaların sağlık durumu yalnız yaşayan yaşlı ve ailesi ile yaşayan yaşlı birey için ayrı olarak ele alınması gerekmektedir. Sağlık personelleri yalnız yaşayan yaşlılarda teknolojik kontrollerden yararlanmalıdır. Psiko-sosyal destek bu hastalarda oldukça önemlidir. Tek başına yaşamaları ve yalnızlık hissiyatının getirmiş olduğu izolasyon bu hastaları somatik rahatsızlıklarından daha fazla etkilemektedir. Bu bağlamda sağlık profesyonellerinin önceliği hastanın psikolojik açıdan desteklenmesi ve sosyal bakımın sağlanması olmalıdır. Ailesi ile yaşayan yaşlı hastanın bakımında ise hasta ve hastaya evde bakım veren aile bireylerine psikolojik destek verilerek sağlık hizmeti sunulmalıdır. Yaşlı hastanın öz bakım, fiziksel aktivite, beslenme, sigara ve alkol kullanımı, stresle başa çıkma konularında yaşlı hastalara destek olunması sağlık profesyonellerinin sorumluluklarındandır (Haber, 2019b). Yaşlı hastaların kazalardan korunması, influenza ve pnömokok aşılarının yapılması, takip edilmesi hizmet veren hekim ve hemşire tarafından yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda ekip üyeleri “Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme” yapmalıdırlar. Kapsamlı geriatrik değerlendirme yaşlı bireyin bütüncül olarak değerlendirildiği, hastalık tanılarının açıklandığı, hastanın uzun dönem sağlık bakımının planlandığı, çok yönlü disiplinler değerlendirme olarak ifade edilmektedir. Bu amaçla yaşlı bireylerle ilk karşılaşıldığında; genel durumu, postür, konuşma, mimikler, anamnezi, ailesi ile yaşıyorsa aile fertlerinden alınan hastanın öyküsü, bilinç durumu, yer-zaman oryantasyonu, bireyin fiziksel muayenesi, nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Fonksiyonel, bilişsel durum, duyu durumu, ağrı, bası yarası, mobilizasyon ve düşme, beslenme değerlendirmesi için çeşitli ölçekler bulunmaktadır. Yaşlı hastalara bu ölçekler kullanılarak durum değerlendirmeleri yapılmalı ve alınan puanlar kaydedilmelidir. Hastayı her ziyaret sırasında bu değerlendirmeler yapılarak hastadaki değişimler gözlemlenmelidir (Haber, 2019a).

4.1.1. Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Yaşlı bireyler günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmekte zorlanmaktadır. Giyinme, beslenme, yürüme, banyo, boşaltım, vücut mekaniklerini kullanım gibi eylemlerinde çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadırlar. Evde sağlık hizmeti alan yaşlı bireyler ise bu eylemleri gerçekleştirmede daha da zorlanmaktadır. Çünkü yaşlılık ve eşlik eden sağlık sorunları fonksiyonel işlevlerini güçleştirmektedir. Dolayısıyla evde sağlık ekibinin, sağlık hizmeti alan yaşlı bireylere yaklaşımları önemlidir. Sağlık profesyonelleri ev ziyaretleri ile sağlık hizmeti sundukları hastaların fonksiyonel durum değerlendirmesini yapmaları daha etkin ve nitelikli sağlık hizmeti açısından önemlidir. Yaşlı bireylerin fonksiyonel durum değerlendirmesinde genellikle Katz 'ın Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi ve Lawton ve Brody'in Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi kullanılmaktadır. Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmesi yapılırken kullanılabilen bu ölçekler, formal bir bilgi edinme yöntemi olarak görülmemektedir. Ancak hastaların; beslenme, hareket, banyo, giyinme, boşaltım, yemek yapma, çamaşır yıkama, ev işleri yapma gibi günlük yaşam aktiviteleri puanlanabilmektedir. Bu sayede hastanın bağımlı ya da bağımsızlık durumu saptanabilmektedir. Hasta bağımsız aktivitelerini yerine getiremiyorsa evde sağlık hizmeti veren profesyoneller tarafından desteklenmelidir. Hastanın bakım aldığı insanların hastaya yaklaşımı, beslenme gereksinimi, vücut mekaniklerini kullanımı, ilaçlarını düzenli kullanma ve ilaç etkileri konusunda eğitilmesi gerekmektedir. Bu şekilde fonksiyonel durum değerlendirmesi yapılarak evde sağlık hizmetlerinin sunumunu niteliği ve kalitesi artmaktadır (Shepperd et al., 2021).

4.1.2. Bilişsel Durum Değerlendirmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Bilişsel değerlendirme, evde sağlık gereksinimi olan yaşlı bireyler için değerlendirilmesi gereken bir konudur. Yaşlı bireylerin demans, ya da aşırı unutkanlık gibi bilişsel aktivitelerinde yetersizlikler olması günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede zorlanmalar, ilaç kullanımı ile ilgili bir takım önemli problemlere yol açabilmektedir. Evde sağlık hizmeti alan yaşlı bireylere gerekli sağlık hizmeti sunulurken bilişsel düzeyi saptamak amacıyla bir takım değerlendirmeler yapılmalıdır. Hastaya geçmiş zaman, gelecek zaman ve yakın zamanda yaşadıkları olumlu olumsuz gelişmeler ile ilgili çeşitli sorular yöneltilmelidir. Hastalarda fonksiyonel durum değerlendirmesi yapılırken kullanılan ölçeklere benzer ölçekler bilişsel durum değerlendirmesi esnasında da kullanılmaktadır. Bunlardan Standardize Mini Mental Test (SMMT) özellikle klinisyenler tarafından bilişsel yıkım derecelerinin ölçülmesinde tanı, hastaların tedavisinde ve hastaların takibinde kullanılmaktadır. Dolayısıyla Standardize Mini Mental Test (SMMT) evde sağlık çalışanları tarafından hastayı değerlendir-

mede kullanılabilmektedir. Standardize Mini Mental Test yaşlı hastaların eğitim seviyelerine, okuma yazma bilme durumlarına göre kategorileyerek hastalara uygulanabilmektedir (M. Aslan & Hocaoglu, 2017).

4.1.3. Duygu Durum Değerlendirmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Yaşlı evde bakım hastaları için depresyon önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Yaşlı hastalar genellikle eşlerini kaybetmiş olarak ya kadın yaşamını yitirmiş ya da erkek yaşamını yitirmiş olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazen bu hastaların yalnız yaşadığı, sosyal yaşamadan izole şekilde hayatını sürdürmektedir. Yaşlanmanın getirdiği fizyolojik değişimlerin yanı sıra eşlik eden psikolojik sorunların varlığı da bireyin depresyona girmesine neden olmaktadır. Evde sağlık hizmeti alan hastalara profesyonel anlamda psikolojik destek verilmesi, hatta evde bakımını sağlayan aile fertlerine de psikolojik destek olunması gerekmektedir. Hekim ve hemşireler tarafından yaşlı hastaların psikolojik durumunu değerlendirme amacıyla depresyon ve anksiyete ölçekleri kullanılmaktadır. Bu ölçeklerden Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)-15 ve Back Anksiyete Ölçeği (BAÖ) yaşlı bireylerin ya da hastaların depresyon ve anksiyete durumunu değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır (Kaya & Yılmaz, 2021). Fiziksel sağlık sorunları kadar psikolojik sağlık sorunları da yaşlı bireyi oldukça etkilemektedir. Sağlık profesyonellerinin yaşlı bireylerin psikolojik durumlarını değerlendirerek, sağlık gereksinimlerini tespit etmelidir. Böylece yaşlı bireylerin yaşam kaliteleri yükseltilmiş ve konfor alanları genişletilmiş olacaktır (M. Aslan & Hocaoglu, 2017).

4.1.4. Besleme Gereksinimi Değerlendirilmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Yaşlı hastalarda sağlıklı ve dengeli beslenme fiziksel sağlık sorunları önlemede önemlidir. Yaşlı hastalarda gereksinimden az beslenme sık görülen durumlardandır. Kronik hastalığı olan bireyin beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, ihtiyacı olan besinleri dengeli bir şekilde tüketebilmesi için hastanın beslenme planı düzenlenmelidir. Evde sağlık hizmeti alan hastaların beslenme rutini, sağlık profesyonelleri tarafından sorgulanmalıdır. Evde sağlık ekibi içerisinde bulunan diyetisyen tarafından gerekli durumlarda beslenme ve diyet programı yapılarak hastanın optimum kiloda olması sağlanmalıdır. Evde sağlık ekibinde hasta ziyaretleri hemşireler ve hekim tarafından gerçekleştirildiği için hekim ve hemşireler hastaları beslenme konusunda bilgilendirmelidirler. Hipertansiyon, böbrek rahatsızlıkları, diyabet, kalp rahatsızlıkları olan yaşlı bireylerin gereksiz tuz tüketiminden kaçınması gerektiği, şekerli ve aşırı karbonhidratlı gıdalardan kaçınması gerektiği anlatılmalıdır (Mercanlıgil, 2019). Yaşlı hastaların bakımını sürdürmede yardımcı olan aile fertleri de beslenme konusunda hastaya yardımcı olmalıdır. Hekim ve hemşireler hastanın beslenmesinde

hasta yakınlarını da eğitmelidirler. Böbrek hastalarında, aldığı çıkardığı takibi önemlidir. Aldığı çıkardığı takibi yapılmalı ve hasta yakınları da eğitilmelidir. Kalp rahatsızlığı olan hastanın yağlı gıdalardan uzak durması ve sebze ağırlıklı gıdalarla beslenmesi gerektiği hasta yakınlarına ya da hastaya bakım veren bireylere anlatılmalıdır. Kanseri hastası yaşlı bireyin beslenmesi de ayrıca sağlık çalışanları tarafından desteklenmelidir. Evde bakım kanseri hastası yaşlı bireylerin beslenmesinde hekim, hemşire ve diyetisyen işbirliği ile beslenme planı yapılmalıdır. Fakat her evde bakım hastası oral yoldan beslenemeyebilir. Hastalarda oral desteklenme yetersizse sırasıyla enteral ve parenteral karışımı ya da parenteral beslenme kullanılmaktadır. Enteral ve parenteral beslenmenin nasıl olacağı ya da nasıl yapılması gerektiği hekim ve hemşire tarafından birlikte planlanmaktadır. Enteral ya da parenteral beslenen hastaların beslenme şekilleri ve nasıl beslenmeleri gerektiği evde sağlık ekibinin sorumlulukları arasındadır (Keleş & Giersbergen Van, 2020).

4.1.5. Ağrı Değerlendirilmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Yaşlı hastalarda görülen ve yaşlıların dile getirdiği önemli sorunlardan biri olan ağrı; uyarı veya sinirsel hasara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Ağrı bireyin algısına bağlı olarak kişinin yapısına göre değişikliklerle arz eden hoş olmayan emosyonel duygu durum olarak ifade edilmektedir. Burada yaşlı bireyin ağrısı olduğunu dile getirmesi önemlidir. Çünkü yaşla birlikte eklem ağrıları, bir takım romatolojik ağrılar hastada görülebilmektedir. Evde bakım hastalarında ise; yatağa bağımlı hastalarda bası yarasından kaynaklı ağrılar, fraktürü varsa gerçekleşen ağrılar, eklem ve kas ağrıları sıklıkla görülmektedir. Ya da yatağa bağımlı onkolojik kanser hastalarının hem ileri yaşla oluşan ağrılar hem de kanserden kaynaklı ağrılar birlikte eşlik edebilmektedir. Evde sağlık hizmeti sunucuları yaşlı hastayı ziyaret ettiklerinde öncelikle hastanın fiziksel değerlendirmesini yaparak ağrı varlığını tespit etmelidirler. Ardından hastaya ağrı varlığını sözel olarak sormalıdırlar. Bilinci açık sözel olarak yanıt verebilen yaşlı bireylerin ağrısı ağrı skalaları ile değerlendirilebilir. “McGill Melzack Ağrı Formu” ağrı tespitinde kullanılan formlardandır. Bu form ile sağlık çalışanı hemşire ya da hekim hastayı değerlendirebilmektedir. Yaşlı ve evde sağlık hizmeti alan hastalarda ağrı varlığında ilk seçenek analjezikler olmamalıdır. Hastalara uygulanabilecek nonfarmakolojik yöntemler ile başlamak yaşlı hasta için daha olumlu olabilmektedir. Yaşlı birey birden fazla ilaç kullandığı için bu hastalarda polifarmasi yaygın görülen bir durumdur. Dayanılmaz ağrısı olan onkoloji hastalarının ağrılarını gidermede narkotik analjezikler kullanılabilir. Bu durumlarda evde sağlık hizmeti sunucuları eşliğinde hekim istemine bağlı istenen dozda hastaya uygulanır. Sonrasında ise olası yan etkiler bakımından hasta gözlemlenir. Ağrı önemli bir yaşam bulgusudur. Dolayısıyla ağrının giderilmesi ve

ağrının giderilmesi adına uygulamaların yapılması da hasta adına dikkate alınması gereken bir konudur. Hem hasta hem de evde hastaya bakım veren bireyler ağrı varlığı, ağrı varlığında kullanılan farmakolojik yöntemler ve nonfarmakolojik yöntemler hakkında bilgilendirilerek eğitilmelidirler. Sağlık profesyonelleri ağrı ve ağrıya yönelik kanıta dayalı uygulamalardan faydalanmalıdırlar (Schofield et al., 2018).

4.1.6. Bası Yarası Değerlendirilmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Ulusal Bası Yarası Danışma Paneli (NPUAP) ve Avrupa Bası Yarası Danışma Paneli (EPUAP), bası yaralarını uzuvların gerekli eklem hareketleri ya da mekanikleri yapılmadan uzun süre baskı ve sıkışmasıyla birlikte veya yalnızca baskının bir sonucu olarak kemik çıkıntısının üzerinde bulunan deri veya doku hasarı olarak ifade etmektedir. Bası yarası farklı şekillerde ifade edilmektedir. Basınç ülseri, doku nekrozu, dekübit, dekübitis, trofik ülser bunlardan bazılarıdır. Bası yaraları özellikle vücudun bazı alanlarında ağırlıklı olarak görülmektedir. Sakrum, omurga, dirsekler ve topuklar sıklıkla bası yaralarının görüldüğü alanlardır. Hareketlilik ve aktifliğin bozulması, ağrı gibi faktörler bası yarası maruziyetini artırmaktadır. Bunların yanısıra yaşlı ya da yatağa bağımlı evde bakım hastaları, beslenme bozukluğu olan bireyler, kardiyopulmoner problemi olan bireyler, KOAH hastaları, diyabet, hipotansiyonu olan bireyler ise bası yarası bakımından risk altındaki grubu oluşturmaktadırlar. Bası yarası oluşum riskini değerlendirmede; Braden Skalası, Braden Q Skalası, Gosnell Skalası, Norton Skalası, Waterlow Skalası, Ramstadius Aracı, Douglas Skalası gibi çeşitli ölçüm araçları kullanılmaktadır (Yeniçağ et al., 2019). Bası yarası yatağa bağımlı evde bakım hastalarında dikkate alınması gereken bir sağlık sorunudur. Çünkü bası yarası özellikle inaktif olan yaşlılarda hareket kısıtlılığından dolayı sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle evde bakım hastalarında bası yarası değerlendirilmesi gereken bir konudur. Hem bakım veren bireylerin hem de sağlık personellerinin bu konuda duyarlı olması gerekmektedir. Hastaya bakım veren aile bireylerinin sağlık personelleri tarafından eğitilmesi gerekmektedir. Öncelikle bası yarasının ne olduğu hasta yakınlarına anlatılmalıdır. Hangi durumlarda ortaya çıkabileceği ve evrelendirilmesi ile gerekli açıklamalar yapılmalıdır (Maç, 2018). Yatağa bağımlı hastalarda bası yarası görülmede diğer nedenler ise yetersiz hijyen, yetersiz beslenme ve immobilizasyon gibi sebepler bası yarasına yol açabilmektedir. Bası yarasının hasta için acı veren bir durum olduğu ve enfeksiyon, diyabet gibi durumlarda tedavisi zorlaşabilmektedir. Hem evde sağlık ekibi hem de hastaya bakım veren bireylere yapılan eğitimlerle bası yarasının önlenmesi mümkün olmaktadır (Öğür et al., 2019).

4.1.7. Duyu Organların Değerlendirilmesi ve Evde Sağlık Hizmetleri

Yaşlanma ile duyu organlarında değişiklikler meydana gelmektedir ve bu durum kişinin sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Fiziksel olarak işlevlerinde gerileme olan birey kazalara açık hale gelmektedir. Yaşlı bireylerin yaşlanmanın getirdiği fiziksel değişimlere ek olarak kronik hastalıklarla da mücadele etmektedirler. Özellikle diyabet gibi sinirleri etkileyen kronik hastalık varlığı bazen önlenemeyecek kazalara neden olmaktadır. Ya da yaşlı bireyde meydana gelen yay ve koku kaybı da çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Evde sağlık hizmeti alan yaşlı bireyin yatağa bağımlı olması önem arz eden bir konudur. Yatağa bağımlı olan bireyin duyu sistemi ile ilgili sağlık sorunları değerlendirilmesi gereken bir konudur (Whitson et al., 2018). Evde sağlık hizmeti sunucuları hastayı değerlendirirken duyu organları değerlendirmesini yapmalıdırlar. Tat, koku, görme, dokunma, deri problemleri, ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Tat kaybı ile ilgili problemler yaşlı evde bakım hastasının gereksinimden az beslenmesine sebep olabilir. Dolayısıyla hastanın beslenme özellikleri ve kilo kaybı da değerlendirilmelidir. Görme ile ilgili problemi olan ya da görme kaybı olan bireyler için ev ortamı kazalara neden olabilmektedir. Eğer hasta yalnız yaşıyorsa evde sağlık hizmeti sunucuları hastayı olabilecek ev kazaları hakkında bilgilendirmeli ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlamalıdırlar. Evde bakım hastası yalnız yaşamıyorsa birlikte yaşadığı ya da bakım aldığı bireyler sağlık bakım ekibi tarafından bilgilendirilmelidir. Dokunma ile ilgili hissiyat kaybı olan evde bakım hastaları ise, diyabet gibi kronik hastalıkların varlığı açısından değerlendirilmelidir. Bazan ileri yaştaki yaşlı bireylerde önemli deri problemleri olabilmektedir. Yaşlı bireyler eritem, egzama, deride döküntü, kızarıklık, bası yarası gibi anormal deri değişimleri yönünden incelenmelidir. Eğer hastalarda bu şekilde meydana gelen dermatolojik problemler var ise evde sağlık hizmeti veren hekim tarafından hasta değerlendirilmelidir. Evde sağlık hizmeti sunan hemşire ise, hem hastayı hem de bakımını yapan bireyi kullanılan ilaçlar, pozisyon değişikliği, beslenme, sıvı tüketimi gibi konularda bilgilendirmelidir (Tansu, 2020).

KAYNAKLAR

- Achenbaum, W. A. (2020). *Old Age in the New Land: The American Experience since 1790*.
- Ağar, A. (2020). Yaşlılarda Ortaya Çıkan Fizyolojik Değişiklikler. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 3(3), 347–354. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.752133>
- Akçoban, S. (2020). *Evde Bakım Hastalarının Yaşam Kaliteleri ve Bakım Verenlerin Yükünün Değerlendirilmesi* [Çukurova Üniversitesi]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- Aslan, M., & Hocaoglu, Ç. (2017). Yaşlanma ve Yaşlanma Dönemiyle İlişkili Psikiyatrik Sorunlar. *Journal of Duzce University Health Sciences Institute*, 7(1), 53–62. <https://dergipark.org.tr/en/pub/duzcesbed/issue/31210/339576>
- Aslan, Ş., Uyar, S., & Güzel, Ş. (2018). Evde Sağlık Hizmetleri Uygulamasında Türkiye. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*, 1, 45–56. <https://doi.org/10.35375/SAYOD.520957>
- Aydemir, T., & Çetin, Ş. (2019). Kronik Hastalıklar ve Psikososyal Bakım. *Journal of Anatolian Medical Research*, 4(3), 109–115. <https://dergipark.org.tr/en/pub/jamer/issue/50387/642116>
- Çelik, G. E., & Toprak, D. (2018). Türkiye’de Evde Sağlık Hizmetleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 10(5), 15–19.
- Doğusan, A. R. (2019). Türkiye’de Evde Sağlık Hizmetleri ile İlgili Mevzuat ve Gelişimi Legislation and Development of Home Health Services in Turkey. *Ankara Med J*, 19(3), 684–693. <https://doi.org/10.17098/amj.624563>
- Dumic, I., Nordin, T., Jecmenica, M., Stojkovic Lalosevic, M., Milosavljevic, T., & Milovanovic, T. (2019). Gastrointestinal tract disorders in older age. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6757524>
- Eamer, G., Taheri, A., Chen, S. S., Daviduck, Q., Chambers, T., Shi, X., & Khadaroo, R. G. (2018). Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(1). https://doi.org/10.1002/14651858.CD012485.PUB2/MEDIA/CDSR/CD012485/IMAGE_N/NCD012485-CMP-001-05.PNG
- Haber, D. (2019a). Introduction to Health Promotion and Aging. In *Health Promotion and Aging: Practical Applications for Health Professionals* (pp. 1–37).
- Haber, D. (2019b). Mental Health and Aging. In *Health Promotion and Aging: Practical Applications for Health Professionals* (pp. 319–359). Springer Publishing Company.
- Herold, F., Törpel, A., Schega, L., & Müller, N. G. (2019). Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements – a systematic review. *European Review of Aging and Physical Activity* 2019 16:1, 16(1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/S11556-019-0217-2>

- Jakovljevic, D. G. (2018). Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. *Experimental Gerontology*, 109, 67–74. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2017.05.016>
- Kaya, G., & Yılmaz, M. (2021). Total diz protezi olan yaşlı bireylerde uyku ve depresyonun belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.26559/MERSINSBD.733376>
- Keleş, M., & Giersbergen Van, Y. M. (2020). Yaşlılarda Klinik Beslenme ve Sıvı Durumu: Kanıta Dayalı Uygulama Önerileri. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 188–199. <https://dergipark.org.tr/en/pub/jghehes/issue/58651/749973>
- Koldaş, Z. L. (2017). Yaşlılık ve kardiyovasküler yaşlanma nedir? *Türk Kardiyol Dern Ars*, 45(5), 1–4. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.40350>
- Küçük, U., & Karadeniz, H. (2021). Yaşlanmaya Bağlı Bireylerde Görülen Fizyolojik, Ruhsal, Sosyal Değişiklikler ve Korunmaya Yönelik Önlemler. *YAŞLI SORUNLARI ARAŞTIRMA DERGİSİ (YSAD)*, 14(2), 96–103. <https://doi.org/10.46414/YASAD.877517>
- Maç, Ç. E. (2018). Erfelek İlçe Devlet Hastanesi Evde Sağlık Birimi Hizmetlerinin Değerlendirilmesi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 10(5), 1–6.
- Marcus-Varwijk, A. E., Peters, L. L., Visscher, T. L. S., Smits, C. H. M., Ranchor, A. V., & Slaets, J. P. J. (2020). Impact of a Nurse-Led Health Promotion Intervention in an Aging Population: Results From a Quasi-Experimental Study on the “Community Health Consultation Offices for Seniors.” *Journal of Aging and Health*, 32(1), 83–94. <https://doi.org/10.1177/0898264318804946>
- Mercanlıgil, M. (2019). Yaşlı Diyabetli Bireylerde Beslenme Tedavisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(0), 60–66. <https://doi.org/10.33076/2019.BDD.1316>
- Minetto, M. A., Giannini, A., McConnell, R., Busso, C., Torre, G., & Massazza, G. (2020). Common Musculoskeletal Disorders in the Elderly: The Star Triad. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol. 9, Page 1216, 9(4), 1216. <https://doi.org/10.3390/JCM9041216>
- Morley, L., & Cashell, A. (2017). Collaboration in Health Care. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 48(2), 207–216. <https://doi.org/10.1016/J.JMIR.2017.02.071>
- Öğür, Z., Gözüm, S., Taş, E., Yalçındağ, N., Alpak, M., & Hayran, O. (2019). Evde sağlık hizmeti alan bağımlı hastalara bakım veren aile üyelerine verilen eğitimin hastalara ve bakım verenlere etkisi: Randomize kontrollü bir Çalışma. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 13(3), 318–334. <https://doi.org/10.21763/tjfmpe.446108>
- Rosen, M. A., DiazGranados, D., Dietz, A. S., Benishek, L. E., Thompson, D., Pronovost, P. J., & Weaver, S. J. (2018). Teamwork in healthcare: Key discoveries enabling safer, high-quality care. *American Psychologist*, 73(4), 433–450. <https://doi.org/10.1037/AMP0000298>
- Saxon, S., Etten, M., Perkins, E., & RNLD, F. (2021). The Respiratory System. In *Physical change and aging: A guide for helping professions* (pp. 111–121).
- Schofield, P., Editor Professor Patricia Schofield -RGN PGDipEd DipN, E., & Docking Senior Evidence Manager, R. M. (2018). The Assessment of Pain in Older People: UK National Guidelines. *Age and Ageing*, 47(suppl_1), i1–i22. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFX192>

- Shepperd, S., Butler, C., Craddock-Bamford, A., Ellis, G., Gray, A., Hemsley, A., Khanna, P., Langhorne, P., Mort, S., Ramsay, S., Schiff, R., Stott, D. J., Wilkinson, A., Yu, L. M., & Young, J. (2021). Is Comprehensive Geriatric Assessment Admission Avoidance Hospital at Home an Alternative to Hospital Admission for Older Persons? *https://doi.org/10.7326/M20-5688*, 174(7), 889–898. <https://doi.org/10.7326/M20-5688>
- Solmaz, T., & Altay, B. (2019). Yaşlılara yönelik evde bakım hizmetleri. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 6(2), 150–157. <https://dergipark.org.tr/en/pub/sagakaderg/issue/46295/543557>
- T.C. Resmi Gazete. (2015). *Sağlık Bakanlığı Ve Bağlı Kuruluşları Tarafından Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunulmasına Dair Yönetmelik*.
- Tansu, B. (2020). *Yaşlı Bireylerin Temel Bakım Gereksinimlerinin Henderson Hemşirelik Bakım Modeline Göre Belirlenmesi* [Doğu Akdeniz Üniversitesi]. <http://i-rep.emu.edu.tr:8080/jspui/bitstream/11129/5091/1/Tansu-belgin.pdf>
- van den Beld, A. W., Kaufman, J. M., Zillikens, M. C., Lamberts, S. W. J., Egan, J. M., & van der Lely, A. J. (2018). The physiology of endocrine systems with ageing. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(8), 647–658. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)
- Vargas-Escobar, L. M., Reina-Gamba, N. C., Medellín-Olaya, J., & Consuegra-Pareja, C. A. (2021). Palliative home care: health-related quality of life. *BMJ Supportive & Palliative Care*, bmjspcare-2021-003198. <https://doi.org/10.1136/BMJSPCARE-2021-003198>
- Whitson, H. E., Cronin-Golomb, A., Cruickshanks, K. J., Gilmore, G. C., Owsley, C., Peelle, J. E., Recanzone, G., Sharma, A., Swenor, B., Yaffe, K., & Lin, F. R. (2018). American Geriatrics Society and National Institute on Aging Bench-to-Bedside Conference: Sensory Impairment and Cognitive Decline in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(11), 2052–2058. <https://doi.org/10.1111/JGS.15506>
- WHO. (2022). *Ageing*. <https://www.who.int/health-topics/ageing>
- Yalçın, B. P., Konca, M., & Biçer, İ. (2021). Yaşlı Nüfus ile Sağlık Harcamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Panel Veriye Dayalı Bir Uygulama. *İğdır Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(26), 314–324. <https://dergipark.org.tr/en/pub/igdirsosbilder/issue/66834/1045343>
- Yeniçağ, R., Rakıcıoğlu, N., Üniversitesi, H., & Fakültesi, S. B. (2019). Yaşlılarda Bası Yaraları ve Beslenme Tedavisi. *Sakarya Medical Journal*, 9(3), 387–397. <https://dergipark.org.tr/en/pub/smj/issue/48711/542000>

“

Bölüm 4

SAĞLIKLI BİREYLERE GECE VE GÜNDÜZ UYGULANAN 12 HAFTALIK SUBMAKSİMAL EGZERSİZLERİN SEÇİLMİŞ FİZİKSEL VE FİZYOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİ*

Osman AYDIN¹

Çağrı ÇELENK²

Özlem ÖZYÜREK³

”

1 Osman AYDIN, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kayseri/ Türkiye, Sorumlu Yazar: Osman AYDIN, ID: 0000-0002-2975-4565, gk_osi@hotmail.com,

2 Çağrı ÇELENK, Erciyes Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi Kayseri/ Türkiye, 0000-0003-2448-3011, celenkc@erciyes.edu.tr,

3 Özlem ÖZYÜREK, Erciyes Ün. Tıp Fak. Spor Hekimliği AD. ERÜ, YİSBAM. Kayseri/Türkiye, 0000-0003-4624-8821, ozlemm38@hotmail.com,

* Bu çalışma “Sağlıklı Bireylere Gece ve Gündüz Uygulanan 12 Haftalık Submaksimal Egzersizlerin Seçilmiş Fiziksel ve Fizyolojik Parametrelere Etkisi” isimli Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir.

Günümüzde spor ve egzersiz “kişinin sağlık durumunu iyileştiren ve bu iyi durumu sürekli hale getiren hareketler bütünü” şeklinde tanımlanmaktadır (Akgün, 1979; Sarı ve ark., 1981). Spor ve sportif etkinlikler, literatürde kişinin ruhsal ve bedensel gelişimini düzenleyen bir etkinlik olarak tanımlanmakla birlikte, spor çok yönlü bir kavram olduğundan çeşitli yazarlar, farklı tanım ve görüşler ortaya koymuşlardır. Bunun nedenlerinin sporun kapsamı, amacı, branşları, içerikleri ve yapılış biçimlerinin farklı olmasından kaynaklandığı görülür (Yetim 2010).

Spor veya egzersiz faaliyetleri sırasında bireyler farklı duygular yaşamaktadır. Her birey farklı psikolojik ihtiyaçlara gereksinim duymaktadır. Spor ve egzersiz psikolojisi bireylere bu faaliyet ortamları için faydalı bilgiler ve farklı yaklaşımlar sunmaktadır. Son zamanlarda, spor ve egzersiz ortamlarında sergilenen davranışlara, duygu durumlarına ve performans kalitesine etki edecek psikolojik faktörler spor ve egzersiz psikolojisi araştırmacılarının odak noktası haline gelmiştir (Onur, 2000).

İnsan vücudu doğuştan gelen özellikleri itibariyle sürekli hareket etme ihtiyacındadır. Koruyucu rolünden ayrı olarak egzersiz ve spor bir tedavi aracı olarak da değer kazanmaktadır (Fitch ve ark., 1976; Groog ve ark., 1990).

Egzersiz, sağlığın korunması ve geliştirilmesi için birçok etkisinin olduğu bilinmektedir (Schuler ve ark., 2013). Kalp, günün farklı saatlerinde farklı fizyolojik koşullara adapte olmak zorundadır. Bu adaptasyonda nöronal ve hormonal faktörler rol oynar. Kardiyovasküler sistemin sirkadiyen ritim gösteren en önemli parametreleri kan basıncı, kalp hızı ve vasküler tonustaki değişimlerdir. Gece saatlerinde kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonus azalır. Kardiyovasküler aktivitedeki bu azalma kısmen otonomik aktivite ile ilişkilidir (Demirhan, 2011). Sabah saatlerinde kalp hızı, kan basıncı, kan viskozitesi, trombosit reaktivitesi ve sempatik aktivitede artış söz konusudur (Willich ve ark., 1992). Bu faktörler kardiyovasküler olayların sabah saatlerinde daha sık görülmesinde etken olmaktadır (Rajaratnam ve Arendt, 2001).

Bu çalışmada sağlıklı bireylere gece ve gündüz uygulanan submaksimal egzersizlerin aerobik, anaerobik pik güç ve vücut kompozisyonuna etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 20-35 arası olan 30 sağlıklı erkek, gönüllü olarak alındı. Haftada üç gün 60 dakika spor yapan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılan sporculara çalışma süresince uygulanan testler ve egzersiz uygulamaları hakkında detaylı bilgi verilerek, egzersizlere uygunluk açısından sağlık kontrolünden geçirildi. Egzersiz-

ler yapılmadan önce her bir gönüllünün maksimal kalp atım hızı 220-yaş formülüne göre hesaplandı. Karvonen metoduna göre rezerv kalp atım hızlarının %70 ve %90'ı hesaplandı (Karvonen ve ark., 1957). Gönüllüler rastgele gece grubu ve gündüz grubu olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı.

Karvonen metodu hesaplaması:

Maksimum kalp atım sayısı - Dinlenik kalp atım sayısı = Sonuç x hedef şiddet + dinlenik nabız

Testlere ve egzersizlere başlamadan önce tüm sporcuların antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri BIA (Bioelektrical Impedance Analysis) tekniği ile yapıldı (Tanita BC 418 MA, Japonya).

Dayanıklılık Egzersiz Testi (max VO₂ ölçümü)

Katılımcılara bisiklet ergometre testi yaptırıldı. Teste başlamadan önce gönüllülerin dinlenik kalp atım hızları belirlendi. Hedef şiddeti belirlemek için karvonen metodu kullanılarak katılımcıların kalp atım rezervinin %90'ı hesaplandı. Her katılımcının fiziksel farklılıklarından dolayı kendi boylarına göre bisikletin sele boyu ayarlandı. Oturma pozisyonunda pedalın alt noktasında gönülünün dizi tam açık olacak şekilde ayarı yapıldı ve ayakları pedala klipsler ile birlikte sabitlendi. Gönüllülerin şort, tişört ve spor ayakkabı giymeleri istenildi. Gönüllünün ağzını ve burnunu kapatacak şekilde maske yerleştirildi. 2. Dakikadan itibaren ölçümler kaydedildi. Her bir dakikada 1 kg ağırlık artışı yapılarak dakikada 20 RPM olacak şekilde katılımcının pedal çevirmesi istendi. Test süresince denekler sözel ifadelerle cesaretlendirildi. Denek maksimal rezerv kalp atımının %90'ına ulaştığında teste son verildi (Şekil-1). Deneğin max rezerv kalp atım hızının %90'ına ulaşması, pedali çevirmemesi veya pedal hızının istenen düzeyin altına düşmesi sonucunda test sonlandırılarak son bir dakikadaki VO₂ tüketimlerinin ortalaması sistem tarafından maxVO₂ olarak kaydedildi (CPET, COSMED, İtalya). Katılımcılara teste başlamadan önce Algılanan zorluk derecesi (AZD) hakkında bilgi verildi ve Borg skalasına göre ölçümler alındı (Gunnar 1982).

Dikey Sıçrama Testi

Anaerobik güç ölçümü için dikey sıçrama testi uygulanıldı. Fox ve ark (1988) tarafından anaerobik gücün sıçrama mesafesi ve vücut ağırlığından yararlanarak hesap edilebilmesi için önerilen aşağıdaki formül ile anaerobik güç hesaplandı (Sevim, 2010; Serin, 2015; Fox ve ark., 1988). D = dikey olarak sıçranılan mesafe (m)

$$\text{Anaerobik güç (kgm/sn)} = \sqrt{4.9 \times (\text{Vücut ağırlığı}) \times \sqrt{D}}$$

Vücut Kompozisyon Ölçümü

Gönüllünün vücut yağ yüzdeleri bioempedans yöntemi ile belirlendi (Tanita BC 418 MA, Japonya).

Vücut Ağırlığı Ölçümü

Gönüllülerin vücut ağırlıkları çıplak ayak ile Tanita BC 418 MA Profesyonel Segmental vücut analiz monitörüyle ölçüldü.

Boy Uzunluğu Ölçümü

Gönüllüler boy uzunlukları otomatik ölçüm yapan boy ölçer ile ölçüldü (Densi, Türkiye).

Uygulanan Egzersiz

Çalışmaya yaşları 20-35 arası olan 30 sağlıklı erkek gönüllü olarak alındı. 12 hafta süresince hafta içi olmak kaydıyla pazartesi, çarşamba ve cuma günleri haftanın 3 günü gece ve gündüz saatlerinde submaksimal egzersizleri yaptırıldı. Gece egzersizi 21:00-23:00 saatleri arasında, gündüz egzersiz grubu ise 10:00-12:00 saatleri arasında 60 dakikadan az olmamak kaydıyla rezerv kalp hızının %60-70 şiddetinde olacak şekilde aerobik egzersizler uygulandı.

Verilerin Analizi

Elde edilen sonuçlar SPSS 21 paket program aracılığı ile analiz edildi. Elde edilen sonuçların dağılımları shapiro wilk ve çarpıklık basıklık sonuçları incelenerek tespit edildi. Veriler normal dağılım göstermesi halinde gece ile gündüz egzersiz gruplarının bir birleri ile ön test ve son test karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, gece ve gündüz egzersiz gruplarının kendi grupları içerisinde karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi uygulandı.

Veriler normal dağılım göstermediği takdirde ise gece ile gündüz egzersiz gruplarının bir birleri ile ön test ve son test karşılaştırılmasında mann withney u testi, gece ve gündüz egzersiz gruplarının kendi grupları içerisinde ön test son test karşılaştırılmalarında ise wilcoxon testi uygulandı.

BULGULAR

Tablo 1: Gece ve Gündüz Egzersiz Grubunun Fiziksel Özellikleri

Grup	Değişken	N	X± Ss	Min	Maks
Gündüz	Yaş	15	23,8±1,15	22,00	26,00
	Boy(cm)	15	1,75±0,07	1,63	1,88
Gece	Yaş	15	25,6±2,80	21,00	30,00
	Boy(cm)	15	1,77±0,07	1,67	30,00

Araştırmaya dahil edilen gündüz egzersiz grubu katılımcıların yaş ortalamaları $23,8 \pm 1,15$, boy ortalamaları $1,752 \pm 0,07$ cm olarak bulunmuştur. Gece egzersiz grubu katılımcıların yaş ortalamaları $25,6 \pm 2,80$, boy ortalamaları $1,77 \pm 0,07$ cm olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 2: Gündüz Egzersiz Grubunun Ön Test - Son Test Değerleri

	Değişken	N	Min	Maks	X± Ss
Ön Test	Kilo (kg)	15	55,50	86,50	75,47±8,70
	Vücut Yağ Yüzdesi (%)	15	3,50	25,50	17,48±5,50
	Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	15	48,10	70,70	62,13±6,33
	MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	15	27,36	44,50	36,70±4,73
	Dikey Sıçrama (kgm/sn)	15	29,00	42,00	35,47±3,96
	Anaerobik Pik Güç (W)	15	682	1160	975,73±131,52
Son Test	Kilo(kg)	15	54,60	84,30	72,83±8,39
	Vücut Yağ Yüzdesi (%)	15	2,90	22,90	15,02±5,08
	Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	15	48,70	69,00	61,57±5,65
	MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	15	25,61	45,74	36,02±5,88
	Dikey Sıçrama (kgm/sn)	15	36,00	52,00	42,07±4,33
	Anaerobik Pik Güç (W)	15	759	1214	1025,13±135,03

Araştırmaya dahil edilen 15 gündüz egzersiz grubu katılımcıların ön test vücut ağırlık ortalamaları $75,47 \pm 8,70$ kg, vücut yağ yüzdeleri, $17,48 \pm 5,50$, yağsız vücut kütlesi $62,13 \pm 6,33$ kg, maxVO₂ $36,70 \pm 4,73$ ml/kg/dk, dikey sıçrama $35,47 \pm 3,96$ kgm/sn ve anaerobik pik güç değerleri $975,73 \pm 131,52$ W olarak bulunmuştur. 15 Gündüz egzersiz grubu son test vücut ağırlıklar $72,83 \pm 8,39$ kg, vücut yağ yüzdesi $15,02 \pm 5,08$, yağsız vücut kütlesi $61,57 \pm 5,65$ kg, maxVO₂ $36,02 \pm 5,88$ ml/kg/dk, dikey sıçrama $42,07 \pm 4,33$ kgm/sn ve anaerobik pik güç $1025,13 \pm 135,03$ W olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 3: Gece Egzersiz Grubunun Ön Test - Son Test Değerleri

	Değişken	N	Min.	Maks.	X± Ss
Ön Test	Kilo (kg)	15	57,90	95,70	78,77±11,56
	Vücut Yağ Yüzdesi (%)	15	7,80	26,20	18,32±5,02
	Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	15	53,40	73,50	64,03±6,53
	MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	15	21,14	38,33	33,22±4,44
	Dikey Sıçrama (kgm/sn)	15	14,00	43,00	31,80±8,34
	Anaerobik Pik Güç (W)	15	470	1265	960,93±209,66
Son Test	Kilo(kg)	15	54,70	97,10	78,10±12,22
	Vücut Yağ Yüzdesi (%)	15	7,00	26,70	17,59±4,78
	Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	15	23,50	96,30	62,54±15,45
	MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	15	18,07	36,97	29,18±4,82
	Dikey Sıçrama (kgm/sn)	15	21,00	47,00	37,93±6,87
	Anaerobik Pik Güç (W)	15	672	1414	1044,33±216,63

Araştırmaya dahil edilen 15 gece egzersiz grubu katılımcıların ön test ölçüm ortalamaları, kilo; 78,77±11,56 kg, vücut yağ yüzdesi %18,32±5,02, yağsız vücut kütlesi 64,03±6,53 kg, maxVO₂ 33,22±4,44, ml/kg/dk, dikey sıçrama 31,80±8,34 kgm/sn ve anaerobik pik güç 960,93±209,66 W olarak tespit edilirken, 15 gece egzersiz grubu katılımcıların son test ölçüm grubu katılımcıların ortalamaları ise; kilo; 78,10±12,22 kg, vücut yağ yüzdesi %17,59±4,78, yağsız vücut kütlesi 62,54±15,45 kg, maxVO₂ 29,18±4,82 ml/kg/dk, dikey sıçrama 37,93±6,87 kgm/sn, anaerobik pik güç 1044,33±216,63 W olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 4: Gece ve Gündüz Egzersiz Grubunun Ön Test Karşılaştırması

ÖN TEST N:30	GÜNDÜZ X ± Ss	GECE X ± Ss	t	p
Kilo(kg)	75,47±8,70	78,77±11,56	-,884	,384
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	17,48±5,50	18,32±5,02	-,437	,666
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	62,13±6,33	64,03±6,53	-,809	,425
MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	36,70±4,73	33,22±4,44	2,076	,047*
Dikey Sıçrama (kgm/sn)	35,47±3,96	31,80±8,34	1,538	,135
Anaerobik Pik Güç (W)	975,73±131,52	1025,13±135,03	-6,111	,000**

*p<0.05, **p<0.001

Gece ve gündüz egzersiz grubunun ön test ölçümlerinin karşılaştırılması yapıldığında; maxVO₂ ve anaerobik pik güç parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilirken; kilo, vücut yağ yüzdeleri ve yağsız vücut kütlesi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 4).

Tablo 5: Gece ve Gündüz Egzersiz Grubunun Son Test Karşılaştırılması

SON TEST N:30	GÜNDÜZ $\bar{X} \pm Ss$	GECE $\bar{X} \pm Ss$	t	p
Kilo(kg)	72,83±8,39	78,10±12,22	-1,379	,179
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	15,02±5,08	17,59±4,78	-1,424	,166
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	61,57±5,65	62,54±15,45	-,228	,821
MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	36,02±5,88	29,18±4,82	3,483	,002*
Dikey Sıçrama (kgm/sn)	42,07±4,33	37,93±6,87	1,971	,059
Anaerobik Pik Güç (W)	1025,13±135,03	1044,33±216,63	-,291	,773

*p<0.05, **p<0.001

Gece ve gündüz egzersiz grubunun son test ölçümleri karşılaştırıldığında maxVO₂ parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken, kilo, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, dikey sıçrama ve anaerobik pik güç parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 5)

Tablo 6. Gündüz Egzersiz Grubu Ön Test - Son Test Karşılaştırması

GÜNDÜZ EGZERSİZ N=15	ÖN TEST $\bar{X} \pm Ss$	SON TEST $\bar{X} \pm Ss$	t	p
Kilo(kg)	75,47±8,70	72,83±8,39	3,503	,004*
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	17,48±5,50	15,02±5,08	4,015	,001*
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	62,13±6,33	61,57±5,65	,932	,367
MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	36,70±4,73	36,02±5,88	,632	,537
Dikey Sıçrama (kgm/sn)	35,47±3,96	42,07±4,33	8,154	,000**
Anaerobik Pik Güç (W)	975,73±131,52	1025,13±135,03	-6,111	,000**

*p<0.05, **p<0.001

Gündüz egzersiz grubunun ön test ve son test ölçümleri karşılaştırılmasında kilo, vücut yağ yüzdesi, dikey sıçrama ve anaerobik pik güç parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilirken, yağsız vücut kütlesi ve maxVO₂ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 6).

Tablo 7: Gece Egzersiz Grubunun Ön Test - Son Test Karşılaştırmaları

GECE EGZERSİZ N=15	ÖN TEST $\bar{X} \pm Ss$	SON TEST $\bar{X} \pm Ss$	t	p
Kilo(kg)	78,77±11,56	78,10±12,22	1,270	,225
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	18,32±5,02	17,59±4,78	1,287	,219
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	64,03±6,53	62,54±15,45	,372	,716
MaxVO ₂ (ml/kg/dk)	33,22±4,44	29,18±4,82	4,353	,001*
Dikey Sıçrama (kgm/sn)	31,80±8,34	37,93±6,87	-5,151	,000**
Anaerobik Pik Güç (W)	960,93±209,6	1044,3±216,63	-4,664	,000**

*p<0.05, **p<0.001

Gece egzersiz grubunun ön test – son test ölçümleri karşılaştırılmasında, maxVO₂, dikey sıçrama ve anaerobik pik güç parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilirken (p<0.05), kilo, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut kütlesi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo 7).

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada sağlıklı bireylere gece ve gündüz uygulanan submaksimal egzersizlerin aerobik kapasite, anaerobik güç ve vücut kompozisyonuna etkilerine ilişkin elde edilen bulgular tartışılmıştır.

Çalışmada gece egzersiz grubunun vücut ağırlığı sonuçlarına göre kendi içinde ön test – son test karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p<0.05). Gündüz egzersiz grubunun kendi içinde ön test – son test karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05). Kocadağ (2014) yaptığı çalışmasından 14 ve 16 yaş arasındaki öğrencilere 8 haftalık futbol antrenmanının incelediği çalışmasında deney grubu vücut ağırlığı ölçüm ön

test ortalamalarını 50.84 ± 13.11 kg, son test ortalamalarını 51.7 ± 12.41 kg olarak bulmuştur. Bu çalışmada istatistiksel olarak vücut ağırlığı ortalaması arasındaki farkın anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir ($p>0.05$). Aynı çalışmada kontrol grubu vücut ağırlığı ön test ortalamaları 55.38 ± 8.19 kg, son test 55.53 ± 8.29 kg olarak bulunmuş olup ön test - son test değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit etmiştir ($p>0.05$). Topçu (2018) yapmış olduğu çalışmasından 12 bayan gönüllüyü 12 hafta boyunca tabata antrenman yöntemi ile çalıştırmış, katılan gönüllülerin vücut ağırlığı ön test ortalamalarının $56,53 \pm 5,94$ kg, son test ortalamalarının $55,89 \pm 6,22$ kg olduğunu tespit etmiştir. Ön test ile son test değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak % 1,13 oranında bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$). Ateş ve ark. (2007) tarafından 16 ve 18 yaş grubundaki erkek futbolcuların üzerine yapmış olduğu pliometrik antrenmanın seçilmiş bazı fiziksel ya da fizyolojik parametreler üzerine etkisi ile ilgili 12 deney 12 kontrol olmak üzere 24 erkek futbolcu çalışmaya alınmıştır. 10 haftalık egzersiz çalışması sonucunda kontrol ve deney grubu karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı değerlerinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Vücut ağırlığı açısından literatürdeki benzer çalışmaların bulguları ile çalışmamızın bulguları benzerlik göstermektedir.

Gece egzersiz grubunun vücut yağ yüzdesi bulgularının ön test ve son test verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Gündüz egzersiz grubunun vücut yağ yüzdesi bulgularının ön test – son test karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ateş ve ark.'nın (2007) 16-19 yaş arası 24 erkek futbolcu üzerinde yaptıkları çalışmada 10 haftalık egzersiz sonucunda vücut yağ yüzdesinin ön test - son test verileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ön test son test kontrol ve deney grubu karşılaştırıldığında vücut yağ yüzdesi değerinde anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Cin (2017), oryantiring sporcularına hazırlık dönemindeki uygulanacak kor kuvvet antrenmanının etkilerini üzerine yaptığı araştırmada kor egzersizi uygulama grubu 14 sporcudan oluşmuştur. Deney grubu rutin oryantiring antrenman programı haftanın 5 günü ve 12 hafta süresince uygulayıp ve bu antrenmanlara ek olarak da 12 hafta boyunca haftanın 3 günü olacak şekilde ve günde 40 dakika kendi vücut ağırlığıyla birlikte kor egzersiz antrenmanı uygulamıştır. Kontrol grubunda ise çalışmaya dahil edilen 10 sporcu 12 hafta, haftada 5 gün rutin oryantiring antrenman programı uygulamıştır. İki grup arasındaki ön test son test farkları karşılaştırılıp, yağ yüzdesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Yelken (2019), 45 erkek öğrenciden oluşan gruba 8 hafta sürecek şekilde, haftanın 3 günü, 30 dakikalık bir egzersiz programını uygulamıştır. Kayaklı koşu ve yürüyüş

egzersiz öncesinde ve sonrasında vücut yağ yüzdesi değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmiştir ($p<0.05$). Topçu (2018) 12 sedanter bayanın katılımcı olduğu ve yaş aralığı 26-65 olan haftanın 3 gününü kapsayacak şekilde toplam 12 hafta süresince tabata antrenman yöntemi ile çalışma yaptırmıştır. Yaptığı çalışmada vücut yağ yüzdesi değerleri incelendiğinde, ön test ortalamaları ile son test ortalamaları arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu test ortalamaları arasında % 3.99 oranında düşüş olduğunu tespit etmiştir. Pehlivan (2017) yapmış olduğu çalışmada İstanbul iline bağlı olan 2 profesyonel futbol takımında 19 yaş altı 28 sporcu üzerinde yaptığı çalışmada, ön test ve son test değerleri arasındaki vücut yağ yüzdesi parametresinde anlamlı fark (%10,139) bulmuştur.

Rapor edilen çalışmaların bulguları ile çalışmamızın bulguları paralellik göstermektedir.

Gece ve gündüz egzersiz grubunun yağsız vücut kütlesi verilerinin ön test-son test karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$). Köroğlu (2020), 31 tenisçi üzerinde yapmış olduğu çalışmada (deney=15, kontrol=16) deney grubuna haftada 3 gün tenis antrenmanı ile birlikte haftanın 7 günü, sabah ve akşam olmak üzere 8 hafta solunum kas eğitimi uygulamıştır. Solunum kas eğitimi sonrası yağsız vücut ağırlığında deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit etmiştir ($p>0.05$). Deney ve kontrol gruplarının vücut yağ yüzdesi parametrelerinin grupların içerisinde ön test ve son test değerlerinin arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yelken (2019), sekiz hafta boyunca kayaklı koşu ve yürüyüş egzersiz gruplarının, ön test ve son test yağsız vücut kütlesi değerleri karşılaştırılmasında anlamlı bir farkın olduğunu tespit edememiştir. Gruplar arası farka bakıldığında da yağsız vücut kütlesi değerlerinde bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Aslan (2012), 23 amatör sporcunun gönüllü olarak katıldığı bir çalışmada, hazırlık sezonu boyunca 6 hafta uygulanan interval koşu antrenmanları ile 4x4 dar alan oyununun futbolcuların seçilmiş fiziksel ve fizyolojik parametreleri üzerine etkisini incelemiştir. Yağsız vücut kütlelerinin kontrol grubu, oyun grubu ve koşu grubunun ön test – son test ölçülen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edememiştir ($p>0,05$).

Literatürde çalışmamızın sonuçları ile benzerlik gösteren çalışmalar olduğu gibi farklılık görülen çalışmalar da bulunmaktadır. Literatür ile çalışma sonuçlarının farklılığının egzersiz şiddeti ve süreleri deneklerin yaş, cinsiyet, egzersiz durumu vb. farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gece ve gündüz egzersiz grubunun son test sonuçlarında ve gece eg-

zersiz grubunun kendi içinde ön test son test verileri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Gündüz egzersiz grubunun ön test - son test verileri karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Tamer (1995), yapmış olduğu çalışmada üniversitede okuyan öğrencilere 12 hafta boyunca devamlı, aralıklı, kısa aralıklı koşular boyunca kontrol grubu olmak üzere farklı dört gruba ayırmış, çalışmanın sonunda kontrol grubundan hariç diğer gruplarda maxVO_2 parametresinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmiştir ($p<0.05$). Topçu (2018), tabata antrenman yöntemi ile çalıştırdığı 12 bayan gönüllü ile 12 hafta boyunca haftanın 3 günü antrenman yaptırmış, gönüllülerin ön test maxVO_2 ortalamalarını $41,00\pm5,22$, son test maxVO_2 ortalamalarını $42,17\pm4,58$ olarak tespit etmiştir. Test değerleri arasında yüzde 2.85 oranında bir miktar artış gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuştur ($p<0.05$). Çevik (2018), solunum kas antrenmanının aerobik ve anaerobik performansa etkisini incelediği ve dört hafta boyunca erkek basketbolcularda yaptığı çalışmada, deney ($n=10$) ve kontrol ($n=10$) toplamda 20 basketbolcu katılmıştır. Aerobik kapasiteleri ölçmek için uyguladığı Yo-Yo aralıklı toparlanma sonucunda seviye 1 test protokolüyle hesaplamıştır. Çalışmada deney ve kontrol grubunun SKA (Solunum Kas Antrenmanı) öncesi maxVO_2 ortalaması $54,68\pm5,56$ ml/kg/dk'dan, %14,74 artarak $62,27\pm6,19$ ml/kg/dk'ya bulunmuştur. Ön test ile son test değerleri arasında anlamlı fark tespit etmiştir. Kontrol grubunun ön test maxVO_2 ortalama değeri $57,45\pm5,49$ ml/kg/dk, son test değeri $61,70\pm6,65$ ml/kg/dk olarak bulunmuş %7,50 oranındaki yükseliş tespit etmiştir. Ön test ve son test değerleri arasındaki farkı anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Akılveren (2018), çalışmada katılımcıları rastgele olarak seçtiği yüksek şiddetli interval antrenman grubunun toplam 20 kişiden oluşan (Y.Ş.İ.A.G.), tekrarlı sprint antrenmanı grubundan ise toplam katılımcı 17 kişi olan (T.S.A.G.) ve kontrol grubunun ise toplam katılımcı 15 kişi (K.G.) olmak üzere 3 gruba ayırmış, antrenman grupları 8 hafta boyunca, haftada 3 kez kendi gruplarının antrenman protokollerini uygularken, kontrol grubundaki katılımcılar 8 hafta boyunca herhangi bir antrenman yapmamışlardır. Tüm gruplarda maxVO_2 parametresinin ön ve son ölçümleri arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Bazencir (2019), genç futbolcularda günün farklı saatlerinde ve farklı zeminlerde biyomotorik testlerle yaptığı çalışmada, akşam yapılan çalışmalar 20 m mekik testi, 30 m sürat testi ve t- çeviklik test puanları arasında zaman-zemin değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Sabah yapılan çalışma incelendiğinde ise araştırma grubuna uygulanan 20 m mekik testi, 30 m sürat testi, durarak uzun atlama testi ve t- çeviklik test puanları arasında zaman-zemin değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Kısaca çalışma grubuna sabah uygulanan salon ve sahadaki test puanları arasında benzerlik olduğu sonucuna ulaşmıştır. Yukarıda raporlanan litaratür taraması sonuçları ile çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermekle beraber farklı sonuçlar da tespit edilmiştir.

Çalışmanın sonuçları ile farklı sonuçlar bulan litaratürdeki farklılığın yaş, cinsiyet, aktif olarak spor yapmak ve uygulanan antrenman şiddeti, süresi ve kapsamının farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Deneklerin dikey sıçrama verilerinden anaerobik güçleri hesaplanmış gece ve gündüz egzersiz gruplarının verileri arasındaki ilişkiler ortaya konulmuştur. Gece ve gündüz egzersiz gruplarının kendi içlerinde ön test ile son test sonuçları karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Verilerde gece ve gündüz egzersiz grubunun ön test ile son test karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Koçak (1991), 17-18 yaşındaki erkek sporcular ile yapmış olduğu çalışmada pliometrik antrenmanın anaerobik güç üzerine etkisini araştırmış ve çalışmanın sonucunda ise dikey sıçrama kapasitelelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve önemli bir artış olduğunu bulmuştur. Kocadağ (2014), 8 haftalık futbol antrenmanının 14 ile 16 yaş grubundaki öğrencilerin fiziksel ile fizyolojik özellikleri üzerine etkisini incelediği çalışmasına toplam 40 sporcuyla dahil etmiştir. 20 Futbolcu deney grubunu 20 kontrol öğrenci grubundan oluşturmuştur. Deney grubuna olan futbolculara haftada 3 gün ve günde 2 saat olacak şekilde toplam 8 hafta boyunca düzenli olarak futbol antrenmanı uygulanmış. Deney grubu sporcularının dikey sıçrama ön test ortalama değerleri 32 ± 6.3 cm iken son test ortalaması değerleri ise 32.2 ± 5.11 cm olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak deney grubunun katılımcıların dikey sıçrama ön test ile son test sonuçları arasındaki farkı anlamlı olduğunu bulmuştur ($p<0.05$). Turgut (2017), ortaöğretimde öğrenim gören erkek hentbolcu öğrencilere yapılan 8 haftalık pliometrik antrenmanın, sporcuların çeşitli fiziksel ve fizyolojik parametreleri üzerine etkisini incelemiş, antrenmanın sonucunda deney grubunun dikey sıçrama değerlerinde gelişme olduğunu görmüştür. Deney grubu 20, kontrol grubu 20 sporcudan oluşan toplam 40 erkek hentbolcu çalışmaya alınmıştır. Ön test dikey sıçrama değerlerinin aritmetik ortalaması 38 cm, son test ölçümünde 44 cm olarak bulunmuş, deney grubu ölçüm değerinde 6 cm gibi bir yükselme görülmüştür. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Balcıoğlu (2018), erkek çocukların üzerine yaptığı ve yaş aralığı 12 ile 14 olan futsal antrenmanlarının çocuklarda sürat, çeviklik ve anaerobik güce etkisi üzerine yaptığı çalışmada ön test değerinin ortalamalarını $27,77 \pm 1,37$ cm, son test değerinin ortalamalarını $30,94 \pm 3,42$ cm olarak rapor etmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğunu belirtmiştir ($p<0.05$). Litaratür taraması sonucu elde edilen bulgular ile çalışmamızın bulguları

benzerlik göstermektedir. Genç (2015), futbolda farklı antrenman metotlarının uyguladığı çocukların fiziksel ile fizyolojik teknik pas kapasiteleri üzerine etkilerinin karşılaştırmasını yaptığı uygulamasında dar alan oyun grubu sonuçlarının fizyolojik özelliklerine ait ön test ve son test sonucunda; dikey sıçrama değerinde anlamlı farklılık bulurken, kontrol grubunda anlamlı farkın olmadığını tespit etmiştir ($p>0.05$). İmamoğlu (2014), bayan futbolcularda 8 haftalık hazırlık antrenmanının bazı biyomotorik ve fizyolojik özellikler üzerine etkisi ile ilgili yaptığı çalışmada, futbolcuların dikey sıçrama ortalamalarını ön - son test değerlerinin sırasıyla, $32,00 \pm 0,93$ cm, $35,73 \pm 0,94$ cm olarak tespit etmiştir. Bu sonuçlara göre dikey sıçrama değerleri arasında anlamlı fark olmadığını tespit etmiştir ($p<0.001$). Yukarıda raporlanan çalışmalarda çalışmamızın aksine sonuçların olduğu bunun da deneklerin fiziksel farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada gece ve gündüz egzersiz grubunun anaerobik pik güç bulguları arasında ön test ve son test sonuçları karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Gündüz egzersiz grubunun kendi içinde anaerobik pik güç bulgularında ve gece egzersiz grubunun kendi içinde anaerobik pik güç bulguları karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Saygın ve ark. (2005) 10 ile 12 yaş ortalamaları arasında olan toplam 202 erkek çocuk üzerine yapmış oldukları çalışmada deney grubu ön-son test değerleri arasında, anaerobik pik güç parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmişlerdir ($p<0,05$). Deney ve kontrol grubunun son test ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bulmuşlardır ($p<0.01$). Turgut (2017), ortaöğretimde öğrenim gören 2 ile 4 yıl arasında hentbol spor branşı geçmişi olan 15-18 yaş aralığında bulunan erkek hentbol takımı öğrencilerine yaptığı toplam 8 hafta, haftada 3 antrenman olmak üzere uygulanan pliometrik antrenmanların sporcuların farklı fiziksel ve fizyolojik parametreleri üzerine etkisini antrenman öncesi ve antrenman sonrası araştırmıştır. Deney grubu 20 kişi ve kontrol grubu 20 kişiden olmak üzere toplam 40 erkek sporcudan oluşmuştur. Deney ve kontrol gurubu için yapmış olduğu egzersiz öncesi ve sonrası çalışmada anaerobik güç ölçümleri sonuçları arasında anlamlı farklılıklar tespit etmiştir.

Balcıoğlu (2018), tarafından yapılan bir başka çalışmada anaerobik güç değerlerinin ön test ortalamaları $81,75 \pm 7,80$ kg.m/sn olarak hesaplar-ken, son test ortalamaları $86,06 \pm 9,22$ kg.m/sn olarak hesaplamıştır. Sonuç olarak anaerobik güç değerlerinde anlamlı bir fark tespit etmiştir. Hofman ve ark. (1995) tarafından yaptıkları çalışmada yüksek yoğunluklu, orta süreli (40 dk) egzersiz ve su kısıtlamasının anaerobik güç, dikey sıçrama yüksekliği ve basketbol şut performansı üzerindeki etkisini incelemiştir. On sağlıklı erkek basketbolcu katılmış olup hareket eğitimi alan 12

ile 14 yaş aralığında olan çocuklarda, anaerobik güç parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulmuşlardır ($p<0.05$). Günay ve Onay (1994) yaptıkları çalışmalar sonucunda artan direnç egzersizleri ile genel maksimal kuvvet antrenmanlarının bazı parametrelere etkisi üzerine aerobik-anaerobik güç ile ilgili yapmış olduğu çalışmalarında, uygulanan iki değişik kuvvet antrenmanı sonunda elde ettikleri sonuçlar da anaerobik güç değer sonuçlarının her iki grupta da artış rapor etmiş ve bu artışın anlamlı olduğunu tespit etmiştir ($p<0.01$).

Polat ve ark.(2002) tarafından yaptıkları 8 haftalık boyunca çabuk kuvvet antrenmanının sonucunda bazı fiziksel parametrelere etkisi üzerine ile 30 m sprint değerlerine etkisi üzerine yaptığı çalışmasında, 18 ile 24 yaş arasında 12 erkek katılımcı üzerinde yapılan sekiz hafta boyunca çabuk kuvvet antrenmanı sonunda anaerobik güç değerleri üzerinde ki artışın, anlamlı olduğunu tespit etmiştir ($p<0.01$).

Litaratür taraması sonucu elde edilen anaerobik güç bulguları ile kendi çalışmamızı destekleyen bulgular benzerlik göstermektedir. Diğer çalışmalarda bizim bulgularımızın aksine farklılık olduğu tespit edilmiş olup bu farklılığından yaş, süre ve uygulanan zorluk derecesine bağlı olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak gündüz ve gece egzersiz grubunun ön test değerlerine bakıldığında maxVO_2 ve anaerobik pik güç parametrelerinde anlamlı farklılık varken son test değerlerinde sadece max VO_2 değerinde anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre gündüz saatlerinde yapılacak olan submaksimal egzersizlerin gece saatlerinde yapılabileceğine göre sportif performansla olumlu yönde etkileyeceğini söyleyebiliriz. Ön test verilerine göre gece egzersiz grubu yüksek iken egzersiz sonrası fark ortadan kalkmıştır. Bu sonuçta egzersizin aerobik tarzda olması nedeni ile ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca yapılan aerobik egzersizin anaerobik pik güce negatif yönde etkisi olmuş olabilir.

KAYNAKÇA

- Akalan C, Kravitz L, Robergs RR, VO2maks: Essentials Of The Most Widely Used.
- Akgün N, (1979). Çocuk ve spor, Spor Hek Derg ; 14, 1- 16.
- Aslan S C, (2012). Dar Alan Oyunları İle İnterval Koşu Antrenman Yöntemlerinin Futbolcuların Seçilmiş Fiziksel Fizyolojik Ve Teknik Kapasiteleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Ankara.
- Ateş M, Demir M, Ateşoğlu U, (2007). Pliometrik Antrenmanın 16-18 Yaş Grubu Erkek Futbolcuların Bazı Fiziksel Ve Fizyolojik Parametreleri Üzerine Etkisi. Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi ; 1(1), 1-12.
- Akılveren E, (2018). Futbolda Yüksek Şiddetli İnterval Antrenman Ve Tekrarlı Sprint Antrenmanlarının Aerobik Performans Üzerine Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Balcıoğlu A, (2018). Futsal Antrenmanlarının 12-14 Yaş Erkek Çocuklarda Sürat, Çeviklik Ve Anaerobik Güce Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Bazencir Y, (2019). Genç Futbolculara Günün Farklı Saatlerinde Ve Farklı Zeminlerde Uygulanan Biyomotorik Testlerin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Okan Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Cin T, (2017).Hazırlık Dönemindeki Oryantiring Sporcularına Uygulanacak Kor Kuvvet Antrenmanının Bazı Fizikselfizyolojik Parametrelerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Çevik A, (2018). Erkek Basketbolcularda Dört Haftalık Solunum Kas Antrenmanının Performansa Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çorum.
- Demirhan B, (2011). Gece ve Gündüz Yaptırılan Tükenme Egzersizlerinin Serum Melatonin Düzeylerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı, Konya.
- Fitch KD, Morton AR and Blansky BA Effects of swimming training on children with asthma, Arch Dis Childh ; 51, 190 – 194.
- Fox EL, Bowers RW, Foss ML, (1988). The Physiological Basis Of Physical Education And Athletics. 4th ed., Saunders College Publishing, USA.
- Genç H, (2015). Futbolda Farklı Antrenman Metotlarının Çocukların Fiziksel Fizyolojik Ve Teknik Kapasiteleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara:30-87
- Groog L, Stenman S, Groop PH, Makipemaa A and Teppo MA. (1990). The effect of exercise on urinary excretion of different size proteins in patients

- with insulin dependent diabetes mellitus, Scand J Clin Lab Invest, 50, 525 – 532.
- Gunnar, B. (1982). Psychophysical Basis of Perceived Exertion. Medicine and Science in Sports and Exercise. 14(5):377-381
- Günay M, Onay M, (1994). Artan direnç egzersizleri ve genel maksimal kuvvet antrenmanlarının kuvvet gelişimi, istirahat nabızı, kan basınçları, aerobik-anaerobik güç ve vücut kompozisyonuna etkileri, Gazi Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi; 4(4):32-31
- Hofman JR, Stavsky H, Falk B, (1995). The Effect Of Water Restriction Anaerobic Power And Vertical Jumping Height In Basketball Players. Int J Sport Med, s. 16 (4): 214-8
- İmamoğlu A, (2014). Bayan Futbolcularda 8 haftalık hazırlık çalışmalarının Bazı Biyomotorik ve Fizyolojik Özellikler Üzerine Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı, Samsun.
- Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. (1957). The effects of training on heart rate; a longitudinal study. Ann Med Exp Biol Fenn, 35: 307– 315.
- Kocadağ M, (2014). 8 Haftalık Futbol Antrenmanının 14-16 Yağ Grubundaki Öğrencilerin Fiziksel Ve Fizyolojik Özellikleri Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Koçak S, (1991). The Effect Of Pliometric Training Program On Anaerobic Power Of 17-18 Years Old Trained And Untrained Male Students. Yayınlanmış, Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ Eğitim Fakültesi Beden Eğitimi Ve Spor Ana Bilim Dalı, Ankara; s.1-53
- Köroğlu Y, (2020). Tenisçilerde Solunum Kas Eğitiminin Aerobik Güç Ve Solunum Fonksiyonlarına Etkisi, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Onur B, (1976). Gelişim Psikolojisi: Yetişkinlik, Yaşlılık, Ölüm, 5. B. Ankara: İmge Kitapevi, 2000; 83.
- Pehlivan B, (2017). Futbolculara Tabata Protokolü ile Uygulanan Dayanıklılık Çalışmalarının Bazı Fiziksel ve Fizyolojik Parametrelere Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Polat Y, Çumralıgil B, Patlar S, Kulıç M, (2002). 8 Haftalık çabuk kuvvet antrenmanının bazı fiziksel parametrelere ve 30m sprint değerlerine etkisi. S.126, 7.Uluslararası Spor Bil. Kongresi Bildirileri, Antalya.
- Rajaratnam SM ve Arendt J. (2001). Health in a 24-h society. Lancet.; 358: 999-1005.
- Sarı H, Terzioğlu M ve Erdoğan F. (1981). Farklı spor branşlarındaki sporcular ile sedanter kişilerin istirahat, egzersiz ve dinlenmede solunum-dolaşım parametrelerinin karşılaştırılması, Spor Hek Derg, 16, 121 – 133.

- Saygın Ö, Polat Y, (2005). Karacabey K, Çocuklarda Hareket Eğitiminin Fiziksel Uygunluk ve Özelliklerine Etkisi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi; 205–212
- Sevim Y, (2010). Antrenman Bilgisi. Ankara: Fil Yayınevi.
- Sevim, Y. (2010). Antrenman Bilgisi (8 b.). Ankara: Fil Yayınevi.
- Serin E, (2015). Anaerobik dayanıklılık ile dikey sıçrama arasındaki ilişki, Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Schuler G, Adams V, Goto Y, (2013). Role Of Exercise In The Prevention Of Cardiovascular Disease: Results, Mechanisms, And New Perspectives. European Heart Journal, 34.24: 1790-1799.
- Tamer, K. (1995a). Çeşitli Koşu Programlarının Aerobik- Anaerobik Güç ve Akciğer Fonksiyonlarına Etkileri ile İlişki Düzeylerinin Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Performans Dergisi, Manisa; 1(3), s. 145–152.
- Topçu Y, (2018). Kendi Vücut Ağırlığıyla Uygulanan Tabata Egzersiz Protokolü'nün Sedanter Bayanların Bazı Fiziksel Ve Fizyolojik Özelliklerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Turgut C, (2017). Ortaöğretimde Öğrenim Gören Erkek Hentbolcu Öğrencilere Yapılan 8 Haftalık Pliometrik Antrenmanın Sporcuların Çeşitli Fiziksel Ve Fizyolojik Parametreleri Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Bartın Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi Ve Spor Öğretmenliği Ana Bilim Dalı, Bartın.
- Yelken Me, (2019). Sekiz Haftalık Kayaklı Koşu Egzersizinin 8-12 Yaş Grubunda Ki Çocuklarda Fiziksel Uygunluk Düzeylerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
- Yetim A, (2010).Sosyoloji ve Spor, 4. Baskı, Ankara, Berikan Yayınevi, 163-170-171
- Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M. (1992). Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. Am J Cardiol; 70: 65-68.

“

Bölüm 5

ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN YAŞAM DOYUMLARI

Sabiha SEVİNÇ ALTAŞ¹

”

¹ Doç.Dr, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, ORCID No:0000-0003-2556-0357, sabihas@sakarya.edu.tr

1.Giriş

Gençlik dönemi günümüz koşullarında inanılmaz hızla değişimlerin, büyümenin ve de olgunlaşmanın yaşandığı bir dönemdir. Nüfusun önemli bir kısmını oluşturan genç nüfus ve de üniversite gençliği hem ülkemizde hem de dünya da bu dönemi kaygı içinde geçirmektedir. Oysa bu dönem üniversite öğrencilerinin gelecekları için temeller attıkları, önemli kararlar alıp uygulamaya geçtikleri, meslek sahibi oldukları, yeni sosyal ortamlara girdikleri hatta farklı şehirlerde ailelerinden ayrı yaşamaya başladıkları ve uyum sağlamaya çalıştıkları dönemlerdir (Sertbaş, Çuhadar,2004; Özdel vd., 2002). Tüm yaşamlarını etkisi altına alacak bu dönemin başarılı geçirilmesi, yaşam doyumunun yüksek olması çok önemlidir. Yaşam doyumunu kavramı ilgili yazına ilk olarak Neugarten vd. (1961) ile girmiştir ve kişinin yaşamdan beklentileri ile sahip olunabilenlerin kıyaslanmasından elde edilen sonuç olarak ifade edilmektedir. İlgili yazına katkısı büyük olan Diener(1984)'e göre yaşam doyumunu, kişinin yaşamını değerlendirmeye biçimine göre oluşmaktadır. Yaşam doyumunu; mutluluğun önemli bir bileşenidir. Hayatın belirli bir anında, duyguları ve tutumları kapsayacak biçimde ve kişinin oluşturduğu ölçütlere göre hayatının genel bir değerlendirilmesidir (Diener vd., 1985).

Yaşam memnuniyeti bilişsel, yargılayıcı bir sürece atıfta bulunmaktadır. Diener(1984) tarafından yaşam doyumunu üç aşamada irdelenmiştir. Birinci aşama dışsal normatif kriterlerle ilgilidir. Yani sosyokültürel yapı ile çevresel etmenler yaşam doyumunu etkilemektedir. Normatif kriterler ideal durum ile ilgilidir. İkinci aşama sübjektif kriterlerle ilgilidir. Bireyin zihnine ilişkin kriterler için değerlendirmeler ile kriterlere ulaşma düzeyi yaşam doyumunu belirleyicisi olmaktadır. Kişinin bu seviyeye ulaşması olumlu bir etken olmaktadır. Üçüncü aşama içsel duygu durumu ile ilgili bir kriterdir. Bireyin bir ana ilişkin yaşadığı hoş ve güzel hisleriyle ilgili deneyimleri yaşam doyumunun bir göstergesi olabilir. O anda birey mutlu, coşkulu, mental olarak iyi ya da kendini yaratıcı hissedebilmektedir. Tüm bunlar yaşam doyumunu etkilemektedir.

Örneğin, sağlık, enerji vb. arzu edilebilir olsa da, belirli bireyler bunlara farklı değerler verebilir. Bu nedenle, genel yaşam doyumunun bir ölçüsünü elde etmek için, belirli alanlardaki memnuniyetlerini toplamak yerine, kişiden yaşamının genel değerlendirmesini istememiz gerekir. Tarkiewicz'in (1976) yazdığı gibi, "...mutluluk tam bir tatmin, yani bir bütün olarak yaşamdan tatmin olmayı gerektirir"(Diener vd., 1985).

Duffy(2004), yaşam doyumuna ait ölçütleri İngiltere'de yapılan kapsamlı bir çalışmaya bağlayarak aşağıdaki gibi ifade etmektedir:

-Yaş, cinsiyet, medeni durum, iş durumu, hane halkı tipi, etnik köken gibi sosyo demografik değişkenler,

-Tüketicilerin sahip olduğu gelirle satın alma gücü, fiili gelir, tüketim davranışı, tasarruf davranışı,

-Kişinin aile içinde ya da dışında bakmakla yükümlü olduğu hasta birey olması ya da olmaması, Kişinin fiziksel ya da mental olarak sağlık durumu,

-Yardım kuruluşlarına katılma, spor yapma ya da tiyatroya gitme gibi faaliyetlere katılma,

-Yaşanılan çevrenin güvenliği, sahip olunan sosyal ortamdır (Beyhan, 2018).

Yaşam doyumu kişiler arası farklılık gösterebildiği gibi bir çok faktöre göre de farklılık göstermektedir. Sosyal çevre, maddi imkanlar, olumlu bakış açısı, yaşam koşulları ve yaşamındaki erişilmiş hedeflere göre yaşam doyumunda pozitif ya da negatif farklılıklar görülebilir. Kuşkusuz negatif faktörler, birçok psikiyatrik rahatsızlığa zemin hazırlamaktadır .

Neugarten vd.(1961), beş ölçeğin varlığı sayesinde yaşam doyumunun oluşabildiğini açıklamıştır.

-Günlük yaşamdan keyif duyma,

-Yaşamın kişilere anlamlı gelmesi,

-Kişinin koyduğu hedeflere ulaştığını görmesi ve buna inanması,

-Kişinin benlik duygusunun pozitif olması,

-Kişinin yaşama dair hislerinin iyimser ve mutlu olması şeklinde özetlenmiştir (Alrawadieh, 2021).

Yukarıda ifade edilen ölçekler kişinin yaşama dair bakış açısını yansıtmaktadır. Herkes mutlu bir yaşam hayal eder. Üzüntü, keder, kaygı gibi olumsuz duyguların olmaması istense de bu duygular da yaşamın bir parçasını oluşturmaktadır. Mutluluk, umut, neşe, huzur, zevk, gurur ümit, heyecan gibi olumlu duygularımızın daha fazla olması kişinin yaşama dair genel tutumunun şekillenmesini sağlamaktadır.

Yaşamda beklentilerinde önemi büyüktür. Kuşkusuz, yaşamdan beklentilerin ve arzulanan isteklerin gerçekleşmesi yaşam doyumunu üzerinde etkilidir (Yılmaz vd., 2010). Beklendiği üzere beklentilerin gerçekleşmesi kişilerin yaşam doyumunu yükseltirken, beklentilerin karşılanmaması yaşam doyumunun düşmesi ile sonuçlanmaktadır (Kaba vd., 2018).

Erturan vd.(2014), yaşam doyumunu, yaşamın en temel araştırmalarından biri olarak görmekte ve bireyin hayatından ne kadar memnun olduğuna yönelik bilişsel değerlendirmeye ilişkin bir süreç olarak ifade etmektedir.

Yaşam doyumunu olması, hatta yüksek olması kişinin içinde bulunduğu toplumsal hayata olumlu olarak yansıyacaktır. Fakat yaşam doyumunun eksikliği veya yoksunluğu durumunda birçok sorun hatta hastalık ortaya çıkmaktadır. Goldbeek vd. (2007), yaşam doyumu olmayan kişilerin depresyonla baş edememe, intihara yatkınlık ve akıl sağlığı problemleri yaşamasının olası görüldüğünü açıklamıştır. Ayrıca yaşam doyumu düşük olan bireylerin şizofreni ve paranoyaya daha çok yatkın olduğu ifade edilmiştir (Diener, Seligman, 2002).

Yaşam doyumu ile ilgili yapılmış araştırmalara bakıldığında orta, ortanın üzerinde ve yüksek olarak tabir edilebilecek çalışmalar mevcuttur (Melin ve ark., 2003; Yetim, 2003; Ergün, Meriç, 2020; Çatal, 2021; Sincar vd., 2020; Altunöz, 2016; Benli, 2016; Yavuzer ve civilidag, 2014; Kabasakal & Baş, 2013; Dogan, 2012; Uz-Baş, 2011; Joshonloo & Afshari, 2009; Karaköse, H.B, 2019; Elkin, Ö.U, 2020).

Yaşam doyumu seviyeleri ile cinsiyet, medeni durum, yaş, eğitim durumu ve işyerindeki tecrübe değişkeni açısından anlamlı farklılık yaratmadığı bulgularına ulaşılmıştır (Özmen, Hasçeltik, 2019).

Bir ulusun öğrencilerin iyi oluşları ile gelecekteki refahının oluşabileceğini ifade eden Moller (1996), yaşam doyumunu Afrikalı üniversite öğrencileri üzerinde incelemiştir. Araştırma sonuçlarına göre, yaşam doyumunun etnik özellikler ve gelir ile anlamlı ilişkileri mevcuttur.

Paolini vd. (2006) tarafından yine üniversite öğrencileri üzerinde gerçekleştirilen bir başka araştırmada yaşam doyumu ve kaygı arasında anlamlı ilişkiler bulunmaktadır.

Bu araştırma ile tüm yaşamını önemli ölçüde etkileyecek bir dönemdeki üniversite öğrencilerinin yaşam doyumlarını belirleyebilmek ve demografik değişkenlerle ilişkisi olup olmadığını ortaya koymak hedeflenmektedir.

2.Araştırmanın Metodolojisi

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu öğrencilerinin yaşam doyumlarını belirlemek üzere yürütülmüştür. Veriler 8 farklı program ve 142 öğrenciden kolayda örnekleme yoluyla elde edilmiştir. Anketler 01.09.2022 ve 15.09.2022 tarihleri arasında internet ortamında gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada tek boyutlu Yaşam Doyumu Ölçeği (Diener vd., 1985) kullanılmıştır. Bu tek boyutlu ölçeğin Türkçe uyarlaması Dağlı, Baysal (2016) tarafından gerçekleştirilmiştir. Anketi gerçekleştirenler 5-25 arasında puan alabilmektedir. Alınan puan 25'e yaklaştıkça yaşam doyumunun arttığı düşünülmektedir.

Araştırmada toplanan veriler SPSS 25.00 ile analiz edilmiştir. İlk

olarak yaşam doyumu değişkeninin normal dağılıma uyup uymadığı test edilmiştir. Analiz sonuçları değişkenin Skewness basıklık referans değerleri (-1,5 ile +1,5) ve Kurtosis çarpıklık değeri (-2 ile +2) arasında olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar verilere parametrik testlerin yapılabileceğini göstermektedir.

3.Bulgular

Araştırmanın bu kısmında demografik değişkenlere ilişkin istatistikler Tablo 1'de verilmektedir. Yapılan anketi cevaplayanların çoğunluğu kadındır. Öğrencilerin 117'si %82,4 oranı ile kadın, 25'i %17,6 ile erkektir. Hastane çalışanlarının büyük bir bölümü bayanlardan oluşmaktadır (Tengilimoğlu vd. 2014). Bu sonuç ankete cevap verenlerin çoğunluğu hastanede çalışması muhtemel öğrenciler olmasına bağlanabilir. Araştırmaya katılan 9 kişi yani %6,3 evli, 133 kişi %93,7'si bekarıdır. 7 kişi %4,9'u 18 yaşında, 33 kişi %23,2'i 19 yaşında, 53 kişi %33,3'ü 20 yaşında, 25 kişi %11,6'si 21 yaşında ve 24 kişi %16,9'u 22 yaş ve üstündedir. Araştırmaya katılan 42 kişi %29,6'sı İlk ve Acil Yardım, 34 kişi %23,9'u Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik, 20 kişi %14,1'i Çocuk Gelişimi, 17 kişi %12 Fizyoterapi, 15 kişi %10,6'sı Optisyenlik, 8 kişi %5,6'sı Anestezi, 5 kişi %3,5 'i Yaşlı Bakımı, 1 kişi %7 Tıbbi Görüntüleme öğrencisidir. 8 kişi %5,6'sı 1.sınıf, 134 kişi %94,4'u 2. Sınıf öğrencisidir. Öğrencilerin 73'ü %51,4 oranı ile aile yanında, 13'ü %9,2 ile arkadaşları ile ve 56'sı %39,4 oranı ile yurttadır. Öğrencilerin 105'i yani %73,9'u programlarını 1-5 arası tercih ederek yerleşmiştir. 19'u %13,4 ile 6-10 arası tercih, 8'i %5,6 ile 11-15 arası tercih ve 10'u %7,0 ile 16'dan sonraki tercihlerine yazarak yerleşmişlerdir. Öğrencilerin 123'ü %86,6'sı kendi isteği ile programlarını tercih ederek yerleşmişlerdir. 19'u yani %13,4'ü istekleri dışında yerleşmişlerdir. 95 öğrenci %66,9'u staj yapmıştır. 47 öğrenci %33,1'i staj yapmamıştır. Öğrencilerin 76'sı %53,5'i Anadolu Lisesinden, 39'u'sı %27,5'i Sağlık Lisesinden, 18'i %12,7'si Teknik Liseden ve 9'u %6,3'u düz tabir edilen liseden mezun olmuştur. Öğrencilerin 99'u %69,7'si sağlık sektöründe çalışmayı planlamaktadır. 11 kişi %7,7'si planlamamakta ve 32 kişinin ise %22,5 ile henüz kararsız olduğu görülmektedir. Öğrencilerin 81'inin annesi % 57,0'sı ile ilkokul, 33'ü %23,2'si ortaokul, 22'si %15,5'i lise, 3'ü %2,1 ile üniversite, 3'ü %2,1 oranı ile yüksek lisans mezunudur. Öğrencilerin 47'sinin babası % 33,1'i ile ilkokul, 32'si %23,5'u ortaokul, 43 kişinin %30,3'ü lise, 14'ü %9,9 ile üniversite, 6'sı %4,2 oranı ile yüksek lisans mezunudur. Araştırmaya katılan öğrencilerden 21'i %14,8 ile gelir düzeyi 5000 ve altındadır. 40 kişi %28,2 ile 5001-6000 arasındadır. 21'i %14,8 ile 6001-7000 arasındadır. 17 kişi %12,0 ile 7001-8000 arasındadır. 43 kişi %30,3 ile 8001 ve üstünde yer almaktadır.

Tablo 1 Öğrencilerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Kadın	117	82,4
	Erkek	25	17,6
Medeni Durum	Evli	9	6,3
	Bekar	133	93,7
Yaş	18	7	4,9
	19	33	23,2
	20	53	37,3
	21	25	17,6
	22 ve üstü	24	16,9
Program	Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik	34	23,9
	Çocuk Gelişimi	20	14,1
	Yaşlı Bakımı	5	3,5
	Fizyoterapi	17	12,0
	Optisyenlik	15	10,6
	Tıbbi Görüntüleme	1	,7
	Anestezi	8	5,6
	İlk ve Acil Yardım	42	29,6
Sınıf	1.sınıf	8	5,6
	2.sınıf	134	94,4
Barınma	Aile Yanı	73	51,4
	Arkadaşlar ile	13	9,2
	Yurt	56	39,4
Tercih Sırası	1-5	105	73,9
	6-10	19	13,4
	11-15	8	5,6
	16 ve üstü	10	7,0
Tercih Durumu	Kendi isteğimle	123	86,6
	İsteğim Dışında	19	13,4
Staj	Yaptım	95	66,9
	Yapmadım	47	33,1
Mezun Olunan Lise	Anadolu	76	53,5
	Sağlık	39	27,5
	Teknik	18	12,7
	Düz	9	6,3
Sağlıkta Çalışma Planı	Evet	99	69,7
	Hayır	11	7,7
	Belki	32	22,5
Anne Eğitim Durumu	İlkokul	81	57,0
	Ortaokul	33	23,2
	Lise	22	15,5
	Üniversite	3	2,1
	Lisansüstü	3	2,1

Baba Eğitim Durumu	İlkokul	47	33,1
	Ortaokul	32	22,5
	Lise	43	30,3
	Üniversite	14	9,9
	Lisansüstü	6	4,2
Gelir	5000 ve altı	21	14,8
	5001-6000	40	28,2
	6001-7000	21	14,8
	7001-8000	17	12,0
	8001 ve üstü	43	30,3

Tablo-2 Öğrencilerin Yaşa Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Yaş	N	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	18	7	2,8571	1,601	,178
	19	33	3,0667		
	20	53	2,9736		
	21	25	2,5760		
	22 ve üstü	24	2,7750		

Tablo 2 incelendiğinde 18, 19,20,21 ve 22 yaş üstü öğrencilerin yaşam doyumu ortalamaları arasında istatistiki pozitif yönde anlamlı bir farklılık yoktur; (F (1) = 1,601 ; p> 0.05).

Tablo-3 Öğrencilerin Medeni Duruma Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Medeni Durum	n	Ort.	df	t	P
Yaşam Doyumu	Evli	9	2,8667	141	,148	,701
	Bekar	133	2,8877			

Tablo 3 incelendiğinde araştırmaya dahil olan 9 evli öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,8667, 133 bekar öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,8877 olduğu bulunmuştur. Yapılan t-testinde evli ve bekar öğrenciler arasında istatistiki anlamlı bir farka rastlanmamıştır (t=,148; p=,701>0.05).

Tablo-4 Öğrencilerin Cinsiyete Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Cinsiyet	n	Ort.	df	t	P
Yaşam Doyumu	Erkek	25	2,7360	141	2,218	,139
	Kız	117	2,9179			

Tablo 4 incelendiğinde araştırmaya dahil olan 25 erkek öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,7360, 117 kız öğrencinin yaşam

doyum puan ortalamalarının 2,9179 olduğu bulunmuştur. Yapılan t-testinde erkek ve kız öğrenciler arasında istatistiki anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($t=2,218$; $p=,139>0.05$).

Tablo-5 Öğrencilerin Programlarına Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Program	n	Ortalama	F	P
Yaşam Doyumu	Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik	34	2,6235	1,099	,367
	Çocuk Gelişimi	20	3,0000		
	Yaşlı Bakımı	5	2,4800		
	Fizyoterapi	17	3,0235		
	Optisyenlik	15	2,9600		
	Tıbbi Görüntüleme	1	2,6000		
	Anestezi	8	2,7500		
	İlk ve Acil Yardım	42	3,0429		

Tablo 5 incelendiğinde MYO programlarında öğrenim gören öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki pozitif yönde anlamlı bir farklılık yoktur; ($F(1) = 1,099$; $p> 0.05$).

Tablo-6 Öğrencilerin Sınıflarına Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Sınıf	N	Ort.	df	t	P
Yaşam Doyumu	1.sınıf	8	3,0750	141	,064	,801
	2.sınıf	134	2,8746			

Tablo 6 incelendiğinde araştırmaya dahil olan 1.sınıfta olan 8 öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 3,0750, 2.sınıfta olan 134 öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,8746 olduğu bulunmuştur. Yapılan t-testinde 1.sınıf ve 2.sınıf öğrencileri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($t= ,064$; $p=,801>0.05$).

Tablo-7 Öğrencilerinin Barınma Yerine Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Barınma	n	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	Aile Yanı	73	2,9562	,665	,516
	Arkadaşlar ile	13	2,9077		
	Yurt	56	2,7893		

Tablo 7 incelendiğinde aile yanında, arkadaşları ile veya yurttan barınmayı sağlayan öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki pozitif yönde anlamlı bir farklılık yoktur; ($F(1) = .665$; $p> 0.05$).

Tablo-8 Öğrencilerin Tercih Durumuna Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Tercih Durumu	n	Ort.	df	t	P
Yaşam Doyumu	Kendi isteğimle	123	2,9577	141	,969	,327
	İsteğim dışında	19	2,4411			

Tablo 8 incelendiğinde araştırmaya dahil olan ve kendi isteği ile programına yerleşen 123 öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,9577, kendi isteği ile programına yerleşmeyen 19 öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,4411 olduğu bulunmuştur. Yapılan t-testinde kendi isteği ile yerleşen ve yerleşmeyen öğrenciler arasında istatistiki anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($t=,969$; $p=,327>0.05$).

Tablo-9 Öğrencilerin Gelirine Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Gelir	n	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	5000 ve altı	21	2,8190	1,359	0,252
	5001-6000	40	2,6600		
	6001-7000	21	3,0095		
	7001-8000	17	2,9529		
	8001 ve üstü	43	3,0419		

Tablo 9 incelendiğinde gelir düzeyi 5000 ve altı olan, 5001-6000 arasında, 6001-7000 arasında, 7001-8000 ya da 8001 ve üstü olan öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktur; ($F(1) = 1,359$; $p> 0.05$).

Tablo-10 Öğrencilerin Staj Durumuna Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Sınıf	N	Ort.	df	t	P
Yaşam Doyumu	Staj Yapma	95	2,8867	141	,000	,994
	Staj Yapmama	47	2,8809			

Tablo 10 incelendiğinde araştırmaya dahil olan staj yapmış olan 95 öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,8867, staj yapmamış 47 öğrencinin yaşam doyumu puan ortalamalarının 2,8809 olduğu bulunmuştur. Yapılan t-testinde staj yapmış ve staj yapmamış öğrenciler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($t=,000$; $p=,994>0.05$).

Tablo-11 Öğrencilerin Mezun Olduğu Liseye Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Lise	n	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	Anadolu	76	3,0132	3,354	0,021
	Sağlık	39	2,6256		
	Teknik	18	2,6889		
	Düz	9	3,3333		

Tablo 11 incelendiğinde Anadolu , Sağlık, Teknik ya da Düz Lise mezunu öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki anlamlı bir farklılık vardır; (F (1) = 3,354; $p < 0.05$).

Tablo-12 Sağlık Sektöründe Çalışma Planına Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Lise	n	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	Evet	99	2,9232	,636	,531
	Hayır	11	2,9636		
	Belki	32	2,7434		

Tablo 12 incelendiğinde sağlık sektöründe çalışma planı yapan, yapmayan ve kararsız olan öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktur; (F (1)=,636; $p > 0.05$).

Tablo-13 Anne Eğitim Durumuna Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Eğitim Durumu	n	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	İlkokul	81	2,8173	,896	,468
	Ortaokul	33	2,9091		
	Lise	22	3,1273		
	Üniversite	3	3,1333		
	Lisans Üstü	3	2,4667		

Tablo 13 incelendiğinde annelerinin tahsil düzeyine göre öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktur; (F (1) = ,896; $p > 0.05$).

Tablo-14 Baba Eğitim Durumuna Göre Yaşam Doyumu Puan Ortalamalarının Dağılımı

Değişken	Eğitim Durumu	n	Ort.	F	P
Yaşam Doyumu	İlkokul	47	2,8851	,695	,597
	Ortaokul	32	2,7750		
	Lise	43	2,8977		
	Üniversite	14	3,1857		
	Lisans Üstü	6	2,7000		

Tablo 14 incelendiğinde babaların tahsil düzeyine göre öğrencilerin ‘yaşam doyumu’ ortalamaları arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktur; (F (1) = ,695; $p > 0.05$).

Tablo 15 Yaşam Doyumu

Değişken	N	En Küçük	En Büyük	Ortalama	St.Sapma
Yaşam Doyumu	142	5	25	14,4292	4,07796

Tablo 15 incelendiğinde 142 öğrencinin yaşam doyumu ortalaması 14,4292 olarak görülmektedir. 5 sorudan oluşan Yaşam Doyumu ölçeğini dolduran öğrenciler en yüksek 25 puan alabilmektedir. İlgili yazına göre ortanın üzerinde bir değer olarak ifade edilebilir.

4.Sonuç

Sakarya Sağlık Hizmetleri MYO'nun 142 öğrencisi üzerinde gerçekleştirilen çalışma ile öğrencilerin demografik özellikleri, yaşam doyumu düzeyleri ve yaşam doyumunun demografik değişkenler arasında farklılık olup olmadığı tespit edilmiştir. Araştırma bulgularına göre öğrencilerin %82,4'ü kadındır. %93'7'si bekarlıdır. %37,3'ü ise 20 yaşındadır. Araştırmaya katılanların %94,4'ü 2.sınıf öğrencisidir. Öğrenim gördükleri programa %73,9'u 1-5 tercihleri arasında girmiştir. Aynı zamanda bölümlerine %86,6'sı kendi istekleri ile tercih yaparak girmiştir. % 66,9'u öğrenimle-rindeki zorunlu stajlarını tamamlamıştır. %53,5'i bir Anadolu Lisesi'nden mezun olmuştur. %69,7'si mezun olduktan sonra sağlık alanında çalışmayı planlamaktadır. Öğrencilerin %57'sinin annesinin eğitim düzeyi ilkokul-dur. Öğrencilerin %33,1'inin eğitim düzeyi ilkokuldur. Ayrıca %28,2'sinin ailesinin gelir düzeyi 5001-6000 düzeyinde iken %30,3'ünün 8001 TL'nin üzerindedir. Öğrencilerin genel yaşam doyumları ortanın üzerinde kabul edilmektedir. Yaşam doyumu ile yaş, cinsiyet, medeni durum, ait olunan program, sınıf, barınma yeri, tercih sırası, tercih durumu, anne-baba eği-tim durumu, staj yapma, mezun olunan lise ve ailenin aylık gelir durumu arasında farklılık olup olmadığı test edilmiştir. Yaşam doyumu ve tüm sayılan değişkenler arasında anlamlı fark sadece mezun olunan lise ile arasında rastlanmıştır. İlgili yazında bu doğrultuda sonuçlar yer almaktadı-r (Weinstein, Laverghetta, 2009; Gündoğar vd., 2007).

Üniversite eğitimlerine başladıkları sırada öğrenciler yeni ortamlara girmekte, yeni arkadaşlar edinmekte, yaşamlarına yönelik kararlar almakta, aileden ayrı kalmakta, maddi ve manevi sorumluluklar almakta, maddi kaygılar yaşama gibi durumlarla bu süreci geçirmektedir. Bu farklılıklar ve zorluklarla her öğrencinin başedebilme gücü aynı değildir. Bu zorlukları mental olarak sağlıklı bir şekilde aşamayanlarda bazı ruhsal sağlık sorunları baş göstermektedir (Seo vd., 2018).

Yaşam doyumu aynı zamanda kişinin psikolojik durumunu gösteren bir faktördür. Bir ülkenin, ulusun geleceğine gençler yön verecektir. Gençliğin olumlu bir bakış açısına sahip olması, yaşam koşullarının incelenmesi ve kuşkusuz yaşam doyumunun arttırılması fiziksel ve ruhsal yönden sağlıklı gençlerin devamlılığının sağlanması amaçlanmalıdır. Gençler

kuşkusuz kaygı ve umutsuzluktan da olumsuz etkilenmektedir. Yaşları itibarıyla sorunlarla mücadele etmek kolay olmamaktadır. Sorunlarla baş etme, stresle mücadele etme, olumlu düşünme eğitimi gibi programlar faydalı olacaktır. Bu programlar gençler yönlendirilmeli ve katılım için teşvik edilmelidir. Aksi takdirde üniversite yaşamının zorlukları, uyum problemleri vb. psikiyatrik bozukluklara yol açmaktadır (Sincar vd., 2020; Hür vd., 2014; Beşer, İnci, 2010).

Özetle, bu araştırma ile Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Myo öğrencilerinin yaşam doyum düzeyleri ve demografik değişkenler incelenmiştir. Farklı programlarda öğrenim gören 142 öğrencinin katılımı ile gerçekleştirilen araştırmada yaşam düzeyinin ortanın üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Sadece mezun olunan lise ve yaşam doyumunu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılığa rastlanmıştır. Gençlerin yaşama ve gelecekteki iş hayatına yönelik kaygıları azaltacak önlemler alınmalıdır. Sosyal faaliyetler arttırılmalıdır. Üniversitelerin öğrenci kulüp sayısı arttırılarak, desteklenmeli ve katılması için öğrenciler teşvik edilmelidir. Psikolojik destek imkanları arttırılarak ihtiyaç duyan öğrencilere ulaşılabilir.

KAYNAKÇA

- Altunöz, Ö. (2016). *İş Yaşantısında İyimserlik, Yaşam Doyumu ve Mutluluk: Otel İşletmelerinde Çalışan İş Görenlere Yönelik Bir Uygulama*. Journal of International Social Research. 9, 2170-2170.
- Benli SS. (2016). *Hemşirelerin Yaşam Doyumu ve Ölüme Karşı Tutumları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi*. Erzincan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Erzincan.
- Beşer, N.G., & İnci, F. (2020). *Sağlık yüksekokulu 1. sınıf öğrencilerinde psikiyatrik semptomlar*. Yeni Symposium Journal, 48, 277-81.
- Beyhan, T. E. (2018). *Sağlık çalışanlarının işe hazır bulunuşluk durumlarının öz yeterlilik ve yaşam doyumu üzerine etkisinin değerlendirilmesi* (Yüksek lisans tezi). Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Çatal, F. (2021). *Psikolojik Sermaye Ve Yaşam Doyumu İlişkisinde İş Becerikli-liğinin Aracı, Yaş Ve Eğitim Düzeyinin Düzenleyici Rolü* (Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Dağlı, A., & Baysal, N. (2016). *Yaşam Doyumu Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlan-ması: Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması*. Elektronik Sosyal Bilimler Der-gisi, 15(59).
- Demirdelen Alrawadieh, D. (2021). *Turist Rehberlerinin Duygusal Emek, İş Yaşam Kalitesi ve Yaşam Doyumu: Tükenmişliğin Aracı ve Örgütsel Deste-ğin Düzenleyici Rolü* (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilim-ler Enstitüsü, İstanbul.
- Diener, E. (1984). *Subjective Well-Being*. *Psychological Bulletin*, 95(3). 542–575. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.95.3.542>
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J. and Griffin, S. (1985). *The satisfaction with life scale*. *Journal of Personality Assessment*, 49 (1), 71-75.
- Diener, E. Ve Seligman, M. E.: 2002. “*Very Happy People*”. *Psychological Scien-ce*, 13(1), 81- 84.
- Doğan A, Deniz ME, Odabaş H, Özyeşil Z, Özgirgin N.(2012). *Job And Life Sa-tisfaction of The Medical Staff in Rehabilitation Centers*. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*.Türkiye Fiziksel Tip Ve Rehabili-tasyon Dergisi, 58(1): 16-21
- Dost, M. T. (2007). Üniversite öğrencilerinin yaşam doyumunun bazı değişkenlere göre incelenmesi. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergi-si*, 22(22), 132-143.
- Elkin, Ö.U.(2020). *Üniversite Öğrencilerindeki Anksiyete, Stres, Yaşam Doyumu Düzeyleri Ve İlişkili Değişkenlerin Kız Ve Erkek Öğrenciler Arasında Karşılaştırması*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üni-versitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

- Ergün, G., & Meriç, M. (2020). *Üniversite Öğrencilerinin İnternet Kullanımı İle Mutluluk Ve Yaşam Doyumu Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*. Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 23(2), 233-240.
- Erturan, İ., Aktepe, E., Kocaman, O., Sönmez, Y., Başak, P. Y., Ceyhan, A. M., & Akkaya V. B. (2014). *Akneli ergenlerin yaşam kalitesi, yalnızlık ve yaşam doyumu düzeylerinin değerlendirilmesi*. TÜRKDERM, 48(4), 172- 6
- Goldbeck, L., Schmitz, T. G., Besier, T., Herschbach, P. Ve Henrich, G. (2007). *“Life Satisfaction Decreases During Adolescence”* Quality Of Life Research, 16(6), 969-979.
- Gündoğar, D., Gül, S.S., Uskun, E., Demirci, S., & Keçeci, D. (2007). *Üniversite Öğrencilerinde Yaşam Doyumunu Yordayan Etkenlerin İncelenmesi*. Klinik Psikiyatri Dergisi, 10, 14-27.
- Joshonloo, M., & Afshari, S. (2009). *Big five personality traits and self-esteem as predictors of life satisfaction in iranian Muslim University students*. Journal of happiness Studies, 12(1), 105-13.
- Hür, S.D., Andsoy, II, Şahin, A.O., Kayhan, M., Eren, S., Zünbül, N., Akgün, H., İnanmaz, N. (2014). *Karabük üniversitesi sağlık yüksekokulu öğrencilerinde depresif belirtiler*. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 5(2), 72-76
- KABA, İ., EROL, M. ve GÜÇ, K. (2018) *Yetişkin Yaşam Doyumu Ölçeğinin Geliştirilmesi”*. Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 18(1), 1-14.
- Kabasakal, Z., & Baş, A.U. (2013). *Öğretmen adaylarında yaşam doyumunun yordayıcısı olarak problem çözme becerileri*. Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi. 2(1), 27-35.
- Karaköse, H.B.(2019). *Üniversite Öğrencilerindeki Akıllı Telefon Bağımlılığının Yaşam Doyumu Ve Depresyon Açısından İncelenmesi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Melin R, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR.(2003). *Life Satisfaction in 18-to 64-Year-Old Swedes: In Relation to Education, Employment Situation, Health and Physical Activity*. Journal of Rehabilitation Medicine. 2003; 35(2): 84-90.
- Moller, V. (1996). *Life satisfaction and expectations for the future in sample of university students: A research note*. South African Journal of Sociology, 27 (1), 109-125.
- Neugarten, B. L., Havighurst, R. J., ve Tobin, S. S. T., (1961). *The Measurement Of Life Satisfaction*. Journal of Gerontology, 16, 134-143.
- Özdel Lale, Bostancı M., Özdel O., Oğuzhanoğlu N.K., (2002). *Üniversite Öğrencilerinde Depresif Belirtiler Ve Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi*. Anadolu Psikiyatri Dergisi.31 55-161.
- Özmen, M., & Hasçeltik, Z. (2019). *İzlenim Yönetimi Taktikleri İle Yaşam Doyumu Arasındaki İlişki: Tekstil Sektörü Çalışanları Üzerine Bir Araştır-*

- ma. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Dergisi, 3(2), 384-405.
- Paolini, L., Yanez, A. P. ve Kelly, W. E. (2006). *An examination of worry and life satisfaction among college students. Individual Differences Research*, 4 (5), 331-339.
- Seo, E.H., Kim, S.G., Kim, S.H., Kim, J.H., Park, J.H., & Yoon, H.J. (2018). *Life satisfaction and happiness associated with depressive symptoms among university students: a cross-sectional study in Korea. Ann Gen Psychiatry*, 17(52), 1-9.
- Sincar, S., Sohbet, R., Okuyan, C. B., & Karasu, F. (2020). *Üniversite Öğrencileri Arasında Yaşam Doyumu Ve Depresyon: Kesitsel Bir Çalışma Yaşam Doyumu Ve Depresyon. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 93-100.
- Uz-Baş, A. (2011). *Investigating levels and predictors of life satisfaction among prospective teachers. Eurasian journal of educational research*, 44, 71-88
- Ünal, S., Karlıdağ, R. & Yoloğlu, S. (2001). *Hekimlerde tükenmişlik ve iş doyumunu düzeylerinin yaşam doyumunu düzeyleri ile ilişkisi. Klinik Psikiyatri*, 4(2), 113-118
- Sertbaş, G., Çuhadar, D., & Demirli, F. (2004). *Gaziantep Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü öğrencilerinde aile ve arkadaşlardan alınan sosyal destek ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Hemşirelik Forumu Dergisi*, 8, 42.
- Tengilimoğlu, D., Işık, O., & Akbolat, M. (2014). *Sağlık İşletmeleri Yönetimi. Nobel Publication, Ankara.*
- Weinstein, L., & Laverghetta, A. (2009). *College Student Stress And Satisfaction With Life. College Student Journal*, 43(4), 1161-1162.
- Yavuzer Y, Civilidag A. (2014). *Mediator Role Of Depression On The Relationship Between Mobbing And Life Satisfaction Of Health Professionals. The Journal Of Psychiatry And Neurological Sciences*. 2014; 27(2): 115-125.
- Yetim, U. (2003). *The Impacts Of Individualism/Collectivism, Self-Esteem, And Feeling Of Mastery On Life Satisfaction Among The Turkish University Students And Academicians. Social Indicators Research*, 61(3), 297-317.
- Yılmaz, E. & Sünbül, A. M. (2009). *Öğretmenlerin Yaşam Doyumları Ve Okullardaki Örgütsel Güven Düzeyi. Journal Of Qafqaz University*, 26, 172-179
- Yılmaz, G., Keser, A. Ve Yorgun, S. (2010). *Konaklama İşletmelerinde Çalışan Sendika Üyelerinin İş Ve Yaşam Doyumunu Belirlemeye Yönelik Bir Alan Araştırması. Paradoks Ekonomi Sosyoloji Ve Politika Dergisi*, 6(1), 87-107

“

Bölüm 6

PROTEİNLERİN YANLIŞ KATLANMASINDA ALZHEİMER HASTALIĞI VE APOPTOZ MEKANİZMALARI

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER¹

Zarifa AHMADOVA²

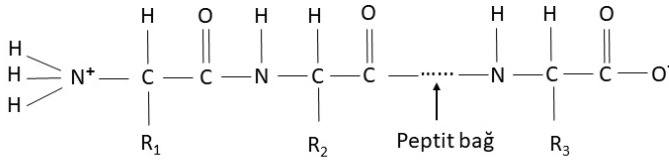
”

1 Dr. Öğr. Üyesi Derya Akyıldız Üstüner, ORCID: 0000-0002-8511-946X, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Programı, Eskişehir/Türkiye, dustuner5@gmail.com

2 Dr. Zarifa Ahmadova, ORCID: 0000-0003-0883-2752, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Kök Hücre Anabilim Dalı, Eskişehir/Türkiye, zarifa.ahmadova@outlook.com

1.Giriş.

Protein yapısı, peptit bağlarıyla birleştirilen amino asitlerin bir polimeri olarak tanımlanır (Demiralp, 2014). Amino asitlerin peptid bağlarıyla bağlanan düz zincirli dizi, primer yapıyı oluşturur. İkincil yapı ise peptit bağlarının dihedral açılarıyla oluşurken, üçüncül yapı da, protein zincirlerinin uzayda katlanmasıyla belirlenir (Nihal, 2018). Katlanmış polipeptit moleküllerinin karmaşık fonksiyonel proteinlerle ilişkisi, kuaterner yapı ile sonuçlanmaktadır (Joosten, 2010). Aşağıdaki görselde, proteindeki peptit bağının nasıl kurulduğu gösterilmektedir (**Şekil 1**) (Liao, 2015).



Şekil 1. Peptit bağ oluşumu (Liao, 2015 dan modifiye edilerek alınmıştır).

Proteinin biyolojik işlevi, onun katlanma işlemi sırasında amino asit dizisi tarafından belirlenen üç boyutlu yapısına bağlıdır (Lodish, 2011). Son yıllarda, çeşitli hastalıkların proteinin yanlış katlanmasından kaynaklandığı gösterilmiştir ve protein konformasyonel bozukluklar (PCD'ler) adı altında bir araya toplanmıştır. Hatalı katlanmaların neden olduğu hastalıklar 'yapısal hastalıklar' veya 'katlanma hastalıkları' olarak isimlendirilmektedir. Endoplazmatik retikulumda (ER) protein katlanmasındaki defektler ve katlanmamış protein yanıtı (UPR/unfolded protein response) ile ilişkili birçok hastalık bulunmaktadır (Soto C. , 2001)

Nöronların bölünebilme özelliği olmadığından, nöronlar ER stresi aracılı apoptoza karşı duyarlıdırlar. ER stresinin sebep olduğu apoptotik olayların insanlardaki hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Tatar, 2018) (Andrew Fribley, 2013). Nöronların protein agregatlarına duyarlı olmaları sebebiyle, ER stresinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. İmmunoglobulin bağlayıcı protein (BIP/GRP78)'in bir şaperonu olan SIL1/BAP'ın parçalanması protein kümelerinin birikimine ve sonuç olarak nörodejenerasyona neden olur. En yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer hastalığına, serebral nörotik plaklarda amiloid β -peptid birikiminin neden olduğu son yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır. Otozomal dominant Alzheimer hastaları üzerinde yapılan çalışma-

larda, amiloid öncüsü protein (APP/Amyloid Precursor-Protein), PS1 ve PS2 genlerinin sorumlu olduğu belirlenmiştir. PS1 mutantların eksprese edildiği hücrelerde ER stresi yanıtının azalmış olduğu ve bu hücrelerin ER stresine hassas olduğu gösterilmiştir. UPR ile ilişkili yollardan ATF6, IRE1 ve PERK'in aktivasyonu, bu mutant hücreler tarafından kesintiye uğratılmaktadır. Bu bulgular ER stresi ve Alzheimer hastalığı arasında güçlü bir nedensel ilişkiyi göstermektedir (Yurtkap, 2018).

Endoplazmik retikulum (ER), ökaryotlarda protein katlanması ve olgunlaşması için önemli bir bölgedir. ER proteinleri sentezlemek için hücresel gereksinim, katlama kapasitesi ile eşleştirilir. Bununla birlikte, katlanmadaki fizyolojik talepler veya sapmalar, "ER stresi" olarak da bilinen yanlış katlanmış protein birikimine yol açabilecek bir dengesizliğe neden olabilir. Katlanmamış protein yanıtı (UPR), protein homeostazını eski haline getirmek için ER katlama kapasitesini yeniden ayarlayan bir hücre sinyal sistemidir (Druelle, 2016). Anahtar UPR sinyal aktivatörü, IRE1, UPR sinyalini ER'den sitozole yayarak strese yanıt verir. Memelilerde, yanlış katlanmış proteinler, ER stresini algılayan yukarı akış sinyal molekülleri, IRE1, PERK ve ATF6 tarafından iletilen üç dal içeren ER'ye özgü katlanmamış protein yanıtını (UPR) aktive eder. Normal insan dermal fibroblastlarında SA- β -Gal aktivitesindeki artışı, yaşlanma ile ilişkili hücre morfolojik değişikliklerini ve yaşlanma fenotipiyle ilişkili ER genişlemesini kontrol etmek için ATF6'nın önemli olduğunu göstermiştir. ATF6, yaşlanan fenotipin indüklenmesine ve korunmasına katkıda bulunan COX2/PGE2 intrakrin yolunu yukarı regüle eder (Druelle, 2016) (Brown MK, 2012).

Nörodejeneratif hastalıkların çoğu, anormal protein kümelerinin ve çoğunlukla yanlış katlanmış proteinlerden oluşan inklüzyonların varlığı ile karakterize edilen ortak bir özelliği paylaşırlar (Lahut, 2012) (Andreu CI, 2012) (Soto C. , 2003).

Parkinson hastalığı (PD), Huntington hastalığı (HD), prion ile ilgili bozukluklar, amiotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı (AD) ve diğer ilgili hastalıklar, merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerinde yanlış katlanmış proteinlerin birikmesini vurgulayan transversal nöropatolojik olayları sergiler (Valenzuela V, 2012). Bu patoloji grubu protein yanlış katlanma bozuklukları (PMD'ler) olarak sınıflandırılmaktadır (Döğüş, 2018). Belirli hücre içi organellerinde stresin patofizyolojik bir mekanizma olarak önemi vurgulanmıştır. Mitokondri, lizozomlar/otofaji vezikülleri ve endoplazmik retikulumun işlevindeki bozulmalar, birçok PMD'de nörodejenerasyonu yönlendiren ilgili faktörler olarak ortaya çıkmaktadır (Döğüş, 2018) (Christopher J. Adams, 2019).

ER'nin işlevindeki birçok farklı değişiklik, hastalık müdahalesi için ilginç protein homeostazında (proteostaz) bozuklukları tetikleyebilir. ER, glukoneogenez ve lipid biyosentezi gibi metabolik süreçlerde kritik bir yer almaktadır. Çeşitli sinyal olaylarının başlatılması için merkezi bir işlev görür ve hücredeki ana hücre içi Ca deposunu temsil eder (Sel, 2022).

ER'nin ana işlevlerinden biri de, proteomun 1/3 ni içeren salgı yolu proteinlerinin sentezi ve katlanmasıdır. ER fonksiyonunun bozulması, karaciğer, pankreas ve diğer dokular dahil olmak üzere organların fizyolojisini etkilemenin yanı sıra çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda nörodejenerasyonu yönlendiren ilgili bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. PMD'lerde ER stresi ile ilişkili mekanizmalar çeşitlidir ve karmaşıktır. Salgılama yolunun her yönünde değişiklikler içermektedir (Şeyda SEYDEL, 2012).

2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, 25 milyondan fazla kişide görülmektedir. Yaşlanma, bu hastalığın gelişimiyle ilişkili en önemli risk faktörüdür ve ABD'de AD prevalansı 65-74 yaş arasındaki nüfusun %2'sine yakındır. Ayrıca 75-84 yaş grubunda AD insidansında 10 kat artış vardır ve 85 yaş üstü nüfusun yaklaşık yarısı bu bozukluktan etkilenmektedir (Gong, 2008). İlerledikçe kötüleşen ve sonunda hastanın ölümüne yol açan bu hastalığın tedavisi yoktur. Bilişsel değişiklikler, hafıza kaybı ve davranış değişiklikleri ile karakterize edilir ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Hetz, 2013). Bu demans, sinaptik bozulma ve nöron kaybı ile ilişkilidir. Bunun, gelişmiş astrogliyoz, beyin iltihabı ve mikrogial proliferasyon ile bağlantılı olarak spesifik beyin bölgelerinde hiperfosforile Tau proteini ve amiloid- β peptidi içeren senil plaklardan oluşan nörofibriller yumakların oluşumundan kaynaklanmaktadır (Gong, 2008). Hastalığın başlıca nöropatolojik özelliklerinden biri, neokorteks, hipokampus ve limbik sistem gibi spesifik beyin bölgelerinde Ap peptidinin birikmesidir. Ap peptidinin progresif birikimi, sinaptik kayıp ve nöronal ölümle sonuçlanır. Ap peptidi, amiloid öncü proteininin (APP) iki proteaz, β - ve γ -sekretaz tarafından ardışık proteolizi ile üretilir. Bu üç gendeki mutasyonlar, nadir görülen ailesel ve erken AD formlarının gelişimi ile bağlantılıdır. Bu genler APP, presenilin (PSEN) 1 ve 2' yi kodlar ve AD vakalarının sadece %1'ini oluşturur. Diğer risk faktörleri arasında Apolipoprotein'in $\epsilon 4$ aleli bulunur. Ailesel AD (FAD) vakalarında Ap peptidinin aşırı üretim mekanizmaları araştırılmıştır, ancak hastalığın en yaygın sporadik formlarının (SAD) etiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak, FAD ve SAD vakalarının analizinden elde edilen klinik ve histopatolojik gözlemler arasındaki benzerlik göz önüne alındığında, hastalığın her iki formunda da benzer patolojik mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir (Giau, 2019).

SAD, A β üretimi ve klirensinin dengesiz olduğu hastalığın en yaygın şeklidir. Bu, sinaptik disfonksiyonu ve nöronal kaybı tetikleyebilen oligomerik ve kümelenmiş amiloid türlerinin birikimini teşvik eder. A β peptidinin beyindeki kararlı durum seviyelerindeki kademeli değişikliklerin amiloid kaskadını başlattığı düşünülmektedir. Ap monomerleri nörotoksik değildir ve peptitlerin lokal birikimi, nörotoksik özelliklere sahip, çözünür oligomerler ve Ap fibrilleri üreten kendi kendine birleşmeye ve oligomerizasyona neden olmaktadır. Ap oligomerleri sinapslarla birleşir ve işlevlerini bu yolla değiştirir (Hou, 2021). Aynı zamanda Ca homeostazını bozabilir ve Tau hiperfosforilasyon, eksitoksisite, oksidatif stres ve iltihaplanma gibi zararlı süreçleri tetikleyebilirler. Bunun yanı sıra Ap oligomerlerin sinaptik plastisiteyi azalttığı ve uzun süreli güçlenmeyi engellediği gösterilmiştir. FAD ile ilgili genlerin tanımlanması, hastalık özelliklerinin bir alt kümesini yalnızca kısmen özetleyen birkaç AD fare modelinin üretilmesine izin vermiştir. Bu sorun, özellikle çoğu AD fare modeli nöronal kayıp veya nörofibriler yumaklar geliştirmediği için sahadada büyük bir dezavantaj olmuştur (Hou, 2021).

Ap peptidinin üretimi, farklı bileşenleri ve makromoleküler kompleksleri içeren yüksek düzeyde düzenlenmiş ve çok aşamalı bir süreçtir. Ap peptidi, amiloid öncüsü proteinin β - ve γ -sekretazlar tarafından proteolizi ile üretilir. β -sekretaz bir transmembran aspartat proteazdır ve β -sitesi APP parçalama enzimi-1 (BACE1) olarak da adlandırılır. γ -sekretaz, katalitik çekirdeğin, 8 transmembran alanı ve 6. ile 7. transmembran alanı arasında yer alan hidrofobik halka alanı olan bir protein olan PSEN olduğu bir enzim kompleksidir ve en az 4 alt birimden oluşan bir aspartat proteazdır: PSEN, nicastrin (NCSTN), ön farinks kusurlu 1 (APH1) ve presenilin-2 geliştiricisi (PEN-2 veya PSENEN) (Hou, 2021). PSEN'in çevrilmesinden sonra, hidrofobik halka bölünerek, aktif γ -sekretaz kompleksini oluşturan APH1, PEN-2 ve NCSTN dahil olmak üzere kofaktörler tarafından stabilize edilen bir N terminal fragmanı ve bir C-terminal fragmanı üretilir

Amiloid öncüsü protein, endoplazmatik retikulumda sentezlenir ve Golgi aygıtı yoluyla plazma zarına son hareketinden önce N- ve O-glikosillenir. APP çoğu hücre zarında bulunur ve tercihen hücre yapışması ve hücre hareketinde işlev görebileceği plazma zarında bulunur. APP ayrıca Golgi aygıtı zarında, mitokondride, lizozomda ve endozom zarında bulunur. APP işleme, oldukça karmaşık ve düzenlenmiş bir süreçtir. Ap peptidi sadece plazma zarında değil, aynı zamanda hücre dışı boşluğa daha sonra salınan endozomlarda da üretilebilir (Chesnokova, 2017). APP, geri dönüşüm mekanizmasının bir parçası olarak plazma membranından endozomlara taşınır. Geç endozomlarda ve Golgi sonrası bölümlerde APP, β - ve γ -sekretazların aktivitesi için en uygun ortam olan bu bölümlerin

asitlenmesi nedeniyle daha verimli bir şekilde işlenir (Chesnokova, 2017). β -sekretaz, APP'yi Ap peptidinin N-terminal alanında parçalayarak C99 olarak adlandırılan bir zar parçası ve sAPP β salgılanmış bir ektodoma-in üretir. Daha sonra, C99 fragmanı, Ap peptidi ve APP hücre içi alanı (AICD) olarak adlandırılan başka bir protein fragmanını oluşturmak için γ -sekretaz tarafından bölünür. 42 amino asitlik peptidin en amiloidojenik ve nörotoksik olduğu 38 ile 43 amino asit arasında değişen Ap peptit fragmanlarına yol açan bu enzim tarafından bölünme kesin değildir. AICD fragmanı, hücre sinyalleşmesinde önemli rollere sahiptir ve APP'nin kendi ifadesini modüle edebilir (Du, 2020) (Chesnokova, 2017). Aktivasyon üzerine, PERK dimerize olur ve ototransfosforile olarak, protein sentezini durdurur ve ER içindeki aşırı protein yükünün hafifletilmesine katkıda bulunan ökaryotik translayon başlatıcı faktör 2a'nın (eIF2a) fosforilasyonuna yol açar. EIF2a'nın fosforilasyonu, aktive edici transkripsiyon faktörü 4'ü (ATF4) kodlayan mRNA'nın spesifik çevirisine izin verir. ATF4, redoks dengesi, amino asit metabolizması, protein katlanması ve apoptoz ile ilgili genlerin düzenlenmesinde rol oynayan anahtar bir transkripsiyon faktörüdür (Chesnokova, 2017) (Du, 2020) (Mitsuda T, 2007).

Stres koşulları altında, ATF6'nın sitoplazmik kuyruğu, Golgi aygıtında site-1 proteaz ve site-2 proteaz tarafından proteolitik olarak işlenmektedir. Bu da, bir bZIP transkripsiyon faktörü olarak çalışan aktif bir sitozolik parçayı (ATF6f) serbest bırakır ve ATF6f, ERAD ve protein kalite kontrolünde yer alan UPR hedef genlerinin bir alt kümesini düzenler (Du, 2020), (Chesnokova, 2017).

2.1. Alzheimer Hastalığında katlanmamış protein yanıtı

AD modellerinde hücresel ve moleküler düzeyde birçok farklı patolojik olay tanımlanmış olmasına rağmen, şimdiye kadar açıklanan farklı yolların hastalıkla nasıl ilişkili olduğu belirsiz kalmaktadır. İlginç bir şekilde, doğası gereği çok farklı olmasına rağmen, nörofibriler yumaklar, nöroinflamasyon, değişmiş Ca sinyali, mitokondriyal enerji dengesizliği, ekzotoksisite ve proteozomal disfonksiyon, patolojik ER stresinin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir (Tong, 2018).

Bir aşağı akış patolojik mekanizmayı temsil eden, yakın zamandaki kanıtlar ayrıca ER stres tepkilerinin A β üreten metabolik yolları da modüle edebileceğini düşündürmektedir. ER stresinin ayrıca hastalığın etiolojisinde doğrudan bir rolü olabileceğini de düşündürmektedir. Bu nedenle, ER stres, kendi kendini güçlendiren bir amiloid üretimi döngüsü ve bunun da aşağı yöndeki patojenik sonuçları ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir (Duran-Aniotz, 2017) (Angelova, 2014).

UPR, ER stresine maruz kalan hücrelerde hem strese adaptasyonu hem de apoptoz programlarının aktivasyonunu kontrol ettiğinden, her iki

sürece katılan ve bunlar arasındaki geçiş aracılık eden yolun bileşenlerini tanımlamak önemlidir. ER stresinin neden olduğu hücre ölümünün birçok farklı aracısı bulunmaktadır. En iyi karakterize edilmiş proteinlerden biri, transkripsiyonu ATF4 tarafından kontrol edilen C/EBP-homolog proteindir (CHOP/GADD134). CHOP'un pro-apoptotik aktivitesi, BIM, PUMA ve NOXA dahil olmak üzere sadece BH3 proteinleri olarak bilinen BCL-2 ailesinin birkaç pro-apoptotik proteininin transkripsiyonel yukarı regülasyonunu içerir (Shacka, 2005). CHOP ayrıca anti-apoptotik protein BCL-2'nin ekspresyonunu aşağı regüle eder. GADD34'ün ekspresyonu, stresli hücrelerde protein sentezini yeniden başlattığı ve ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olduğu için hücreleri hücre ölümüne duyarlı hale getirebilir. ER stresi ile apoptozun indüklenmesinde birçok başka mekanizma da yer almaktadır (Shacka, 2005).

2.2. Alzheimerda UPR sinyalinin kanıtı

AD hastalarından alınan ölüm sonrası beyin örneklerinde ER stresinin belirtileri tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, AD temporal korteks ve hipokampal dokuda XBP1 mRNA eklenmesinin meydana geldiğini göstermektedir. UPR hedef geni HERP1, Alzheimer hastalarından türetilen frontal kortekste yukarı regüle edilir ve indüksiyonu, amiloid plakları içeren beyin bölgelerinde gözlemlenir. Ayrıca, UPR stres sensörü PERK'in fosforilasyonu ve bunun aşağı akış substratı eIF2a, hastaların beyinlerinde de gözlemlenir. Benzer şekilde, ilgili bir kinaz PKR'nin aktivasyonu, AD'den türetilen numunelerin beyindeki ER stres seviyeleri ile de ilişkilidir (Uddin, 2020), (Duran-Aniotz, 2017).

2.2.1. ER stresi ve Tau patolojisi arasındaki bağlantı

Nöronlar, mikrotübülleri stabilize etmeye yarayan Tau proteini içerir. AD ve frontotemporal demans gibi tauopatilerle ilişkili nörodejenerasyon, hiperfosforile edilmiş Tau içeren intranöronal inklüzyonların varlığı ile karakterize edilir. ER stres belirteçleri, Tau patolojisi sergileyen nöronlarda ve gliada gözlenir. IRE1α ve PERK fosforilasyonu, Alzheimerdan etkilenen hastalarda ve ayrıca geniş bir frontotemporal demans yelpazesinde tanımlanmıştır. In vitro çalışmalar, hücrelerin Ap oligomerlerine maruz bırakılmasıyla ER stresinin uyarılmasının, ER stresini Ap aracılı nörotoksisite ile Tau hiperfosforilasyonu arasında ilginç bir bağlantı olarak yerleştiren Tau fosforilasyonunun uyarılmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Tau'nun fosforilasyonunun ER stresini ve dolayısıyla bir UPR'yi tetikleyemeyeceği öne sürülmüştür. Bunun tersine, UPR sinyalinin uyarılması, muhtemelen glikojen sentaz kinaz 3β'nin (GSK-3β) aktivasyonu yoluyla Tau fosforilasyonunu indükleyebilir. Aktif PERK sergileyen nöronlar, Alzheimerlı beyin etkilenen nöronlarında aktif GSK-3β'yi birlikte eksprese eder (Cornejo, 2013). Daha da önemlisi, PERK genindeki tek nükleotid

polimorfizmleri ile ilişkili genetik varyantların, sporadik tauopatilerin gelişimi için bir risk faktörünü temsil ettiği öne sürülmüştür. Başka bir çalışma, XBP1 ekspresyonunun azaltılmasının, insan Tau proteininin aşırı ekspresyonunun indüklediği nörotoksisiteyi arttırdığını göstermiştir. Bu da UPR ve Tau arasında *in vivo* fonksiyonel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu sinek modeli, etkilenen nöronlarda XBP1 mRNA eklenmesinin aktivasyonuna ek olarak, yaşa bağlı dejenerasyon, oksidatif stres ve apoptotik nöronal kayıp dahil olmak üzere Tau ile ilgili nörodejenerasyonun birçok yönünü özetler (Cornejo, 2013).

Ap peptidine yanıt olarak ER stres aracılı apoptoz için bir fonksiyon olduğu belirtilmiştir. 10 yıldan fazla bir süre önce, UPR alanında öncü bir çalışma, hücrelerin A β peptitleri ile tedavisinin, ER'ye özgü bir kaspazın (farelerde kaspaz 12 ve muhtemelen insanlarda kaspaz 4) aktivasyonuna yol açtığını bulmuştur (Katayama, 2004). Apoptotik hücre ölümünün uyarılması; diğer gruplar tarafından doğrulanmış bir bulgudur. Kaspaz 12'nin işlenmesi, ER stresinin kabul edilen bir belirteci olmasına rağmen, apoptoza fonksiyonel katkısı tartışmalıdır ve proinflatuar yollarda çalışabilir. Birkaç çalışma, hücre hatları, birincil nöronal kültürler veya organotipik hipokampal beyin dilimleri gibi farklı deneysel modellerde hücrelerin Ap oligomerlerine veya fibrillerine maruz kalmasının ER stresini tetiklediğini göstermiştir. Örneğin, bu tür çalışmalarda eIF2a ve PERK fosforilasyonunun aktivasyonu, XBP1 mRNA eklenmesi, CHOP ve birkaç ER şaperonunun yukarı regülasyonu için kanıtlar niteliktedir (Katayama, 2004). Ap peptidinin ER işlevindeki etkileri dolaylı olabilir, çünkü birincil nöronal kültürlerin Ap ile tedavisi, nihai olarak ER'nin dinamik mimarisini etkileyen mikrotübüllerin çökmesine neden olur. AD'nin transgenik hayvan modellerinde ve AD hastalarından elde edilen beyin örneklerinde benzer korelasyonlar gösterilmiştir. Başka bir araştırmada da, sporadik ve ailesel AD vakalarından indüklenmiş pluripotent kök hücreden türetilen nöronal kültürlerde spontan ER stresi (BiP/Grp78 ve Kaspaz 4) indüksiyonu tespit edilmiştir (Katayama, 2004). AD'nin bu yeni modelinde, A β oligomerlerinin hücre içi birikimi gözlemlenmiştir ve hücrelerin antioksidanlarla tedavisi, AD-nöron hücrelerinin ER stres tepkisini azaltmıştır. A β , ER stresi ve hücre ölümü arasındaki ek ilişkiler, serbest radikal oksijen türleri ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla. Başka bir çalışmada ise, Ap oligomerlerinin, GluN2A ve GluN2B reseptör alt birimlerini içeren bir N-metil-D-aspartat reseptörüne (NMDA-R) bağımlı mekanizma yoluyla ER stresini indükleyebileceği de gösterilmiştir (Katayama, 2004). Bu modelde, NMDA-R değişiklikleri sitozolik kalsiyumda aşırı reaktif oksijen türlerini uyaran bir dengesizliği ve bunun sonucunda ER stres aracılı hücre ölümü tetiklenmektedir. En son olarak da, apoligomerlerin aynı zamanda hem *in vitro* hem de fare AD modellerinde, değişen kalsiyum sinyali

ve astrogliosis ile ilişkili bir ER stres tepkisi astrositlerini tetiklediği ileri sürülmüştür. Aβ nörotoksitesinin hücresel modellerinde Ca bozuklukları ve ER stresi arasındaki bağlantı belirlenmiştir (Angelova, 2014).

Amiloid öncüsü protein, ayrıca ER stres aracılı apoptoz yanıtlarının düzenleyicisi olarak da çalışabilmektedir. AICD'nin mekanik analizi, CHOP transkripsiyonunu destekleyebileceğini ve hücrelerin bir ER stres indükleyici ajanla işlenmesinden sonra hücre ölümünü artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu mekanizma AICD'nin γ -sekretaz aktivitesi salınımına bağlıdır. Bununla birlikte, bu model literatürde yaygın olarak tartışılmaktadır (Katayama, 2004). Genel olarak, UPR'nin genetik veya farmakolojik manipülasyonu yoluyla ER stresini in vivo olarak AD'ye bağlamada çok az doğrulaması mevcuttur ve şu ana kadar mevcut olan çalışmaların çoğu bağıntılıdır. Ap peptidinin ER stresi/UPR aktivasyonunu nasıl tetiklediğini ve bu özel sürecin Alzheimerdaki nöronal kayıp ve bilişsel işlev bozukluğuna kesin sonucunun ne olduğunu açıklayan mekanizmalar hala önemli bir açık soru olarak kalmaktadır (Chafekar, 2007).

UPR sinyal olaylarının, APP olgunlaşmasının ve işlenmesinin erken adımlarını kontrol edebileceğini öne süren veriler de mevcuttur. Örneğin, ER stresine maruz kalan hücrelerde APP'nin değişmiş işlenmesi ve hücre içi dağılımı gözlemlenmiştir. APP, salgı yolunun geç bölümlerinden erken bölümlerine yeniden dağıtılabilir, böylece ER şaperon BiP/Grp78 ile etkileşimlerin bir sonucu olarak Ap peptit salgısını azaltır (Chafekar, 2007). Bu etkileşim, APP olgunlaşmasını ve işlenmesini ve Golgi aygıtı ve endo-lizozomal sistem gibi geç salgı bölümlerindeki sekretazlarla bağlantılı enzimatik reaksiyonları değiştirebilir. ER'de Ap peptit üretiminin meydana geldiği öne sürülmüştür. Salgı yoluyla üretilen diğer birçok protein gibi, APP de ER'de yanlış katlanmaya duyarlıdır, bu da ER ve AD'ı hedeflemeye neden olur. HRD1, ERAD yolları aracılığıyla kararlı durum koşullarında APP'nin bozulmasını düzenleyen spesifik bir UPR hedef genidir. HRD1 ayrıca, HRD1 ekspresyonunun yukarı regülasyonu yoluyla ATF6 ve XBP1'e bağlı bir mekanizmada Ap peptidi üretmek için APP'nin metabolizmasını ve işlenmesini değiştirir (O'Connor, 2008).

ER diğer bileşenleri, AD patogenezinin birincil hedeflerini temsil edebilir. Protein disulfide-isomerase (PDI), ER'deki proteinlerin erken sentezinde disülfid bağlarının oluşumuna yardımcı olan bir ER kataz ve şaperondur. PDI'nin S nitrosilasyonu, sporadik AD formlarından türetilen beyin örneklerinde gözlemlenmiştir (Honjo, 2014). PDI'nin S-nitrosilasyonu, ER stresini tetikleyen enzimatik aktivitesini inhibe eder. Bu nedenle, AD beyinde oksidatif stres oluşumu, protein katlanma sürecini bozarak bu hastalıkta ER stresinin doğrudan bir nedeni olabilir. PDI inhibitörleri, AD nörodejenerasyonu azaltan güçlü bileşenler olarak tanımlandığından, PDI'nin nöronal kaybı indüklediği de öne sürülmüştür. PDI'nin ve ayrıca

onun ortologu p57'nin bir mitokondriyal apoptoz yolunu tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Diğer birçok çalışma, PDI ailesi üyelerini çeşitli hastalıklarda nörodejenerasyonla ilişkilendirmiştir (Honjo, 2014). Uygun olmayan PDI fonksiyonunun (artmış veya azalmış) nörodejenerasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. ER stresi ve nörodejenerasyon alanının, HD, ALS, omurilik yaralanması ve Parkinson gibi diğer daha az sıklıkta görülen hastalıklarda çok daha hızlı hareket ettiğini fark etmek çarpıcıdır (Xiang, 2017). Burada sağlam kanıtlar, hastalık patogenezinde ER stresinin fonksiyonel bir etkisini tanımlamıştır. AD alanındaki zorluğun bir kısmı, insan patolojisinin bütünleyici yönlerini özetleyen hayvan modellerinin olmamasıdır. Son yıllarda, UPR'yi bir hastalık bağlamında manipüle etmek için birçok yeni farmakolojik modülatör ve genetik strateji (fare modelleri ve gen tedavisi araçları) kullanıma sunulmuştur (Xiang, 2017).

3.Apoptoz

Katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin aşırı yüklenmesi çözülmezse, uzun süreli UPR, stresli hücreleri çıkararak organizmayı korumak için ER stresıyla ilişkili programlanmış hücre ölümünü-apoptozu indüklemektedir. Apoptoz, dokulardaki hücre sayısının sabit tutulmasından sorumludur (Santavanond, 2021) (Elmore, 2007).

Yunancada apo(ayrı) ve ptosiz(düşen) anlamında olup, sonbahardaki sararmış yaprakların dökülmesi anlamında kullanılmakla birlikte hücre ölümü, hücre intiharı ve hücre kaybı olarak da tanımlanmaktadır (Santavanond, 2021).

Programlanmış hücre ölümü süreci ilk olarak Carl Vogt tarafından 1842'de iribaş gelişimi çalışırken tanımlanmış olmasına rağmen, apoptoz terimi ilk kez Kerr ve arkadaşları tarafından 1972 de kullanılmıştır.

Apoptoza uğrayan hücreler, sitoplazmalarının ve çekirdeğinin yoğunlaşması, DNA parçalanması, hücre-hücre yapışmasının kaybı ve hücre zarının kabarması yoluyla apoptotik cisimcikleri oluşturur (E.Falcieri, 2020). Apoptotik cisimcikler, makrofajlar veya komşu hücreler tarafından hızla fagosit edilir. Bu da nekrozun aksine nispeten düşük seviyelerde iltihaplanma ile sonuçlanır. Ölen hücreler, belirli koşullar altında eksozomlardan veya mikroveziküllerden (MV) daha bol olabilen ve boyut, yapı ve bileşim açısından değişken görünen 500 nm–2 µm veziküler apoptotik cisimcikler salgılar (Tricarico, 2017).

Apoptotik hücreler organizmanın dokularında ve hücrelerinde devamlı olarak oluşur ve bu ömür boyu süren bir süreçtir. Olmaması gereken bir durumda apoptoz gerçekleşir ise ya da olması gereken bir durumda apoptoz gerçekleşmez ise bu durumlar organizmanın dengesini bozduğu için oldukça büyük bir tehlike oluşturmaktadır (Tabas, 2011). Ölüm ve ya-

pım dokudaki dinamik dengeyi korumak üzere sürekli beraberdir. Ölüm (apoptoz) ve yeniden yapım (mitoz) bu dokularda doku homeostazisini oluşturmak üzere dinamik bir şekilde sürmektedir. Bu dengenin apoptoz lehine veya aleyhine bozulması birçok önemli hastalığın da ortaya çıkmasına neden olur (Battistelli, 2020) (E.Wannner, 2021).

Bazı hastalıklar apoptozu hızlandırır, bazıları ise tam aksine baskılar. AIDS, nörodejeneratif hastalıklar, insüline bağımlı tip diyabet, hepatit C enfeksiyonu, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz gibi hastalıklar apoptozu indükler. Kanserde ve otoimmün hastalıklarda ise tam aksine apoptoz yavaşlar (Obulesu, 2014).

Temel işlevlerine göre apoptozun fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki türü vardır. Aşağıdaki tabloda bu türlerin sınıflandırılması ve örnekleri gösterilmiştir (Majtnerová, 2018) (**Tablo 1**).

Tablo 1. *Fizyolojik ve patolojik apoptoz (Majtnerová, 2018 den modifiye edilerek alınmıştır)*

Fizyolojik Apoptoz	Patolojik Apoptoz
Embriyogenezis (örn; insanlarda parmak aralarının ya da göz kapakları arasındaki boşluğun şekillenmesi)	Bozuk yapıdaki proteinlerin birikmesi (örn; nörodejeneratif hastalıklar)
Hormon kökenli involüsyon (örn; kadınlarda menstrüel siklusta uterusun iç katmanındaki endometriyal hücrelerin yıkımı)	Virüs ile infekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılması (örn; hepatit)
Hücre yenilenmeleri (örn; intestinal epitel)	Tümör hücrelerinin ortadan kaldırılması
Saldırgan lenfositlerin eliminasyonu (örn; kemik iliğinden hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık 500 milyar kan hücresi apoptoz yolu ile yok edilir)	Doku/organ reddi
İnvolüsyon (örn; fizyolojik atrofi: <i>ductus thyroglossus</i> involüsyonu, timus involüsyonu)	Basıncı atrofisi (örn; pankreas, tükürük bezi, böbrek taşları)
DNA hasarı oluşmuş hücrelerin sıklıkla apoptozisle kendilerini öldürmeleri	DNA hasarı alan hücrelerin yıkımı (örn; hipoksi, radyasyon, sitotoksik ilaçlar)

3.1.Apoptozun mekanizması

Apoptoz önceden hazır olan hücrelerde (primer) başlatılabilir ya da bir uyarı sonucu (sekonder) olarak gelişir. Bu uyarılar, hücre içi ve hücre dışı olarak ikiye ayrılır (Liu, 2011) (**Tablo 2**)

Tablo 2. Apoptoz uyaranları (Liu, 2011 den modifiye edilerek alınmıştır)

Hücre dışı uyaranlar	Hücre içi uyaranlar
Tümör Nekroz Faktörü	Onkogenler
Fas/FasL	Büyüme faktörleri
Virüsler	Tümör supresör genler
Koloni Uyarıcı Faktörler (CSF)	
Nöron Büyüme Faktörü (NGF)	
İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)	
IL-2	
Glükokortikoidler	
Radyasyon	
İlaçlar	
Antijenler	

İnsanda apoptozun düzenlenmesi, p53 ile başlayan ve kaspazlara kadar devam eden bir süreçtir. Apoptozun regülasyonunda bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (c-myc), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondri) bulunmaktadır (Ismail, 2019). Bir tümör supresör gen olarak çalışan p53 mutasyona uğradığı zaman hücre kanserleşir. Sitoplazmada Ca^{2+} konsantrasyonundaki artış, kalsiyuma bağımlı sistein proteaz m-Calpain'i aktive ederek, sonrasında da ER'de yerleşik prokaspaz 12'yi parçalayıp aktive eder. Aktive edilmiş kaspaz 12 ise, prokaspaz 9'u böler ve aktive eder. Sonuç olarak kaspaz kaskadının aktivasyonuna yol açar ve apoptoz indüklenir. Apoptoza uğramayan hücreler ise genetik olarak değişir ve kanser gelişimine neden olur (Ismail, 2019).

3.1.1. Apoptotik yollar

Apoptoz, hücre silinmesine yol açan bir dizi adımla karakterize edilir ve bir dizi sistinaspartik proteaz olan bir kaspaz kaskadının aktivasyonunu yoluyla gerçekleşir. Işık ve elektron mikroskop analizleri ile apoptotik süreçlerin morfolojik özellikleri değerlendirilebilir (Matthews, 2012) (Stickles, 2015).

Kaspazlar, hücre hasarına yanıt olarak ve gelişme sırasında hücre ölümünü teşvik etmek için onları aktive ederek hedef proteinleri seçer. İçsel yollar veya dışsal uyaranlar, apoptotik sinyalleşmenin aktivasyonuna yol açabilir. Kaspaz bağımlı bir proteolitik kaskadı aktive eder (An, 2019).

Kaspazlar, hücresel bileşen bozulmasından sorumlu aspartik aside özgü proteazlardır. Kaspaz 8 ve 9, apoptotik sinyal yolunun başlatıcıları olarak işlev görürken, 3, 6 ve 7, hücre substratlarının bozulmasına aktif olarak katılan yürütücü kaspazlar olarak işlev görür. Kaspaz 8, apoptozom oluşumunu başlatan, kaspaz 9' u aktive eden ve böylece öldürücü kaspazları aktive eden BID'nin bölünmesi yoluyla mitokondriyi içeren içsel

yolu aktive eder. Memelilerde 14 kaspaz bilinmektedir. Filogenetik analiz sonucunda gen ailesinin 2 altgrubu vardır: ICE (kaspaz 1) ile ilişkili ve CED-3 benzeri (An, 2019).

Kaspaz kaskadını etkinleştirmek için kullanılan iki ana yol vardır: Ölüm alıcı aracılı dışsal yol ve mitokondri aracılı içsel yol (Lockshin, 2022).

Dışsal yol, ölüm ligandlarının hücre yüzeyi ölüm reseptörlerinin tümör nekroz faktör süper ailesine (TNF) bağlanması yoluyla kaspaz kaskadı aktive eder. Fas, TNF1, DR3, DR4/TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand reseptör1 (TRAIL-R1) ve Dr5/TRAIL-R2, dışsal yol apoptozu indüklemeye rol oynayan memeli ölüm reseptörleridir (Lockshin, 2022).

Her ölüm reseptörü, belirli bir ölüm ligandını bağlayabilir. Fas, FasL'yi bağlar, TNFR1 TNF'yi bağlar, DR3 Apo3L'yi bağlar ve DR4 ve DR5'in her ikisi de Apo2'yi bağlar. Fas ve TNFR1 ölüm reseptörlerinin her ikisi de, ligand bağlanması üzerine adaptör molekülleri almak için kullandıkları bir ölüm alanı (DD) içerir. Ölüm reseptörünün sitoplazmik tarafı ve buna karşılık gelen adaptör proteini, ölümü indükleyen sinyal kompleksini (DISC) oluşturur (Yuan, 2018).

İçsel yol, ışınlama, kemoterapi, sitokinlerin yoksunluğu ve büyüme faktörleri veya DNA hasarı gibi uyarılarla aktive edilir. Bu uyarılar, hücrenin hayatta kalma BCL-2 proteinlerinin, aktivitesini baskılayan sadece BH3 proteinlerinin (BIM, PUMA, BID, BMF, BAD, BIK, NOXA ve HRK) transkripsiyonunun veya translasyon sonrası modifikasyonunun artmasına neden olur (Maes, 2017). Hayatta kalma yanlısı proteinlerin inhibisyonu, sitokrom C ve SMAC/DIABLO'nun sitozole salınmasına izin vererek mitokondriyal dış membran geçirgenliği (MOMP) üretme işlevi gören BCL-2 ailesi üyesi olan BAX ve BAK'ın salınmasına izin verir ve sitokrom C apoptotik proteaz aktive edici faktör 1'e bağlanır (Maes, 2017) (Kerr J.F., 1997).

Aktif kaspaz 9, apoptotik hücrelerin ayırt edici özelliklerini indükleyen öldürücü kaspazları (kaspazlar 3,6,7) keser ve aktive eder. SMAC/DIABLO proteini, apoptoz proteinlerinin (IAP'ler) inhibitörlerini inhibe etme işlevi görür ve apoptozun her iki yoldan da gerçekleşmesine izin verir (An, 2019).

3.2.Otofaji

Otofaji ise hücrenin kendi kendini yok etmenin başka bir şeklidir. Memelilerde otofaji, bir hücrenin sitozolik bileşenlerinin parçalanmak üzere lizozoma iletildiği ve ürünlerin geri dönüştürülebildiği ve biyosentetik reaksiyonlar veya enerji üretimi için yapı taşları olarak kullanılabileceği bir mekanizmadır (Klionsky, 2021).

Otofaji sadece hücre yıkımında rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda gövdenin korunmasında da işlev görür. Garcia-Prat ve ekibi, fareler yaşlandıkça kas kök hücrelerinin otofaji yeteneklerini kaybederek, hücrelerin yaşlanması ve gövde özelliklerini kaybetmesi ile birlikte hasarlı hücrelerel bileşenlerin birikmesine neden olduğunu göstermiştir (Sousa-Victor, 2018).

3.3. Anastasis

2012 de anastasis “yükseliş” anlamında tanımlanmıştır. Hong Kong Üniversitesi’nde araştırmacı olan Tang tarafından bir deney sayesinde keşfedilen terimdir. Anastasis, hücreleri ölümün eşiğinden kurtaran doğal bir hücre iyileşme olgusudur. İnsan kanser hücrelerinin yanı sıra fare karaciğeri, sıçan kalbi, dağ gelinciği beyni ve insan fibroblast hücreleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Hücrelerin, DNA hasarı ve hücre parçalanmasından etkilense de, apoptozun ileri bir evresinin ardından yenilenebildiği tanımlanmıştır (Tang, 2018) (Zaitceva, 2021) (Sun, 2017) (Ho Man Tang, 2018).

3.4. Gelişimde apoptoz

Memelilerde ve diğer omurgalılarda, apoptoz, doku oluşumu ve merkezi sinir sistemi (MSS) gelişimi için önemlidir. Memeli hücrelerinde apoptoz sürecine dahil olan mekanizmalara ilişkin anlayışımız, nematod *Caenorhabditis elegans*’ın gelişimi sırasında meydana gelen programlanmış hücre ölümünün araştırılmasından kaynaklanmıştır (Voss, 2020). Bu organizmada, yetişkin solucanın oluşumunda 1090 somatik hücre üretilir ve 131’i apoptoza maruz kalır. Bu 131 hücre, solucanlar arasında esasen değişmez olan geliştirme süreci sırasında belirli noktalarda ölür. Sistemdeki olağanüstü doğruluk ve kontrol bu şekilde kanıtlanmıştır (Voss, 2020).

Kaspaz 3 ve 9 nakavt fareler, aşırı nöroepitelyal hücreler nedeniyle kusurlu beyin gelişimi sergilerken, kaspaz 8’in nakavt edilmesi kalp kası gelişimini ve eritropoezi etkiler. Benzer şekilde, kaspaz 9 eksikliği olan fareler, öldürücü kaspaz olan kaspaz 3’ü aktive edemedikleri için prenatal olarak ölürlere ve bu da beyin morfolojisinin bozulmasına neden olmaktadır.

Kaspaz 8 yokluğu, anormal fenotiplerle sonuçlanan TNF ölüm reseptörleri tarafından apoptoz indüksiyonunu engellediğinden, kaspaz 8 nakavt farelerde embriyonik süreçte öldürücüdür (Herawati, 2021).

Apoptozomun önemli bir bileşeni olan Apaf-1, gelişmekte olan beyinde azalmış apoptoz göstererek nöronların hiperproliferasyonuna ve kraniyofasiyal düzensizliklere neden olur. Apaf-1 eksikliği olan farelerde ayrıca interdigital ağların kalıcılığı, lens ve retina anormallikleri ve kaspaz 3’ü aktive edememe, embriyonik olarak, 16-17 günde ölüme yol açmıştır (Chipuk, 2010).

Bak ve Bax eksikliği olan farelerin %10'dan azı hayatta kalmış ve deliksiz vajinal kanallar, interdigital dokuma ve aşırı beyin hücreleri gibi doğum kusurlarına sahip olmuştur. Bu gözlemler, normal gelişim için apoptozun önemini doğrulamaktadır.

Farelerin erken embriyonik gelişiminde, BCL-2, tüm germ katmanlarında geniş ölçüde eksprese edilir, ancak ekspresyonu olgunlaşma sırasında azalır (Chipuk, 2010).

Ektodermden türetilen retina nöroepitelyal hücreleri, farklılaşmaya kadar tek tip Bcl-2 ekspresyonu gösterir ve olgunlaşma boyunca devam eder.

Kaspaz 3'ün embriyonik ve erken doğum sonrası gelişim sırasında beyinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir, ancak bu doğumdan sonraki 4 hafta boyunca azalır ve yaşlanma boyunca azalma devam eder (Wanner, 2021).

3.4.1.Yaşlanma ve apoptozda P53, RB ve ING1 fonksiyonları.

Genomun koruyucusu olarak da bilinen p53, hücre döngüsü durmasına, yaşlanmaya ve apoptoza yol açan çok sayıda yolu aktive ederek çeşitli streslere yanıt veren temel bir tümör baskılayıcıdır. P53 ile indüklenen hücre döngüsü durması, ilk olarak sıcaklığa duyarlı bir mutant kullanılarak sıçan embriyo fibroblastlarında keşfedildi ve yaşlanma için kritik olduğu gösterilmiştir (Attardi, 1999). P21'i devre dışı bırakmanın ise yaşlanma indüksiyonunu önlediği gösterilmiştir. Ayrıca p53, nöronal hücrelerin, osteoblastların, miyositlerin, adipositlerin ve B hücrelerinin farklılaşma programları için gerekli genleri düzenleyerek, farklılaşma ve gelişimin uygun zamanlaması ve işlevini sağlayarak bu rolü yerine getirir (Attardi, 1999).

p53 proteini, onarılamaz hasarlı hücrelerde yaşlanmayı ve ardından apoptozu indükler. BAX ve BID p53'ün doğrudan hedefleridir ve ekspresyonları, p53'e bağlı apoptoz sırasında yukarı doğru düzenlenir. Apoptozom oluşumu için gerekli protein olan APAF-1, apoptoz sırasında p53'ün transkripsiyonel hedefidir. Hipoksi tarafından indüklenen apoptoz geçiren hücrelerde, p53'ün ölüm reseptörü Fas'ı hedeflediği ve düzenlediği bulunmuştur. p53 apoptoz yolu, bu koruyucu anti-tümör mekanizması olmayan hücreleri yok etmek için Rb fonksiyonunun kaybıyla da aktive edilir (Mawrin, 2002).

Hücre döngüsünün aşamasına bağlı olarak, Retinoblastom, anti-apoptotik veya pro-apoptotik bir işleve sahiptir. Rb, tipik olarak p73 ve kaspaz 7'yi aktive ederek apoptoz ilerlemesine katkıda bulunan EF2 transkripsiyon faktörlerini baskılayarak G0/G1'de bulunan (çoğalamayan) hücrelerde anti-apoptotik bir rol oynar. Buna karşılık, çoğalan hücrelerde, Rb, DNA

hasarına neden olan stresörlerin varlığında proapoptotik bir düzenleyici olarak görev yapar (Borchert, 2014). Bu koşullar altında Rb, proapoptotik gen promotörlerinde aktif olan pRB-E2F1-P/CAF kompleksinin oluşumuyla fosforillenir. Rahim kanseri retinoblastomunda mutasyona uğramış protein olarak tanımlanmıştır ve daha sonra, anormal hücre büyümesini teşvik etmek için Rb geninin her iki kopyasının mutasyona uğramasını gerektiren çekinik bir şekilde hareket ettiği de bulunmuştur (Borchert, 2014).

ING1 (“Büyümenin İnhibitörü”) tümör baskılayıcıları, p53 ve Rb yollarındaki etkileriyle hem yaşlanmayı hem de apoptozu indükleyebilir. Hem ING1 hem de ING2, p53’ü bir büyüme inhibitörü ve apoptoz indükleyicisi olarak aktive eder (Borchert, 2014).

ING1’in çoklu/mono-yayılma yoluyla p53’ü stabilize etmesinin bir sonucu olarak çoklu-yaygınlaşmayı ve proteozom 53 birikiminin p53 stresine bağlı olarak birikmesini engellediği belirlenmiştir.

P53 gibi, ING1, Bax ile etkileşime girerek fibroblastların mitokondri-lerindeki etkiler yoluyla apoptozu teşvik edebildiği ve UV kaynaklı DNA hasarına yanıt olarak melanom hücrelerinde, ING1 mitokondriyal membran potansiyelini değiştirmek için p53 kaynaklı Bax ekspresyonunu destekleyerek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Ebata, 2016).

Hücre yaşlanması sırasında ≈ 10 kat artan ING1’in, ING1a ekleme varyantı, büyüme hırsı, yaşlanma ile ilişkili b-Galaktosidaz ekspresyonu, artan p16 ve Rb, yaşlanma ile ilişkili heterokromatik odaklar ve replikatif yaşlanmaya benzeyen fenotipik değişiklikler dahil olmak üzere hücre yaşlanmasının ayırt edici özelliklerinin çoğunu gösterir. Sonuç olarak anormallikler ve iyonlaştırıcı radyasyona karşı artan hassasiyet ve daha kısa bir ömür gözlemlenir (Nande, 2013). Büyüme inhibitörü 1 (Ing1) eksikliği olan fare embriyonik fibroblastları (MEF) artan büyüme oranına sahipken, aynı zamanda hücre proliferasyonunda p53’ten bağımsız bir rol oynayan, p53 eksikliği olan MEF’lerde de sürdürülmüştür. ING1 nakavt Bax ekspresyonunu indükler ve p53’ten bağımsız olarak DNA hasarına bağlı apoptozu teşvik eder. ING1, büyüme inhibitörleri olarak hem p53 hem de Rb’nin aktivitesini güçlendirir. P53 ve Rb yolakları, CDK inhibitörleri olan p16 ve p21 aracılığıyla etki gösterir. P53, Rb ve ING tümörü, tüm hücre büyümesini, apoptozu ve yaşlanmayı etkiler. Bunu, yaşamın farklı aşamalarında gerçekleştirdiğinde, hücre ömrünün erken dönemlerinde yararlı etkilerini oluştururken, ilerleyen dönemlerinde ise zararlı etkilere neden olduğunu, yani antagonistik pleiotropiyi sergilediği bilinmektedir (López-Anglada, 2010).

4.Sonuç

Katlanmamış protein yanıtının (UPR) genetik ve farmakolojik manipülasyonu, in vivo olarak Parkinson ve ALS gibi hastalıklarda ER stresinin etkisini göstermiştir. Alzheimer hastalığı en önemli nörodejeneratif hastalıktır ve ER stresi ile arasındaki fonksiyonel veriler büyük ölçüde bağlantılıdır. Çoğunlukla hücre kültürü modellerindeki çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte, mevcut verilerin çoğu, in vivo olarak ER stresinin AD üzerindeki gerçek etkisini tanımlamak için gerekli olan fonksiyonel testlerden yoksundur. AD'nin hayvan modellerinde UPR'yi yalnızca birkaç çalışma manipüle etmiştir. Bu ilgili soruyu çözmek ve hastalık müdahalesi için yeni hedefler belirlemede ilerlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Yakın gelecekte ER stresinin insan popülasyonundaki en yaygın nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer üzerindeki gerçek etkisi hakkında önemli ipuçları sağlayacağı açıktır.

KISALTMALAR

- A β Amyloid beta
- AD Alzheimer's disease
- AICD APP intracellular domain
- ALS Amyotrophic lateral sclerosis
- APH1 Anterior pharynx defective 1
- APP Amyloid precursor protein
- ATF4 Activating transcription factor 4
- ATF6 Activating transcription factor 6
- BACE1 β -site APP cleaving enzyme-1
- BiP/Grp78 Glucose-related protein at 78 kDa
- Cdk5 Cyclin-dependent kinase 5
- CHOP/GADD134 C/EBP-homologous protein
- eIF2 α Eukaryotic translation initiator factor 2 α
- ER Endoplasmic reticulum E
- RAD ER Associated degradation
- FAD Familial AD
- GCN2 General control nonderepressible-2
- GSK-3 β Glycogen synthase kinase 3 β
- HD Huntington's disease

HRI Hemin-regulated inhibitor kinase

Hsp70 Heat-shock protein at 70

kDa IP3-R IP3 receptors

IRE1 Inositol-required 1

JNK c-Jun N-terminal kinases

NCSTN Nicastrin

NMDA-R N-methyl-D-aspartate receptor

PEN-2 or PSENEN Enhancer of presenilin-2

PERK Protein kinase RNA-like ER kinase

PD Parkinson's disease

PDI Protein disulfide-isomerase

PKR Double-stranded RNA-dependent protein kinase

PMDs Protein misfolding disorders

PSEN Presenilin RyRs Ryanodine receptors

UPR Unfolded protein response

KAYNAKÇA

- An, W. L. (2019). Apoptotic pathway as the therapeutic target for anticancer traditional chinese medicines. *Frontiers in pharmacology*.
- Andreu CI, W. U. (2012). Protein disulfide isomerases in neurodegeneration: from disease mechanisms to biomedical applications.
- Andrew Fribley, K. Z. (2013). Regulation of Apoptosis by the Unfolded Protein Response.
- Angelova, P. R. (2014). Interaction of neurons and astrocytes underlies the mechanism of A β -induced neurotoxicity. *Biochemical Society Transactions*, 1286-1290.
- Attardi, L. D. (1999). The role of p53 in tumour suppression: lessons from mouse models. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, (s. 48-63). içinde
- Battistelli, M. &. (2020). Apoptotic bodies: particular extracellular vesicles involved in intercellular communication. *Biology*.
- Borchert, S. C.-S. (2014). High-affinity Rb binding, p53 inhibition, subcellular localization, and transformation by wild-type or tumor-derived shortened Merkel cell polyomavirus large T antigens. *Journal of virology*, 3144-3160.
- Brown MK, N. N. (2012). The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases.
- Chafekar, S. M. (2007). A β 1-42 Induces Mild Endoplasmic Reticulum Stress in an Aggregation State. *Antioxidants & redox signaling*, 2245-2254.
- Chesnokova, E. B. (2017). Kinases of eIF2a switch translation of mRNA subset during neuronal plasticity. *International journal of molecular sciences*.
- Chipuk, J. E. (2010). The BCL-2 family reunion. *Molecular cell*,.
- Christopher J. Adams, M. C. (2019). Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein Response Signal Activator IRE1.
- Cornejo, V. H. (2013, may). The unfolded protein response in Alzheimer's disease. *Seminars in immunopathology*, s. 277-292.
- Demiralp, F. Ö. (2014). *Temel proteomik stratejiler*. Ankara Üniversitesi Yayınları.
- Döğüş, Y. &. (2018). Yaşlanmanın mitokondrial bütünlüğünün denetlenmesi.
- Druelle, C. D. (2016). ATF6 α regulates morphological changes associated with senescence in human fibroblasts. . *Oncotarget*, 67699.
- Du, Y. L. (2020). Activating transcription factor 6 reduces A β 1-42 and restores memory in Alzheimer's disease model mice. *nternational Journal of Neuroscience*, 1015-1023.

- Duran-Aniotz, C. C. (2017). IRE1 signaling exacerbates Alzheimer's disease pathogenesis. *cta neuropathologica*, 489-506.
- E.Falcieri, M. v. (2020). Apoptotic Bodies: Particular Extracellular Vesicles Involved in Intercellular Communication.
- E.Wannner, H. K. (2021). Senescence and Apoptosis: Architects of Mammalian Development.
- Ebata, T. H. (2016). Functions of the tumor suppressors p53 and Rb in actin cytoskeleton remodeling. *BioMed research international*.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death.
- Giau, V. V. (2019). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in Asian patients with early-onset Alzheimer disease. *International journal of molecular sciences*.
- Gong, C. X. (2008). Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Current medicinal chemistry* (s. 2321-2328). içinde
- Herawati, I. E. (2021). Molecular Interaction Of Ricin-A With Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 And Autophagy-Related Gene5 (ATG5) To Understand Its Role As Anticancer Agent. 1790-1794.
- Hetz, V. H. (2013). The unfolded protein response in Alzheimer's disease.
- Ho Man Tang, H. L. (2018). Anastasis: recovery from the brink of cell death.
- Honjo, Y. H. (2014). Protein disulfide isomerase P5-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 601-609.
- Hou, J. B. (2021). Pen-2 negatively regulates the differentiation of oligodendrocyte precursor cells into astrocytes in the central nervous system. *ournal of Neuroscience*, 4976-4990.
- Ismail, N. I. (2019). Mechanism of apoptosis induced by curcumin in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*.
- Joosten, R. P. (2010). *X-Ray structure re-refinement. Combining old data with new methods for better structural bioinformatics*.
- Katayama, T. I. (2004). Induction of neuronal death by ER stress in Alzheimer's disease. *Journal of chemical neuroanatomy*, 67-68.
- Kerr J.F., W. A. (1997). Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics.
- Klionsky, D. J. (2021). Autophagy in major human diseases. *The EMBO journal*.
- Lahut, S. Ö. (2012). TDP-43 Proteinopatileri: Nörodejeneratif konformasyon bozukluğu hastalıklarında yeni bir oyuncu. *Türk Norol Derg.* (1-10).
- Liao, S. F. (2015). Lysine nutrition in swine and the related monogastric animals: muscle protein biosynthesis and beyond. *SpringerPlus*, 1-12.

- Liu, L. Z. (2011). Cell death via mitochondrial apoptotic pathway due to activation of Bax by lysosomal photodamage. *Free Radical Biology and Medicine*, 53-68.
- Lockshin, R. A. (2022). The power of an idea: Andrew Wyllie.
- Lodish, H. B. (2011). *Moleküler hücre biyolojisi*. (s. 248-249). içinde Palme Yayıncılık.
- López-Anglada, L. G. (2010). P53 deletion may drive the clinical evolution and treatment response in multiple myeloma. *European journal of haematology*, 359-361.
- Maes, M. E. (2017). BAX to basics: How the BCL2 gene family controls the death of retinal ganglion cells. *Progress in retinal and eye research*, 1-125.
- Majtnerová, P. &. (2018). An overview of apoptosis assays detecting DNA fragmentation. *Molecular biology reports*, 1469-1478.
- Matthews, G. M. (2012). Intrinsic and extrinsic apoptotic pathway signaling as determinants of histone deacetylase inhibitor antitumor activity. *Advances in cancer research*, 165-197.
- Mawrin, C. K.-S. (2002). Immunohistochemical and molecular analysis of p53, RB, and PTEN in malignant peripheral nerve sheath tumors. . *Virchows Archiv*, 610-615.
- Mitsuda T, H. Y. (2007). ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance.
- Nande, R. G. (2013). Microbubble-assisted p53, RB, and p130 gene transfer in combination with radiation therapy in prostate cancer. *Current Gene Therapy*, 163-174.
- Nihal, K. U. (2018). L-Piroglutamik asit molekülünün TD-DFT ve NBO analizleri. . *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 64-74.
- Obulesu, M. &. (2014). Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues. s. 2301-2312.
- O'Connor, T. S. (2008). Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron*.
- Santavanond, J. P.-S. (2021). Apoptotic bodies: mechanism of formation, isolation and functional relevance. *Springer, Cham*, 61-88.
- Sel, F. A. (2022). Endoplazmik Retikulumda Katlanmamış Protein Cevabı ile İlişkili Hastalıklar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 35-45.
- Shacka, J. J. (2005). Regulation of neuronal cell death and neurodegeneration by members of the Bcl-2 family: therapeutic implications. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, 25-39.
- Soto, C. (2001). Protein misfolding and disease; protein refolding and therapy. . *FEBS letters*, 204-207.

- Soto, C. (2003). Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases.
- Sousa-Victor, P. G.-P.-C. (2018). New mechanisms driving muscle stem cell regenerative decline with aging. *International Journal of Developmental Biology*, 583-590.
- Stickles, X. B. (2015). BAD-mediated apoptotic pathway is associated with human cancer development. *International Journal of Molecular Medicine*, 1081-1087.
- Sun, G. G. (2017). A molecular signature for anastasis, recovery from the brink of apoptotic cell death. *Journal of Cell Biology*, 3355-3368.
- Şeyda SEYDEL, G. &. (2012). Endoplazmik Retikulum Stresi ve Apoptozis Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 221-235.
- Tabas, I. &. (2011). Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nature cell biology*, 184-190.
- Tang, H. M. (2018). Anastasis: recovery from the brink of cell death. *Royal Society open science*.
- Tatar, M. &. (2018). Endoplazmik retikulum stresi ve ilişkili hastalıklar. *Osman-gazi Tıp Dergisi*, 294-303.
- Tong, B. C. (2018). Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1745-1760.
- Tricarico, C. C.-S. (2017). Biology and biogenesis of shed microvesicles. *Small GTPases*.
- Uddin, M. T.-J. (2020). Molecular Mechanisms of ER Stress and UPR in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 2902-2919.
- Valenzuela V, C. E. (2012). Activation of the unfolded protein response enhances motor recovery after spinal cord injury.
- Voss, A. K. (2020). The essentials of developmental apoptosis.
- Wanner, E. T. (2021). Senescence and apoptosis: architects of mammalian development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.
- Xiang, C. W. (2017). The role of endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disease. *Apoptosis*.
- Yuan, X. G. (2018). Developing TRAIL/TRAIL death receptor-based cancer therapies. *Cancer and Metastasis Reviews*, 733-748.
- Yurtkap, Ö. &. (2018). Nörodejeneratif hastalıklarda aksonal transport.
- Zaitceva, V. K. (2021). Anastasis: return journey from cell death. *Cancers*.

“

Bölüm 7

ORTODONTİK TEDAVİ SONRASI ESTETİK RESTORASYON İHTİYACI VE UYGULAMALARI

Esra Bilgi Özyetim¹

Handan Yıldırım²

Göksu Trakyalı³

”

1 Dr. Öğr. Üyesi Esra Bilgi Özyetim – İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı – ORCID ID:
0000-0002-3357-3740

2 Dr. Öğr. Üyesi Handan Yıldırım – Beykent Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı - ORCID ID: 0000-0001-
8850-3523

3 Doç. Dr. Göksu Trakyalı – İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı – ORCID ID: 0000-0001-7261-5504

Geçen yüzyılda, diş hekimliği ve hastaların diş hekimliği mesleğine ilişkin anlayışları muazzam bir şekilde gelişti. Hastalar ortodontik tedaviye sadece oral fonksiyonlarını iyileştirmek için değil aynı zamanda gülüş estetiğini geliştirmek için de başvurumaktadırlar (Proffit, Fields, & Sarver, 2007). Günümüzde estetiğe verilen önemle paralel olarak yüz oranlarına ve simetrisine ilgi gittikçe artmaktadır. Bu konseptte maksillalar ve mandibular dişsel orta hatların, yüz orta hattı ile olan uyumları büyük önem taşımaktadır (Jerrold & Lowenstein, 1990). Modern ortodontinin birincil amacı, maksillalar ve mandibular arklar arasında mümkün olan en iyi oklüzal ilişkiyi sağlarken yüz estetiğini korumak veya geliştirmektir (Wylie, 1955). Bu hedefe ulaşabilmek ve optimum estetik sonucun sağlanabilmesi için, ortodontik tedavi öncesi veya sonrasında diğer diş hekimliği alanları kapsamında ek işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Senty, 1976).

Günümüz modern diş hekimliği uygulamalarında, diş ve çevre dokularının sağlığı ve doğru fonksiyonunun sağlanmasının yanı sıra gülüş estetiği büyük ölçüde önem kazanmıştır. Çekici ve doğal bir gülüş estetiği hedefine ulaşabilmek için diş şekil ve boyutları, oklüzal eğim, simetri ve diş eti sınırı uyumu en önemli kriterler arasında yer almaktadır. Bu kriterlerin tam olarak sağlanabilmesinde interdisipliner tedavi yaklaşımları popülerlik kazanmıştır. İnterdisipliner çalışma içerisinde ortodontist diğer diş hekimliği dalları ile koopere çalışmaktadır. Hastanın ilk değerlendirmesinde ortodontist tedavi planlamasını tedavi bitiminde elde edeceği fonksiyonel ve estetik sonucu düşünerek oluşturmalıdır (Kokich & Spear, 1997). Özellikle diş boyut, şekil veya sayı anomalisi olan hastalarda hedeflenen gülüş estetiğinin sağlanabilmesi için ortodontik tedaviye başlamadan önce, ortodontik tedavi sonrasında hangi restoratif işlemlerin planlanması gerektiğinin belirlenmesi amacıyla gerekli konsültasyonların yapılması ve hastanın bu işlemler hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi doğru olacaktır.

Bazı durumlarda ise ortodontik tedaviye başlanmadan önce restoratif işlemlere gerek duyulmaktadır. Özellikle ‘peg shaped’ veya ‘konik şekilli’ keser diş varlığında ortodontik mekaniklerin uygulanabileceği diş yüzeyi oluşturulması için ortodontik tedavi öncesi restoratif işlemlerin yapılması gerekmektedir.

İnterdisipliner tedavilerde ortodontik müdahaleler genellikle; orta hat diastemalarının kapatılması, diş eksiklikleri kaynaklı ark üzerindeki boşlukların kapatılması veya daha sonra implant ve/veya protetik tedaviler ile telafi edilebilmesi için boşlukların açılması veya tüm dental arka dağılmış olan interdental diastemaların gerekli restoratif işlemler için uygun bir şekilde organize edilmesi için uygulanır.

Hastanın tedavisinde interdisipliner yaklaşım gerekli ise, disiplinler

arası iletişim büyük önem taşımaktadır. Bunun yanında doğru teşhis ve gerçekçi tedavi hedefleri de özellikle gülüş estetiğinin sağlanabilmesi için gereklidir. Hastanın da estetik anlayışı ve tedavi beklentisi planlama sırasında mutlaka hesaba katılmalı ve hasta yapılacak interdisipliner tedavi yaklaşımları hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve onayı alınmalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce, belirlenen işlemlerin teşhis modeli üzerinde wax-up ile değerlendirilmesi planlanan tedavilerin tahmini olarak estetik sonuçlarının ön görülebilmesi amacı ile faydalı bir yöntemdir.

İnterdisipliner Tedavi Yaklaşımları:

1. Konjenital lateral diş eksikliği.
2. Peg shaped (konik şekilli) lateral dişler.
3. Orta hat (median) diasteması.
4. Bolton uyumsuzluğuna bağlı polidiastemalar.
5. Diş sayı anomalileri.

1. Konjenital Lateral Diş Eksikliği

Yapılan araştırmalarda popülasyonun yaklaşık %2'sinde bir ya da iki üst lateral dişin konjenital olarak eksik olduğu tespit edilmiştir (Pini, De-Marchi, Girardi, & Pascotto, 2014). Üst lateral diş eksikliği, üst çenenin anterior kısmı (estetik bölge) ile ilgili problemler içerisinde en sık gözlenen durum olmasının yanı sıra tüm dişsel problemlerin de yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (Kavadia, Papadiochou, Papadiochos, & Zafiriadis, 2011). Bu durumun sıklıkla kadınlarda (Kavadia et al., 2011) ve çift taraflı olarak gözlemlendiği bildirilmektedir (Polder, Van't Hof, Van der Linden, & Kuijpers-Jagtman, 2004). Diş eksikliğinin etiolojisinde genetiğin büyük etkisi olduğu bilinmektedir (De Coster, Marks, Martens, & Huysseune, 2009). Ancak dentoalveolar travma (Schalk-van der Weide, Steen, & Bosman, 1992) ve radyasyon tedavisi (Chung, Han, & Kim, 2008) gibi çevresel etkenler de bu duruma sebep olabilmektedir.

Lateral diş eksikliği bulunan hastalarda estetik ve fonksiyonel problemler sebebi ile özgüven eksikliği ve sosyal ilişkilerde zorluk yaşadıkları gözlenmiştir (Araújo, Oliveira, & Araújo, 2006). Bu hastalarda optimal estetik ve fonksiyonun sağlanabilmesi için interdisipliner tedavi yaklaşımları planlanmalıdır (Kavadia et al., 2011). Lateral diş eksikliğinde iki farklı tedavi yaklaşımı planlanabilmektedir. Birinci tedavi yaklaşımı eksik lateral diş boşluğunun ortodontik mekanikler kullanılarak kanin dişin mesiale kaydırılması ve ardından kanin dişine lateral formu verilmesi için estetik düzeltmelerin yapılmasıdır. İkinci tedavi yaklaşımı ise lateral diş boşluğunun ortodontik mekanikler kullanılarak açılması ve ardından protetik

uygulamalar ile diş eksikliğinin giderilmesidir (Marchi, Pini, Hayacibara, Silva, & Pascotto, 2012).

Eksik lateral diş teşhisi konulan hastada boşluğun açılmasının veya kapatılmasının planlanması yapılacaksa hastanın profili, overjet miktarı, eksikliğin tek taraflı mı yoksa çift taraflı mı olduğu, tek taraflı ise simetrik lateral dişin mesio-distal boyutu ve şekli, anterior bölgedeki keser diş eğimleri ve malokluzyon sınıflaması mutlaka değerlendirilmelidir. Konveks profile sahip bir hastada eksik diş boşluğu yoksa ve bu boşluğun açılması için keser eğimleri arttırılacaksa, hastanın profili kabul edilebilir konveksiteyi aşabilir. Bu durumda boşluk açmak yerine kapatmak düşünülmelidir. Lateral diş eksikliği tek taraflı ise ve boşluk simetrik olan lateral dişin mesio-distal genişliğine eşit bir lateral diş çapına izin verecek ise ortodontik mekanikler kullanılarak boşluğa doğru eğimlenen komşu dişler düzenlenerek lateral diş boşluğu açılması düşünülebilir. Eksik olan lateral diş boşluğu kanin dişinin mesializasyonu ile kapanmışsa ve Sınıf II molar ilişki gözleniyorsa, hastanın anterior bölgedeki diş eğimleri ve profil konveksitesi uygunsa bu boşluğu açmak yerine kanin dişine estetik uygulamalar ile lateral formu verilerek lateral diş yerinde kullanılmasını planlamak daha doğru olacaktır. Çift taraflı lateral diş eksikliği olan hastanın profili konveks ve Sınıf II molar ve kanin ilişkisi mevcutsa, lateral boşluğu için keser eğimlerinin arttırılması ve molar distalizasyon yöntemi ile lateral boşluğu açılması düşünülebilir. Esas olarak hastanın lateral sefalometrik radyografisi, model ve fotoğraf analizleri incelenerek klinik muayene ve hastanın estetik beklentisi de göz önünde bulundurularak eksik olan lateral diş veya dişlerin telafisi için boşluk açma veya kapama yönünde tedavi planlaması yapılmalıdır. Her iki planlamada da interdisipliner tedavi ihtiyacı doğacağından ilgili diş hekimliği dalları ile konsültasyonun yapılması bu noktada estetik ve fonksiyonel bir sonuç elde edebilmek için son derece önemlidir.

1.1. Eksik Lateral Diş Boşluğunun Açılması

Lateral diş eksikliği durumunda, boşluğun açılması için uygulanan ortodontik mekaniklerin ağız ortamından uzaklaştırılmasından sonra diş eksikliğinin telafisi için protetik tedavi seçenekleri değerlendirilir. Protetik tedavi seçeneklerinden biri; kuron-köprü protezleridir. Kuron köprü protezleri destek dişlerde preparasyon gerektirdiğinden, madde kaybını minimum düzeyde tutabilmek amacıyla daha konservatif yöntemler geliştirilmiştir. Lateral diş eksikliğinde uygulanan ve minimal invaziv bir yöntem olan rezin bağlı sabit protez uygulamalarında dayanak dişlerde minimum preparasyon gerçekleştirilerek dişlerin yapısal bütünlüğünün korunması amaçlanmıştır. Bu protezler dayanak dişlerin (santral ve kanin) lingual yüzeyini örtmekte ve diş dokusuna adeziv sistemler ile bağlanmaktadır. Metal alt yapıli rezin bağlı köprülerde meydana gelen estetik

problemler sebebiyle, özellikle lateral diş eksikliğinde tam seramik materyaller tercih edilebilir. Ancak bu protezlerin en önemli dezavantajı desimantasyon problemidir (Chen et al., 2018).

Diğer protetik tedavi seçeneği ise, lateral diş eksikliğinin tek üye implant destekli sabit protezler ile restore edilmesidir. Konjenital lateral diş eksikliğinin implant destekli protezler ile rehabilitasyonu sıklıkla tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (Priest, 2019b).

Eksik lateral dişin implant ile tedavisinde; ideal olarak standart 4 mm çaplı bir implant kullanırken, peri-implanter kemiği ve implantlar arası papillayı korumak için iki diş arasında 7 mm interproksimal boşluk gereklidir. Ayrıca bukkal duvar rezorpsiyonunu engellemek için 7 mm bukkopalatal kemik gereklidir (Priest, 2019b).

İmplantın yapılacağı bölgedeki dişeti biyotipinin ince veya şeffaf olduğu ve estetik gereklilikler nedeniyle tam seramik restorasyonların uygulanması gereken vakalarda seramik abutmentlerin kullanılması tavsiye edilmektedir (Egilmez, Biçer, & Ergün, 2010). Andersson ve ark.'ları (Andersson, Scharer, Simion, & Bergstrom, 1999) titanyum abutment kullanılan vakalarda 0,4 mm marjinal kemik kaybı, seramik abutment kullanılan vakalarda 0,2 mm kemik kaybı gözlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca abutment yüzeyinde bakteri tutulumunun incelendiği araştırmalarda titanyum yüzeyin zirkonyum yüzeye göre bakteri adezyonuna daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Scarano, Piattelli, Caputi, Favero, & Piattelli, 2004).

Konjenital lateral diş eksikliği olan vakalarda tedavi sonucunun ve hasta memnuniyetinin başarılı olması için koordineli disiplinler arası tedavinin yürütülmesine ve hasta taleplerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine özen gösterilmelidir.

1.2. Eksik Lateral Diş Boşluğunun Kapatılması

Lateral diş eksikliğinde uygulanabilecek bir diğer tedavi seçeneği ise ortodontik tedavi ile boşluk kapatma ve lateral yerine gelen dişin (genellikle kanin dişi) kompozit rezin veya protetik restorasyonlarla yeniden şekillendirilmesidir (Turpin, 2004). Adeziv sistemlerdeki gelişmelerle birlikte direkt kompozit veneer veya wax-up yöntemi ile lateral dişin yerine gelen diş, form olarak lateral dişe benzetilip başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Büyükgöze Dindar & Tekbaş Atay, 2020). Kompozit rezin restorasyonlarla yapılan bu tedavi yöntemi protetik tedavilere kıyasla konservatif, düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve tek seansta bitebilen tedavilerdir (Yıldırım & Özyurt, 2020). Ancak bu aşamada, lateral diş yerini alacak dişin rengi ve şekli göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür (Turpin, 2004). Üst keserlerle yerine konumlandırılması planlanan diş arasındaki renk farkı çok belirgin ve/veya kompozit rezinlerle res-

tore edilemeyecek kadar büyük şekil anomalisi mevcut ise dişin protetik olarak restore edilmesi tercih edilebilir.

Robertsson ve Mohlin (Robertsson & Mohlin, 2000) retrospektif çalışmalarında boşluk kapatma tedavisini, sabit protez uygulamasına kıyasla daha memnun edici bulduklarını belirtmişlerdir. 2016 yılında yapılan başka bir sistematik derlemede her iki tedavi seçeneğinin de etkili olduğu ancak lateral diş boşluğunun kapatılmasının protetik seçeneklere göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (Kiliaridis, Sidira, Kirmanidou, & Michalakis, 2016). Kanin dişinin lateral diş boşluğuna mesializasyonunun protetik restorasyonlar ile kıyaslandığında periodontal doku sağlığı açısından daha olumlu olduğu ve oklüzyon ile Temporomandibuler Eklem (TME) üzerinde olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Priest, 2019a). Rosa ve ark. (Rosa, Lucchi, Ferrari, Zachrisson, & Caprioglio, 2016) uzun takip süreli retrospektif çalışmalarında boşluk kapatma tedavisinin periodontal hastalık veya TME disfonksiyonları ile ilgili herhangi bir risk oluşturmadığını belirtmişlerdir.

5 yıl takip süreli retrospektif çalışmada 10 hastada boşluk kapatma tedavisi yapılırken, 10 hastada da implant tedavisi uygulanmıştır. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde her iki tedavi yönteminin de TME fonksiyonunu olumsuz etkilemediği, her iki tedavi yönteminin olumlu estetik sonuçlar gösterdiği, boşluk kapatma tedavisinin periodontal doku sağlığı üzerinde daha başarılı olduğu ancak boşluk kapatma tedavisinde implant uygulamasına göre daha yüksek oranda dişeti çekilmesi gözlemlendiği belirtilmiştir (Jamilian, Perillo, & Rosa, 2015). Turpin (Turpin, 2004), boşluk kapatma tedavisinin hastalar tarafından daha kabul edilebilir olduğunu, TME fonksiyonlarına zarar vermediğini ve eksik lateral dişin protetik olarak yerine konduğu vakalar ile karşılaştırıldığında periodontal dokuların daha sağlıklı olduğunu bildirmiştir. Adölesan dönemdeki hastalar implant tedavisi için çene ve diş gelişiminin tamamlanmasını beklemeleri gerekmektedir. Boşluk kapatma tedavisi adölesan dönemdeki hastalar için bir avantaj oluşturmaktadır.

2. Peg Shaped (Konik Şekilli) Lateral Dişler

Tüm yaş gruplarında insanlar, gülümsemeleri ve genel görünimleri konusunda giderek daha fazla endişe duymaktadır. Şekil, boyut, konum, renk gibi diş anomalileri estetiği olumsuz etkilemektedir (Townsend, 1993). Diş anomalileri çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanabilir. Diş boyut, sayı ve konum anomalileri doğum öncesi ve doğum sonrası dönemden kaynaklanmakla beraber en sık doğum öncesi dönemle ilişkili olmaktadır (Uslu, Akcam, Evirgen, & Cebeci, 2009).

Konik diş anomalisi, otozomal dominant geçiş gösteren, daha yüksek oranda üst daimi lateral dişleri ve üçüncü azı dişlerini etkileyen heredi-

ter bir bozukluktur. Normal boyutlarına göre daha küçük boyutlara sahip olan bu tip dişler silindir, kama, çivi, fıçı vb. şekillerde izlenebilirler (Pinkham, Casamassimo, Mc Tigue, Fields, & Nowak, 1999).

Konik şekildeki lateral dişlerin mesio-distal genişlikleri servikal bölgeden insizal kenara doğru azalmaktadır (Neville, Damm, Allen, & Bouquot, 2004). Konik şekildeki lateral dişler genellikle maksillada gözlenmektedir. Maksillar laterallerin konik şekilde görülme sıklığı % 0.8 ile % 8.4 arasında olduğu bildirilmektedir (Ezoddini, Sheikhha, & Ahmadi, 2007). Down sendromlu bireylerde, ortodontik problemi olan bireylerde ve kadınlarda prevalansı daha yüksektir. Mandibulada konik şekilli kesici dişlerin görülmesi çoğunlukla sendromla ilişkilidir (Hua, He, Ngan, & Bouzid, 2013).

Konik şekilli lateral dişler, normalden daha kısa ve küçük kron boyutuna sahiptir. Bu dişler boyutlarından dolayı, ön bölgede diastema oluşumuna sebep olabilmektedir. Diastema ve şekil bozukluğuna bağlı olarak estetik olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle yapılacak tedavi, konik şekilli lateralleri restore ederek, diastemaların kapatılması ve estetiğin düzeltilmesi şeklinde olmalıdır (Izgi & Ayna, 2005).

Konik şekilli lateraller; indirekt veya direk teknikle hazırlanan restorasyonlar ile tedavi edilirler. Konik şekilli laterallerin direkt yöntem ile restorasyonunda kompozit materyali ile laminate veneer uygulamaları yer almaktadır. Kompozit laminate veneer uygulaması lokal anestezi ihtiyacı olmaması, diş yapısının korunması, ağız içi tamirinin mümkün olması, maliyet ve işlemin tek seansta tamamlanması gibi avantajlara sahiptir. Ancak kompozit laminate veneerin renk stabilite, aşınma ve kırılma dirençleri porselen restorasyonlardan daha zayıftır (Izgi & Ayna, 2005). Bu nedenlerle porselen laminate veneerler daha sık tercih edilmektedir.

Metal-seramik kuron, tam seramik kuron, porselen laminate veneer uygulamaları indirekt teknikte tercih edilen yöntemlerdir. Metal-seramik kuronlarda alt yapıda metal kullanılması ışık geçirgenliğini engellemektedir. Bu sebeple komşu dişlerle olan renk uyumu, translüsensi ve estetik olumsuz etkilenmektedir. Tam seramik kuronlar ışık geçirgenlikleri yüksek olması sebebi ile daha estetiklerdir. Porselen laminate veneerler minimum diş dokusu kaldırılması gerektiği için daha konservatiftir (Bartan Aslantaş & Karacaer, 2021).

3. Orta Hat (Median) Diasteması

Aralarında 0.5 mm veya daha fazla boşluk olan birbirine komşu iki diş arasında gözlenen boşluklara 'diastema' denilmektedir (Keene, 1963). Epidemiyolojik çalışmalara göre en sık karşılaşılan diastema üst orta keser dişler arasında oluşan orta hat veya bir başka adı ile median diaste-

madır (Ülgen, 2010). Median diastema altı yaşındaki çocukların yaklaşık %98'inde, 11 yaşındaki çocukların %49'unda ve yaş aralığı 12-18 yıl olan bireylerin %7'sinde görülebilmektedir (Liu, Hsu, & Chen, 2013). Etiyolojisinde; diş boyu, şekli ve sayısındaki anomali, hipertrofik fibröz labial frenulum atışmanı, dil boyutunda kassal bir defekt, dil itimi gibi nöromusküler defektler, parafonksiyonel alışkanlıklar ve maksillar orta hat patolojileri gibi çok çeşitli faktörler sayılabilir (Gardiner, 1967). Smith ve Balit (Smith & Balit, 1977) ve Stein ve ark. (Stein, Kelley, & Wood, 1956) göre kalıtım, çevresel faktörlere göre diastema oluşumunda daha fazla rol oynamaktadır. Ancak her diastema anormal bir durumu göstermemektedir. Karışık dişlenme döneminde sıklıkla gözlenen diastemalar genellikle dental arkların normal gelişim süreçlerinin bir parçasıdır ve daimi kanin dişlerin sürmesi ile herhangi bir müdahaleye gerek olmadan fizyolojik olarak kapanır (Townsend, 1993). Kendiliğinden düzelemeyen vakalarda ortodontik tedavi çoğu zaman problemin tedavisi için yeterli olmaktadır. Ortodontik tedaviyle birlikte gerçekleştirilen protetik ve/veya restoratif tedavi teknikleri de diş boyu uyumsuzlukları ve süpernumere diş varlığında etkili olmaktadır.

Median diastemaların tedavisi için erken yaşlarda frenulum atışmanının cerrahi olarak kaldırılması ve diastemanın kendiliğinden kapanmasını bekleyerek ortodontik tedaviyi geciktirmek sıklıkla yapılan bir hatadır. Frenektomi sonrası iyileşme sürecinde operasyon bölgesinde skar dokusu oluşacağından ortodontik tedavinin geciktirilmesi diastemanın ortodontik mekanikler ile kapatılmasını daha da zorlaştıracaktır. Frenektomi işleminden önce dişlerin seviyelenmesi bu durumun engellenmesi için tercih edilmelidir. Sabit aktif ortodontik mekanikler kullanılarak diastemanın iki yanındaki dişlerin birbirlerine doğru ark üzerinde kaydırılması, aktif bir loop bükümü uygulamasından daha iyi sonuç vermektedir. Çünkü dikey yüksekliği olan loop bükümü frenulumla dokunacak ve tahriş edecektir. Eğer diastema küçük ise santral keser dişlerin birbirlerine doğru kaydırılması ile cerrahi işlemden önce tamamen kapatılması mümkün olabilir. Ancak boşluk geniş ve frenulum atışmanı kalın ise cerrahi müdahale öncesi boşluğun tamamen kapatılması mümkün olmayabilir. Cerrahi işlemden önce diastema kısmen kapatılmalıdır. Frenektomi sonrası ortodontik tedaviye devam edilmelidir ve böylece diastema hızlı bir şekilde kapatılabilir. Bu yapıldığında dişlerin seviyelenmesi ve bir araya gelmesi ile birlikte iyileşme gerçekleşir ve ameliyat sonrası kaçınılmaz olan skar dokusu, boşluğun nihai olarak kapanmasına engel oluşturmak yerine dişleri stabilize eder (Baxter, Zaghi, & Lashley, 2022). Median diastemaların ortodontik mekanikler ile kapatılmasından sonra mutlaka uzun dönem sabit retansiyon yapılmalıdır.

Daimi dişlenmede persiste maksiller orta hat diastemasını kapatma yöntemlerinden biri de Essix® (Raintree Essix, Inc., 4001 Division St, Metairie, LA-USA) apareyi kullanımıdır.

Median diastemanın ortodontik tedavisi hastalar tarafından kabul edilebilir ve genellikle yeterli bir estetik düzeltme ile sonuçlanır. Ancak median diastemanın aşırı geniş olduğu olgularda tek başına ortodontik tedavi yeterli olmayabilir ve ek olarak restoratif ve periodontal prosedürler gerekebilir (Huang & Creath, 1995). Ayrıca üst keser dişlerin mesio-distal boyut yetersizliği nedeni ile görülen Bolton uyumsuzluğunun sebep olduğu median diastemalarda ortodontik tedavi ile diastema tamamen kapatılamamakta ve estetik restorasyon ihtiyacı doğmaktadır. Aşırı geniş median diastema dinamik bir meydan okuma sunar, çünkü tedavi başında ark perimetresinin veya uzunluğunun azaltılması veya diş materyali eklenmesine karar verilmelidir. Diastemanın ortodontik mekanikler ile kapatılması sırasında ark uzunluğu retraksiyon yolu ile azaltılır. Bu durumda ya posterior dişlerin protraksiyonu ya da ön dişlerin retraksiyonu veya her ikisinin kombinasyonu tercih edilebilir. Ancak diastema kapatılmasında önce mutlaka tedavi sonucunun önceden görülebilmesi estetik bir sonuç elde etmek için önemlidir. Bu komplike vakalarda doğru tedavi planlaması yapabilmek için tedavi başında toplanan fotoğraf, teşhis modeli ve radyografik analizler gibi diagnostik araçların dikkatlice incelenmesi gerekmektedir. Estetik ve fonksiyon açısından diastema kapatılması uygun görülüyorsa diastemanın kısmen kapatılması veya uygun olarak ark içerisine dağıtılması ve ortodontik tedavi sonrası ek estetik işlemlerin planlanması düşünülmelidir (Chu, Zhang, & Jin, 2011).

Overjeti artmış olgularda diastema kapatılması için tek başına ortodontik tedavi planlanabilir. Bu tedavi planlaması ile diastema kapatılırken overjet elimine edilmiş olur. Ancak azalmış overjeti olan bir hastada sadece ortodontik mekanikler ile boşluğun tamamen kapatılması keser dişlerin aşırı retruzyonu ile sonuçlanır. Bu durumda üst kaninler arası ark perimetresinin daralmasına bağlı okluzyon sırasında keserlerin okluzal kuvvetler ile aşınmasına ve olumsuz gülüş estetiğine yol açacaktır (Bapat & Bandejiya, 2017). Bu sebeple bu tür olgularda ortodontik tedavi ile boşluğu kısmen kapatmak ve diş materyali eklenmesi için ek estetik işlemler planlanmalıdır.

Ortodontik tedavi sonrasında uygulanan bu estetik tedaviler arasında direkt kompozit rezin, indirekt kompozit rezin uygulamaları, porselen laminate veneer, metal seramik restorasyonlar ve tam seramik restorasyonlar yer almaktadır (Yıldırım & Özyurt, 2020).

Modern diş hekimliğinin vazgeçilmez bir parçası olan koruyucu diş hekimliği prensipleri çerçevesinde, minimum diş doku kaybı ile en yük-

sek derecede estetik ve klinik başarı elde edilebilecek tedavi yöntemleri tercih edilmektedir (Korkut, Yanıkoğlu, & Tağtekin, 2012). Günümüzde geliştirilmiş modern adeziv teknikler sayesinde kompozit rezinler minimum diş dokusu kaybı ile doğrudan diş yüzeyine konservatif uygulanabilirlikleri dışında diğer avantajları ise, pratik ve ekonomik olmalarıdır (Hwang, Ha, Jin, Kim, & Kim, 2012).

Kompozit rezin restorasyonlar, gelişen adeziv sistemlerle birlikte, seramik restorasyonlara alternatif olarak tercih edilmeye başlanmıştır (Türkün, 2005). Kompozit restorasyonlar, seramik restorasyonlara göre yapımları daha kolay, tek seansta başarıyla bitirilebilir ve maliyetleri çok daha düşüktür. Kompozit restorasyonların elastik modülü dişin elastik modülüne yakın olduğu için kırılmaya karşı dirençlidir ve marjinal adaptasyonun sağlanması daha kolaydır. Ayrıca kompozit rezinler, restorasyonlarda herhangi bir problem oluştuğunda ağız içinde tamir edilebilme imkanı da sunmaktadır (Yüzügüllü & Tezcan, 2005). Direkt kompozit restorasyon uygulamasının, indirekt restorasyonlara göre bir üstünlüğü de resin siman kullanılmamasına bağlı marjinal sızıntının daha az olmasıdır. Fakat renk değişimine ve abrazyona karşı dirençleri daha düşüktür (Bağış & Bağış, 2006).

Porselen laminate veneer restorasyonlar diastemaların kapatılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Diastemaların porselen laminate veneer restorasyonlar ile kapatılmasında diş oranlarının dengeli dağıtılması için ön değerlendirme iyi yapılmalıdır. Diastema boşluğu orantılı olarak tüm dişlere dağıtılmalıdır. Diastemayı kapatmak için iki diş restorasyon yapmak yerine tüm anterior dişlere restorasyon uygulanarak boşluk dağıtılmalıdır. Aynı genişliğe sahip ancak farklı uzunluktaki dişlerin genişlikleri farklı algılanabilir. Bu özellikle anterior dişlerin porselen laminate veneer restorasyonlar ile diastema kapatılması işleminde dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır. Üst çene kesici dişlerin kısa olduğu diastema kapatılması olgularında ön bölge dişlerinin uzunlukları porselen laminate veneerler ile değiştirilebilir. Böylece diastema kapatılması sırasında genişletilen dişler boyları da uzatılarak genişlik/boy oranı korunmuş olmaktadır (Gürel, 2004)

Sonuç olarak median diastema tedavisinin uzun dönemde başarılı olabilmesi için etiyolojiye göre doğru tedavi planı seçilmeli ve uzun dönem retansiyon yapılmalıdır.

4. Bolton Uyumsuzluğuna Bağlı Polidiastemalar

Ortodontik düzensizliklerden bir diğeri de diş boyut uyumsuzluklarıdır (DBU). Bolton'un 1958 yılındaki yayını, ortodontide DBU'nı klinik olarak belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bolton, tanımladığı analiziyle DBU ölçmek için basit ve klinik olarak kullanışlı

bir yöntem geliştiren ilk kişi olmuştur. Bolton, diş boyutunu ölçme yöntemini basitleştirerek, ortodontik vakaların tedavi planlamasını ve fonksiyonel ve estetik sonuçlarının belirlenmesini kolaylaştırmayı amaçlamıştır (Bolton, 1958). Bolton, Seattle, Washington bölgesindeki on farklı özel muayenehaneden alınan mükemmel oklüzyona sahip 55 vakayı seçmiş ve aynı arkta birinci molardan karşı birinci molara kadar olan dişlerin meziodistal boyutları ölçmüş ve ölçümler sonucu 12 maksiller dişin toplamı ile 12 mandibular dişin toplamını karşılaştırmıştır. Aynı yöntem, maksiller ve mandibular anterior altı diş için de uygulanmıştır. Bu karşılaştırmalardan elde edilen oranlar Bolton'un ideal diş boyut uyumu oranı olarak kabul edilmiştir (Bolton, 1962).

Bolton uyumsuzluğunun yokluğu ideal oklüzyon için yedinci anahar olarak tanımlanmıştır. Bolton uyumsuzluğuna sahip hastalarda karşı arkta yer açmak ya da yer kapatmak amacı ile dişlerden bir miktar madde kaldırılmasına (interdental stripping) ya da dişe bir miktar madde eklenmesine (kompozit rezin restorasyonlar ya da porselen laminalar) ihtiyaç duyulmaktadır (Santoro, Ayoub, Pardi, & Cangialosi, 2000). Bu nedenle tedaviye başlamadan önce Bolton uyumsuzluğunun miktarının ve yerinin saptanması önemlidir.

Bolton uyumsuzluğu tespit edilen hastalarda bazı durumlarda sadece ortodontik tedavi tek başına estetik olarak tatmin edici sonucu veremeyeceği gibi, tek başına estetik restorasyonlar ile diş dokusu eklenmesi veya interproksimal stripping ile diş materyali eksiltilmesi de yeterli olmamaktadır. Bu durumlarda ortodontik tedaviyi takiben estetik restorasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Öncelikle hastanın estetik ve fonksiyonuna en uygun olacak şekilde materyal fazlalığının giderilmesi mi yoksa diş materyali eklenmesi mi gerektiği kararı verilmelidir. Bu kararı verebilmek için hastanın model ve fotoğraf analizleri yapılmalıdır. Diş materyali eksiltmesi gerekiyorsa ortodontik tedaviye başlanmadan önce materyal eksilme işleminin hangi arkta ve arkın anterior mu yoksa posterior kısmından mı yapılması gerektiğine karar verilmelidir. Çekimsiz bir tedavi düşünülüyorsa stripping işlemi yapılmalıdır. Stripping işlemi mutlaka mine sınırları içerisinde kalınarak interdental aralıktan, diş temas noktalarından materyal eksilterek ortodontik mekaniklerin uygulanmasından önce yapılabilir gibi braket uygulamasından sonra da yapılabilir.

Diş boyutu ile maksiller ve mandibular arklar arası uyumsuzlukların olduğu ve ortodontik tedaviler sonucunda polidistama oluşan olgularda estetik açıdan olumsuz görüntüler oluşturmaktadır. Günümüzde ön bölge diastemaların kapatılması ve diş şekil bozukluklarının giderilmesi geleneksel sabit protezler yerine ortodontik tedavi ile kombine direkt adeziv restorasyonlar, kompozit veya porselen laminate veneer uygulamaları daha konservatif ve estetik başarı yüzdesinin yüksek olmasından dola-

yı tercih edilmektedir. Ortodontik tedavi ile dişlerin doğru konumlarına getirilmesi işleminden sonra protetik ve/veya restoratif işlemler uygulanabilir (Moyers, 1998). Bolton uyumsuzluklarına bağlı oluşan bu estetik bozuklukların tedavisinde diğer invaziv tedavilerin aksine kompozit rezin restorasyonlarla yapılan restoratif tedaviler hem konservatif hem de ekonomik olarak iyi bir seçenektir.

5. Diş Sayı Anomalileri

Süt ve daimi dişlenme dönemlerinde dişlerin boyut, sayı ve şekillerinde görülen değişiklikler diş anomalilerini oluşturur (White & Pharoah, 2004). Dişlerin normal oluşumu tamamladıktan sonra ortaya çıkan morfolojik bozukluklar “kazanılmış diş anomalileri” olarak tanımlanırken, dişlerin oluşum süreci dahilinde gelişen morfolojik bozukluklar “gelişimsel diş anomalileri” olarak adlandırılırlar (Can Karabulut et al., 2011). Gelişimsel dental anomaliler çeşitli genetik ve çevresel faktörler sonucu oluşmaktadır.

Sayı anomalileri, dental arkın herhangi bir bölgesinde normal diş sayısında artma ya da eksilme şeklinde karşımıza çıkabildiği gibi bazı sendromlarla ilişkili olarak da görülebilmektedir (Kazancı, Celikoglu, Miloglu, Ceylan, & Kamak, 2011). Başta estetik, fonksiyonel ve psikolojik olmak üzere konuşma bozukluğu, oklüzal travma, dil yaralanmaları ve çürük gibi birçok probleme yol açmaktadır.

Oral kavitedeki tüm dişlerin eksik olması **anadonti**, üçüncü büyük azılar hariç altı ve daha çok daimi diş eksikliği ise **oligodonti** olarak tanımlanmaktadır (Ruf, Klimas, Hönemann, & Jabir, 2013). Ülkemizde oligodonti görülme sıklığı %0,13-0,3 olarak bildirilmiştir (Kazancı et al., 2011). Üçüncü büyük azılar hariç olmak üzere bir veya birkaç dişin eksikliği ise **hipodonti** olarak tanımlanmaktadır ve sıklıkla daimi dişlerde görülmektedir (Nunn et al., 2003). Görülme sıklığı Türk ortodonti hastalarında %2,63-6,77 oranında bildirilmiştir (Topkara & Sari, 2011). Maksillar ve mandibular üçüncü büyük azı, maksillar lateral ve mandibular ikinci küçük azı sırasıyla diş eksikliği en çok görülen dişlerdir (White & Pharoah, 2004). Hipodonti, ektodermal displazi, inkontinentia pigmenti, Down Sendromu, van der Woude Sendromu, Apert Sendromu gibi bazı sendromlarla birlikte ve dudak-damak yarığı bulunan hastalarda görülebilir.

Diş sayı anomalileri mevcut dişlerin korunup, konuşma ve çiğneme fonksiyonları ile estetiğin sağlanması yönünde multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Bu hastalarda ortodontik tedavi sonrası protetik tedavi planlamalarında sabit protezler, hareketli protezler ve implant tedavisi düşünülebilir (Filius, Cune, Raghoobar, Vissink, & Visser, 2016). Hareketli bölümlü protezler şiddetli hipodonti vakalarının kesin tedavisinde ya da implant tedavisinden önce geçici protez olarak kullanılmaktadır. Genç hastalarda hareketli bölümlü protez kullanımı fonksiyon, fonetik ve es-

tetiği iyileştirebilen, sosyal endişeleri azaltabilen başarılı bir tedavi şekli olduğu bildirilmektedir (Montanari, Callea, Battelli, & Piana, 2012).

Hipodonti olgularında implant tedavisi tercih edilen diğer yöntemdir. Yapılan çalışmalarda hipodonti olgularında implant sağkalımı ortalama %93,7 olarak bildirilmiştir. İmplantın uygulanacağı çene en belirgin risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda üst çene de görülen implant kayıplarının alt çeneden daha fazla olduğu bildirilmektedir. Dental implantların osseointegrasyonunun başarılı olabilmesi için yeterli kemik hacmi gerekmektedir. Şiddetli hipodonti ve ektodermal displazisi olan hastalarda çene boyutu genellikle küçüktür ve kemik miktarı düşüktür. Bu nedenle bu hastalarda daha yüksek oranda implant kaybı yaşanmaktadır. Ancak ektodermal displazi implant tedavisi için bir kontrendikasyon değildir (Pjetursson, Asgeirsson, Zwahlen, & Sailer, 2014).

Hiperdonti (Sürnümerer diş), süt ve daimi dişlenme döneminde genetik ve çevresel nedenlere bağlı olarak meydana gelen normalden fazla sayıda diş gözlenmesidir (White & Pharoah, 2004). Türk ortodonti hastalarında %0,3-1,3 arasında görülme sıklığı bildirilmiştir (Kazancı et al., 2011). En sık üst çenede görülen sürnümerer dişler genellikle santral kesici dişler arasında yer alır ve **meziodens** olarak isimlendirilir. İkinci sırada ise alt çene küçük azılar bölgesinde gözlenmektedir (Ozgul, Arıkan, & Oz, 2013). Üçüncü büyük azı dişinin distalinde yer alan sürnümerer dişler ise **distomolar** olarak adlandırılır (Arslan, Altundal, & Ozel, 2009). Sürnümerer dişlere bağlı olarak diastema, sürme problemleri, dental arkta çapraşıklık, rotasyon, maloklüzyon, kök rezorpsiyonu, dilaserasyon, vitalite kaybı gibi klinik komplikasyonlar gözlenebilir.

Diş sayı anomalilerinde diş eksikliği gözlenen vakalarda, yumuşak doku profili ve oklüzyon uyumu değerlendirilmesinden sonra eksik dişin tafisi gerekiyorsa ortodontik mekanikler ile konjenital lateral diş eksikliğinde olduğu gibi boşluk hazırlanır daha sonrasında ise protetik restorasyonlar uygulanır. Kemiğin durumuna göre hekim tarafından uygun bulunduğu takdirde implant üstü protetik restorasyonlar endikedir. Diş fazlalığı durumunda ise fazlalığı tespit edilen dişin çekimi ve boşlukların ortodontik mekanikler ile kapatılması planlanabilir. Ortodontik mekaniklerin endike olmadığı durumlarda ise diş boyut uyumuna göre direkt rezin uygulamaları ile boşlukların kapatılması düşünülebilir. Distomolar vakalarında ilgili distomoların çekimi yeterlidir.

Diş arklarını etkileyen konjenital veya çevresel etkenlere bağlı diş şekil, sayı ve sürme anomalilerinin tedavisinde tedavi başında konulan doğru teşhis kadar yapılan planlamanın da önemi büyüktür. Bu tarz vakalarda kapsamlı düşünülüp interdisipliner tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi, tedavi başarısını olumlu yönde etkileyecektir.

KAYNAKLAR:

- Andersson, B., Scharer, P., Simion, M., & Bergstrom, C. (1999). Ceramic implant abutments used for short-span fixed partial dentures: A prospective 2- year multicenter study. *Int J Prosthodont*, 12, 318–324.
- Araújo, E. A., Oliveira, D. D., & Araújo, M. T. (2006). Diagnostic protocol in cases of congenitally missing maxillary lateral incisors. *World Journal of Orthodontics*, 7(4), 376–388.
- Arslan, A., Altundal, H., & Ozel, E. (2009). The frequency of distomolar teeth in a population of urban Turkish adults: a retrospective study. *Oral Radiology*, 25(2), 118–122.
- Bağış, B., & Bağış, H. (2006). Porselen laminate veneerlerin klinik uygulama aşamaları: Klinik bir olgu sunumu. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.*, 33(1), 49–57.
- Bapat, S. M., & Bandejiya, P. (2017). Closing a Large Maxillary Median Diastema using Bapat Power Arm. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10(2), 201–204.
- Bartan Aslantaş, G., & Karacaer, Ö. (2021). Kama Diş Anomalisi Olan Lateral Dişlerin Porselen Lamina Venerler ile Tedavisi: Olgu Sunumu. *ADO Klinik Bilimler Dergisi.*, 10(2), 112–117.
- Baxter, R. T., Zaghi, S., & Lashley, A. P. (2022). Safety and efficacy of maxillary labial frenectomy in children: A retrospective comparative cohort study. *International Orthodontics*, 20(2), 100630.
- Bolton, W. (1958). Disharmony in tooth size and it relation to the analysis and treatment of malocclusion. *The Angle Orthodontist*.
- Bolton, W. A. (1962). The clinical application of a tooth-size analysis. *American Journal of Orthodontics*, 48(7), 504–529.
- Büyükgöze Dindar, M., & Tekbaş Atay, M. (2020). The effect of toothbrush abrasion on wear and surface roughness of direct and indirect composite laminate veneer restorations. *Surface Topography: Metrology and Properties*, 8(3).
- Can Karabulut, D., Er, F., Orhan, K., Solak, H., Karabulut, B., Aksoy, S., Aksoy, U. (2011). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetindeki yetişkin popülasyonda dişlerde görülen gelişimsel şekil ve boyut anomalilerinin yaygınlığı. *S.Ü Dişhek. Fak. Derg.*, 20, 40–50.
- Chen, X., Zhang, Y., Zhou, J., Chen, C., Zhu, Z., & Li, L. (2018). Effect of different surface treatments and retainer designs on the retention of posterior Pd-Ag porcelain-fused-to-metal resin-bonded fixed partial dentures. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2006–2014.

- Chu, C. H., Zhang, C. F., & Jin, L. J. (2011). Treating a maxillary midline diastema in adult patients: a general dentist's perspective. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 142(11), 1258–1264.
- Chung, C. J., Han, J.-H., & Kim, K.-H. (2008). The pattern and prevalence of hypodontia in Koreans. *Oral Diseases*, 14(7), 620–625.
- De Coster, P. J., Marks, L. A., Martens, L. C., & Huysseune, A. (2009). Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(1), 1–17.
- Egilmez, F., Biçer, A. Z. Y., & Ergün, G. (2010). Zirconia ceramics and their use in dental implantology. *Cumhuriyet Dental Journal*, 13, 72–80.
- Ezoddini, A. F., Sheikhha, M. H., & Ahmadi, H. (2007). Prevalence of dental developmental anomalies: a radiographic study. *Community Dental Health*, 24(3), 140–144.
- Filius, M. A., Cune, M. S., Raghoobar, G. M., Vissink, A., & Visser, A. (2016). Prosthetic treatment outcome in patients with severe hypodontia: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 43(5), 373–387.
- Gardiner, J. H. (1967). Midline spaces. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 17(8), 287–297.
- Gürel, G. (2004). Porselen laminat vinerler. 1 st ed. İstanbul: Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti.
- Hua, F., He, H., Ngan, P., & Bouzid, W. (2013). Prevalence of peg-shaped maxillary permanent lateral incisors: A meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(1), 97–109.
- Huang, W. J., & Creath, C. J. (1995). The midline diastema: a review of its etiology and treatment. *Pediatric Dentistry*, 17(3), 171–179.
- Hwang, S.-K., Ha, J.-H., Jin, M.-U., Kim, S.-K., & Kim, Y.-K. (2012). Diastema closure using direct bonding restorations combined with orthodontic treatment: a case report. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 37(3), 165.
- Izgi, A. D., & Ayna, E. (2005). Direct restorative treatment of peg-shaped maxillary lateral incisors with resin composite: a clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 93(6), 526–529.
- Jamilian, A., Perillo, L., & Rosa, M. (2015). Missing upper incisors: a retrospective study of orthodontic space closure versus implant. *Progress in Orthodontics*, 16, 2.
- Jerrold, L., & Lowenstein, L. J. (1990). The midline: diagnosis and treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 97(6), 453–462.
- Kavadia, S., Papadiochou, S., Papadiochos, I., & Zafiriadis, L. (2011). Agenesis of maxillary lateral incisors: a global overview of the clinical problem.

Orthodontics : The Art and Practice of Dentofacial Enhancement, 12(4), 296–317.

- Kazancı, F., Celikoglu, M., Miloglu, O., Ceylan, I., & Kamak, H. (2011). Frequency and distribution of developmental anomalies in the permanent teeth of a Turkish orthodontic patient population. *Journal of Dental Sciences*, 6(2), 82–89.
- Keene, H. J. (1963). Distribution of diastemas in the dentition of man. *American Journal of Physical Anthropology*, 21(4), 437–441.
- Kiliaridis, S., Sidira, M., Kirmanidou, Y., & Michalakakis, K. (2016). Treatment options for congenitally missing lateral incisors. *European Journal of Oral Implantology*, 9 Suppl 1, S5-24.
- Kokich, V. G., & Spear, F. M. (1997). Guidelines for managing the orthodontic-restorative patient. *Seminars in Orthodontics*, 3(1), 3–20.
- Korkut, A., Yanıkoğlu, F., & Tağtekin, D. (2012). Ön bölgedeki defektlere direkt kompozit rezin restorasyonlarla estetik yaklaşımlar: 3 olgu sunumu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22.
- Liu, J.-F., Hsu, C.-L., & Chen, H.-L. (2013). Prevalence of developmental maxillary midline diastema in Taiwanese children. *Journal of Dental Sciences*, 8(1), 21–26.
- Marchi, L. M. De, Pini, N. I. P., Hayacibara, R. M., Silva, R. S., & Pascotto, R. C. (2012). Congenitally Missing Maxillary Lateral Incisors: Functional and Periodontal Aspects in Patients Treated with Implants or Space Closure and Tooth Re-Contouring. *The Open Dentistry Journal*, 6(1), 248–254.
- Montanari, M., Callea, M., Battelli, F., & Piana, G. (2012). Oral rehabilitation of children with ectodermal dysplasia. *BMJ Case Reports*, 2012.
- Moyers, R. (1998). *Handbook of Orthodontics*. 4th ed. Chicago, USA: Year Book Medical Publishers.
- Neville, B., Damm, D., Allen, C., & Bouquot, J. (2004). *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. India: Saunders.
- Nunn, J. H., Carter, N. E., Gillgrass, T. J., Hobson, R. S., Jepson, N. J., Meechan, J. G., & Nohl, F. S. (2003). The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. *British Dental Journal*, 194(5), 245–251.
- Ozgul, B., Arıkan, V., & Oz, F. (2013). Prevalence and characteristics of supernumerary teeth in a child population from central anatolia - Turkey. *Oral Health Dental Manag.*, 12, 269–272.
- Pini, N. P., De-Marchi, L. M., Girardi, A. R., & Pascotto, R. C. (2014). Space closure and tooth re-contouring in patients with congenitally missing maxillary lateral incisors: Case report. *International Journal of Clinical Dentistry*.

- Pinkham, J., Casamassimo, P., Mc Tighe, D., Fields, H. J., & Nowak, A. (1999). Pediatric dentistry- infancy through adolescence. W.B. Saunders Co. Philadelphia, Pennsylvania, 43–47.
- Pjetursson, B. E., Asgeirsson, A. G., Zwahlen, M., & Sailer, I. (2014). Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29 Suppl, 308–324.
- Polder, B. J., Van't Hof, M. A., Van der Linden, F. P. G. M., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2004). A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 32(3), 217–226.
- Priest, G. (2019a). The treatment dilemma of missing maxillary lateral incisors-Part I: Canine substitution and resin-bonded fixed dental prostheses. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry : Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*, 31(4), 311–318.
- Priest, G. (2019b). The treatment dilemma of missing maxillary lateral incisors-Part II: Implant restoration. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry : Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*, 31(4), 319–326.
- Proffit, W., Fields, H., & Sarver, D. (2007). Contemporary Orthodontics. 4 th ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 237–238.
- Robertsson, S., & Mohlin, B. (2000). The congenitally missing upper lateral incisor. A retrospective study of orthodontic space closure versus restorative treatment. *European Journal of Orthodontics*, 22(6), 697–710.
- Rosa, M., Lucchi, P., Ferrari, S., Zachrisson, B. U., & Caprioglio, A. (2016). Congenitally missing maxillary lateral incisors: Long-term periodontal and functional evaluation after orthodontic space closure with first premolar intrusion and canine extrusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 149(3), 339–348.
- Ruf, S., Klimas, D., Hönemann, M., & Jabir, S. (2013). Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte Der Kieferorthopädie*, 74(4), 295–308.
- Santoro, M., Ayoub, M. E., Pardi, V. A., & Cangialosi, T. J. (2000). Mesiodistal crown dimensions and tooth size discrepancy of the permanent dentition of Dominican Americans. *The Angle Orthodontist*, 70(4), 303–307.
- Scarano, A., Piattelli, M., Caputi, S., Favero, G. A., & Piattelli, A. (2004). Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *Journal of Periodontology*, 75(2), 292–296.

- Schalk-van der Weide, Y., Steen, W. H., & Bosman, F. (1992). Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 59(2), 133–140.
- Senty, E. L. (1976). The maxillary cuspid and missing lateral incisors: esthetics and occlusion. *Angle Orthodontist*, 46, 365–371.
- Smith, R. J., & Balit, H. L. (1977). Problems and methods in research on the genetics of dental occlusion. *The Angle Orthodontist*, 47(1), 65–77.
- Stein, K. F., Kelley, T. J., & Wood, E. (1956). Influence of heredity in the etiology of malocclusion. *American Journal of Orthodontics*, 42(2), 125–141.
- Topkara, A., & Sari, Z. (2011). Prevalence and distribution of hypodontia in a Turkish orthodontic patient population: results from a large academic cohort. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 12(2), 123–127.
- Townsend, C. L. (1993). Resective surgery: an esthetic application. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 24(8), 535–542.
- Türkün, L. S. (2005). Conservative restoration with resin composites of a case of amelogenesis imperfecta. *International Dental Journal*, 55(1), 38–41.
- Turpin, D. L. (2004). Treatment of missing lateral incisors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 125(2), 129.
- Ülgen, M. (2010). Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 4. Baskı. Ankara: A.Ü. Basımevi, 24–25.
- Uslu, O., Akcam, M. O., Evirgen, S., & Cebeci, I. (2009). Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 135(3), 328–335.
- White, S., & Pharoah, M. (2004). Oral radiology: Principles and interpretation. 5th ed., St Louis; Mosby., 330–365.
- Wylie, W. L. (1955). The mandibular incisor- its role in facial esthetics. *Angle Orthod*, 25, 32–41.
- Yıldırım, H., & Özyurt, E. (2020). Anterior diastemaların direkt kompozit rezin restorasyonlarla estetik rehabilitasyonu: 5 olgu sunumu. *Selcuk Dental Journal*, 7(2), 338–346.
- Yüzügüllü, B., & Tezcan, S. (2005). Renk değişimine ve mine erozyona uğramış dişlerde laminat veneer restorasyon seçeneklerin endikasyon bakımından karşılaştırılması CÜ Diş Hek Fak Derg., 8(2), 133–137.

“

Bölüm 8

SAĞLIK TURİZMİ VE TURİST SAĞLIĞI

Necati BÜKECİK¹

Duygu YEŞİLFİDAN²

”

1 Uzman (Y1 Mezunu), ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Hemşireliği AD. Doktora Öğrencisi, necati_bukecik14@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0435-9606.

2 Arş.Gör.Dr. ADÜ Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD. duygu.yesilfidan@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0290-1553

1. GİRİŞ

Dünyada bilim ve teknolojiye meydana gelen hızlı değişimler küreselleşme hareketlerini tetiklemiş ve hizmet sektöründe faaliyet gösteren firmaların kar amaçlı politikalarında turizm faaliyetlerindeki potansiyel dikkat çekici hale gelmiştir. Diğer yandan hali hazırda önemli bir kazanç potansiyeli bulunan turizm faaliyetlerinin vazgeçilmez olan sağlık hizmetleri ile birleşmesi sonucu ortaya çıkan sağlık turizmi faaliyetleri popülerliğini artırmış ve sağlık turizmi açısından potansiyele sahip ülkelerde fazlasıyla üzerinde durulan konuların başında gelmiştir. Öyle ki ülkelerin sağlıkla ilgili kurum ve kuruluşlarında sağlık turizmüne yönelik politikalar geliştirilmiş ve bu politikalar için uygulamada ne gibi faaliyetler yürütüleceğine ilişkin yönergeler geliştirilmiştir (Aslanova, 2013; Bayar, 2019).

Sağlık turizmi, turizm gelirlerindeki payının artışı nedeniyle dikkat çekici bir seviyeye gelmesinin yanında literatürde de hatırı sayılır şekilde üzerinde durulan konuların başında gelmektedir. Son zamanlarda sağlık turizmi konusunda birçok çalışma yapılmış ve akademik anlamda fazlasıyla değer gören konulardan birisi haline gelmiştir. Yapılan çalışmaların geneline bakıldığında sağlık turizmi, bireylerin sağlığını korumak veya iyileştirmek için yaptıkları seyahat şeklinde bir tanımlama ile dikkat çekmektedir (Buldukoğlu, 2014; Tosun, 2019). Sağlık turizmi faaliyetlerinin yoğun olduğu bölgelerin genel durumuna bakıldığında, kalite konusunda yeterli tatmini sağlayabilen ve daha ucuz ülke veya bölgelerin daha fazla talep gördüğü tespit edilmiştir. Talep edilen sağlık hizmetinin tedavideki etkinliği ve bireylerin arza ulaşma hızının tercih sebebi olduğu da görülmektedir. Bu doğrultuda arz konusunda gerekli faaliyetleri yürütebilen ve fiyat konusunda daha uygun ulaşılabilen sağlık turizmi faaliyetlerinin tercih edildiğini söylemek yanlış olmaz. Türkiye gerek döviz/TL açısından uygun fiyatlara ulaşılabilmesi ve birçok sağlık turizmi faaliyetlerinin kaliteli bir şekilde sunulduğu bir ülke olması nedeniyle sağlık turizmi açısından yeterli düzeyde tercih edilmektedir (Buldukoğlu, 2014; Tosun, 2019). Bu noktada sağlık turizmi açısından gerekli düzenleyici faaliyetlerin devlet eliyle yürütülmesi, uzun vadede Türkiye'nin sağlık turizmi açısından en önemli ülkelerden birisi olması açısından önem arz etmektedir (Tosun, 2019).

2. SAĞLIK TURİZMİ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmış ve yaygın olarak kabul edilen tanıma göre sağlık, bireylerin fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam anlamıyla iyi olma halidir (WEB 1). Bilim ve teknolojiye meydana gelen değişimler ve gelişimler neticesinde son yıllarda bu tanımın geliştirilmesi gerekliliği gündeme gelmiştir. Sağlıklı yaşam tarzları, bireylerin fiziksel sağlıklarının yanında ruhsal ve sosyal sağlık arayışları üzerinde daha

fazla durulması gerekliliği gündeme gelmiştir. Bu doğrultuda bireyler hastalıklardan korunmanın ve tedavi olmanın yanında, psikolojik açıdan da kendilerini mutlu eden ve bu sayede sağlıklı hissetmelerini sağlayan sosyal bir yaşamın içinde olmayı arzu etmeye başlamışlardır (Yeşilfidan ve Adana, 2017; Adana vd., 2019; Bükecik vd., 2021).

Günümüzde sağlıklı olmanın tanımı gerek ülkelerin sağlık politikalarında gerekse bireylerin sağlıklı olma algılarında yeni bir anlayış ortaya çıkarmıştır. Bireyler sağlıklı yaşama adına çeşitli faaliyetler yürütmekte, kendilerini iyi hissettirecek aktivitelere katılmakta, kurslar vb. organizasyonlara katılarak zinde hissetmeye çalışmaktadır. Bunun yanında fiziksel olarak sağlıkları ile ilgili durumları takip etmekte ve gerekli tedavi uygulamalarını almaktadır. Bir bütün olarak değerlendirildiğinde sağlıklı olmanın tanımı her geçen gün daha da geliştirilerek bu yönde yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır (Yeşilfidan ve Adana, 2017; Hooker et al., 2018; Timothy, 2020; Bükecik vd., 2021).

Sağlık turizmi faaliyetleri, sağlığın tanımına uygun şekilde ortaya çıkmış bir dizi turizm faaliyetlerini kapsamaktadır. Bireylerin fiziksel rahatsızlıklarının yanında koruyucu tedavi hizmetlerini de kapsayan sağlık turizmi faaliyetleri literatürde kendisine fazlasıyla yer bulmuş durumdadır. Sağlık turizmi genel anlamda çalışan, turist, çevre ve toplum sağlığı kavramları ile ilgilenmektedir. Turist sağlığı ise verilen hizmetin niteliği doğrultusunda hizmet alan bireylerin sağlıklı bir ortamda bu hizmetten faydalanması ile ilgilenmektedir (Sülkü, 2017; Ağaoğlu vd., 2019; Toptaş 2020).

2.1. Sağlık Turizminin Tercih Edilme Nedenleri

Sağlık turizminin tercih edilmesinin birçok nedeni bulunmaktadır. Özellikle refah seviyesi yüksek ülkelerde yaşayan bireylerin sağlıkla ilgili konularda daha bilinçli davranmaları sonucu bireyler ülkenin sağlık politikası ile sunulan sağlık hizmetlerinin yanında birtakım yeni arayışlar içerisine girmektedir. Bu arayışların sonucunda ise sağlık turizmine dayalı seyahatler ortaya çıkmaktadır. Genel anlamda sağlık turizminin tercih edilme nedenlerini şu şekilde sıralamak mümkündür (Smith, 2019; Ağaoğlu vd., 2019; Şengül ve Bulut, 2019; Toptaş, 2020);

- Gelişmiş ülke vatandaşlarının yaşadıkları sağlık sorunları için kendi ülkelerinde yüksek ücretlerle karşılaşılıyor olması,
- Az gelişmiş ülkelerde daha uygun fiyatlarla kaliteli hizmet alınabilecek sağlık turizmi tesislerinin bulunması,
- Sağlık turizmi hizmeti sunulan yerlerin bekleme sürelerinin kısa olması,

- Bulunulan coğrafya veya saēlık turizmine yönelik hizmetin belirli bölgelerde bulunması durumunda bu bölgelere seyahat edilmesi zorunluluēu,

- Turizm ve saēlık kavramlarının bir araya gelmesi sonucunda, saēlık alanında gerekli tedavi yöntemlerinin, turizm mantıēıyla yüksek kalitede sunuluyor olması,

- Geleneksel tedavi yöntemlerinin yanında bireyleri ruhsal açıdan rahatlatan alternatif tedavi yöntemlerinin saēlık turizmi kapsamında sunuluyor olması,

- Döviz kurlarından kaynaklı saēlık turizmi bölgelerinde çok daha ucuza kaliteli hizmet alınabiliyor olması,

- Yüksek kaliteli hizmet sonucunda hizmet alanların sunulan kaliteli hizmetten motive olmaları,

- Yüksek bakım standartları, kaliteli tıbbi ve teknik ekiplerin varlıēı.

2.2. Saēlık Turizmi  e itleri

Yapılan tanımlardan da yola çıkılarak saēlık turizmi birkaç katego-ride ele alınmaktadır. Bunlar arasında medikal turizm, termal turizm, spa-welness turizmi ileri ya  turizmi ve engelli turizmi yer almaktadır ( eng l ve Bulut, 2019; WEB 2; Aēaoēlu vd., 2019).

2.2.1. Medikal Turizm

Saēlık turizmi faaliyetleri, salt turizm uygulamaları üzerinden deēerlendirildiēinde bireylerin günlük yaşamın sıkıntısından kurtulmak adına ger ekle tirdiēi rahatlatıcı faaliyetler olarak yorumlanmaktadır. Ancak bu tanımlama sınırlı ve eksik bilgi içermektedir. Zira saēlık turizmi faaliyetleri kapsamında deēerlendirilen medikal turizm, bireylerin doērudan saēlık ile ilgili rahatsızlıklarını kapsadıēından bireyler tarafından son derece önem verilen ve üzerinde durulan saēlık turizmi faaliyetidir ( eng l ve Bulut, 2019; Aēaoēlu vd., 2019).

Medikal turizm, bireylerin saēlık kuruluşları tarafından fiziksel rahatsızlıklarının belirli cerrahi uygulamalar neticesinde tedavi edilebileceēine dair geri dönüş almasından sonra, özel tıbbi bakım ve uygulamalar ile cerrahi yöntemlere ba vurmada tedavi arayışlarını içermektedir. Bu noktada saēlık hizmeti ile turizm faaliyetleri i birliēi yaparak medikal turizm kavramı ortaya çıkmaktadır. Bu süreç hem turizm faaliyetleri hem de saēlık hizmeti faaliyetleri açısından birlikte deēerlendirilmekte ve bireylerin bu hizmeti almak için ülkesinden seyahate ba layıp, gerekli tedavi uygulamalarını aldıktan sonra ülkesine geri d neceēi ana kadar ki tüm hizmetleri kapsamaktadır (Annette ve Arellano, 2007; Yap et al., 2008).

Yaşlı nüfusun ve hastalık oranlarının hızla artması sağlık hizmetlerine olan talebi artırdığı için insanlar bu maliyetleri karşılamakta oldukça zorluk çekmekte ve aynı tedavileri daha uygun maliyetle sağlayan ülkelere giderek veya gitmesi için teşvik edilerek sağlık hizmeti almaktadır (Altsoy ve Boz Taştan, 2019). Medikal turizm son zamanlarda bütün ülkelerin ilgisini çeken ekonomik olarak da büyük bir Pazar payına sahip turizm çeşidi olmayı başarmıştır (Kaya ve Yıldırım, 2013).

2.2.2. Termal Turizm

Termal turizm, çamur banyosu, su banyosu gibi yöntemlerin kullanılmasının yanında, egzersiz, rehabilitasyon, fizik tedavi ve diyet uygulamalarının tedaviler ile birleştirilmesi sonucu uygulanan sağlık turizmi çeşididir. Termal suların dinlendirici özelliğinden faydalanılarak bireylerin rahatlaması sağlanmaktadır (Altındış, 2015; Çontu, 2006; Şengül ve Bulut, 2019). Termal turizm, genelde kaplıca turizmi olarak da ifade edilmektedir. Termal turizm faaliyetlerinde kullanılan birtakım terimler bulunmaktadır. Bunlar (Edinsel ve Adıgüzel, 2014; Ağaoğlu vd., 2019);

Klimatizm: Temiz havadan faydalanılarak bireylerin rahat ve zinde hissetmesi sağlanmaktadır. Genelde ormanlar veya göl kenarı tesislerinde bu hizmete rastlamak mümkündür.

Üvalizm: Bölgede bulunan ürünlerin özelliklerinden kaynaklı sunulan hizmetlere denilmektedir.

Termalizm: Kaplıcalara sahip bölgelerde sunulan ve suyun faydaları kullanılarak sunulan hizmetlerdir.

Balneoterapi: Yine termal sular ile ilgili bir terimdir. Oluşturulan kürler vasıtasıyla uygulanmaktadır.

Talassoterapi: Deniz suyu kullanılarak hazırlanan kürlerin uygulanması ile gerçekleştirilmektedir.

Peloidoterapi: Çamur kullanılarak uygulanan tedavi yöntemleridir.

Helioterapi: Güneş ışığı kullanılarak oluşturulan kürler ile uygulanmaktadır.

2.2.3. Spa-Welness Turizmi

Latince “Salus Per Aquam” kelimelerinin kısaltması olan SPA, su kullanılarak elde edilen sağlıklı veya zinde hissetme durumu olarak ifade edilmektedir (Türksoy ve Türksoy, 2010). Bireylerin ruhsal anlamda zinde hissetmesi için su ve çamur kullanılarak uygulanan özel bir yöntem olan SPA bireylerin enerji kazanması ve dinlendirici özelliği sayesinde zihnin yenilenmesi için yapılan turizmi anlatır (Hasanov, 2018). SPA uygulaması vücuttaki sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasında rol oynar ve kişinin

hissettiği yorgunluk hali ve ağrılarının azalmasına yardımcı olmaktadır. SPA uygulamaları genellikle alanında uzman kişiler tarafından yapılmakta ve belirli periyotlarla bireylerin isteği doğrultusunda tekrar edilmektedir (Kaymaz, 2018; Ağaoğlu vd., 2019).

2.2.4. İleri Yaş Turizmi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğum kontrolünün de önem kazanmaya başlaması ile birlikte toplumlarda yaş ortalaması sürekli yuvarı ivme seyretmektedir. Bu doğrultuda toplumların nüfus yoğunluğu ileri yaşlara doğru kaymakta ve bu yoğunluk sürekli olarak artmaktadır. Diğer yandan belirli bir yaşın üstünde olan bireylerin çalışma hayatının bir noktada son bulması, emeklilik, sağlık sorunları gibi nedenlerle daha fazla boş vaktinin bulunduğu ve bu vakitlerde seyahate çıkma oranlarının genç nüfusa göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çılgınoğlu, 2018; Şengül ve Bulut, 2019). Diğer yandan ileri yaş olan bireylerin sağlık sorunlarının daha fazla olması ve her anlamda sağlıklı hissetmek adına sağlık turizmi faaliyetlerine de ilgi gösterdikleri bilinmektedir. Bu doğrultuda ileri yaş bireylerin sağlık turizmi uygulamaları hakkında bilgi edinmesi için gerekli çalışmaların yapılarak, erişilebilir sağlık turizmi kampanyaları yürütülmesi ülkelerin sağlık turizmi gelirleri açısından önem arz etmektedir (Deniz, 2016; Ağaoğlu vd., 2019).

2.2.5. Engelli Turizmi

Gelişmiş ülkelerde engelli bireylerin topluma adapte olması ve sosyalleşmesi için birtakım faaliyetler yürütülmektedir. Bu faaliyetlerin genel amacı; bireylerin fiziksel ve zihinsel açıdan kendilerini sağlıklı hissetmeleri ve mutlu bir sosyal hayat yaşamalarını sağlamaktır (Dalkıran, 2017). Diğer yandan gerek doğumda, gerekse doğum sonrası belirli bir uzununu veya yetisini kaybederek engelli olan bireylerin sosyal hayata aktif katılımlarının sağlanmasının yanında engelli olmalarına sebep olan sağlık problemleri için de sağlık turizmi faaliyetlerinden yararlanmaları sağlanmaktadır (Toker ve Yiğit, 2015; Şengül ve Bulut, 2019; Ağaoğlu vd., 2019).

Türkiye’de son yıllarda sağlık turizmi faaliyetleri konusunda önemli gelişmeler yaşanmakta ve geleneksel turizm faaliyetleri ile son derece ilgi görmesinin yanında sağlık turizmi uygulamaları ile de dünyanın dikkatini fazlasıyla çekmektedir. Diğer yandan günümüzde engelli bireylerin toplumda daha aktif yer almasıyla birlikte sağlık turizmi faaliyetlerine de katılımın artırılması için birtakım tur veya gezi organizasyonları düzenlenmektedir (Ağaoğlu vd., 2019).

3. TURİZM VE SAĞLIK

Dünya Turizm Örgütü (DTÖ) tarafından 1999’da turizmin ve turistik seyahat etmenin bireylerin hakkı olduğu resmi olarak onaylanmıştır.

Turizm faaliyetlerinin insan sağlığı açısından önemli bir yer tuttuğu, bireylerin kendilerini zinde ve mutlu hissetmeleri açısından turizm faaliyetlerine gereksinim olduğu öngörülmüştür. Diğer yandan, sağlık ve turizm kavramları birbiri ile yakından ilişkili kavramlardır. Zira gerek sağlık turizmi uygulamaları gerekse geleneksel turizm amaçlı seyahatlerde bireyin sağlıklı hissetmesi veya bu amaca yönelik seyahat etmesi beklenmektedir (Koyunoğlu, 2003).

Turizm faaliyetleri günümüzde birçok toplumun gerek ekonomik gerekse sosyal açıdan üzerinde durduğu konuların başında gelmektedir. Ülkelerin gelişmişlik durumlarına göre başka ülke veya bölgelere seyahat ederek, sosyal hayatlarını daha zinde geçirmeleri turizmin önemli katkılarından. Diğer yandan bireylerin daha sağlıklı hissetmek veya mevcut bir hastalığına alternatif tedavi yöntemleri kullanılarak tedavi arayışına girmesi yine turizm faaliyetleri ile sonuçlanmaktadır. Bu doğrultuda sağlık ve turizm kavramının gerek geleneksel turizm seyahatleri gerekse sağlık turizmi amaçlı seyahatler ile ilişkilendirildiğinde yakın bir ilişki içerisinde olduğu söylenebilir (Güneş ve Dülger, 2013; Arı, 2017; Perkumiene et al., 2017; Toptaş, 2020).

3.1. Turist Sağlığı

Turist sağlığı, tatil amaçlı bulunduğu yerden başka bir ülke veya bölgeye seyahat eden bireylerin, seyahat ettikleri yerde karşılaştıkları sağlık problemleri sonucu sağlık hizmeti almaları şeklinde ifade edilmektedir. Turist sağlığı kavramının kapsamına bakıldığında, bireylerin seyahat ettikleri bölgede ihtiyaç duydukları her türlü sağlık, güvenlik ve hijyen faktörü ile ilgili ihtiyaçları bu kapsamda değerlendirilmektedir (Ak ve Sevin, 2000; Açıksözlü ve Bozok, 2018).

Turist sağlığı uygulamaları, gerek hizmet alınan ülkenin turizm politikaları gerekse sağlık politikaları ile doğrudan ilişkilidir. Dolayısıyla ülkenin turizm ile ilgili memnuniyet oranını artırmaya yönelik kalite politikaları ve turistlerin ihtiyaç duyacağı her türlü sağlık hizmetine hazırlıklı bir şekilde hizmet sunulması beklenmektedir. Bu doğrultuda hizmet alan bireylerin gerek sağlık turizmi kapsamında seyahat etmesinden kaynakla temel beklentilerinin karşılanması, gerekse turist sağlığına yönelik her türlü koruyucu önlemin alınmış olması ön koşuldur. Buna göre; ülkelerin geleneksel turizm faaliyetleri kapsamında ki uygulamaları ile sağlık turizmi kapsamında sunulan hizmetlere ilişkin eksiklik veya yanlışlıkların tespit edilerek bu doğrultuda düzeltici işlemlerin yapılması gerekmektedir. Zira sunulan hizmetin kaliteli olmayışı, uzun vadede turizm gelirlerini olumsuz yönde etkileyeceği bildirilmektedir (Steffan, 1987; Güler ve Çobanoğlu, 1994; Açıksözlü ve Bozok, 2018).

Türkiye’de turist sağlığı kavramı özelinde değerlendirme yapmak üzere birtakım çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda sonuca yönelik kişisel verilerden elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, turist sağlığı açısından en büyük tehlikeyi bulaşıcı hastalıkların oluşturduğu görülmektedir. Diğer yandan resmi kurum ve kuruluşlar tarafından yabancılara yönelik yapılan anket çalışmalarında turistlerin en fazla bulaşıcı hastalıklar konusunda sorun yaşadığı tespit edilmiştir (Açıksözlü ve Bozok, 2018).

3.2. Turizm Çalışanlarının Sağlığı

Turizm faaliyetleri bütüncül yaklaşım ile değerlendirilmesi gereken faaliyetlerdir. Zira sürdürülebilir turizm gelirleri, sistematik değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir. Tatil veya sağlık amaçlı turizm seyahatine çıkan bireylerin bu seyahatlerinden memnun bir şekilde ayrılması uzun vadede turizm faaliyetleri açısından büyük önem arz etmektedir. Ayrıca turizm sektöründe çalışan bireylerin sağlığı da önemli konuların başında gelmektedir. Turistlerle yakın ilişki içerisinde olan çalışanların bulaşıcı hastalık taşıyor olmaları veya kişisel hijyen kaynaklı hastalık riski taşımaları, turistlerin sağlıkları açısından tehlike oluşturmaktadır (Passini, 1989; Açıksözlü, 2015).

Turizm sektöründe faaliyet gösteren işletmelerin yetkili kurum veya kuruluşların belirlediği standartlarda personel seçimi yapması ve belirli periyotlarla gerekli sağlık ön koşullarının taramasını yaptırması son derece önemlidir. Diğer yandan turistler ile doğrudan temas eden çalışanların, bu konuda gerekli eğitim altyapısına sahip olması gerekmektedir. Turizm sektöründe çalışanların gerek iş geçmişi, gerekse sağlık geçmişinin belirli bir kayıt sisteminde saklanması gerekmektedir. Özellikle bulaşıcı hastalıklara yönelik sağlık kayıtlarının saklanması turizm faaliyetleri açısından önemli bir yer tutmaktadır (Açıksözlü, 2015).

3.3. Türkiye’de Turist Sağlığına Yönelik Yasal Düzenlemeler

Türkiye, üç tarafı denizlerle çevrili, zengin yeraltı kaynakları bulunan, yaz ve kış turizmi açısından fazlasıyla tercih edilen ülkelerin başında gelmektedir. Bu doğrultuda turizm konusunda da birtakım yasal düzenlemeler yapılmıştır. Bu düzenlemelerin tamamının genel amacı, seyahate gelen turistlerin aldıkları hizmetten memnun bir şekilde ayrılmalarını sağlamaktır. Bu sağlandığında, uzun vadede turizm gelirleri artacak ve ölçülebilir istatistikler elde edilecektir. Türkiye’de doğrudan turizm faaliyetlerine yönelik ve dolaylı olarak turizm faaliyetlerini de kapsayan yasal düzenlemeler şunlardır (Güler ve Çobanoğlu, 1994; Koyuncuoğlu, 2003; Açıksözlü, 2015);

- 2634 Sayılı Turizm Teşvik Kanunu

- 2872 Sayılı Çevre Kanunu
- 1593 Sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu
- 560 Sayılı Gıdaların Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Kararname
- Turizm Tesislerinin Belgelendirilmesine ve Niteliklerine İlişkin Yönetmelik
- Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği

3.4. Turist Sağlığının Korunmasına Yönelik Alınması Gereken Önlemler

Turist sağlığı, bulunduğu bölgeden başka bir konuma seyahat eden bireylerin sağlıklı bir şekilde seyahatlerini tamamlaması açısından önemli bir kavramdır. Turist sağlığının korunmasına yönelik bir dizi önlemlerin alınması, gerek mevcut bölgede yaşayan bireyler, gerekse diğer turistler açısından önemlidir. Zira bulaşıcı hastalık taşıyan turistlerin bölgeye gelmesi, hem o bölge insanını hem de diğer turistleri tehdit edecektir. Turist sağlığının korunmasına yönelik faaliyetler şu şekilde sıralanabilir (Güler ve Çobanoğlu, 1994; Açıksözlü, 2015);

- Turistlerin ülkeye girişi esnasında özellikle bulaşıcı hastalıklara yönelik detaylı sağlık taramalarının yapılması,
- Turistin ülkede seyahat edeceği konumun yemek kültürü ve hastalık risklerine yönelik yeterli miktarda bilgilendirilmesi,
- Turizm sektöründe faaliyet gösteren işletmelerde gerekli sağlık altyapısının oluşturulması,
- Turizm sektöründe faaliyet gösteren işletmelerde çalışanların gerekli donanımına sahip olması, sağlık taramalarının düzenli şekilde yapılması, turist sağlığına yönelik algı oluşturmak adına gerekli eğitici faaliyetlerin sürekli tekrarlanması,
- Turistlerin sağlıkla ilgili sorunlarında hangi iletişim kanallarını kullanabileceği konusunda gerekli altyapının oluşturulması,
- Turist sağlığının korunmasına yönelik yasal düzenlemelerin geliştirilmesi.

4. SONUÇ

Turizm faaliyetleri, ülkelerin ekonomik gelişmişlik düzeylerine önemli katkılar sunmaktadır. Bu doğrultuda turizm potansiyeli yüksek olan ülkelerde devlet eliyle bu faaliyetlerin iyileştirilmesine yönelik faaliyetler yürütülmekte ve turizm faaliyetlerinde kalitenin artırılması için azami özen gösterilmektedir.

Tatil amaçlı veya sağlık turizmi amaçlı seyahat eden bireylerin almayı umdukları hizmetin kaliteli bir şekilde verilmesi, bireylerin tekrardan aynı yeri tercih etmesinde önemli bir faktördür. Diğer yandan alınması planlanan hizmetin yanında, turistin seyahatini güvenli ve sağlıklı bir şekilde tamamlamasını sağlamak da dikkat edilmesi gereken konuların başındadır. Zira bireylerin çeşitli sebeplerle farklı sağlık problemleri ile kar ıla ması, hizmetten memnun kalmasında olumsuz etki yaratacaktır. Bu noktada gerek turizm sektöründe faaliyet gösteren işletmelere, gerekse politika yapıcılara çeşitli sorumluluklar düşmektedir. Turizm gelirlerinin arzu edilen seviyelere yükseltilmesi için bütüncül yaklaşım doğrultusunda hizmet kalitesinin artırılmasına yönelik faaliyetler yürütülmesi gerekmektedir ( eng l ve Bulut, 2019; Ağaoğlu vd., 2019; Topta , 2020).

Turist sağlığı ile ilgili konularda anlık geri bildirimler alınarak gerekli istatistiklerin tutulması, sürecin düzenli olarak güncellenmesi ve bu sayede turizm verilerinin artış göstermesini sağlayacaktır. Bu sayede turizm gelirlerinde artış meydana gelerek, ülke ekonomisine önemli düzeyde katkı sağlanacaktır. Turist sağlığı ile ilgili yasal düzenlemelerde günümüz şartlarına uygun olarak gerekli güncellemelerin yapılması ve turistlerin sağlıklı bir şekilde seyahatlerini tamamlaması memnuniyeti artıracadından, uzun vadede yüksek kalitede turizm altyapısı oluşmasına katkı sağlayacaktır (Açıksözlü ve Bozok, 2018; Ağaoğlu vd., 2019; Topta , 2020).

KAYNAKÇA

- Açıksözlü, Ö. 2015. Türk hamamlarında hijyen ve sanitasyonun turist sağlığı açısından ele alınması: Antalya İli örneği. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Balıkesir.
- Açıksözlü, Ö., & Bozok, D. (2018). Türk Hamamlarında Hijyen ve Sanitasyonun Turist Sağlığı Açısından Ele Alınması: Antalya İli Örneği. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*, 3(1), 1-20.
- Adana, F., Türk G, Yıldırım, B., & Yeşilfidan, D. (2019). Üniversite öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve ilişkili faktörler. *Medical Sciences*, 14(1), 11-21.
- Ağaoğlu, F. O., Karagöz, N., & Zabun, S. (2019). Sağlık turizmi uygulamaları ve türkiye'ye getirilerine ilişkin bir değerlendirme. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 20(2), 428-450.
- Ak, B., & Sevin H.D. (2000). Turist Sağlığı ve Turist Sağlığı İmkanları Açısından Antalya Bölgesinde Bir İnceleme. *H.Ü.Sağlık İdaresi Dergisi*, 5(1), 90-100.
- Altındış, M. (2015). Termal Turizm. Ankara: Nobel Yayıncılık.
- Altsoy, S. & Boz, İ.T. (2019). Medikal Turizm Alanında Faaliyet Gösteren Hastanelerdek Sorunlar ve Çözüm Önerileri. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(1), 113-134.
- Annette, B., & DE Arellano R. (2007). Patients Without Borders: the Emergence of Medical Tourism. *International Journal of Health Services*, 37(1), 193-198.
- Arı, H. (2017). Pazarlama Perspektifinden Medikal Turizm ve Türkiye'nin Medikal Turizmdeki Yeri. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 1(1): 1-10.
- Aslanova, K. (2013). Türkiye'de Sağlık Turizmi ve Sağlık Turizmi Hukuku. *Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi*, 3(3), 129-145.
- Bayar, K. (2019). Dünyada ve Türkiye'de sağlık turizminin önemi ve gelişimi: Antalya yöresi araştırması. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Antalya.
- Buldukoğlu, S. (2014). Sağlık turizminin Türkiye'deki yeri ve önemi. Yüksek Lisans Tezi, Ufuk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Bükecik, N., Yeşilfidan, D., & Adana, F. (2021). İşçilerin sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve ilişkili faktörler: Bir hastane örneği. *Sağlık ve Toplum*, 31(1), 128-135.
- Çılınnoğlu, H. (2018). Uluslararası sağlık turizminin ekonomik, hukuki ve idari yönden değerlendirilmesi: Türkiye'deki hastaneler üzerinde örnekleme. Doktora Tezi. Kastamonu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kastamonu.

- Çontu, M. (2006). Alternatif Turizm Çeşitleri ve Kızılcahamam Termal Turizmi Örneği. Yüksek Lisans Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bolu.
- Dalkıran, B. (2017). Bir sağlık destinasyonu olarak Trakya Bölgesi. *Social Sciences Research Journal*, 6,4.
- Deniz, M. (2016). Balıkesir Türkiye Sağlık Turizmi ve Seçilmiş Ülkelerle Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Edinsel, S., & Adıgüzel, O. (2014). Türkiye'nin Sağlık Turizmi Açısından Son Beş Yıldaki Dünya Ülkeleri İçindeki Konumu ve Gelişmeleri. *Karatekin Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 4(2), 167- 190.
- Güler, Ç., & Çobanoğlu, Z. (1994). Turist Sağlığı. Aydoğdu Ofset. Ankara.
- Güneş, G., & Dülger, A. S. (2017). Turizm Kavramı, Turizmin Tarihçesi, Ülke Ekonomilerine Katkısı ve Turizm İstatistikleri. *İçinde: Sağlık Turizmi*, 2, 17-42.
- Hasanov, A. (2018). Sağlık turizmi kapsamındaki medikal turizmin mevcut durumu, potansiyeli ve geleceği: Türkiye'nin Medikal Turizm Değerlendirmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Aydın Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Hooker, S. A., Masters, K. S., & Park, C. L. (2018). A meaningful life is a healthy life: A conceptual model linking meaning and meaning salience to health. *Review of General Psychology*, 22(1), 11-24.
- Kaya, S., & Yıldırım, H. (2013). Türkiye Medikal Turizm Değerlendirme Raporu. Pozitif Matbaa, Ankara.
- Kaymaz, Ç. (2018). 2010 Sonrasında Türkiye'de Sağlık Turizmi'nin Gelişimi. Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tekirdağ.
- Kaymaz, Ç. (2018). *2010 sonrasında Türkiye'de sağlık turizmi'nin gelişimi* (Master's thesis, Namık Kemal Üniversitesi).
- Koyunoğlu, S. (2003). Turist sağlığı, turist sigortası ve tüketicinin korunması, Detay Yayıncılık, Ankara.
- Passini, W. (1989). Tourist Health as a New Branch of Public Health. *World Health Statistics Quarterly*, 42(2), 77-84.
- Perkumiene, D., Vienažindiene, M., & Švagždiene, B. (2019). Cooperation perspectives in sustainable medical tourism: The case of Lithuania. *Sustainability (Switzerland)*, 11(13): 2-15.
- Smith, J. (2019). Health Tourism: An Overview By Kim Ross. HSMAİ Marketing Review.
- Steffan, R. (1987). Health Problems After Travel in Developing Countries. *The Journal of Infectious Diseases*. 156(1), 84-91.

- Sülkü, S. N. (2017). Sağlık Turizminde Türkiye'nin Dünyadaki Yeri ve Potansiyeli. *Uluslararası İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 3(1): 99-133.
- Şengül, H., & Bulut, A. (2019). Sağlık turizmi çerçevesinde Türkiye'de termal turizm; Bir SWOT analizi çalışması. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 4(1), 55-70.
- Timothy, J., Lee, J. T., Han, J. S. & Ko, T. G. (2020). Health-Oriented tourists and sustainable domestic tourism. *Sustainability*, (12), 4988,1-16.
- Toker, B., & YİĞİT, K.Y. (2015). Engelli Bireylerin Turizm Deneyimlerine Yönelik Bir Araştırma: Alanya Örneği. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 17(2), 235-237.
- Toptaş, A. (2020). Sağlık Turizminde türkiye'nin önemi ve tercih edilme sebeplerinin belirlenmesine yönelik bir araştırma. *Türk Turizm Araştırmaları Dergisi*, 4(4), 3191-3208.
- Tosun, O. (2019). Türkiye'de sağlık turizminin ekonomik potansiyeli ve vergi düzenlemeleri. Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tekirdağ.
- Türksoy, A., & Türksoy, S.S. (2010). Termal Turizmin Geliştirilmesi Kapsamında Çeşme İlçesi Termal Kaynaklarının Değerlendirilmesi. *Ege Akademik Bakış Dergisi*, 10(2), 701-726.
- WEB 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). Health Definition. <https://www.who.int/data/gho/data/major-themes/health-and-well-being>. Erişim Tarihi: 05.10.2022
- WEB 2 Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı, Sağlık Turizmi.

“

Bölüm 9

ATAKSI REHABİLİTASYONU

Rıdvan YILDIZ¹

”

¹ Öğr.Gör., Artvin Çoruh Üniversitesi/Artvin Meslek Yüksekokulu/Terapi ve Rehabilitasyon, ORCID: 0000-0001-8160-1470

ATAKSİ TANIMI

Ataksi, Yunanca “ataxis” kelimesinden türemiştir(Anthoney, 2017). Hipokrat ve Galenus ataksiyi tıbbi bir terim olarak kullanıp düzensiz hareket içeren her şey; yani hareketler arasındaki uyumun bozulması olarak ifade etmişlerdir(Marsden ve Harris,2011:195-216). Ataksi, beyincik ve bağlantılarındaki bozukluktan kaynaklanan, klinik olarak; hareketin başlatılmasının geçikmesi, titreme, mesafeyi kontrol etmede zorluk, vücut hareketinin koordine etmede zorluk, birbirine karşıt hareketleri hızlı olarak yapmada sıkıntı yaşamak gibi istemli hareketleri yapamama bozukludur(Tanburoğlu ve Karataş, 2017:32-29).

Ataksi, kelime bazlı yorumlandığında düzgün olmayan, karışık anlamlarını verirken; klinikte istemli davranışları yerine getirememe, koordine etmede yetersizlik, titreme, zıt hareketleri hızlı bir şekilde yapamama, hareket yavaşlığı ve mesafe sıkıntısı gibi çeşitli sorunlardan oluşan tablo olarak açıklanır. Beyincik ile ilişkili bu bağlantılardan kaynaklanan bozukluk, denge ve koordinasyon yetersizliği olarak da tanımlanabilir. Bu bozukluk çeşitli nörolojik ve pediatrik hastalıklarda görülebilir(Kandel vd., 2000:1227-1246).

Ataksinin tarihi incelendiğinde ataksi terimin ortaya çıkması 19.yy’a dayanmaktadır. Günümüzde bu durum denge ve koordinasyon yetersizliğini belirtmek için kullanılmasına rağmen progresif yürüme, duruş ve ekstremiteler ataksisi ile karakterize bazı nörolojik hastalıkları belirtmek için de kullanılabilir(Diener ve Dichgans, 1992:95-109; Morton ve Bastian,2004:247-259).

Serebellum ve bağlantılarında meydana gelen dejenerasyonlar ve bozulmalar dengesizlik ve inkoordinasyonun görüldüğü ataksiye neden olabilir(Tata, 2015:176). Ataksiye neden olan diğer bozukluklar merkezi sinir sisteminde hasar meydana getiren inflamatuvar, dejeneratif, vasküler vb. nedenlerle meydana gelebilirler. Bununla beraber serebellar disfonksiyon da ataksiye neden olur. Yine vestibüler çekirdek ve vestibüler sinir yapılarında meydana gelebilecek bozukluklar da ataksiye neden olabilir(Wincchester, 2013;1213-1217).

Ataksi, çocuklarda artan görülme sıklığından dolayı, çocuk acil servislerine ve çocuk nöroloji kliniklerinde yoğunluk artmaya başlamıştır. İlk değerlendirmede, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kitle lezyonları araştırılır, anamnez alınır, fizik muayene bulgularına dikkat edilir, tanısal tetkikler yapılır, tetkiklerden sonra ataksinin birçok nedeni bulunabilir. Özellikle acil müdahale gerektiren komplikasyonlar belirlenir. Yaşamı tehdit eden komplikasyonları önleyici girişimlerde bulunulur(Ryan ve Engle, 2003:309-316).

ATAKSİDE SINIFLANDIRMA

Ataksi, beynin sinir dokusunu etkileyen, hastalık ve bozukluklar ile kalıtsal faktörler başlığı altında ele alınmaktadır. Hastada en çok ortaya çıkan belirtiler incelendiğinde; algısal denge ve oryantasyon duyusu ile ilişkili motor koordinasyon bozukluğu, denge duyusuna liderlik eden duysal sistemlerdeki bozukluk, hafiften ağıra doğru değişim gösteren dengesizlik diye tabir edilen, geniş tabanlı, sarhoşvari bir yürüyüş ile karakterizdir (Morgan, 1980:126-32).

Ataksi, 3 ana başlık altında incelenir. Bunların ilki, serebellar ataksidir. Dengeyi sağlayan organ olan serebellum, santral sinir sistemi ve aralarında oluşan ağlarda meydana gelen bozukluk sonucu görülür. Ataksinin belirtileri serebellum hasarı derecesine göre değişirken hastanın duruşu ve yürüyüşündeki bozukluklarına da bakılır. Bunun yanı sıra hipotoni gibi düşük kas tonusu, hız ve hareket gücünün yitirmesi, titreme, konuşma güçlüğüne sebep olan yan karakterler de vardır. Serebellar atakside; duruş bozukluğunu kontrol etmek için gözlerin kapatılması doğru sonucu göstermez(Morton ve Bastian, 2007:79-86; Bastian ve Mechanisms, 1997:672-5; Mariotti vd. 2005:511-8).

Serebellar ataksi hareketlerin planlı ayarlanmasını sağlayan karmaşık bir bozukluktur. Hareket düzgün olmayıp koordinasyon sağlanamaz. Bu tür hastalık gözler açık ya da kapalıyken meydana gelir. Yürüyüş ve dengeyi bozan titübasyon gibi parmak burun testi ile gövde ataksisi bulunabilir, konuşmada güçlük, gözde titreme gibi belirtiler görülebilir(E-dwards ve Thompson,1996:16-40; Ferrarin vd. 2005:349-56; Pietro veFeedforward,2001:21-23).

Duyusal ataksi; uzaydaki oryantasyon ilişkisini sağlayan propriyoseptif duyu kaybına sebep olur, beyindeki önemli sinirlerin harabiyetiyle oluşan hastalık tipidir(Mariotti vd. 2005:511-8). Belli belirsiz topuk vuruşu, yavaş yürüyerek ölçülen ve görme duyusunun kullanılmadığı karanlık ortamda duruş bozukluğu daha da artmaktadır. Derin duyu kusuru aramak için kullanılan Romberg testi pozitifdir(Bastian ve Mechanisms, 1997:672-5; Chhetri vd. 2014:242-251).

Duyusal ataksi, merkezi sinir sistemi elemanlarından olan medulla spinalisin farklı bölgelerinde, beyin sapı ve diğer bölgelerinde, periferik sinirlerin getirici dallarında meydana gelen bir bozukluk veya değişiklik sonucunda görülebilir(Bastian ve Mechanisms, 1997:672-675). Bu yapıların herhangi birinde oluşan doku bozukluğu yürüyüşte veya istemli hareketler sırasında ataksiye sebep olmaktadır. Duyusal ataksili bireylerin gözleri kapalı karanlık ortamda yürütülmesi sağlanmalıdır. Derin duyu kusurunu aramak için kullanılan testin pozitif çıkması istemsiz, yavaş, amaçsız özellikle ekstremitelerde distallerinde görülen hiperkinetik bir hare-

ket bozukluğu, bozulmuş eklem pozisyon hissi ve derin duyuusal ataksiyi düşündüren önemli klinik belirtilerdendir(Chhetri vd, 2014:242). Serebral ataksiden farklı olarak duyuusal atakside tendon reflekslerinin yaygın bir şekilde azalıp kaybolması görülür. Genellikle distal kas zayıflığı ve duyu kusurları eşlik etmekle birlikte düşük ayağı olan kişi yürürken ayağını kaldıramadığı için ayağını yerde sürmek zorunda kalmaktadır(Chhetri vd, 2014:242; Edwards,2002). Serebellum: beynin gerisinde ve omuriliğin ön kısmında bulunan, birbirine bağlanmış iki küçük yarım küreden oluşan, histolojik olarak korteks (gri madde) ve medulla (beyaz madde) olmak üzere iki kısımdan meydana gelen, ince kıvrımlı ve beynin ikinci büyük kısmı koordineli bir şekilde kasılmasına ve bütünleşmesinde büyük rol oynar(Perlman, 2004:275-289).

Bir diğeri vestibüler ataksidir. Denge ve uzaysal oryantasyonu sağlayan bu sistem postural duruş reaksiyonlarını başlatarak ayarlanmasına ve başının sabit kalmasına olanak sağlar. Böylece hem oturmada hem de ayakta dik duruş pozisyonunda duruş bozukluklarının görülmesi sağlanır. Destek yüzeyleriyle yürümek baş hareketleriyle birlikte duruşta artış ve daha çok lezyonlardaki denge bozukluğu ile başın dönmesi öncelikli belirtilerindendir. Derin hareketleri sağlayan tendomların refleksleri normaldir. Ekstremitate ataksisi yoktur(Horak ve Diener,1994: 479-493; Sağlam ve Lehnen, 2014:425-431).

Vestibüler ataksi ise hastanın duruşunu sağlayan bölgelerin başlatılmasını ve ayarlanmasını, refleks yoluyla başın sabit kalmasını sağlar. Vestibüler ataksi hastalığı olan kişide ayakta durma ve oturmada denge sağlanamaz. Yürürken hasta sendeler baş ve gövdede de hareketler azalır. (Ferrarin vd. 2005:349-56). Bu hastalar kendi hareketlerini hissetmemesi ve algılamaması ile ataksiye vertigo da eşlik eder. Ayrıca bakış sabitli yardımcı olduğu için vestibüler sistemdeki hasar ataksiye ve bulanık görmeye sebep olur(Pietro ve Feedforward,2001:21-23).

Misk Tip Ataksi ise en az iki ataksi tipi ile birlikte görülür (Chhetri vd, 2014:242).

ATAKSİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Atakside, mevcut olan belirtilerin detaylı biçimde belirlenebilmesi ve hastalara uygun rehabilitasyon programlarının düzenlenmesi hasta için önem arz eder. Bu rehabilitasyon programları belirlenirken, hastalarda meydana gelen çeşitli bozukluklara dikkat edilmelidir. Bu bozukluklar: hareketlerdeki bozukluklar, yürüyüş ve denge bozuklukları, okülo-motor bozukları, dil ve konuşma bozuklukları şeklinde sıralanmaktadır.

Denge ve yürüyüş bozukluklarının değerlendirilmesi için çeşitli bulguların yanında, hastanın yürüyüş zemininde (gözlerinin açık ya da

kapalı) statik ve dinamik dengesinin korunması gözetilerek, sapma ve bozulmalara karşı, farklı çevresel koşullarda dengeyi koruma, yürüme, dönme aktiviteleri detaylı olarak incelenmelidir. Konuşma bozukluklarının değerlendirilmesinde konuşma kaslarında meydana gelen bozukluklar için hastalara standart bir kelime veya cümle söyletilerek hastanın konuşmasının akıcılığı ve anlaşılabilir olma durumu incelenmelidir(Marsden ve Harris,2011:195-216).

Denge birtakım sistemlerden oluşmuş olup, değişen çevre koşullarına göre duyuusal motor düzenlemesi gerektirir. Dengenin çeşitli türlerini gözden kaçırmamak için, birtakım denge testleri oluşturulmuştur. Bu testlerin bazıları aşağıda yer almaktadır.

Statik denge testleri: Topuk-burun, duruş pozisyonunda duruş zamanı ve tek ayak üzerinde duruş saati, kullanımının desteğiyle muvazene gerektiren ölçerlerin birleşmesinden oluşmaktadır (Yim-Chiplis ve Talbot,2000:321-331).

Hareketli Muvazene Ölçerleri: İşlevsel uzama ölçütleri, 360°dönmeye tanıklık yaparak 4 kare adım testi gibi ölçeklerle değerlendirilir(W-hitney vd., 2007: 99- 104; Duncan vd., 1990:192-197).

İşlevsel Uzanma Ölçerleri: Ayakların yerde temas eder durumda olup, kolların ise yukarıya doğru 90 derece açıya karşılık olacak bir biçimde mümkün mertebe öne doğru uzanılması temeline dayandırılmaktadır(Behrman, 2002: 538-54; Allison ve Fuller,2001:616-661).

Uyum ve dengenin başarıma göre değerlendirilmesi: Performans düzeylerine göre değerlendirmede bulunurken çeşitli koşulların kendini gerçekleştirmesi, gerekmektedir. Bunlar; zaman, uzaklık veya geliştirilmiş hareketler olarak kabul görmektedir.

Multipl skleroz gövde bozukluk ölçeği (MSGBÖ): MS çeşitliliğinin gerçekleştirilmesinde yapılan değerlendirmede yürürlükte olan güven veren bir ölçek olduğu bilinip gövde başarımını sağlamaktadır.

Uluslararası Ataksi oranlama ölçeği: Ataksinin kuvvetini ölçmek amaçlı kullanılan bir test olup 100 en üst sınır kabul edilmiş bu sınır arttıkça ataksinin oranı da artış göstermektedir(Storey, 2004: 190-192.).

Dünya Federasyonunca 1997 yılında Nöroloji Ataksi Araştırma Grubu ataksi hastalarındaki tedavinin faaliyetini test eden standart olarak kabul edilen sağlık uzmanlarının incelemede bulunacağı bir ölçek olarak hazırlanmıştır. Bu ölçek yaklaşık olarak 19 maddesi olan, 100 puan değerinde bir ölçektir (Trouillas,1997:205-211).

Ataksik hastaların rehabilitasyonunda, hastanın işlevini yerine getirebilme yetisinin derecelendirmesi üzerine eğilmiştir(Edwards ve Thom-

pson, 1996:80-85; Perlman,2000:215-224; Urbscheit,1990:597-618) Bu nedenle rehabilitasyon sonuçları alışılagelmiş işlevlerin yerine getirilmesini ve aktivite terimlerinin gözlenmesini içermektedir. UYADÖ adlı ölçeğin dört alt grup altında sıralanabilmektedir. Sıralama şu şekildedir: Postür, Yürüme, devinim dolayısıyla oluşan işlevler, göz merceği hareketliliği ve konuşmak (Storey,2004:190-192; Trouillas,1997:205-211; Wenning vd.,2004:1391-1402).

ATAKSI REHABİLİTASYONU

Ataksi tedavisinin en büyük parametrelerinden biri rehabilitasyon uygulamalarıdır. Ataksi rehabilitasyonunda denge ve koordinasyonun geliştirilmesi daha ön plana çıkmakla birlikte ataksiye eşlik eden vestibüler kaynaklı problemler ve diğer postüral bozuklukların iyileştirilebilmesi için de uygun egzersiz metodları tedaviye dahil edilmelidir(Onursal,2017).

Denge Egzersizi

Kondisyonel yeteneklerin merkezinde denge becerisi yer almaktadır ve birçok sporsal becerinin başarılı olmasında, yön değiştirme, durmada, tutma konusu gibi durumlarda vücudun belli pozisyonunu korunmasında önemli roller alır(Altay,2001).

Motor sistemleri bireyin denge sağlamasını belirleyen bir faktördür(Erkmen vd 2007; 115-122.). Dengenin kontrolü, içeriden ve dışarıdan gelen duyuşal uyarıların birleştirilmesi ile buna cevap olarak verilen karma bir motor yanıttır. İki tip denge vardır. Bunlar statik ve dinamik denge dir.

Statik denge, hareketsizliğin ön planda olduğu durumlarda ağırlık merkezinde oluşan pozisyonu korumaktır. **Dinamik denge** durağan olmayan yüzeylerde dengenin sağlanmasıdır(Hrysomallis 2011; 221-32). Vücudun ahenkli bir şekilde hareket etmesi denge becerisi ile doğru orantılıdır. Hareket sırasında denge kayıplarına bağlı olarak sakatlık ortaya çıkabilir(Taşkın 2015;248-55). Denge kayıplarını ve sakatlıkları ortadan kaldırmak , postür kontrolünü sağlamak için hareketin her aşamasında branşa yönelik denge egzersizleri yapılmalıdır .

Denge ve koordinasyon birlikte ele alınmalıdır. Örnek verecek olursak herhangi bir denge tahtasının üzerinde beden ağırlığımız korunmalıdır(Sindel ,2000:227-37).Dengenin sağlanabilmesi için mekanizmalar gereklidir(Michael, 2003:24-32.).Bu mekanizmalar; proprioseptif, görsel, vestibulerdir (Means vd 1996;75:88-95).Statik denge değerlendirmesinde iki test kullanılmaktadır. Bunlar tek bacak üzerinde durma testi ve Romberg testidir. Statik dengenin değerlendirilmesinde orta hat-yan ya da ön-arka bakış açısından değerlendirilir(Duncan vd.1990;45:192-7).

Tek bacak üzerinde durma testi

Tek ayak üzerinde durulur. Gözler açıktır. Daha sonra gözler kapılır.30 sn dengenin sağlanması gözlemlenir. Eğer dengede durmada zorluk yaşıyorsa, elini bir yere koyarak destek alıyorsa, diğer ayağı ile yere basıyorsa , ayakta sallanmalar ortaya çıkıyorsa dengede bozukluk vardır(Bohannon vd.1984;64:1067-70).

Romberg testi

Hasta ayakta durur. Ayaklar,kollar yanda serbest şekildedir. Gözler kapatılır. Hasta dengesini kaybetmeden 10 sn durulması istenir. Eğer sallanma varsa ya da düşme olursa test pozitifdir(Emily ve Keshner 2000. P. 52-8.).

Bireyin yerçekimi merkezi temel destek noktası üzerinde ise birey denge ve sağlam duruş sınırını aşar. Sağlam duruş sınırı aşıldığı zaman sendeleme ve düşme engellemek için gereklidir.(Tippet ve Voight, 1995). Dengeyi etkileyen faktörler arasında ;görsel, işitsel, kuvvet ,eklem hareket açıklığı, motor tepkilerinden elde edilen duyuşsal bilgiler içerir.(Grigg, 1994;3:2-17;). Denge ve duruş kontrolü geliştirici programlar dengeyle ilgili aktiviteler içermektedir. Günümüzde denge diskine rağbet artmaktadır. (Filipa vd.2010;40 (9):551-558; Shimada vd.2003;17:472-479). Ayakta, oturarak ve diz çökerek kullanabilecek yumuşak ya da sert zeminlere sahip çok farklı türde denge diski bulunmaktadır. Denge diskleri ile egzersizlerde alıştırmaya seçimi kısıtlandığı ve sadece dengesizlikleri ile yapılan programların alt taraf dinamik denge ve duruş kontrolün üzerinde etkisinin ne yönde olacağı merak edilmektedir.

Koordinasyon Egzersizleri

Koordinasyon; hareketlerin eklemler, merkezi sinir sistemi ve kaslarla uyumlu olarak amaca yönelik ve düzenli şekilde gerçekleşebilmesidir. Yani eklemlerin, kasların kısacası tüm bedenin fizyolojik uyum içinde olması yeteneğine koordinasyon denir (Sevim, 2006:111).

Denge, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı gibi parametreler koordinasyonu etkilerler. Örneğin sabit duramayan bir bireyin ayakta dururken kollarını yana açmasını beklemek düşük olasılıktır ve bu durumdaki bireye koordinasyonu geliştirme amacıyla denge egzersizi de önerilir (Sevim, 2010: Muratlı,1997).

Koordinasyon genel ve özel olmak üzere iki dalda incelenmektedir. Genel koordinasyon günlük yaşamdaki kaba ve ince motor becerilerindeki genel uyumu kapsarken özel koordinasyon aktiviteye veya yapılan spor dalındaki kasların birbiriyle olan uyumunu kapsar (Yıldız, 2007).

Koordinasyonda ilerleme ve gelişim sağlanması için diğer egzersiz-

lere kıyasla çok özel yöntemler bulunmaktadır. Koordinasyonda yaş ilerledikçe geliştirme olasılığı da düşer; bunun sebebi de çevre koşullarına uyum yeteneğinin yaş arttıkça azalmasıdır (Binbaşıoğlu, 1978). 7-11 yaş aralığındaki çocuklar yeni şeyler öğrenmeye ve keşfetmeye daha meyilli olduklarından dolayı bu yaştaki çocuklarda koordinasyon ve tekniğin geliştirilmesi daha hızlıdır (Dündar, 2003:52). Yaş koordinasyon hızını etkilerken cinsiyetin etkisi yoktur (Muratlı vd. 2005,463).

Koordinasyonu geliştirmeye yönelik yapılan egzersizler genellikle bir bölümü çalıştırırken başka ekstremitelerin katılmasıyla geliştirilir. Koordinasyonu geliştirmeye yönelik birçok egzersiz programı önerilebilir. Egzersiz planı yapılırken hastanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Egzersizin zorluğu, süresi ve araç gereçleri hastanın hastalık derecesine bağlıdır. Koordinasyonda kasın gerginliği önemlidir. Fazla gergin ve az gergin olmaması gerekir. Amaç doğrultusunda ilerleyebilmek için kasın gerginliğinin bilinmesi gerekir. (Sevim,2010).

Koordinasyon bozukluğunun anlaşılması ve ne seviyede bozuk olduğunu anlamaya yönelik testler yapılmaktadır. Bunlardan bazıları altıgen koordinasyon testi, yan-yön değiştirme testi, illionis çeviklik testi, zig-zag testi, dikey sıçrama testi ve durarak uzun atlama testidir (Güler,2016; Özkan, 2010:29; Mackenize, 2005:101; Arı ve Çolakoğlu, 2017; Karacabey, 2013; Bayraktar, 2013).

KAYNAKLAR

- Allison, L., Fuller, K. (2001). Balance and vestibular disorders. D. A. Umphred (Ed.). Neurological rehabilitation (s. 616-660): Mosby
- Altay F. Ritmik Jimnastikte İki Farklı Hızda Yapılan Chainé Rotasyon Sonrasında Yan Denge Hareketinin Biyomekanik Analizi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2001, Ankara.
- Anthoney T. Neuroanatomy and the neurologic exam: a thesaurus of synonyms, similar-sounding non-synonyms, and terms of variable meaning: Routledge; 2017.
- Arı, Y. & Çolakoğlu, F. F. (2017), The Effect of 12-Week Plyometric Training Program on Anaerobic Power, Speed, Flexibility and Agility for Adolescent Football Players, European Journal of Physical Education and Sport Science, Volume:3, Issue:5, ISSN:2501-1235
- Bastian AJ. Mechanisms of ataxia. Phys Ther. 1997 Jun;77(6):672-5. doi: 10.1093/ptj/77.6.672. PMID: 9184691.
- Bastian AJ. Mechanisms of ataxia. Phys Ther. 1997 Jun;77(6):672-5. doi: 10.1093/ptj/77.6.672. PMID: 9184691.
- Bastian, A.J., Mechanisms of Ataxia, Phys Ther, 77:672-675, 1997.
- Bayraktar, I. (2013). Elit Boksörlerin Çeviklik, Sürat, Reaksiyon ve Dikey Sıçrama Yetileri Arasındaki İlişkiler. Akademik Bakış Dergisi. ISSN:1694-528X (35)1-8.
- Behrman, A.L., Light, K.E., Flynn, S.M., Thigpen, M.T. (2002) Is the functional reach test useful for identifying falls risk among individuals with Parkinson's disease? Arch Phys Med Rehabil, 83 (4), 538-54
- Binbaşıoğlu, C. (1978). Gelişim Psikolojisi (4.Baskı). Ankara: Binbaşıoğlu Yayınevi.
- Bohannon RW, Larkin PA, Cook AC, Gear J et al. Decrease in Timed balance test scores with aging. Phys Ther 1984;64:1067-70.
- Chhetri SK, Gow D, Shaunak S, Varma A. Clinical assessment of the sensory ataxias; diagnostic algorithm with illustrative cases. Pract Neurol. 2014 Aug;14(4):242-51. doi: 10.1136/practneurol-2013-000764. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24570476.
- Chhetri SK, Gow D, Shaunak S, Varma A. Clinical assessment of the sensory ataxias; diagnostic algorithm with illustrative cases. Pract Neurol. 2014 Aug;14(4):242-51. doi: 10.1136/practneurol-2013-000764. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24570476..
- Duncan PW, Weiner DK. Chandler J. Studenski S. Functional Re-Ach: A New Clinical Measure of Balance, Journal of Gerontology. Medical Sciences 1990;45:192-7.

- Duncan, P.W., Weiner, D.K., Chandler, J., Studenski, S. (1990) Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol*, 45 (6), M192-197.
- Dündar, U. (2003). Antrenman Teorisi. Nobel Yayın Dağıtım, 6.Baskı. S.52.
- Edwards, S. (2002) Abnormal tone and movement as a result of neurological-impairment: Considerations for treatment. *Neurological physiotherapy: A problem solving approach*, 89-120.
- Edwards, S., Thompson A.J., “Neurological Physiotherapy” Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo, 16-40, 80-85, 1996.
- Edwards, S., Thompson A.J., “Neurological Physiotherapy” Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo, 16-40, 80-85, 1996.
- Emily A, Keshner PT. Postural Abnormalities in Vestibular Disorders Chapter:3, In: Vestibular Rehabilitation, Ed: Herdman SJ, Wolf SL, Second Edition, FA. Davis Company, Philadelphia 2000. P. 52-8.
- Emily A, Keshner PT. Postural Abnormalities in Vestibular Disorders Chapter:3, In: Vestibular Rehabilitation, Ed: Herdman SJ, Wolf SL, Second Edition, FA. Davis Company, Philadelphia 2000. P. 52-8. (5-9) Black FO. Normal subject postural sway during the Romberg test. *Am J Otolaryngol* 1982;3:309-18
- Erkmen N, Suveren S, Göktepe AS, Yazıcıoğlu K. Farklı branşlardaki sporcuların denge performanslarının karşılaştırılması, *Sportmetre*, 2007; 3: 115-122.
- Ferrarin M, Gironi M, Mendozzi L, Nemni R, Mazzoleni P, Rabuffetti M. Procedure for the quantitative evaluation of motor disturbances in cerebellar ataxic patients. *Med Biol Eng Comput*. 2005 May;43(3):349-56. doi: 10.1007/BF02345812. PMID: 16035223..
- Filipa A, Byrnes R, Paterno MV, Myer GD, Hewett TE. Neuromuscular training improves performance on the star excursion balance test in young female athletes. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2010;40(9):551-558.
- Grigg P. Peripheral neural mechanisms in proprioception. *Journal Sport Rehabilitation*. 1994;3:2-17.
- Güler, U. (2016), 10 – 16 Yaş Grubu Erkek Basketbol ve Futbolcuların Seçili Antropometrik ve Motorik Özelliklerinin Karşılaştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, İstanbul.
- Horak, F.B., Diener, H.C. (1994) Cerebellar control Of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol*, 72 (2), 479-493.
- Hrysomallis C. Balance ability and athletic performance, *Sports Med*, 2011; (3)41: 221-32.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., Mack, S. (2000). Principles of neural science. McGraw-hill New York. 1227-1246

- Diener HC, Dichgans J. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord.* 1992;7(2):95-109. doi:10.1002/mds.870070202.PMID:1584245.
- Karacabey, K. (2013). Sport Performance and Agility Tests (Sporda Performans ve Çeviklik Testleri), *International Journal of Human Sciences*, Volume:10, Issue:1, Year:2013, ISSN:1303-5134
- Mackenzie, B. (2005). 101 Performance Evaluation Tests, London.
- Mariotti C, Fancello R, Di Donato S. An overview of the patient with ataxia. *J Neurol.* 2005 May;252(5):511-8. doi: 10.1007/s00415-005-0814-z. PMID: 15895274.
- Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil.* 2011 Mar;25(3):195-216. doi: 10.1177/0269215510382495. PMID: 21321055.
- Marsden, J., Harris, C. (2011) Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clinical rehabilitation*, 25 (3), 195-216.
- Means KM, Rodell DE, O'Sullivan P et al. Use of an obstacle course to assess balance and mobility in the elderly: A validation Study. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:88-95.
- Michael E. Rogers ME. Balance and Bands, *The Journal Active Aging*. 2003 Sept.-Oct.: 24-32.
- Morgan MH. Ataxia--its causes, measurement, and management. *Int Rehabil Med.* 1980;2(3):126-32. doi: 10.3109/09638288009163972. PMID: 6110638.
- Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist.* 2004 Jun;10(3):247-59. doi: 10.1177/1073858404263517. PMID: 15155063.
- Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum.* 2007;6(1):79-86. doi: 10.1080/14734220601187741. PMID: 17366269..
- Muratlı, S. (1997). Çocuk ve Spor. Bağırhan Yayınevi. Ankara.
- Muratlı, S., Şahin, G. ve Kalyoncu, O. (2005) Antrenman ve Müsabaka, Yayımlı Yayıncılık. İstanbul, S.463.
- Onursal, Ö.(2017). Ataksik Hastalarda Pozisyon Hissi İle Postural Kontrol İlişkisinin Değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Ankara
- Özkan, A., Köklü, Y. & Ersöz, G. (2010). Anaerobik Performans ve Ölçüm Yöntemleri, Gazi Kitabevi, Ankara, s. 29.
- Perlman, S.L. (2004) Symptomatic and disease-modifying therapy for the progressive ataxias. *The neurologist*, 10 (5), 275-289.
- Perlman, S.L., Cerebellar Ataxia, *Current Treatment Options in Neurology*, 2:215-224, 2000.

- Pietro, M., Feedforward vs. feedback control: the case study of serebellar ataxia, 1. International symposium on measurement, 21-23,2001
- Saglam, M.,Lehnen, N. (2014) Gaze stabilization in chronic vestibular-loss and in cerebellar ataxia: Interactions of feedforward and sensory feedback mechanisms. *J Vestib Res* , 24 (5), 425-431.
- Sevim, Y. (2006). Antrenman Bilgisi. Nobel Yayın Dağıtım. Ankara, 111.
- Sevim, Y. (2010). Antrenman Bilgisi, 8. baskı, Fil Basımevi, Ankara.
- Shimada H, Uchiyama Y, Kakurai S. Specific effects of balance and gait exercises on physical function among the frail elderly. *Clinical Rehabilitation*. 2003;17:472-479.
- Sindel D, Denge ve Koordinasyon Egzersizleri, In: Diniz F,Ketenci A, Ed. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi;2000. p. 227-37.
- Storey, E., Tuck, K., Hester, R., Hughes, A., Cruchyard, A., Inter-rater Reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), *Mov Disord*, 19(2):190-192, 2004
- Storey, E., Tuck, K., Hester, R., Hughes, A.,Churchyard, A. (2004) Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord*, 19 (2), 190-192.
- Tanburoğlu, A. & Karataş, M. (2017). Ataxias: Pathogenesis, Types, Causes and Treatment . *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*,4(2),32-39.Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/muskutd/issue/36904/399890>
- Taşkın C, Karakoç Ö, Yüksek S. İşitme engelli voleybol ve hentbol erkek sporcuların statik denge performans durumlarının incelenmesi, *ASOS*, 2015; 17: 248-55.
- Tata G. Ataksiler. Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı 2015, (Ed) Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz D. Türk Nöroloji Derneği 2015, Ankara. Sy:176. Winchester S, Singh PK, Mikati MA. Ataxia. *Handb Clin Neurol*. 2013; 112: 1213-1217. Doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00043-X. Ryan MM, Engle EC. Acute ataxia in childhood. *J Child Neurol*. 2003 May;18(5):309-16. doi: 10.1177/08830738030180050901. PMID: 12822814..
- Tippett SR, Voight ML. Functional progressions for sport rehabilitation. *Human Kinetics*. 1995.
- Trouillas, P. ve diğ., International Cooperative Ataxia Rating Scale for Pharmacological Assessment of the Cerebellar Syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology, *J Neurol Sci*, 145(2):205-211,1997.
- Trouillas, P. ve diğ.,International Cooperative Ataxia Rating Scale for Pharmacological Assessment of the Cerebellar Syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology, *J Neurol Sci*, 145(2):205-211,1997

- Urbscheit, L.N., “Cerebellar Dysfunction”, Neurological Rehabilitation, The C.V. Mosby Company, St. Louis, Missouri, 597-618, 1990.
- Wenning, G.K.ve diğ., Multiple System Atrophy Study Group. Development and Validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS), Mov Disord, 19(12):1391-1402, 2004.
- Whitney, S.L., Marchetti, G.F., Morris, L.O., Sparto, P.J. (2007) The reliability and validity of the Four Square Step Test for people with balance deficits secondary to a vestibular disorder. Arch Phys Med Rehabil, 88 (1), 99-104.
- Yıldız, H. (2007). Çabuk kuvvet çalışmalarının 12-14 yaş grubu masa tenisçilerden bazı motorik özelliklerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Sakarya.
- Yim-Chiplis, P.K., Talbot, L.A. (2000) Defining and measuring balance in adults. Biol Res Nurs, 1 (4), 321-331.

“

Bölüm 10

REZİN KOMPOZİT RESTORASYONLARDA BİTİRME VE POLİSAJIN ÖNEMİ VE BU AMAÇLA KULLANILAN MATERYALLERDEKİ GELİŞMELER

Oya BALA¹

Amira M. AISA²

Sinem AKGÜL³

”

1 Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı ORCID: 0000-0001-5446-2583

2 Dt. Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Doktora Öğrencisi ORCID: 0000-0003-1795-8648

3 Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Dr. ORCID: 0000-0002-2458-3533

Günümüzde estetiğe olan ilginin artması, rezin kompozitlerin daha geniş yelpazede kullanımına neden olmuştur. Resin esaslı kompozit teknolojisindeki gelişmelerin de buna katkısı olduğu unutulmamalıdır (Bayne, Heymann, & Swift Jr, 1994). Özellikle son yıllarda, nanoteknolojinin diş hekimliği alanında kullanılması ile nanohibrit, nano seramik ve mikrohibrit resin kompozitler adıyla pek çok resin kompozit kullanıma sunulmuştur. Bu resin kompozitlerin yapısı esasen geleneksel resin kompozitlere benzemekle birlikte, resin kompozit yapının içine ilave edilen inorganik doldurucu partiküllerin boyutlarının nano boyutlara kadar düşürülmesi, mekanik dayanım ve estetik özellikleri daha iyi restorasyonların yapımını kolaylaştırmıştır (Mitra, Wu, & Holmes, 2003; Senawongse & Pongprueksa, 2007). Resin kompozit ile daha başarılı restorasyonların yapılmasında, doldurucu partiküllerin resin kompozit içine ilave edilme şeklindeki gelişmeler ve resin kompozitin polimerizasyonunda farklı fotobaslatıcıların kullanılmasının da katkısı olduğu göz ardı edilmemelidir (Cramer, Stansbury, & Bowman, 2011; Khurshid et al., 2015; Puckett, Fitchie, Kirk, & Gamblin, 2007).

Resin kompozit restorasyonların klinik başarısında, restorasyonun yüzey kalitesinin önemli etki gösterdiği birçok çalışmada rapor edilmiştir (Lassila, Sällynoja, Prinssi, Vallittu, & Garoushi, 2020; Pala, Tekce, Tuncer, Serim, & Demirci, 2016). Bir restorasyonun yüzey kalitesini arttırmak bitirme ve polisaj uygulaması ile gerçekleştirilebilir.

Yeterli bitirme ve polisaj uygulaması, restorasyon yüzeyindeki pürüzlülüğün azalmasına ve dolayısıyla daha başarılı estetik sonuçların alınmasına neden olur (Scheibe, Almeida, Medeiros, Costa, & Alves, 2009). Yetersiz bitirme ve polisaj uygulamasının restorasyon yüzeyinde plak birikimine, restorasyon çevresindeki yumuşak dokuların sağlığının bozulmasına, yüzey renklenmesine, restorasyon kenarlarında sekonder çürük gelişimine ve tüm bu problemlerden dolayı restorasyon ömrünün olumsuz etkilenmesine neden olacağı birçok çalışmada rapor edilmiştir (de Moraes & Cruvinel, 2015; Ono et al., 2007).

Bu bölümde resin kompozit restorasyonlar için bitirme ve polisajın önemini tanımlamak ve bu amaçla kullanılan bitirme ve polisaj sistemleri ile ilgili gelişmeler tartışılacaktır.

Bitirme ve polisaj, aşındırma özelliği olan bir materyal ile restorasyon yüzeyinin kontrollü olarak aşındırılmasıdır. Aşınmanın mekanizması, resin kompozit yüzeyinden partiküllerin koparılması ve yer değiştirmesi sonucu oluşan enerjinin transfer edilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Adezyon, abrazyon, yüzey yorulması ve tribyokimyasal reaksiyonlar olmak üzere dört tip aşınma bulunmaktadır. Bitirme ve polisaj ile genelde abrazyon tipi aşınma gerçekleşir. Ancak diğer tip aşınmaları da görmek

mümkündür. Aşındırıcı materyaller ile oluşan abraziv tipi aşınmada, rezin kompozitin hem yüzeyinde hem de yüzey altında fiziksel ve/veya kimyasal değişimler oluşur. Bunun da rezin kompozit yüzeyinde pürüzlülük oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Rémond, Nockolds, Phillips, & Roques-Carmes, 2002).

Bitirme ve polisaj dış hekimliğinde neden önemlidir?

Bitirme ve polisaj; restorasyona anatomik kontur vermek, sağlıklı bir arayüz formunu oluşturmak ve yüzey pürüzlülüğünü azaltmak/kaldırmak amacıyla uygulanır (Turkun & Turkun, 2004; Wilder Jr, Swift Jr, May Jr, Thompson, & McDougal, 2000). İyi kontur verilmiş ve polisajlanmış restorasyon yüzeyine gıda ve patalojik bakterilerin tutunması ve birikmesi önlenir. Pürüzlülüğün kaldırılması nedeniyle restorasyonun yüzey alanı azalır. Gıdaların okluzal yüzeyde ve arayüz bölgelerinde kaymasını kolaylaştırarak, fonksiyonun ve çiğneme hareketlerinin gelişimine neden olur. Komşu ve karşı çenedeki dişlerde aşınma oranını azaltır. Özellikle okluzal yük altındaki bölgelerde, restorasyonun dayanıklılığını artırır. Pürüzsüz yüzeylerin oluşturulması restorasyon yüzeyinde retansiyon alanlarını azalttığından, diş ipi ve diş fırçasının kıllarının daha etkin kullanımına neden olur. Bu da daha iyi ağız sağlığının oluşturulmasını imkân sağlar. Bunlara ilaveten, iyi bir polisaj bazı restoratif materyallerde restorasyonun kararması ve korozyona uğrama riskini de azaltır. Aynı zamanda, yüzeyde bitirme ile oluşan oluklar ve çiziklerin kaldırılması nedeniyle doğal diş yapısına benzer estetik elde edilmiş olur (Anusavice, 2002; Jones, Billington, & Pearson, 2004).

Bitirme ve polisaj uygulamasında kullanılan terimler

Bitirme ve polisaj konusunda birbiriyle örtüşen bazı terimler kullanılır. Bunlar kesme, öğütme, bitirme ve polisajdır. Bu terimler, kullanılan aletin kullanım hızına ve abraziv partiküllerin boyutu, şekli ve sertliğine bağlı olarak farklı fonksiyon görürler ve her birinin farklı anlamı bulunmaktadır. Bitirme ve polisaj sistemleri hızlı devirde çalışan bir aletle ve fazla baskı uygulayarak kullanılırsa, kaldırılan materyal oranı artar. Bundan dolayı, kesme, öğütme, bitirme ve polisaj sistemlerinin özellikleri oldukça önemlidir. Bu amaçla abraziv kaplı diskler, abraziv emdirilmiş lastikler, elmas kaplı frezler ve abraziv pastalar kullanılır. Abraziv partiküllerin tipi, boyutu, konsantrasyonu kaldırılan materyal oranını ve aşındırılmış veya kesilmiş yüzeylerin pürüzlülüğünü etkiler (Anusavice, 2002; Jefferies, 2007).

Bitirme; restorasyonun kenarlarındaki uyumsuzlukların giderilmesi, anatomik konturların oluşturulması ve yüzey pürüzlülüğünün ortadan kaldırılması amacıyla uygulanan bir işlemdir. Direkt veya indirekt restorasyonların bitim sınırları, uzun süre fonksiyon görmeleri için oldukça

önemlidir. Bu amaçla keskin kenarlı tungsten karpit frezler ve elmas frezler kullanılabilir.

Yüksek hızda tungsten karpit frezlerde kesme fonksiyonu gören bıçakların düzenli tasarımı yüzeyden traşlama şeklinde daha az materyalin kaldırılmasına neden olur. Elmas frezler de ise elmas partiküllerin boyutuna bağlı olarak yüzeyde farklı boyutta pürüzlülük oluşur. Frezlerin farklı tiplerinin, yüzey üzerindeki etkileri farklıdır. Örneğin; 16 bıçaklı karpit frezler 8 bıçaklı karpit frezlerden daha düzgün bitirme gerçekleştirilmesine ve daha hızlı materyal kaldırılmasına neden olur. Büyük partiküllü elmas frezlerin materyal kaldırma özelliği ise karpit frezlere benzemesine rağmen, daha pürüzlü yüzey oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Yap, Yap, Teo, & Ng, 2004).

Polisaj; kesme ve öğütme nedeni ile restorasyon yüzeyinde oluşan yüzey düzensizliklerinin daha küçük boyutta abraziv içeren polisaj sistemleri kullanılarak kaldırılması işlemidir. Böylece pürüzsüz, mineye benzeyen ve ışığı yansıtan parlak bir yüzey oluşturulmaya çalışılır. Bu amaçla, daha düşük aşındırıcı özelliği olan diskler veya aşındırıcı partikül içeren polisaj patları kullanılabilir (O'Brien, 2002).

Bitirme ve polisajın yeterliliğini; kullanılan rezin kompozitin yapısı ve mekanik özellikleri, aşındırıcı olarak kullanılan bitirme ve polisaj sistemi ile restoratif olarak kullanılan materyalin sertlikleri arasındaki fark, bitirme ve polisaj amacıyla kullanılan materyalin şekli ve boyutu, aşındırıcıyı taşıyan aletin fiziksel özellikleri (sertlik, elastisite, fleksibilite, kalınlığı, yumuşaklığı, porözite), aşındırıcıların kullanımı esnasında lubrikant kullanımı (su, suda çözünen polimerler, gliserol, silikon yağı gibi) ve aşındırıcı aletin uygulanma hızı ve basıncı gibi faktörler etkiler (Jeffries, 2007).

Bitirme ve polisaj amacıyla kullanılan sistemler

Diş hekimliğinde restorasyona bitirme ve polisaj uygulamak amacıyla değişik özelliklere sahip birçok sistem geliştirilmiştir. Bunlar karpit veya elmas kaplı bitirme frezleri, alüminyum oksit kaplı diskler, zımparalar, polisaj patları, elmas partikül kaplı aşındırıcı lastikler, silikon karpit partikülleri ilave edilmiş fırçalar ve polisaj patlarıdır (Resim 1) (Kemaloglu, Karacolak, & Turkun, 2017; Saraç, Saraç, Külünk, Kural, & Külünk, 2006).

Bitirme ve polisaj amacıyla kullanılan aletlerin şekli, restorasyon ile uyumlu olmalıdır. Yuvarlak şekilli frezler iç bükey yüzeylerde, diskler düz veya dış bükey yüzeylerde, alev uçlu bitirme frezleri ise çığneyici yüzeylerde kullanılmalıdır. Restorasyonun arayüzeylerinin son bitirme ve polisajında ise bitirme ve polisaj bantları ile daha iyi sonuçlar alınır.

Kontak alanı altında kalan (embraşur) bölgelerdeyse çok ufak çaplı diskler veya ince uçlu frezler kullanılması ile ulaşılması güç alanların şekillendirilmesine olanak sağlanmaktadır..

Bitirme ve polisaj aletlerinin seçiminde dikkatli olmak gerekir, çünkü bazı durumlarda bitirme ve polisajdan sonra öncesine oranla daha pürüzlü yüzeyler oluşturulabilir. Ayrıca, sürtünme sonucu oluşabilecek ısıyı önlemek amacı ile bitirme ve polisaj uygulamasının su soğutması altında yapılması tavsiye edilmektedir (Anusavice, 2002).

Bitirme ve polisaj amacıyla kullanılan aletlerin aşındırıcı tipleri

Alüminyum oksit

Alüminyum oksit partikülleri bitirme ve polisaj sistemlerinde en yaygın kullanılan aşındırıcıdır. Beyaz taşlar, kağıt veya polimer diskler, bantlar ve lastik uçlarda kullanılırlar. Daha küçük boyuttaki alüminyum oksit partikülleri ise polisaj patlarında aşındırıcı olarak kullanılır (Da Costa, Goncalves, & Ferracane, 2011).

Karpit Bileşikleri

Karpit bileşikleri genellikle silikon karpit, bor karpit ve tungsten karpit içerirler. Silikon ve bor partikülleri bir bağlayıcı ile disk, çanak, tekerlek ve sivri uç şeklindeki lastiklere eklenir ve düşük hızda döner aletlerle kullanılmaktadır. Tungsten karpit bileşikleri ise çok bıçaklı bitirme frezlerinin aşındırıcı ve kesici kısımlarında kullanılırlar.

Silikon karpit, elmasa yakın sertlikte aşındırma özelliğine sahiptir. Genelde kağıt ya da plastik disklerin yüzeylerinin kaplanamsı şeklinde uygulanmaktadır. Partikül büyüklükleri (ince, ekstra ince, iki kat ekstra ince) değişiklik göstermektedir. Bunlar özellikle mikrodolduruculu rezin kompozitlerin bitirme ve polisajında etkilidirler (Craig, Powers, & Wataha, 2004; Jefferies, 2007).

Elmas partikülleri

Elmas, bir karbon bileşiğidir ve bilinen en sert aşındırıcı maddedir. Değişik boyuttaki elmas partikülleri frezlere, lastiklere ve polisaj patlarına ilave edilmektedir.

Silikon dioksit

Silikon dioksit, lastik veya elastik bitirme ve polisaj sistemlerinde kullanılmaktadır.

Zirkonyum Oksit

Zirkonyum oksit, silikon dioksit gibi elastik veya lastik benzeri bitirme ve polisaj sistemlerinde kullanılmaktadır.

Zirkonyum Silikat

Zirkonyum silikat, küçük partikül boyutuna sahip sert bir aşındırıcıdır. Polisaj bantlarında, patlarda ve disklerde kullanılan doğal bir mineraldir. Farklı partikül boyutlarında bulunabilen bu mineral, genelde aşındırıcı kaplı disklerde, bantlarda ve en çok da dental profilaksi patlarında kullanılmaktadır (Anusavice, 2002).

Aşındırıcıların bitirme ve polisaj sistemlerinde kullanım şekli

Diş hekimliğinde aşındırıcıların bitirme ve polisaj sistemlerinde kullanım şekli farklılık göstermekte olup bağlı, kaplı ve zayıf bağlı aşındırıcı sistemler olmak üzere sınıflandırılırlar (Jefferies, 1998; Ritter, 2017).

Bağlı bitirme ve polisaj sistemleri, aşındırıcı partiküllerin kaidenin (ana yapının) tüm yüzeyine düzgün bir şekilde yerleştirilmesi ile üretilmiş sistemlerdir. Kaide yapı, lastik veya silikon gibi elastomerik materyallerden veya sert ve elastik olmayan materyallerden oluşabilir. Beyaz taşlar ve diskler bağlı bitirme ve polisaj sistemlerine örnek gösterilebilir (Jefferies, 2007).

Kaplı bitirme ve polisaj sistemleri, kağıt, bant, polyester gibi esnek bir yüzeye aşındırıcı partiküllerin yapıştırıcı aracılığıyla bağlanması ile üretilen aletlerdir. Aşındırıcı partiküller, esnek yüzeyin yalnız bir yüzeyinde olduğu gibi iki yüzeyinde de yer alabilir. Dairesel şekilli kaplanmış bitirme diskleri ve stripler en çok bilinen şekilleridir (Jefferies, 2007).

Zayıf bağlı bitirme ve polisaj sistemleri, restorasyonların polisaj aşamasında kullanılan polisaj patları bu özelliكتedir. Lastik, keçe gibi yardımcı bir alet ile son parlatma sürecinde uygulanırlar. Zayıf bağlı aşındırıcı polisaj patları, gliserin gibi suda çözünen bir materyal içinde dağılmış ince partikül boyutlu alüminyum oksit veya elmas partiküllerinden oluşurlar. Çoğunlukla rezin kompozit restorasyon yüzeylerinin bitim işleminde 0.3-1 µm aşındırıcı boyutuna sahip alüminyum oksit partikülleri içeren patlar kullanılırken, yüzey düzeltme işlemleri sonrası yapısında bozulma meydana gelen porselen materyallerin polisajında elmas polisaj patlarının kullanıldığı bildirilmiştir (Jefferies, 2007; O'brien, 2002).

Diş hekimliğinde kullanılan bitirme ve polisaj aletleri (Resim 1)

Karpit bitirme frezleri

Karpit frezler, anatomik formun oluşturulmasında ve bitirme işlemlerinde kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir. Değişik şekil ve bıçak sayısında bulunabilirler. Elmas ve diğer aşındırıcı partiküller ile kaplı frezlere göre keskinlikleri daha azdır ve yumuşak doku üzerinde daha az travmaya neden olurlar. 8 ile 40 arasında değişen bıçak sayılarına sahiptirler. Bıçak sayısı az olan frezler daha iyi kesme işlevi görürken, daha pürüzlü bir

yüzey oluşturmaktadır. Bıçak sayısının artması ile daha pürüzsüz restorasyon yüzeyi elde edilebildiği rapor edilmiştir (Jefferies, 2007). Karpit bitirme frezlerin aşındırıcı özelliklerinin az olmasından dolayı elmas frezlerle veya aşındırıcı kaplanmış disk ve bantlarla kıyaslandığında, dişeti kenarında yumuşak dokuya daha az zarar verirler. Hibrit rezin kompozitlerde düzgün yüzeyler oluşturmalarına karşın mikrodolduruculu rezin kompozitlerde başarılı değildirler (Dayangaç, 2000).

Elmas bitirme frezleri

Restorasyona kontur vermek ve yüzey düzensizliklerini kaldırmak için kullanılırlar. Elmas bitirme frezlerinde 7 ile 50 µm arasında değişen boyutta elmas partikülleri kullanılır. Şekil ve boyut olarak farklı tipleri bulunmaktadır. Kalın grenliden ince grenliye doğru sırayla kullanılırlar. Elmas frezler kullanılırken ısı oluşumunu önlemek için mutlaka su soğutması altında ve yüksek hızlı dönen aletin en düşük hızında kullanılmalıdır. Elmas bitim frezleri, çok bıçaklı karpit frezlerden farklı olarak aşındırma hareketi yapar (Jung, 1997). Elmas bitim frezlerinin klinik performansı elmas partiküllerinin boyutu, aralığı, uniform dağılım göstermesi ve bağlanma gibi değişkenlerden etkilenir.

Elmas frezler, tungsten karpit frezlere oranla daha uzun klinik ömre sahiptir, ancak daha pahalıdır. Bu frezler ile hibrit ve mikrodolduruculu rezin kompozitlerde oldukça düzgün yüzeyler oluşturulabildiği bildirilmiştir. Elmas bitirme frezlerinin kullanımı sonrasında aşındırıcı kaplanmış diskler, polisaj lastiği ve polisaj patlarının kullanımı tavsiye edilmektedir (Jefferies, 2007).

Taşlar

Taşlar, organik rezin ve aşındırıcı partiküllerden oluşmaktadır. Aşındırıcı partikülün türüne göre taşların rengi değişiklik gösterir. Örneğin, yeşil taşlar silikon karpit partikülleri içerirken, beyaz taşlar alüminyum oksit partikülleri içerir. Bunların dışında lal taşı, zımpara ve kuvars da aşındırıcı olarak kullanılmaktadır.

Taşlar, elmas frezlere göre düşük kesme ve aşındırma etkisine sahiptirler. Kullanılan aşındırıcı partikül boyutuna bağlı olarak, aşındırıcı taşlar kaba, orta ve ince olmak üzere üç farklı tipte aşındırma yaparlar. Elmas taşlar, silikon karpit ve alüminyum oksit taşlardan daha fazla kesme etkinliğine sahiptirler. Dolayısıyla, kontur verme ve şekillendirme işlemlerinde kullanılan silikon karpit ve alüminyum oksit taşlardan daha agresif kesme ve aşındırma özelliği sergilerler (O'Brien, 2002).

Aşındırıcı kaplanmış bitirme ve polisaj disk ve bantları

Kaplı abraziv diskler ve bantlar, aşındırıcı partiküllerin ince bir poli-

mer veya plastik yapıya bağlanması ile üretilmişlerdir. Bitirme ve polisaj diskleri; restorasyonların kaba bitiminde, kontur uygulamasında ve polisajında kullanılırlar. Bu disklerin üzerindeki aşındırıcı tabakanın ince olması nedeniyle, klinik kullanım süreleri sınırlıdır. Bundan dolayı tek kullanımlıktırlar. Kullanıma kalın grenden başlanır, süper ince grenle bitirilir.

Abraziv diskler ve bantlarda aşındırıcı olarak genellikle alüminyum oksit partikülleri kullanılır. Silikon karpit, quartz, garnet gibi aşındırıcı partiküllerin kullanıldığı abraziv disk ve bantlarda bulunmaktadır. Abraziv diskler ve bantlar özellikle düz veya dış bükey yüzeyler için uygundur. Arka grup dişlerin okluzal yüzeyinde, ön grup dişlerin ise lingual yüzeylerinde kullanımları sınırlıdır. Partikül büyüklükleri kalın grenli bitirme disklerinde 55-100 µm iken ultra veya süper ince grenlilerde 7-8 µm olduğu rapor edilmiştir (Hervás García, Lozano, Cabanes Vila, Barjau Escribano, & Fos Galve, 2006; O'brien, 2002). Sof-Lex disk (3M ESPE), OptiDisc (Kerr), Super Snap (Shofu) ve Flexidisc (Cosmodent) aşındırıcı kaplanmış bitirme disklerine örnek olarak verilebilir.

Lastikler

Polisaj lastikleri, ince veya çok ince grenli aşındırıcı partiküllerin, yumuşak ve elastik bir matrikse (doğal veya sentetik lastiklere, silikon veya diğer sentetik elastik polimerlere) ilave edilmesiyle üretilmişlerdir. Yumuşak olmaları sebebiyle kolay aşınırlar. Elmas bitirme frezlerinden sonra kullanımları tavsiye edilmektedir. Alüminyum oksit içeren patlarla birlikte de kullanılabilirler. Aşındırıcı kaplanmış disklerin uygulanmasının sınırlı olduğu ön grup dişlerin lingual ve arka grup dişlerin çiğneyici yüzeylerinde kullanılabilirler. Çeşitli boyutlarda ve tekerlek, bardak ve sivri uçlu gibi farklı şekillerde bulunmaktadır.

Lastikler, genellikle düşük hızlı döner aletlerle kullanılmaktadırlar. Bazıları sterilizasyon sonrası tekrar kullanılacak şekilde üretilmiştir. Polisaj lastiklerinde kullanılan aşındırıcı tipleri; silikon karpit, alüminyum oksit, elmas, silikon dioksit ve zirkonyum oksit'tir. Elmas içeren polisaj lastikleri elmas kaplı disklerle kıyasla daha yüksek sürtünme ısısı oluşumuna neden olurlar. Restorasyonda kullanılan rezin kompozite ve dişin kendisine zararlı olabilecek ısı artışından kaçınmak amacıyla elmas içeren polisaj lastiklerinin kullanımı sırasında aşırı basınç uygulamamak gereklidir (O'brien, 2002). Başlangıç bitirme ve anatomik şekillendirme işlemleri için alüminyum oksit içerikli bitirme lastiklerinin, ön polisaj işlemleri için silikon veya elmas içerikli polisaj lastiklerinin kullanımı önerilmektedir (Anusavice, 2002; Jefferies, 2007).

Aşındırıcı içeren polisaj patları ve bunları uygulamada kullanılan aletler

Aşındırıcı içeren polisaj patları diş hekimleri tarafından uzun yıllardır kullanılmakta olup, çok ince alüminyum oksit veya elmas partikülleri içermektedirler. Alüminyum oksit veya elmas içeren polisaj patları esasen gliserin esaslı ürünlerdir. Alüminyum oksit içeren polisaj patlarında partikül boyutu 1µm veya daha küçük boyuttayken, elmas içeren polisaj patlarında partikül boyutu 1-10 µm boyutundadır. Partikül boyutu arttıkça yüzey pürüzlülüğünde artma olacağı beklenirken, bazı çalışmalarda daha büyük elmas partikülleri içeren polisaj patları ile daha pürüzsüz yüzey elde edildiği bildirilmiştir(Jefferies, 1998; Rémond et al., 2002). Polisaj patlarının aşındırıcı partiküllerinin boyutu dışında, uygulanma şekli ve tekniğinin de yüzey pürüzlülüğünü etkileyeceği gösterilmiştir.

Polisaj patlarının uygulanmasında farklı aletler kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı esnek olma özelliğine sahip küçük profilaksi fırçalarıdır. Ancak bu fırçaların pürüzsüz yüzey oluşturmada başarılı olmadıkları bildirilmiştir (Jefferies, 2007). Yumuşak köpük kauçuk veya keçe aplikatör'ler de polisaj patlarının uygulanmasında kullanılırlar. Bunların polisaj patlarının (özellikle de elmas partikülleri içeren) etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir. Polisaj patlarının etkinliğinde yüzeyin kuru veya nemli olmasının da önemi bulunmaktadır. Kuru yüzeye uygulandıklarında daha fazla agreziv etki gösterdikleri, bu nedenle su soğutması altında ve özellikle elmas frezlerin kullanımından sonra kullanımlarının daha iyi sonuçlar alınmasına katkı sunduğu rapor edilmiştir(Scheibe et al., 2009).

Bitirme ve polisaj amacıyla kullanılan aletlerdeki son gelişmeler

Aşındırıcı emdirilmiş fırçalar ve keçeler

1990'lı yılların sonlarında, seramik ve rezin kompozit restorasyonların diğer bitirme ve polisaj aletlerinin başarılı olarak uygulanmadığı oluklar, fissürler ve ara yüz bölgelerinde kullanılmak üzere, polimer kılara abraziv partiküllerin (alüminyum oksit, silikon karpit, elmas partikülleri) emdirilmesi ile üretilen abraziv içerikli polisaj fırçaları, geliştirilmiştir. Sivri uçlu ya da bardak şeklinde değişik biçimleri bulunmaktadır. Elmas emdirilmiş keçelerin, pürüzsüz yüzey elde etmede oldukça etkili olduğu bildirilmiştir.

Sof-Lex Brush (3M ESPE) aşındırıcı emdirilmiş fırçalara örnek verilebilir. Bu üründe aşındırıcı olarak alüminyum oksit partikülleri kullanılmıştır. Occlubrush'da (Hawe Neos) ise polikarbonat liflere silikon karpit aşındırıcılar emdirilmiştir. Silikon karpit emdirilmiş fırçaların yüzey dokusuna olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (Jefferies, 2007).

Elmas emdirilmiş keçeler de bitirme ve polisaj amacıyla geliştirilen ürünlerdir. Özellikle hibrit rezin kompozitlerde pürüzsüz yüzey elde etmede oldukça etkili oldukları bildirilmiştir. Elmas frez ve tungsten karpit frez kullanımdan sonra kullanılmaları önerilmektedir (Scheibe et al., 2009).

Rezin matriks frezler

Yapısında aşındırıcı olarak polimer (rezin matriks) bulunan bu frezler, kontrollü aşındırma yaparlar. Dış yüzeyindeki yüzeyel lekelerin kaldırılmasında, braket altında kalan yapıştırıcı kalıntıların temizlenmesinde ve periodontal kök planlamasında kullanılırlar (Jefferies, 2007). StainBuster (Danville) ve OptiClean (Kerr) rezin matriks frezlere örnek olarak gösterilebilir.

Bitirme ve polisaj uygulamasının rezin kompozit yüzeyinde oluşturduğu etkiler

Rezin kompozit restorasyonun yüzey özellikleri, klinik başarısını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Rezin kompozitler heterojen yapıya sahip materyallerdir (Burgess, Walker, & Davidson, 2002). Bitirme ve polisaj uygulaması ile doldurucu partiküller ve rezin matrikste bir miktar aşınma meydana gelir. Ancak doldurucu partiküller ve rezin matriksin aşınma miktarları sertlik değerlerinin farklı olmasından dolayı birbirinden farklıdır. Rezin kompozitin bileşenlerinin farklı aşınması, rezin kompozit yüzeyinde düzensizlikler oluşmasına neden olur. Bunun oluşmasında, doldurucu partiküllerin şekli ve boyutu önem taşır. Daha küçük boyutlarda doldurucu partikül içeren rezin kompozitlerin polisaj sonrası yüzey pürüzlülük değerlerinin daha düşük, düzensiz şekle sahip doldurucu partikül içeren rezin kompozitlerin ise daha yüksek pürüzlülük değerlerinin elde edilmesine neden olduğu bildirilmiştir. Pürüzsüz yüzeyler elde etmek için rezin matriks ve doldurucu partiküllerin eş değer miktarda aşınması istenir. Ancak bu durumu sağlamak oldukça güçtür (Marghalani, 2010; Reis, Giannini, Lovadino, & Ambrosano, 2003).

Yapılan birçok çalışmada, rezin kompozit restorasyonlarda en düzgün yüzeyin şeffaf bant altında bitirilmesi ile elde edildiği bildirilmiştir. Şeffaf bant altında bitirilen rezin kompozit yüzeyi rezinden zengin “oksijen inhibisyon tabakası” ile kaplıdır. Yeterli olarak polimerize olmamış bu tabakanın sertlik değerinin düşük olmasından dolayı daha kolay aşındığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu tabakanın rezin kompozit yüzeyinden uzaklaştırılması gereklidir. Böylece, daha sert, aşınmaya karşı daha dirençli ve estetik açıdan daha stabil yüzey elde edilmiş olur (Roeder, Tate, & Powers, 2000).

Üçtaşlı ve arkadaşları'nın (Üçtaşlı, Bala, & Güllü, 2004) akışkan (Admira Flow, Filtek Flow, Tetric Flow) ve tepilebilir (Admira, Filtek P60,

Tetric HB) rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüğünü inceledikleri çalışmada, Sof-Lex disk ile bitirme ve polisaj uygulamasından sonra hem akışkan hem de tepilebilir rezin kompozitlerin benzer yüzey özellikleri gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Watanabe ve arkadaşları'nın(Watanabe et al., 2005) iki farklı rezin kompozitin yüzey pürüzlülüğü üzerine polisaj uygulama süresinin etkisini incelediği çalışmada, dört farklı polisaj sistemi (Compomaster, Silicone Points C Type, Super Snap ve Enhance Bitirme ve polisaj sistemi) kullanılmış ve çalışmanın sonucunda polisaj süresi daha uzun olmasına rağmen, çok aşamalı polisaj sistemleri ile tek aşamalı polisaj sistemlerine göre pürüzlülük açısından daha iyi sonuçlar alındığı rapor edilmiştir.

Kaizer ve arkadaşları'nın (Kaizer, de Oliveira-Ogliari, Cenci, Opdam, & Moraes, 2014) sistematik olarak derledikleri bir çalışmada, nanodoldurucu ve submikron rezin kompozitlerin geleneksel mikrohibrit rezin kompozitlere göre polisaj sonrası daha az yüzey pürüzlülüğü gösterdikleri, ancak bu bulgunun kanıta dayalı desteğinin olmadığını bildirmişlerdir.

Ischi ve arkadaşları'nın(Ishii et al., 2020), farklı bitirme ve polisaj sistemlerinin bulk-fil rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüğü ve serbest yüzey enerjisi üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, rezin kompozitlerin tipi ile birlikte kullanılan bitirme ve polisaj sistemlerinin rezin kompozitin yüzey özelliklerini (yüzey pürüzlülüğü ve yüzey serbest enerjisi açısından) etkilediği rapor edilmiştir.

Nithya ve arkadaşları(Nithya, Sridevi, Keerthi, & Ravishankar, 2020) rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüğü ve sertliği üzerine farklı polisaj sistemlerinin etkilerini incelediklerinde, en düzgün yüzeylerin Sof-Lex spiral ile elde edildiğini göstermişlerdir. Colombo ve arkadaşları (Colombo et al., 2018), farklı rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüğü üzerine farklı bitirme ve polisaj sistemlerin etkisini incelediklerinde, tungsten karpit frezlerin daha az yüzey pürüzlülüğü oluşturduğunu ve nanodoldurucu rezin kompozitlerin yüzey özellikleri açısından performanslarının diğer rezin kompozitlere göre daha iyi olduğunu belirtilmişlerdir. Yadav ve arkadaşları (Yadav, Raisingani, Jindal, & Mathur, 2016) da farklı bitirme ve polisaj sistemlerinin nanodoldurucu rezin kompozitlerin yüzey özelliklerini, mikrodoldurucu ve hibrit rezin kompozitlere göre daha az etkilediğini bildirmişlerdir.

Dutra ve arkadaşları'nın(Dutra, Pereira, Kantorski, Valandro, & Zanatta, 2018), farklı rezin kompozitlere farklı bitirme ve polisaj sistemlerinin uygulanmasının bakterilerin yüzeye tutunması üzerine etkilerini inceledikleri sistematik bir derlemede, bitirme ve polisaj uygulaması ile yüzey pürüzlülüğünün arttığını, bitirme ve polisaj sistemlerin kullanımına bağlı olarak farklı yüzey özelliklerinin oluştuğunu ve bu etkilerin oluşmasında

rezin materyallerin yapısal özellikleri ile ilişkili olarak farklılıklar görüldüğünü bildirilmişlerdir. Ayrıca, bakterilerin yüzeye tutunması için yüzey pürüzlülük eşik değerinin 0.2 (Ra) olması gerektiği ve ayrıca *in vivo* çalışmalara göre *in vitro* çalışmalarda bakterilerin yüzeydeki topografik düzensizliklere tutunmasının daha az gerçekleştiğini belirtilmişlerdir.

Carneiro ve arkadaşları'nın (Carneiro et al., 2016), üç farklı rezin kompozitin yüzey pürüzlülüğü ve ışık geçirgenliği üzerine bitirme ve polisaj sistemleri ve diş fırçalama abrazyonunun etkilerini inceledikleri çalışmada, pürüzlülük ve ışık geçirgenliği arasında ilişki olmadığını, ancak rezin kompozitin yapısını ve polisaj sisteminin özelliklerini bilmenin pürüzlülük ve ışık geçirgenliği açısından restorasyonun davranışını tahmin etmede anahtar görevi göreceğini, diş fırçalama abrazyonunun ise pürüzlülüğü etkilemediğini rapor etmişler ve bu nedenle de klinisyenlerin restorasyonun ışık geçirgenliğini riske atmaksızın herhangi bir bitirme ve polisaj sistemini seçebileceklerini bildirmişlerdir.

Mikrodolduruculu ve nanodolduruculu rezin kompozitlere bitirme ve polisaj uygulamasını su soğutması altında ve kuru yapılmasının yüzey pürüzlülüğü ve sertliği üzerine etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada, bitirme ve polisajın kuru yapılmasının yüzey pürüzlülüğü ve sertliğin artmasına neden olduğu, bunun da kuru yapılan bitirme ve polisaj uygulamasında polisaj aletinden kopan aşındırıcı partiküllerin rezin kompozit yüzeyine gömülmesinin neden olduğunu bildirilmişlerdir (Nasoohi, Hoorizad, & Tabatabaei, 2017). Ayrıca kuru yapılan bitirme ve polisajda yüzey ısının arttığı, bunun da doldurucu partiküller ile organik matriks arasındaki bağlantının zarar görmesine ve dolayısıyla rezin matriksten doldurucu partiküllerin ayrılmasına neden olduğu belirtilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı bitirme ve polisaj uygulamasının su altında yapılması önerilebilir. Ancak Silva ve arkadaşları'nın (Silva et al., 2021) yaptığı diğer sistematik bir değerlendirmede, bitirme ve polisajın su altında veya kuru yapılmasına dair kanıta dayalı bir veri bulunmadığı, bu konu üzerinde başka çalışmaların yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Babina ve arkadaşları (Babina et al., 2020) farklı rezin kompozitlere farklı bitirme ve polisaj sistemleri (alüminyum oksit kaplı disk (OptiDisc), alüminyum oksitli elmas emdirilmiş silikon parlaticılar (OptiStep) + silikon karpit emdirilmiş fiber fırça ve (OptiShine) ve OptiStep + alüminyum oksit partiküller içeren polisaj patı (Super Polish)) ile bitirme ve polisaj uyguladıkları çalışmada, yüzey pürüzlülüğünün restorasyon yüzeyine göre farklılık gösterdiğini, rezin kompozit ile sement arayüzeyinde en fazla pürüzlülüğün görüldüğünü, bunu rezin kompozit ile mine arayüzeyinin ve rezin kompozit yüzeyinin pürüzlülük değerlerinin izlediğini rapor etmişlerdir. Resin kompozit ile mine arayüzeyinde alüminyum oksit kaplı disk, OptiDisc ile en iyi performans elde edilirken, rezin

kompozit ile sement arayüzeyinde alüminyum oksitli elmas emdirilmiş silikon parlatici, OptiStep + silikon karpit emdirilmiş fiber fırça, OptiShine uygulanması ile en iyi performans elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, restorasyonun yüzey pürüzlülüğü üzerine rezin kompozitin tipinin etki göstermediği, ancak rezin kompozit ile mine ve rezin kompozit ile sement arayüzeyinde gözlenen pürüzlülüğün materyalin yapısından etkilendiğini de bildirmişlerdir. Bunlara ilaveten, araştırmacılar rezin kompozit restorasyonlarda gözle görünür bir parlaklığın elde edilmesinin zaman alıcı bir uygulama olduğunu ve klinik olarak görünür bir parlaklığın elde edilmesinin, bitirme ve polisaj uygulamasının yeterli olduğuna dair bir kriter olmadığını, klinik kullanım için daha kesin ve objektif bir değerlendirme yönteminin geliştirilmesinin gerekli olduğu rapor edilmiştir.

Biçer ve arkadaşları(Biçer, Öz, Attar, & Korkmaz, 2017), iki farklı tek aşamalı ve çok aşamalı polisaj sistemi ile bitirme ve polisaj uygulanmış rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüklerini değerlendirdikleri çalışmada, tek aşamalı sistemler ile çok aşamalı sistemlerin pürüzlülük açısından benzer sonuçlar gösterdiği ve uygulama kolaylığı, işlem süresinin kısaltılması gibi avantajları nedeniyle tek aşamalı sistemlerin tercih edilebileceği bildirilmiştir. Ancak, rezin kompozitlerin bitirme ve polisajında kullanılan materyaller ve uygulama teknikleri hakkında literatürde ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda pürüzsüz bir rezin kompozit yüzeyinin oluşturmak için disk veya aşındırıcı lastik kullanmadan önce frez kullanımı önerilirken, bazı çalışmalarda tek aşamalı polisaj sistemlerin kullanımının bitirme ve polisaj için yeterli olduğu rapor edilmiştir (Ergücü & Türkün, 2007; Korkmaz, Özel, Attar, & Aksoy, 2008).

On farklı rezin kompozitin yüzey pürüzlülüğü üzerine farklı bitirme ve polisaj uygulaması ile yaşlandırmanın etkilerinin *in vitro* olarak incelendiği başka bir çalışmada, rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüğünün polisaj amacıyla kullanılan sistemlerden farklı şekilde etkilendiği, bu sonucun alınmasında rezin kompozitlerin yapısal özelliklerinin yanı sıra kullanılan polisaj sistemlerinin kesme etkinliklerinin farklı olmasının rol oynadığı belirtilmiştir. Ayrıca *in vitro* çalışmalarda rezin kompozit örneklerine yaşlandırma testinin uygulanması sonucunda da hem rezin kompozitin yapısal özelliği hem de polisaj sistemlerinin özelliklerine bağlı olarak farklı sonuçlar alındığı belirtilmiştir(Aisa & Bala).

SONUÇ

Doğal dişler ile hem görünüm hem de fonksiyon olarak uyum içinde olan rezin kompozit restorasyonlar yapabilmek için bitirme ve polisaj uygulanmasının yapılması bir zorunluluktur. Bitirme ve polisaj, zaman alıcı bir uygulamadır ve bu uygulamanın sonucunda rezin kompozitin yüzey özelliklerinde olumlu ve/veya olumsuz bazı değişiklikler oluşur. Bu nedenle

uygulaması basit ve yüzeyde olumsuz etkiler oluşturmayan bitirme ve polisaj sistemlerinin kullanımına yönelik talepler günümüzde artmıştır. Son yıllarda bu amaçla kullanılmak üzere bitirme ve polisaj sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bunların ağız ortamında çok sayıda olan değişkenlerin varlığında etkinlikleri hakkında literatürdeki bilgiler net değildir, hatta kafa karıştırıcıdır. Bu nedenle bitirme ve polisaj uygulamasını etkileyen faktörler üzerinde çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Aisa, A., & Bala, O. Rezin Kompozit Kullanılarak Mine Hipoplazisinin Estetik Rehabilitasyonu.
- Anusavice, K. J. (2002). Dental caries: risk assessment and treatment solutions for an elderly population. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 23(10 Suppl), 12-20.
- Babina, K., Polyakova, M., Sokhova, I., Doroshina, V., Arakelyan, M., & Novozhilova, N. (2020). The effect of finishing and polishing sequences on the surface roughness of three different nanocomposites and composite/enamel and composite/cementum interfaces. *Nanomaterials*, 10(7), 1339.
- Bayne, S. C., Heymann, H. O., & Swift Jr, E. J. (1994). Update on dental composite restorations. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 125(6), 687-701.
- Bıçer, C. Ö., Öz, F. D., Attar, N., & Korkmaz, Y. (2017). Farklı polisaj sistemlerinin estetik kompozit rezinlerin yüzey pürüzlülüğü üzerine etkileri. *Acta Odontologica Turcica*, 34(2), 77-80.
- Burgess, J., Walker, R., & Davidson, J. (2002). Posterior resin-based composite: review of the literature. *Pediatric dentistry*, 24(5), 465-479.
- Carneiro, P., Ramos, T., de Azevedo, C., de Lima, E., de Souza, S., Turbino, M. L., . . . Matos, A. (2016). Influence of finishing and polishing techniques and abrasion on transmittance and roughness of composite resins. *Operative dentistry*, 41(6), 634-641.
- Colombo, M., Vialba, L., Beltrami, R., Federico, R., Chiesa, M., & Poggio, C. (2018). Effect of different finishing/polishing procedures on surface roughness ofOrmocer-based and different resin composites. *Dental research journal*, 15(6), 404.
- Craig, R., Powers, J., & Wataha, J. (2004). Dental materials: properties and manipulation, Mosby, St. Louis.
- Cramer, N., Stansbury, J., & Bowman, C. (2011). Recent advances and developments in composite dental restorative materials. *Journal of Dental Research*, 90(4), 402-416.
- Da Costa, J. B., Goncalves, F., & Ferracane, J. L. (2011). Comparison of two-step versus four-step composite finishing/polishing disc systems: evaluation of a new two-step composite polishing disc system. *Operative dentistry*, 36(2), 205-212.
- Dayangaç, B. (2000). Kompozit rezin restorasyonlar: Güneş Kitabevi. *Ankara*, 13, 44-50.
- de Morais, R. C., & Cruvinel, D. (2015). Color Stability and Surface Roughness of Composite submitted to Different Types and Periods of Finishing/Po-

lishing: Physical Properties of Composites. *The journal of contemporary dental practice*, 16(7), 565-570.

- Dutra, D., Pereira, G., Kantorski, K., Valandro, L., & Zanatta, F. (2018). Does finishing and polishing of restorative materials affect bacterial adhesion and biofilm formation? A systematic review. *Operative dentistry*, 43(1), E37-E52.
- Ergücü, Z., & Türkün, L. (2007). Surface roughness of novel resin composites polished with one-step systems. *Operative dentistry*, 32(2), 185-192.
- Hervás García, A., Lozano, M., Cabanes Vila, J., Barjau Escribano, A., & Fos Galve, P. (2006). Composite resins: a review of the materials and clinical indications.
- Ishii, R., Takamizawa, T., Tsujimoto, A., Suzuki, S., Imai, A., Barkmeier, W. W., . . . Miyazaki, M. (2020). Effects of finishing and polishing methods on the surface roughness and surface free energy of bulk-fill resin composites. *Operative dentistry*, 45(2), E91-E104.
- Jefferies, S. R. (1998). The art and science of abrasive finishing and polishing in restorative dentistry. *Dental clinics of north america*, 42(4), 613-627.
- Jefferies, S. R. (2007). Abrasive finishing and polishing in restorative dentistry: a state-of-the-art review. *Dental clinics of north america*, 51(2), 379-397.
- Jones, C., Billington, R., & Pearson, G. (2004). The in vivo perception of roughness of restorations. *British dental journal*, 196(1), 42-45.
- Jung, M. (1997). Surface roughness and cutting efficiency of composite finishing instruments. *Operative dentistry*, 22(3), 98-104.
- Kaizer, M. R., de Oliveira-Ogliari, A., Cenci, M. S., Opdam, N. J., & Moraes, R. R. (2014). Do nanofill or submicron composites show improved smoothness and gloss? A systematic review of in vitro studies. *Dental Materials*, 30(4), e41-e78.
- Kemaloglu, H., Karacolak, G., & Turkun, L. S. (2017). Can reduced-step polishers be as effective as multiple-step polishers in enhancing surface smoothness? *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 29(1), 31-40.
- Khurshid, Z., Zafar, M., Qasim, S., Shahab, S., Naseem, M., & AbuReqaiba, A. (2015). Advances in nanotechnology for restorative dentistry. *Materials*, 8(2), 717-731.
- Korkmaz, Y., Ozel, E., Attar, N., & Aksoy, G. (2008). The influence of one-step polishing systems on the surface roughness and microhardness of nano-composites. *Operative dentistry*, 33(1), 44-50.
- Lassila, L., Säilynoja, E., Prinssi, R., Vallittu, P. K., & Garoushi, S. (2020). The effect of polishing protocol on surface gloss of different restorative resin composites. *Biomaterial investigations in dentistry*, 7(1), 1-8.
- Marghalani, H. Y. (2010). Effect of filler particles on surface roughness of experimental composite series. *Journal of Applied Oral Science*, 18, 59-67.

- Mitra, S. B., Wu, D., & Holmes, B. N. (2003). An application of nanotechnology in advanced dental materials. *The Journal of the American Dental Association*, 134(10), 1382-1390.
- Nasoohi, N., Hoorizad, M., & Tabatabaei, S. F. (2017). Effects of wet and dry finishing and polishing on surface roughness and microhardness of composite resins. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 14(2), 69.
- Nithya, K., Sridevi, K., Keerthi, V., & Ravishankar, P. (2020). Evaluation of surface roughness, hardness, and gloss of composites after three different finishing and polishing techniques: an in vitro study. *Cureus*, 12(2).
- O'Brien, W. J. (2002). Dental materials and their selection, 2002. *Quintessence*.
- Ono, M., Nikaido, T., Ikeda, M., Imai, S., Hanada, N., Tagami, J., & Matin, K. (2007). Surface properties of resin composite materials relative to biofilm formation. *Dental materials journal*, 26(5), 613-622.
- Pala, K., Tekce, N., Tuncer, S., Serim, M. E., & Demirci, M. (2016). Evaluation of the surface hardness, roughness, gloss and color of composites after different finishing/polishing treatments and thermocycling using a multi-technique approach. *Dental materials journal*, 35(2), 278-289.
- Puckett, A. D., Fitchie, J. G., Kirk, P. C., & Gamblin, J. (2007). Direct composite restorative materials. *Dental clinics of north america*, 51(3), 659-675.
- Reis, A. F., Giannini, M., Lovadino, J. R., & Ambrosano, G. M. (2003). Effects of various finishing systems on the surface roughness and staining susceptibility of packable composite resins. *Dental Materials*, 19(1), 12-18.
- Rémond, G., Nockolds, C., Phillips, M., & Roques-Carmes, C. (2002). Implications of polishing techniques in quantitative x-ray microanalysis. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*, 107(6), 639.
- Ritter, A. V. (2017). *Sturdevant's art & science of operative dentistry-e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Roeder, L., Tate, W., & Powers, J. (2000). Effect of finishing and polishing procedures on the surface roughness of packable composites. *Operative dentistry*, 25(6), 534-543.
- Saraç, D., Saraç, Ş., Külünk, Ş., Kural, Ç., & Külünk, T. (2006). Farklı inorganik doldurucu içerikli kompozit rezinlerin renk sabitliği üzerinde polisaj yöntemlerinin ve yüzey verniği uygulamasının etkisi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 23(3), 169-175.
- Scheibe, K. G. B. A., Almeida, K. G. B., Medeiros, I. S., Costa, J. F., & Alves, C. M. C. (2009). Effect of different polishing systems on the surface roughness of microhybrid composites. *Journal of Applied Oral Science*, 17, 21-26.

- Senawongse, P., & Pongprueksa, P. (2007). Surface roughness of nanofill and nanohybrid resin composites after polishing and brushing. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 19(5), 265-273.
- Silva, J. P., Coelho, A., Paula, A., Amaro, I., Saraiva, J., Ferreira, M. M., . . . Carrilho, E. (2021). The influence of irrigation during the finishing and polishing of composite resin restorations—A systematic review of in vitro studies. *Materials*, 14(7), 1675.
- Turkun, L., & Turkun, M. (2004). The effect of one-step polishing system on the surface roughness of three esthetic resin composite materials. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-*, 29(2), 203-211.
- Üçtaşlı, M., Bala, O., & Güllü, A. (2004). Surface roughness of flowable and packable composite resin materials after finishing with abrasive discs. *Journal of oral rehabilitation*, 31(12), 1197-1202.
- Watanabe, T., Miyazaki, M., Takamizawa, T., Kurokawa, H., Rikuta, A., & Ando, S. (2005). Influence of polishing duration on surface roughness of resin composites. *Journal of Oral Science*, 47(1), 21-25.
- Wilder Jr, A., Swift Jr, E., May Jr, K., Thompson, J., & McDougal, R. (2000). Effect of finishing technique on the microleakage and surface texture of resin-modified glass ionomer restorative materials. *Journal of dentistry*, 28(5), 367-373.
- Yadav, R. D., Raisingani, D., Jindal, D., & Mathur, R. (2016). A comparative analysis of different finishing and polishing devices on nanofilled, micro-filled, and hybrid composite: a scanning electron microscopy and profilometric study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 9(3), 201.
- Yap, A. U., Yap, S., Teo, C., & Ng, J. (2004). Comparison of surface finish of new aesthetic restorative materials. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-*, 29(1), 100-104.

Resim 1. Bitirme ve polisaj amacıyla kullanılan materyaller



“

Bölüm 11

EV TOZU AKARLARI VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Vural Denizhan¹

Ayşe Karakuş²

”

1 Vural Denizhan, Orcid:0000000205319550, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı 65080 Van, Türkiye

2 Ayşe Karakuş, Orcid:0000000271518777

* Sorumlu Yazar: Ayşe KARAKUŞ: vetci.sona@hotmail.com

Van Yüzüncü Yıl Veteriner Üniversitesi Parazitoloji Anabilim Dalı, VAN

1. GİRİŞ

1.1 Ev Tozu Akarların Sistematığı

Ev tozu akarlarından *Dermatophagoides* soyuna bağlı *D. pteronyssinus* ve *D. farinae* türleri İnsan sağlığı açısından önemlidir. *Dermatophagoides* soyuna Systema Naturae 2000'e göre sistematik olarak akarlar solunum sistemleri ve solunum deliklerinin yerine göre sınıflandırılmaları aşağıdaki şekildedir (Ecevit, 1981).

Akarların sınıflandırılması

Alem	Animalia
Şube	Alihropoda
Alt şube	Chelicerata
Sınıf	Arachnida
Altsınıf	Acari
Takım	Acarina
Alt takım	Astigmata
Aile	Acaridae
Cins	Tyrophagus
Tür	Tyrophagus

1.2 Tanımı

Ev tozu akarları 1900'lü yıllarında allerjik olarak farkına varılmaya başlandı ve 1964'te allerjen etkeni olarak tanımlandı. 1964'te önemi anlaşılması ile Dünya'da ve Türkiye'de pek çok çalışma yürütülmüştür (Ertabaklar ve ark., 2006; Atambay ve ark., 2006b). Akarlar, Arthropoda şubesinde Arachnida sınıfına ait Acari alt sınıfında yer almakta olup, çok yaygın görülebilen canlılardır. Akarlar; çöller ve kutup bölgeleri dâhil olmak üzere yeryüzündeki tüm iklim kuşaklarında, karada, denizde, tatlı sularda, termal kaplıcalarda, ev ve hayvan barınaklarında, karınca yuvaları gibi tüm mekânlarda yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Çok küçük canlılar oldukları için makroskopik olarak çok zor görülmektedir. Akarlar beslenmeleri için oldukça geniş bir alana sahiptirler. Akarların büyük çoğunluğu fitofag olup bitkilerle beslenirken, diğerleri ise daha küçük arthropodlar ya da akarların predatörü olarak yaşamlarını sürdürürler, bazı akarlarda toprak, su, organik maddeler ve mantarlar ile beslenmektedirler (Krantz, 1978; Ecevit, 1981). Astigmata alttakımının önemli bir grubu olan ve sıklıkla ev tozlarında rastlanan Pyroglyphidae ailesindeki akarların insanda özellikle astım, allerjik rinit, atopik dermatit gibi al-

lerjik hastalıkların nedeni veya tetikleyicisi olduğu iddia edilmektedir (Atambay ve ark., 2006a; Uzaslan ve ark., 2002; Warner ve ark., 1999; Eggleston ve Bush, 2001; Arlian, 1992). Aynı zamanda vektörlük yaparak birçok patojen etkeni naklettiği bildirilmiştir (Ecevit, 1981). İnsanlarda alerji ve dermatite neden olan akarlar Mesostigmata, Prostigmata ve Astigmata alt takımındaki ailelerde bulunurlar. Bazı akarlar kendileri için doğal ortamları olmamasına rağmen ev tozun da da rastlanılmakta ve allerjik reaksiyonlara neden olduğu görülmektedir. Bunlardan Mesostigmata alttakımından *Dermanyssidae* ailesinde bulunan türlerdir. Bu türler kuşlarda yaşarken erişkin ve nimfleri canlılarda parazitlenebilmektedir. *Trombiculidae* ailesinden birçok türün larvaları ise hayvanlar ve insanlardaki dokuları proteolitik enzimler ile eriterek dermatit nedeni olabilmektedirler. *Cheyletidae* ailesindeki türler de kedi, köpek ve tavşan tüylerinde yaşayıp, insanda deri lezyonlara neden olabilmektedirler. Ayrıca astigmata alttakımına mensup *Acaridae* ailesine ait akarların depo edilmiş besin maddelerinden insanlara bulaşarak dermatit oluşturabilmektedir. *Demodicidae* ailesinin türleri de özellikle yüzde olmak üzere kıl folikülleri ve yağ bezlerine yerleşerek dermatit oluşturabilmektedirler (Unat ve ark., 1995). *Pyroglyphidae* ailesindeki akarların insanda özellikle astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi hastlıklara neden olmaktadır. İnsanlarda allerjik reaksiyonlara neden olan ve ev tozunda yaşayan akarlardan *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei* ve *Blomia tropicalis* türleri ile bir tahıl akarı olan *Lepidoglyphus destructor* önemli olduğu bildirilmiştir (Unat ve ark., 1995, Geary ve ark., 1995).

Yapılan çalışmaların sonucunda ev tozlarının en önemli allerjik komponenti ve ev içi alerjenlerin en önemli kaynağının ev tozu akarları olduğu kaydedilmiştir (Uzaslan ve ark., 2002). Besin, nem ve sıcaklık bakımından akarlar için en uygun yerlerin başında yatak odasında; yatak, yorgan, nevresim takımları, çarşaf ve yastık kılıfları gelmektedir (Aldemir ve Baykan, 2004; Aycan ve ark., 2007). Bunun dışında oturma odalarında, halılarda, battaniyelerde, perdelerde, döşemelerde, minderlerin altında, kumaş kaplı mobilyalar üzerinde, eski eşyalarda ve tüylü oyuncaklarda, ayrıca sadece evlerde değil, her türlü konutta, hastane, kütüphane, okul gibi topluma açık yerlerde, işyeri gibi diğer yaşam alanlarında, ağaçlar üzerinde kısacası yaşamaları için uygun olan her türlü ortamda akarlar bulunabilmektedirler (Güleğen ve ark., 2005; Çeter ve ark., 2008; Aygan ve Özçelik, 2002).

Bu akarlar için ihtiyaç duyulan besin kaynağı insan ve evcil hayvanların kılları, tüyleri ve deri döküntüleridir. Bu besin kaynakları evlerde

bulunan; yataklar, kumaş ile kaplı mobilyalar, halılar ve kilimler gibi ev eşyaları ile ve bu eşyalar üzerinde bulunan insan deri döküntülerinden oluşmaktadır (Özçelik, 1997). Bütün Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de ev tozunda yaşayan akarlar insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Genelde insanlarda alerjik hastalıklar, astım, rinit ve atopinin gelişiminde etkili olan nedenlerin başında akarlardan kaynaklandığı bildirilmektedir (Warner ve ark., 1999; Eggleston ve Bush, 2001).

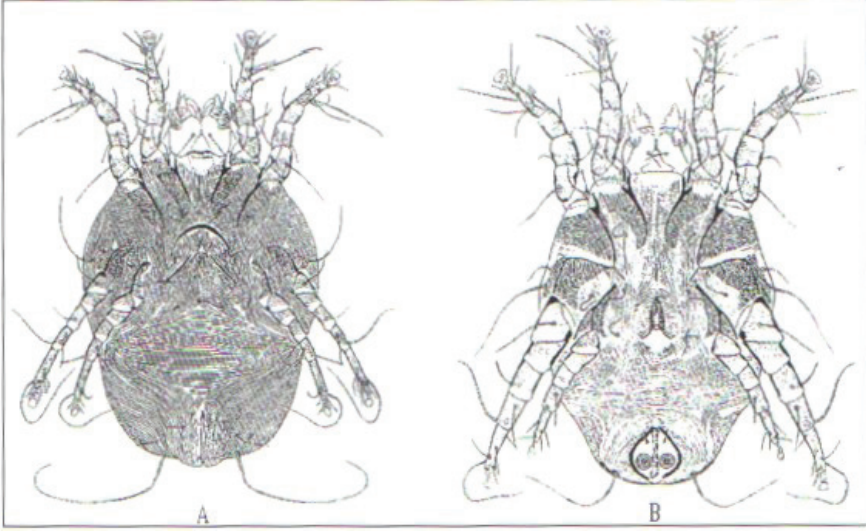
1.3. Epidemiyoloji

Akarların serbest hayatla paraziter hayat arasındaki her devrede, kutup bölgelerinden çöllere kadar her yerde ve her türlü yaşam ortamlarında bulundukları bildirilmiştir. Doğada serbest yaşayan akarların yanı sıra çeşitli bitki ve hayvanlarda parazit olarak yaşayanların da mevcut olduğu bildirilmiştir (Ecevit, 1981; Demirsoy, 1998).

Ev tozunda yaygın olarak bulunan *Dermatophogoides* türleri, ev tozu akarının görüldüğü hemen hemen tüm örneklerde bulunmaktadır. *Dermatophogoides* türlerinden *D. pteronyssinus*'ın Avrupa'da yaygın, *D. farinae*'nin ise Kuzey Amerika'da yaygın olduğu bildirilmektedir (Korsgaard, 1982). Bu iki türün dışında en yaygın olarak rastlanan türler *Lepidoglyphus destructor*, Avrupa'da *Euroglyphus maynei*, tropikal ve subtropikal bölgelerde ise *Blomia tropicalis* olarak bildirilmiştir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde daha nadir olarak saptanan ev tozu akarlarının ise *Glycyphagus*, *Tarsonemus*, *Cheyletus* cinslerine ait olduğu görülmektedir. Çalışmalar da henüz tamamlanmamış türlere rastlandığı da bildirilmektedir. Belirlenemeyen türlerin de tanımlanmalarının yapılması bunların ev tozu akar olup olmadığının tespit edilmesiyle, seyrek görülen türlerin sayısının artabileceği öngörülmektedir. Acari sınıfında bulunan 5000'den fazla türün değişik zamanlarda farklı isimlerle tanımlandığı ve her geçen gün yeni türlerin tespit edildiği, ev tozunun zengin içeriğinde esas yaşam yerleri ev dışı olan akarlar da görülebilmesi, tür tayininde güçlükler çekilmesi fauna tespitinde karşılaşılan zorluklardır (Arruda ve ark., 1999, Aygan ve Özçelik, 2002).

Türkiye de ev tozu akarların fauna tespitine yönelik yapılan çalışmalar tür, cins ve aile düzeyinde teşhisleri yapılmış olmasına rağmen daha tanımlanamayan türlerden de bahsedilmiştir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde *D. pteronyssinus*'un baskın tür olduğu, ikinci olarak *L. destructor*'a rastlandığı görülmektedir. Sık görülme sırasına göre bu iki türden sonra *Cheyletus* ve *Tarsonemus* cinslerine ait akarların daha sonra da *Glycyphagidae*, *Polyaspidae*,

Histiostomatidae ailelerinden tür tayini yapılamayanların görüldüğü anlaşılmaktadır (Özçelik, 1997; Kalyoncu ve ark., 1995). Aydın, Eskişehir, Bursa, Malatya gibi Türkiye'nin birçok ilinde ev tozu akarları ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (Ertabaklar ve ark., 2006, Atambay ve ark., 2006b).



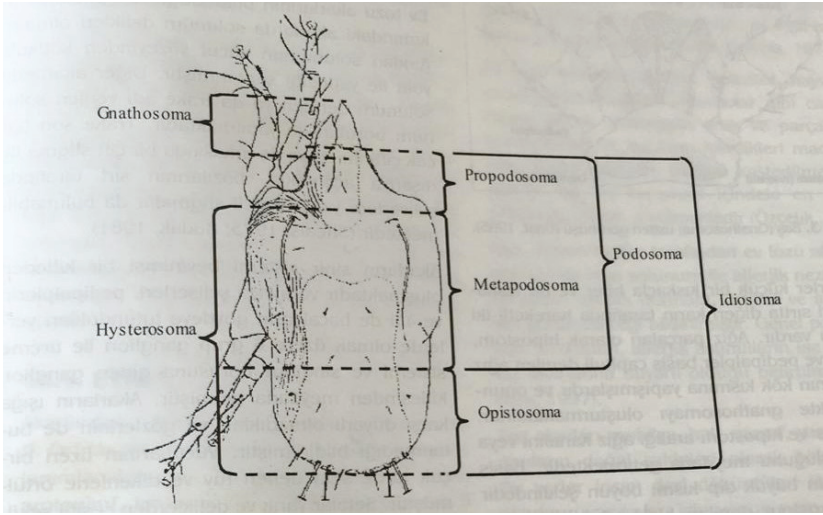
Şekil 1. *D. pteronyssinus* dişi ve erkek, ventral (Özçelik, 1997).

1.4. Morfolojisi

Akarların ağız yapılarını bir çift chelicera, ve bir çift pedipalp'ten meydana gelmiş ve bu ağız yapıları, tutucu, delici, emici, yırtıcı olabilecek şekillerde değişimlere uğramıştır. Akarlar diğer Arachnidlerden farkı vücut segmentlerinin belirsiz veya olmamasıdır. Vücut yüzeyleri kutikula ile kaplı olup ve kutikula üzerinde değişik formlara sahip setae'lar bulunmaktadır. Akarların vücut yapıları, gnathosoma, propodosoma, metapodosoma ve opisthosoma olmak üzere dört kısma ayrılmıştır (Şekil 2). Larvalarında üç çift bacak, nymph ve erişkinlerinde ise dört çift bacak bulunmaktadır (Hughes, 1976).

Çok farklı türlerin bulunması nedeniyle en sık rastlanan ve en ayrıntılı şekilde tanımlanmış olan *Dermatophagoides* cinsinin yapısı üzerinde durulmaktadır. Bu akarların vücutları tek parçadan oluşmaktadır. Akarların vücut bölümleri olmadığında ayakları çıkış yerleri hizasından ayrılan bölümler ile tanımlanabilir. Chelicerler küçük bir kıskaçla biter ve bu kıskaçın biri ortada diğeri karın tarafında hareketli iki parçası vardır. Ağız parçaları olarak hipostom, chelicer ve pedipalpler basis capituli denilen ağız parçasının kök kısmına yapışmışlardır ve onunla birlikte gnathosomayı oluşturmaktadırlar. Chelicer ve hipostom aralığı ağız kanalını veya ağız boşluğunu mey-

dana getirmektedir. Basis capituli'nin büyük dip kısmı boyun şeklindedir ve camerostom denilen bir boşluğa girmiştir (Smith, 1973; Demirsoy, 1998). Dişiler yaklaşık 420 µm uzunluğa ve 320 µm genişliğe sahip iken, erkekler yaklaşık 420 µm uzunluğa, 245 µm genişlikte olup, vücutları oval görünümündedir. Erkekler dişilerden daha küçük olup, kütikül düzeni ve propodosomal kalkanın yapısı dişilerde görüldüğü gibidir. Erkeklerin bir hysterosoma bölgesinde kalkan şeklinde bir yapıya sahip oldukları, 3. çift bacaklarının 4. çift bacaklarından hem daha uzun hem de daha kalın oldukları ve her iki cinsten de ayakların ucunda bulunan 1. tarsusların bir tırnak ile sonlanırken, 2. tarsuslarda ise tırnak bulunmamaktadır (Unat ve ark., 1995; Demirsoy, 1998).



Şekil 2. Akarların vücut bölümleri (Özçelik, 1997).

Serbest yaşayan akarların birçoğunda sindirim sistemi, gnathosomada yer alan ağız parçaları ile başlamaktadır. Sindirim kanalındaki tükürük bezleri, besinleri preoral sindirim ile sağlamaktadır. Ağız parçalarından sonra kısa bir özafagus, mide gelmekte ve rektumdan sonra anüsle sonlanmaktadır (Unat, 1979; Colloff, 2009) Dolaşım sistemi çok az gelişmiş olup birçoğunda dolaşım sistemine ait hiçbir organ bulunmaktadır. Holothyroidea, Ixododea ve Mesostigmata'ların bazı formlarında kalp gibi bir dolaşım organının varlığı gözlenmiştir. Kalpten bir aort bazılarında bir de arkaya doğru uzanan bir artere ayrılmaktadır. Dolaşım büyük bir olasılıkla vücut kaslarının kasılmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Kan renksiz olup, sölom boşluğu içinde lökositlerin yüzdüğü renksiz bir sıvı şeklindedir (Unat ve ark., 1995; Demirsoy, 1998).

Boşaltım sistemleri iki malpighi tüpü ile bir boşaltım kese-

ciğinden ibaret olup, bazı türler de fonksiyonu henüz belli olmayan değişik salgı bezlerini bulunmaktadır. Bazılarında orta bağırsağın arka ucu kapalı olanlarda, son bağırsak yalnız malpighi tüplerinin dışarıyla bağlantısını sağlanmaktadır. Ev tozu akarların bulunduğu Astigmata alttakımındaki akarlarda solunum delikleri olmadığı ve solunumun vücut yüzeyindeki kütikula yolu ile yapılmaktadır. Diğer akarlarda solunum deriden ya da trake adı verilen solunum boruları ile gerçekleşmektedir. Trake son bacak çiftinin ön ya da arka tarafında bir çift stigma ile dışarıya açılmakta, bazılarında sırt tarafında chelicerlere yakın ikincil stigmalar da bulunamaktadır (Smith, 1973; Budak, 1981).

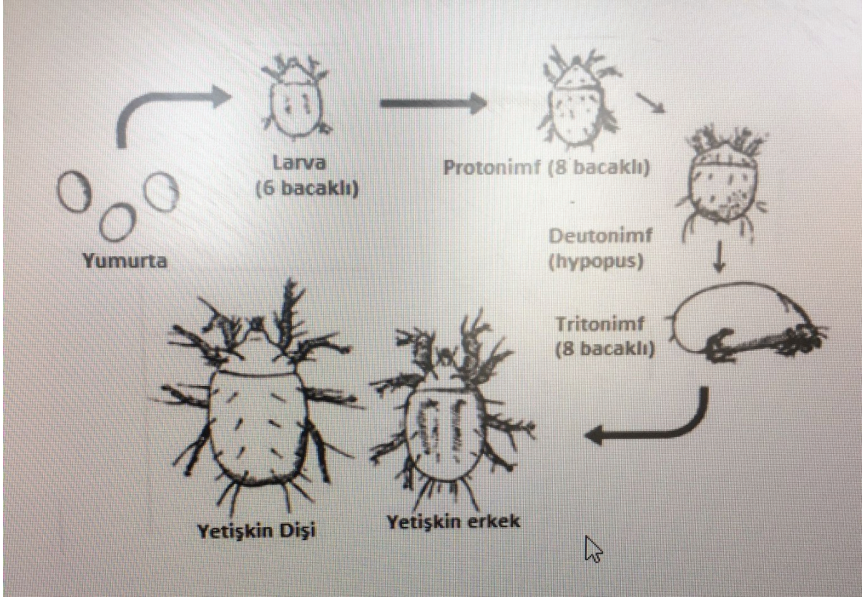
Akarların sinir sistemi beyinimsi bir kitleden oluşmaktadır ve ayrıca chelicerleri, pedipalplerin ve 4'ü de bacakların gövdeye tutundukları yerlerde olmak üzere 6 grup ganglion ile üreme sistemi ve sindirim borusuna giden ganglion kitlesinden meydana gelmiştir. Akarların ışığa karşı duyarlı olmadıkları ve gözlerle sahip olmadıkları bildirilmiştir. Vücutlarının üzeri bir çok türde seta denen tüy ve dikenlerle örtülmüştür. Setalar yarı ve deliklerden çeşitli şekillerde çıkmaktadır. Ayaklarının üzerinde bulunan tüyler duyu organı olarak kullanılmaktadır. Setaların şekilleri kıl topuz ve yassılaştırmış uzantılar şeklinde olabilmektedir. Bu kıllar genellikle simetrik dizilmişlerdir. Bu setaların yapısı ve yeri akarların tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Akarlarda üreme ise eşeyli olmakla birlikte Cheyletus'ların partenogenezele olarakta ürerler. Erkek eşey organı genellikle yuvarlak bir yada iki testis içermektedir. Sperm kanalları uç kısımları birleşerek çok sayıda eklenti beziyle ilişkili olan tek bir kanal halinde bulunmaktadır. Bazen bu testis kanalı, eşey açıklığında dışarıya uzanabilen kitin bir penisle birleşebilmektedir. Dişilik organları her biri kısa bir oviduct ile sonlanan bir veya bir çok ovaryumdan oluşmaktadır. Ventralde sıklıkla iki genital delik mevcut olup, bunlardan biri öndedir ve yumurtlamaya yaramakta, diğeri arkada anüsün önünde olup vulva adını almakta ve kopulasyonda rol oynamaktadır (Markell ve ark., 1992; Daldal ve Alkan, 1996). Akarların yumurtaları, düzgün yüzeyli, oval yaklaşık 100-120 µm olup, yumurtada larvaların gelişimi sırasında kabuğun yüzeyinde iki şişlikler görülmektedir. Bu şişlikler gnathosomanın temeline yakın olup gelişen larvanın dorsal yüzeyinde bulunmaktadır (Unat ve ark., 1995; Demirsoy, 1998). Larval evreyi takiben akarların seksüel olgunluğa erişinceye kadar morfolojik olarak farklı 3 aktif nimf evresi bulunmaktadır (Smith, 1973). Bazı Prostigmata'larda aktif nimf

evrelerinin ikisi inaktif dinlenme evreleri ile yer değiştirmektedir (Smith, 1973; Demirsoy, 1998).

1.5. Akarların Yaşam Döngüsü

Akarlar yaşam şekli ve yaşamış olduğu yere göre serbest yaşayan akarlar ve paraziter olarak yaşayan akarlar olmak üzere ikiye ayrılır. Paraziter olarak omurgalı ve omurgasızlarda yaşayan akarlar ektoparazit ya da endoparazitik durumlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu türde olan akarlar patojen etkenlerin taşınması ile insan ve hayvanlara zarar verirler. Omurgalılarda ektoparazit olarak yaşayan akarlar konağın derisini delerek bunların kanıyla, cilt hücreleriyle, lenf sıvısı veya yağ bezi salgısı ile beslenirler. Omurgasızlarda ektoparazit olarak yaşayan akarlar ise hayatları boyunca böceklerin üzerinde parazitlenir hatta böceklerin ölümüne neden olabilirler. Omurgalılarda endoparazit akar türlerinin yaşam yerleri daha çok solunum sistemi, akciğer, sindirim sistemidir ve deri altıdır. Omurgasızlardaki endoparazitler genelde böceklerde trake sisteminin istila etmesi sonucu ölümüne sebep olmaktadır. Serbest yaşayan formları ise çok çeşitli habitatlara sahip olduğundan bunların yaşam yerleri toprak, hava, bitki, çürüyen materyaller, mantar ve çeşitli gıdalardır (Krantz, 1978).

Akarlardan yalnız *D. pteronyssinus* ve *D. farinae*'nin biyolojik evrimi bu güne kadar iyi tanımlanabilmiştir. Gelişimleri yumurta, larva, protonimf, tritonimf ve erişkin olmak üzere 5 dönem olarak görülmektedir. Çoğu akar türü ovovivipar ve vivipar olarak çoğalmaktadır. Gelişme safhalarında yumurta ve ergin evre arası bir veya birden fazla aktif gelişim evresi bulunur. Örneğin Prostigmata'larda larva, protonymph, deutonymph, tritonymph ve ergin olmak üzere dört belirli hayat devri vardır. Uygun sıcaklık (25-27°C) ve nem (%70-80) ortamında 19 ile 30 günlük bir süreçte yaşam döngüsünü tamamlayabilmektedirler (Ottobani ve ark., 1984). Dölllenmiş dişi *D. pteronyssinus* 45 günlük bir periyotta 80'in üzerinde yumurta bırakabilmektedir. Dölllenmiş dişi *D. farinae* ise her gün yaklaşık bir yumurta bırakmakta ve bu işlem 30 gün devam etmektedir. Dişilerin yaşamının ikinci yarısında yumurta yapmadığı görülmüştür. Laboratuvar bulgularına göre, akarların yumurta devresi 6 gün sürmektedir. Yumurtalar 6. günde açılarak 3 çift bacaklı larva dışarı çıkmaktadır ve larva devresi 5 veya 6 gün sürmektedir. Larva gelişerek bir gömlek değiştirip önce protonimf, daha sonra tritonimf olmak üzere 4 çift bacaklı nimf evrelerini oluşturmaktadır. Nimfler 1-3 gün içinde son bir defa gömlek değiştirerek üreme organları gelişmiş erişkinler meydana gelmektedir. Larvadan erişkine kadar geçen süre 2-3 hafta kadardır. Erişkin erkekler 60-80 gün, dişiler 100-150 gün yaşamaktadırlar. Erkekler tüm yaşamlarında, dişiler ise yaşamlarının yarısında döllenebilirler (Unat ve ark., 1995; Demirsoy, 1998).



Şekil 3. Akarların yaşam döngüsü (Solomon, 1962).

1.6. Epidemiyoloji

Akarlar kozmopolit bir yayılışa sahip olup, yaşamaları için uygun şartların olduğu her yerde başarılı bir şekilde koloniler oluşturmaktadırlar. Dünya'nın değişik bölgelerinde farklı akar faunasına rastlanılabilmektedir. Bu farklılıklar bölgenin ekolojisini meydana getiren sıcaklık ve nem oranlarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Ketle, 1992). Akarlar için ideal nem ve sıcaklık %75-85 nispi nem ve 22-28°C sıcaklıktır. Akarlar %40-50 oranının altındaki nem ortamın da 11 günden fazla yaşayamazlar. Ayrıca -18°C'de iki günde +45°C'de iki saat içinde ölürler (Korsgaard, 1982). Ev tozu akarları rakım ile ters bir orantı göstermekte olup rakım arttıkça akarların azaldığı ve gelişme göstermedikleri ve rakımın 1000 m'den fazla olan yüksekliklerde çok az bulunduğu bildirilmektedir. Yüksekliğin artması ile akar sayısındaki azalmanın nedeni, dış ortamdaki ısı ve buna bağlı olarak nispi nem oranının yaz aylarında bile düşük olmasına bağlanmaktadır. (Budak, 1992; Arlian, 1992). Araştırmalarda ev tozu akarı görülme oranının %18-97 arasında değiştiği görülmektedir. Bu kadar farklı oranların saptamasında çevresel faktörlerin ev tozu akarların varlığındaki etkisini ortaya koymaktadır. Araştırmalar sosyoekonomik düzeyi düşük olanların kırsal kesimde yaşayanlar alerjik hastalık olanların oranı %50'nin üzerinde bulunmakta, rastgele örneklerin kullanıldığı çalışmalarda ise yükseklik ve nem oranına bağlı olarak akarların %18-50 arasında daha yaygın olmaktadır (Korsgaard, 1982; Budak, 1984). Evler, oteller, öğrenci yurtları, hastaneler ve kütüphaneler gibi farklı mekanlarda yapılan çalışmalarda ev tozu akarlarının en fazla evlerde görüldüğü

bildirilmiştir. Kütüphanelerde görülen oran evlere yakın bulunmuş ancak hastane, otel gibi yerlerde ev tozu akarı görülme sıklığı evlere oranla yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir (Budak, 1981; Arruda ve ark., 1999).

Dünyada yapılan bazı araştırmalarda; Polonya'da %47,2, Rusya'da %67,16, Hindistan'da alerji kliniğine başvuran hastalarda %77,13 oranında ev tozu akarlarına rastlandığı bildirilmiştir (Demirsoy, 1998; Solarz, 2001, Akhapkina ve ark., 2009). İskoçya'nın Glasgow kentinde yapılan bir çalışmada sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan 74 evde yatak ve halı olmak üzere toplam 124 toz örneği incelenmiş ve bunlardan %63.3 oranında *D. pteronyssinus*'a saptanmıştır. Ayrıca yapılan bu araştırmada *Glycyphagus domesticus*'a %16,7, *E. maynei*'ye %11,6, *Tarsonemus* spp. 'ye %1,6, *Cheyletus seruditus*'a %1,5, *C. trouessarti*'ye %60,9, *T. fusarii* 'ye %0,8 ve *G. destructor*'a %0,7 oranlarında rastlanılmıştır (Fernandez-Caldas ve ark., 1990).

Dünya'da olduğu gibi (Krantz, 1978; Mumcuoğlu ve ark., 1988) Türkiye'de de yapılan çalışmalarda (Sarica, 1997; Akdemir ve Gürdal, 2005; Atambay ve ark., 2006b) ev tozlarında çoğunlukla *D. pteronyssinus*, *D. farinae* ve *Euroglyphus maynei* türlerinin var olduğu bildirilmiştir. Ankara'da yapılan bir çalışmada *Acarus siro*, *Carpoglyphus lactis*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Tyrophagus similis*, *Glycyphagus domesticus*, *Cheyletus eruditus*, *D. pteronyssinus* ve *D. farinae* türleri tespit edilmiştir (Sarica, 1997). Kayseri'de yapılan bir çalışmada 1 adet *D. pteronyssinus* tespit edildiği, depo akarı olarak bilinen *Blomia* spp., *Tarsonemus* spp. ve *Acarus siro* gibi türlere daha yaygın olarak ev tozlarında rastlandığı bildirilmektedir (Kılınçarslan, 2012).

1.7. Ev Tozlarındaki Akarlarının Alerjen Olarak Önemi

Ev tozlarının alerjenleri içermesi bakımından önemini tarihte ilk kez vurgulayanların 1921 yılında Kern ve 1922 yılında Cooke olduğu belirtilmiştir (Ewans ve ark., 1984; Fernandez-Caldas ve ark., 1993; Sarica, 1997). Ev tozu akarlarından en önemlilerinin Pyroglyphidae familyasına ait akarlar olduğu 1964 yılında Voorhost tarafından bildirilmiştir (Acıcan, 1992). Ev tozunda bulunan akarlar; özellikle Astigmata, Prostigmata, Cryptostigmata ve Mesostigmata dizisindeki türleri içermekle birlikte en çok rastlanan türler *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* ve *Euroglyphus maynei*'dir (Mumcuoğlu, 1977; Özçelik, 1997, Sarica, 1997; Gülegen ve ark., 2005; Ertabaklar ve ark., 2006; Atambay ve ark., 2006; Soleimani ve Rafinejad, 2008; Teplitsky ve ark., 2008). Ev tozunun içeriğinde, akarlar, insan ve evcil hayvanlara ait kıl ve deri döküntüleri, yiyecek kırıntıları, polenler, canlı ve cansız materyallerin artıkları, parçalanma ürünlerinin birikimi, sentetik elyaf ve değişik tipte maddelerin karışımı ile mantar sporları bulunur (Budak, 1988; Acıcan, 1992; Öz-

çelik, 1997; Ertabaklar ve ark., 2006). Ev tozlarında bulunan alerjenlerden en önemlisi ev tozu akarlarıdır. Özellikle solunum yolu alerjisinden sorumludurlar (Sarica, 1997; Gülegen ve ark., 2005; Soleimani ve Rafinejad, 2008). Ev tozu akarları özellikle astım ve alerjen rinit olmak üzere solunum sistemi hastalıklarının etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Ev tozu akarlarında *Dermatophagoides* miktarını artmasına bağlı olarak alerjenik özelliğide arttığı yapılan çalışmalarda göstermektedir (Özçelik, 1997). Ev tozu akarları alerjen olarak bronşitis ve astımın oluşmasında en önemli bir etken olduğu gibi atopik dermatitisin etiyolojisinde de rol oynamakta ve atopik egzama ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Atopik egzamada bu ekenlerini tamamen uzaklaştırıldığında atopik egzamanın seyrinde düzelme olduğu rapor edilmektedir. (Budak, 1992). Bu akarların alerjen etkisine sindirim yolu artığı olan dışkıları sebep olmaktadır. Dışkıları havayla karışarak solunumla vücuda alınır (Özçelik, 1997). Dünya’da çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda akarların; alerjik rinit, astım, atopik dermatit, alerjik nezle, mevsimsel keratokonjonktivit ve benzeri alerjik hastalıklara neden olmaktadır. Alerjik şikâyetleri bulunan bir hastanın ev tozunda akar bulunması akar alerjisi tanısı için yeterli değildir. Halen kullanılan deri testleri ile de kesin bir tanıya varmak doğru değildir. Hastanın hikâyesi tanıda önemlidir. Akarların bulunduğu bir yere girdiğinde artan şikâyetler ya da hastanın yaşadığı yerde akar yuvası haline gelmiş mobilya veya eşyaların uzaklaştırılmasıyla azalan şikâyetler tanıda yol gösterici olabilmektedir. Başka bir nedenden kaynaklanan alerjinin akarların katkısıyla şiddetlenebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Mumcuoğlu, 1977; Budak, 1988; Acican, 1992; Sarica, 1997; Ertabaklar ve ark., 2006; Soleimani ve Rafinejad, 2008).

1.8.Tedavi ve Korunma

Ev tozu akarların tedavisinde kortikosteroidler, antihistaminik ilaçlar ve immünoterapik yöntemler kullanılsa da önemli olan etkenin uzaklaştırılmasıdır. Evlerde uygulanacak koruyucu önlemlerle akar popülasyonunun ve alerjenlerinin azalması sonucunda hastalığın hafiflemesini veya geçmesini sağlayabilmektedir (Daldal ve Atambay, 2007; Gökçe ve ark., 2010). Akarların yok etme gibi bir çözüm olmadığından akarlardan korunma ve ev tozu akalarından kaynaklanan alerjik hastalıklarda şikâyetleri azaltmak amacıyla evlerin, akarların yaşamı ve çoğalması için ideal ortam olmaktan uzaklaştırılması gerekmektedir. Akarlar nem, sıcaklık ve besin yönünden en uygun ortamı yatak odaları ve yatak takımlarında bulunduğundan, tedbirler öncelikle yatağa ve yatak odasına yöneltilmelidir. İlk aşamada, tozu az alabilen yatak odası temin edilmelidir. Bu sebeple yatak odalarında bulunan bütün toz tutucu mobilyalar ve özellikle de eski mobilyaları, duvarlarda asılı eşyaları, kitaplıkları, ağır kumaşlardan yapılmış perdeler, halı ve kilim gibi yünlü eşyalar uzaklaştırılmalıdır. Zemin ör-

tüsünün mümkünse yıkanabilir ve plastikten olması önerilmelidir. Sedir, kanepe gibi mobilyaların dolgularında akarlar, bir neslin diğerini takip etmesiyle yıllarca yaşabildikleri gibi bu eşyalarda ölü akarlar her zaman bulunabilmektedir (Budak, 1981).

Korunma amaçlı odalara sık havalandırma yapılmalı, ani ısı değişimleri sağlanmalı, güneş ışığından yararlanılmalıdır. Nem, akarların yaşamı için çok önemli olduğundan evlerde rutubet olmamasına özen gösterilmelidir. (Budak, 1981; Korsgaard, 1982).

KAYNAKLAR

- Acıcan T. Türk ev tozu mite faunasının saptanması, antijen elde edilmesi ve anti-jen-hasta ilişkisinin kurulması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara. 1992
- Akdemir C, Güldal H. Kütahya’da ev tozu akarları. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2005; 29(2): 110-115
- Akhapkina IG, Krakhanenkova SN, Mamlenkova EA, Dobronravova EV, Shushpanova EN. Incidence of hypersensitivity to mycotic and mite allergens. Klin Lab Diagn. 2009; (7): 33-5.
- Aldemir OS, Baykan M. Su hazneli ve toz torbalı elektrik süpürgeleri ile toplanan toz örneklerinde ev tozu akarlarının (*Dermatophagoides pteronyssinus*) araştırılması. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 2004; 10(2): 171-3.
- Arlian LG. Water Balance and Humidity Requirements of House Dust Mites, Exp Appl Acarol. 1992; 16(1-2): 15-35, 54.
- Arruda LK, Ferrlani VPL, Oliver C, Chapman MD, Rizzo MC, Naspltz CK. *Blomia tropicalis* and Cockroaches as Important Allergens ACI International 1999; s.167.
- Atambay M, Aycan OM, Daldal N. Malatya’da ev tozu akar faunası. Türkiye Parazitol Derg 2006; 30(3): 205-208.
- Atambay M, Aycan ÖM, Yoloğlu S, Karaman Ü, Daldal N. Alerjik deri testi ile ev tozu akarı arasındaki ilişki. T. Parazitol Derg. 2006a; 30(4): 327-329.
- Atambay M., Aycan Ö., Daldal N. Malatya’da ev tozu akar faunası. T. Parazitol Derg. 2006b; 30: 205-208.
- Aycan ÖM, Atambay M, Daldal ÜN. Ev tozu akarlarının görülme durumunun sosyal değişkenler açısından incelenmesi. T. Parazitol Derg. 2007; 31(3): 219-24.
- Aygan Ç, Özçelik S. Sivas yöresinde ev tozu akarlarının yaygınlığı ve atopik alerjideki rolü. T Parazitol Derg. 2002; 26(2): 186-91.
- Budak S. Ege bölgesinde ev tozlarındaki akar faunası. T. Parazitol Derg. 1988; 13: 355-361.
- Budak S. Ege Bölgesinde Tıbbi Önemi Olan *Dermatophagoides pteronyssinus*’un Yayılışı. T. Parazitol Derg. 1984; 8(12): 145-152.
- Budak S. Ev tozu akar alerjisi. T. Parazitol Derg. 1992; 16: 98-102.
- Budak S. Solunum Sistemi Alerjilerine Neden Olabilen Akarlar (Acarina. NitLsch. 1818) Üzerine Araştırmalar. Doçentlik Tezi. İzmir. 1981.
- Colloff, M. J. Dust mites, Springer and CSIRO press, Avustralya. 2009; 49 p.
- Çeter T, Pınar NM, Alan Ş, Yıldırım Ö. Polen ve sporların haricinde atmosferde bulunan allerjen biyolojik partiküller. Astım Alerji İmmünoloji. 2008; 6(1): 5-10.

- Daldal N, Alkan MZ. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Parazitoloji Ders Notları. 1996; s.45-52.
- Daldal, N., Atambay, M. (2007). Ev Tozu Akarı ile Oluşan Hastalıklar. Özcel, M.A., Özbel, Y., Ak, M. (Eds.), Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No: 22, İzmir, 183-189.
- Demirsoy A. Yaşamın Temel Kuralları (Omurgasızlar=Invertebra) cilt-II/kısım 1998; s.772-781.
- Ecevit O. Akarolojiye Giriş. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, Samsun, 1981; 259.
- Eggleston PA, Bush RK. Environmental allergen avoidance: an overview. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001;107(3): 403-5).
- Ertabaklar H, Yaman S, Ertuğ S. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi parazitoloji laboratuvarına gönderilen ev tozlarında akar sıklığının araştırılması. Türkiye Parazitol Derg. 2006; 30(1): 29-31.
- Ewans DW, Krantz J, Lindquist E. The Mites. New York J Paleontol. 1984: 56; 223-231.
- Fernandez-Caldas E, Fox RW, Bucholtz GA, et al. House dust mite allergy in Florida, Mite survey in house hold of mite-sensitive individuals in Tapma, Florida. Allergy Proc. 1990; 11: 263-267.
- Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Carabello LR. Mite fauna, Derp I, Derf I and Blomiatropicalis allergenlevels in a tropical environment. Clin Exp Allergen. 1993; 23: 292-297
- Geary MJ, Russell RC, Doggett SL. Dust Mites. Medical Entomology Department at ICPMK. Westmead Hospital. Australia. 1995.
- Gökçe S., Cevizci S., Kaymaz A. Halk sağlığı penceresinden ev tozu akarları, TAF Prev Med Bull. 2010, 9(6): 695-702.
- Güleğen E, Girişgin O, Kütükoğlu F, Girişgin AO, Coşkun ŞZ. Bursa evlerinde bulunan ev tozu akar türleri. T Parazitol Derg. 2005; 29(2): 185-7.
- Hughes HM. The Mites of Stored Food and Houses. Her Majesty's Stationery Office, London. 1976;400
- Kalyoncu AF, Coplu L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolacan B, Kocabaş A, Akkoçlu A. Erkan L, Şahin AA, Barış YI. Survey of the Allergic Status of Patients with Bronchial Asthma Turkey: A Multicenter Study. Allergy. 1995; 50(5): 451-455.
- Kettle DS. Medical and Veterinary Entomology. CAB International. Wallingford.1995.
- Kılınçarslan, L.E. Kayseri'de ev tozu akarlarının yayılışı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2012. Ankara, 59 s.
- Korsgaard J, Preventive Measures In House-Dust Allergy. Am Rev Respir Dis. 1982; 125(I): 80-84,

- Krantz GW. A Manual of Acarology, Second Edition. Oregon State University Book Stores Inc, Corvallis. 1978; 509.
- Markell E.K. Voge M, John D.T. Medical Parasitology. 7 th. Ed. W. B Saunders Company U. S. A. 1992; s.350-38.
- Mumcuoğlu K., Zavaro A., Samra Z., Lazarowitz Z House dust mites and vernal kerato conjunctivitis. *Ophthalmologica Basel*. 1988; 196: 175-181.
- Mumcuoğlu Y. House dustmites in Switzerland. III. Allergic properties of the mites. *Acta Allerg*. 1977; 32(5): 333-34929.
- Mumcuoğlu K.Y., Gat Z., Horowitz T., Miller J., Bar-Tana R., Ben-Zvi A., Naparstek Y. Abundance of house dust mites in relation to climate in contrasting agricultural settlements in Israel. 1999.
- Ottobani F, Falaglanl P, Centanni S. Allergenic Acari. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1984; 63(5): 389-419.
- Özçelik S. Alerji ve Dermatit Nedeni Olabilen Akarlar. *Parazitoloji'de Artropod Hastalıkları Vektörler*. (Özcel MA. Daldal N Ed.). T. Parazitol. Dern. Yay. No: 13 1997; s.355-361.
- Sarıca A. Ankara ev toz akarları ve allerjik etkileri (Acarina: Acari). Doktora tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara. 1997; 95.
- Smith, K.G.V. Arachnida. Insects and Other Arthropods of Medical Importance (Ed. Smith K.G.V). The trustees of the British Museum (Natural History) London. 1973;p.430-458.
- Solarz K. Risk of exposure to house dust pyroglyphid mites in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2001; 8(1): 11-24.
- Soleimani M, Rafinejad J. House dust mites contamination in hotels and inns in Bandar Abbas, South of Iran. *Iran J Environ Health*. 2008; 5: 207-210
- Solomon M.E. Ecology of the flour mite, *Acarus siro* L. *Tyroglyphus farinea* DeG.). *Annals of Applied Biology*, 50: 178-184. (Erişim <http://old.padil.gov.au/pbt/index.php?q=node/70&pbtID=1962>; 185.)
- Teplitsky V, Mumcuoğlu KY, Babai I, Dalal I, Cohen R, Tanay A. House dust mites on skin, clothes, and bedding of atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol* 2008; 47:790-795.
- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Tıp Parazitolojisi. 5. baskı, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 1995: 193-197.
- Unat, E. K. Tıp Parazitolojisi: İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıklar, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul. 1979; 823s
- Uzaslan EK, Yüksel EG, Özyardımcı N, Ege E. Alerjik astımlı kadın hastaların alerjen duyarlılıklarının semptomları ve bulundukları ortam ile ilişkisi. *Akciğer Arşivi*. 2002; 3: 98-104.
- Warner A, Bostrom S, Moller C, Kjellman NI. Mite fauna in the home and sensitivity to house-dust and storage mites. *Allergy*. 1999; 54(7): 681-90

“

Bölüm 12

**GEBELİK DÖNEMİNDE ESRAR
KULLANIMININ FETÜSE, YENİDOĞANA
VE EMZİRMeye ETKİSİ**

Tuba KOÇ ÖZKAN¹

”

¹ Tuba KOÇ ÖZKAN, Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Adıyaman/TÜRKİYE, tubakocozkan@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4740-147X

GİRİŞ

Günümüzde gebelikte esrar kullanımının yaygınlığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Esrar, plasenta aracılığı ile anne sütüne geçerek fetüsü ve doğum sonrasında yenidoğanı etkileyebilmektedir (Metz ve Stickrath, 2015). Doğum öncesi esrar kullanımı ile anne ve yenidoğan sonuçlarıyla ilgili belirsizlik devam etmektedir. Gebelikte esrar kullanımı ile ilgili literatürde farklı sonuçların yer aldığı çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, çoğunlukla kullanım sıklığını belirleyemeye yönelik öz bildirime dayanan retrospektif kohort çalışmalarıdır (Metz ve Stickrath, 2015; Braillon ve Bewley 2018; Corsi ve ark. 2020). Birçok çalışma, esrar kullanımı ve sosyodemografik farklılıklar gibi faktörleri ayarlamakta başarısız olmaktadır. Esrarın perinatal sonuçlar üzerindeki etkisini çevreleyen kafa karışıklığı, yalnızca mevcut literatür eksikliğinden kaynaklanmamaktadır. Esrar kullanımı ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiye yönelik bulguların heterojenliğinin bir sonucudur. Mevcut kanıtların sınırlamalarına rağmen, esrar kullanımının potansiyel zararlarını düşündüren hayvan ve insan verileri bulunmaktadır. Bununla birlikte, esrar kullanımı ve emzirme ile ilgili literatür azlığı vardır. Yapılan çalışmalarda iki sistematik inceleme ve meta-analiz, esrar kullanımı ile özellikle yoğun esrar kullanımı ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında bir ilişki bulunmuştur (Metz ve Stickrath, 2015; Braillon ve Bewley 2018). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada, doğum öncesi esrar maruziyetinin uzun vadeli nörodavranışsal sonuçlar üzerinde olası bir etkisini göstermektedir. Bunlar arasında daha kısa gebelik, spontan erken doğum (Dekker ve ark., 2012; Saurel-Cubizolles, Prunet ve Blondel, 2014), düşük doğum ağırlıkları, ölü doğum, yenidoğan yoğun bakımda yatma (Warshak ve ark., 2015), öğrenme ve davranış sorunları (Goldschmidt ve ark., 2000; Richardson ve ark., 2002; Varner ve ark., 2014). Endokannabinoid sistemin gebelik implantasyonu, plasantasyon ve fetal nörolojik gelişimdeki rolü değerlendirildiğinde, fetüs ve yenidoğana verebileceği zararlar göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle, kadınlara hamilelik ve emzirme döneminde esrar kullanmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

ESRAR

Esrar, Cannabaceae familyasının bir üyesi olan Cannabis cinsinin bitkilerinden elde edilmektedir ve 400'den fazla kimyasal madde içermektedir (Mechoulam ve Parker, 2013). Bunların en yaygını delta-9-tetrahidrokanabinoldür (THC) (Wilkinson ve ark., 2016). THC, esrardaki birincil psikoaktif bileşiktir ve uyuşukluk, değişen ruh hali ve halüsinasyonlara neden olmaktadır (Richardson, Hester ve McLemore, 2016). THC'ye ek olarak, diğer aktif bileşikler arasında merkezi sinir sistemini de etkileyen ve ruh hali üzerinde THC ile sinerjik etkileri olabilen kannabidiol ve kannabinol bulunur (Wilkinson ve ark., 2016). Ek olarak, THC, motor kont-

rolünü ve hafızayı etkileyen endokannabinoid sinyal sistemine müdahale eder (Chasnoff, 2017).

Son yıllarda bazı ülkelerde yasal sayılan sentetik kanabinoidlerin ön plana çıkması ile gebelerde de en çok kullanılan madde esrar olmuştur. Gebe kadınlar tarafından esrar kullanımının yaygınlığı üzerine araştırmalar sınırlıdır. Çoğu çalışmada gebelik döneminde esrar kullanımının yaygınlığı %2 ile %5 arasında değişmektedir. Ayrıca bu oran genç, kentsel bölgede yaşayan ve sosyo-ekonomik açıdan dezavantajlı kadınlar arasında %15 ile % 28'e kadar çıkmaktadır (Passey ve ark., 2014; Van Gelder ve ark., 2014). Esrar kullanan kadınların %48 ile %60'ının hamilelik sırasında esrarı kullanmaya devam ettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Moore ve ark., 2010; Beatty, Svikis ve Ondersma 2012; Passey ve ak., 2014). Yapılan bir çalışmada, doğurganlık dönemindeki kadınların eğitim ve bilgilendirilmesinin çok madde kullanımını azaltmada önemli olduğuna değinilmektedir (Keegan ve ark., 2010).

ESRARIN FETÜS VE YENİDOĞANA ETKİLERİ

Esrardaki ana aktif bileşik olan THC, plasentayı hızla geçerek doğum öncesi maruz kalmaya neden olur (Wang, 2016). THC yüksek oranda çözünür olduğundan kan-beyin bariyerini geçerek, nörolojik sistem de dahil olmak üzere fetal dokularda birikir (Chasnoff, 2017). Hamilelik sırasında esrar kullanımının fetal ve neonatal sonuçlar üzerindeki kesin etkisini belirlemek zordur. Bunun en önemli nedeni hamile bir kadını ve fetüsü esrar kullanımına bilerek maruz bırakan araştırmalar yapmak etik değildir. Bu nedenle, var olan sınırlı araştırmalar geriye dönük, gözleme ve hastanın kendi beyanına dayalıdır. Annenin sigara içmesi, beslenme yetersizliği ve ilaç veya yasadışı uyuş turucu kullanımının tümü, esrar maruziyeti üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olabilir Ayrıca gebelik sonuçları sadece esrar kullanımı değil, çok sayıda faktörün bir sonucu olabilmektedir.

Gebelik döneminde esrar kullanımı hem anne hem bebekte birçok soruna yol açmaktadır. Annede preeklampsi, plasenta previa, kardiyak aritmiler, pulmoner ödem, epileptik nöbetler gibi hastalıklar ve ani ölüm görülürken, bebekte erken doğum, konjenital anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, ani bebek ölümü görülebilmektedir (Fox, 1994). Aynı zamanda, gebelikte esrar kullanımının hafıza, öğrenme, konuşma, davranış gibi nörogelişimsel ve bilişsel alanlarda defisitlere neden olduğu görülmüştür (Bandstra ve ark., 2010; Cressman ve ark., 2014). Esrar kullanan annelerin bebeklerinde epileptik nöbetler, letarji, beslenme bozukluğu gibi sorunlar görülebileceği için bu gebelerin doğum öncesinde ve sonrasında bakımlarının artırılması gerekmektedir (Keegan ve ark., 2010).

Doğum öncesi esrar kullanımı ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiye yönelik yapılan araştırmalar farklı sonuçlara yer vermiştir. Bazı araştırmacılar, doğum öncesi esrar kullanımının ölü doğum ve düşük doğum ağırlığı oranını artırabileceğini bildirmişlerdir, ancak bu sonuçların sigara, esrar ya da her ikisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını net olarak ifade edilememiştir (Chasnoff, 2017). Yapılan diğer çalışmalarda, annenin esrar kullanımının, annenin tütün kullanımından bağımsız olarak spontan erken doğum ve gebelik yaşına göre küçük bebekler için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Leemaqz ve ark., 2016; Warshak ve ark., 2015).

Ulusal Bilimler Akademisi, 2017 yılında, esrar ve kannabinoidlerin sağlık etkilerine ilişkin kanıtları detaylandıran bir fikir birliği belgesi yayınladı. Komite, hamilelik sırasında esrar içmenin yavrularda daha düşük doğum ağırlığı ile bağlantılı olduğunu bildirdi. Ayrıca, doğum öncesi esrar kullanımı ile hem anne gebelik komplikasyonları hem de yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBB) kabul arasında istatistiksel bir ilişki olduğuna dair sınırlı kanıt olduğu sonucuna varmışlardır. (Ulusal Bilimler Akademisi 2017- National Academies of Sciences 2017).

Gebelikte esrar kullanımı ve ölü doğum ile ilgili ise az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gunn ve arkadaşları perinatal mortalite ile bir ilişki olmadığını bildirirken (Gunn ve ark., 2016), Conner ve arkadaşlarının meta-analizinde esrar kullanımı ölü doğumla ilişkilendirilmiştir (Corner ve ark., 2016).

Esrar kullanımı ile herhangi bir spesifik konjenital anormallik arasındaki ilişkiyi desteklemek için yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Gunn ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizi çalışmasında, esrar kullanımı ile konjenital anomali arasında bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (Gunn ve ark., 2016). Ancak Colorado Halk Sağlığı ve Çevre Departmanı Perakende Esrar Halk Sağlığı Danışma Komitesi, esrar kullanımı ile ventriküler septal defekt arasında sınırlı düzeyde kanıt olduğunu bildirmiştir (Williams, Correa ve Rasmussen, 2004).

Gebelikte esrar kullanımı ile yenidoğan morbiditesi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi kabulü arasında ilişkiye yönelik farklı sonuçların bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Van Gelder ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, gebe kalmadan 1 ay öncesinden ilk trimester boyunca gebelikte esrar kullanımı ile 20 anomali arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada, anensefali, özofagus atrezisi, diyafragma hernisi ve gastroşiziste anlamlı olmayan bir artış olduğu bildirilmiştir (Van Gelder ve ark., 2014). Gunn ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz çalışmasında, esrar kullanımı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBB) yatışı ile ilişkili olduğu bildirilirken (Gunn ve ark., 2016), Conner ve arkadaşlarının

meta-analizinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Corner ve ark., 2016). Bu ayırıcı bulgulara rağmen, esrar kullanımının yenidoğan morbiditesi ile ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Warshak ve arkadaşlarının ile Metz ve meslektaşlarının yaptıkları çalışmalarda, esrar kullanımının YYBÜ'ne yatış riskini arttığını saptamışlardır.

ESRARIN EMZİRMEYE ETKİSİ

Esrarın ana psikoaktif bileşeni olan THC, %99 proteine bağlıdır ve yüksek oranda yağ da çözünür, düşük moleküler ağırlığa sahiptir, anne sütünden bebeğe geçer (Conner ve ark., 2015). Bebek tarafından alınan esrar metabolitlerinin kesin miktarını saptamak, bu alandaki son derece sınırlı araştırma nedeniyle zordur. Anne sütü kullanımından sonra anne sütünde esrar metabolitlerinin ne kadar süre kaldığı da belirsizdir (Wang, 2016). Perez-Reyes ve Wall tarafından yapılan bir çalışma, emziren bir anne esrar kullandığında anne sütünde orta miktarda THC bulunduğunu ve bunun bebek tarafından emildiğini çalışmada bebeklerin dışkısında THC' nin bulunmasıyla kanıtlanmıştır (Perez-Reyes ve Wall 1982).Yapılan çalışmalar, anne sütündeki THC konsantrasyonlarının inhalasyondan 1 saat sonra zirve yaptığını ve esrar kullanımından sonra 6 güne kadar anne sütünde kaldığını göstermiştir (Baker ve ark., 2018; Bertrand ve ark., 2018). THC'nin insan anne sütünde birikebileceği ve yüksek konsantrasyonlara ulaşabileceği iyi bilinmesine karşın, maruz kalan bebeklerdeki etkisine yönelik belirsizliği halen devam etmektedir. Teorik olarak, bir bebeğin beyni gelişmeye devam ettiği için anne sütünden alınan THC, beyin gelişimini etkileyebilir. Esrarın anne sütüne geçtiği ve bebek sonuçları hakkında sınırlı veri olduğu göz önüne alındığında, emziren kadınların esrar kullanmamaları şiddetle teşvik edilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics), kadınların emzirirken esrar kullanmaktan kaçınmasını önermektedir.

GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDEKİ KADINLARDA ESRAR KULLANIMINI ÖNLEMeye YÖNELİK HEMŞİRELER İÇİN ÖNERİLER

Gebelikte THC plasenta aracılığı ile fetüse geçtiğinden ve ölü doğum, erken doğum, fetal büyümede yavaşlama ve düşük yapma riskinin artması dahil olmak üzere belirsiz perinatal etkiler bulunduğundan, hamilelikte esrardan kaçınılması tavsiye edilmektedir. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji 'ne (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2015) göre, hamile olan veya hamileliği düşünen tüm kadınlar, esrar da dahil olmak üzere madde kullanımı açısından taranmalıdır. Bu tarama sözlü veya yazılı bir anket yoluyla gerçekleştirilebilir. Tarama, 8 maddelik sorudan oluşan Esrar Kullanım Bozukluğu Tanımlama Testi (Revize edilmiş) ile yapılabilir. Testte 8 veya daha fazla puan teh-

likeli esrar kullanımını, 12 veya daha fazla puan ise olası bir esrar kullanım bozukluğunu gösterir (Adamson ve ark., 2010). Yüksek riskli hastalar için idrar toksikolojisi taraması düşünülebilir. Anne idrar testi, en doğru test yöntemidir. Düzenli bir şekilde esrar kullanan kadınlar, son kullanımlarından sonra idrarlarında daha uzun süre (muhtemelen haftalarca) metabolitlere sahip olacaktır, esrarı seyrek olarak kullanan kadınlar ise metabolitleri birkaç gün içinde temizleyebilir (Metz & Stickrath, 2015). Bu nedenle idrar testi ile gerçek kullanım miktarını ve sıklığını seyrek esrar kullananlarda belirlemek mümkün değildir. Sınırlamalarına rağmen, idrarın elde edilmesi kolaydır, yüksek konsantrasyonda metabolitlere sahiptir ve bu nedenle tercih edilen tarama yöntemidir. Bununla birlikte, idrar testi dışında yapılan başka biyolojik testlerde bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Esrar testi yapılan biyolojik örnekler

Biyolojik örnek	Olumlu sonuç süresi	Test sınırlamaları
Anne idrarı	Ara sıra kullananlarda 2-3 gün (Niedbala ve ark., 2021) Kronik kullanıcılar da birkaç hafta (Jaques ve ark., 2014)	Kullanımın kronikliği, pozitif sonucun süresini belirler (Niedbala ve ark., 2021)
Anne serumu	Ara sıra kullananlarda 2-3 gün (Sharma, Murthy ve Bharath, 2012) Kronik kullanıcılar da birkaç hafta (Sharma, Murthy ve Bharath, 2012)	Kullanımın kronikliği, pozitif sonucun süresini belirler (Niedbala ve ark., 2021) İnvaziv numune İdrardan daha kısa yarı ömür (Sharma, Murthy ve Bharath, 2012)
Anne saçı	Birkaç hafta (Musschoff ve Madea, 2007)	Esrar için diğer ilaçlardan daha az doğru (Musschoff ve Madea, 2007) Pasif maruziyetten kaynaklanan yanlış pozitifler (Musschoff ve Madea, 2007) Maliyet ve yanlışlık nedeniyle klinik olarak kullanılmaz (Musschoff ve Madea, 2007)
Mekonyum	Pozitif sonuç, ikinci ve üçüncü trimester maruziyetini gösterir (Gray ve ark., 2010; Bar-Oz ve ark., 2003; Ostrea ve ark. 2001)	Numunelerde az miktarda saptanabilir THC ⁶⁸ Yüksek yanlış pozitif oranı (%43'e kadar) ¹⁵ Referans laboratuvara gönderilir Birçok tesiste maliyetli ve pratik değildir
Yenidoğan saç	Pozitif sonuç, üçüncü üç aylık dönemde maruziyeti gösterir (Bar-Oz ve ark., 2003)	Birçok yerde maliyetli ve pratik değil Mekonyumdan daha az hassas (Bar-Oz ve ark., 2003)

(Metz ve Stickrath 2015)

Gebe kadınlara gebelik öncesi danışmanlık ve bakım veren hemşireler, bu konuya yargısız, doğrudan yaklaşmalı ve esrar kullanımı ile ilgili

kendi önyargılarını göz önünde bulundurmalıdır. Esrar kullanımının yasal olduğu ülkelerde, tıbbi esrar reçetesine izin verilmektedir. Bu, kişisel kullanım için esrarın devam eden suç olmaktan çıkarılmasıyla birlikte, bu maddenin zararlılığına ilişkin değişen sosyal normları yansıtmaktadır. Bir kadın kişisel kullanımın yasal olduğu bir ülkede yaşıyor olsa da, suç olmaktan çıkarma hamilelikte güvenlikle aynı anlama gelmez. Sigara, alkol ve teratojen olarak bilinen ilaçlar gibi diğer yasal maddeler gibi esrar da hamilelikte kullanılmamalıdır.

Esrarı bırakmaya yönelik tedavi ve rahabilitasyon desteği alan gebe kadınlarda da büyüme ultrasonları, servikal uzunluk taraması ve antenatal sürveyans takiplerine devam edilmelidir. Doğum sonrası, emzirme sırasında esrardan kaçınılması önerilir. Çünkü THC anne sütüyle yenidoğana geçerek, davranış ve nörogelişim üzerinde uzun vadeli olumsuz etkilere olabilir.

SONUÇ

Gebelik döneminde esrar kullanımı sonucu anne, fetus ve yeni doğan üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Yenidoğanda düşük doğum ağırlıklı bebek, erken doğum, büyüme gelişme geriliği, yenidoğan yok-sunluk sendromu, letarji, epileptik nöbetler, ani bebek ölümleri, beslenme güçlüğü, gibi sorunlara neden olurken, çocukluk döneminde mental retardasyon, öğrenme ve algılamada güçlük, yönetsel fonksiyonlarda azalma, dil gelişiminde gecikme ve bozulmalar, hafızada bozukluklar, davranış problemleri gibi nörogelişimsel ve bilişsel alanda defisitlere yol açabilmektedir. Ayrıca annede gebelik süresince preklampsi, plasenta previa, gestasyonel hipertansiyon, , kardiyak aritmi ve ani ölümler görülebilmektedir. Gebelikte esrar kullanımı anne, yenidoğan ve toplumu sosyal, fiziksel, ruhsal ve ekonomik açıdan etkileyen ciddi bir toplum sorunudur. Esrar kullanan gebelerin belirlenmesi, tedavi ve izlemelerinin yapılması önemlidir. Aynı zamanda esrar kullanan kadınlar ve eşlerinin gebelik ve sonrasında oluşabilecek sağlık sorunları ile ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde esrar kullanımı daha yaygın hale gelen günümüzde, esrar kullanımının azaltılmasına yönelik programlar artırılmalıdır. Gebe kadınlarla çalışan hemşireler, esrar kullanan kadınlara destekleyici ve yargılayıcı olmayan bir şekilde danışmanlık ve eğitim vermelidir. Bu, esrarın fetal ve neonatal etkileri hakkında neyin bilindiği ve neyin bilinmediği hakkında gerçek bilgiler sağlamayı içerir. Çünkü Esrarın farmakolojisine göre, metabolitler inhalasyon veya yuttuktan sonra günler veya haftalar boyunca mevcut olabilir. Bu potansiyel olarak fetal maruziyeti artırır. Esrarın hamilelik sırasındaki etkileriyle ilgili pek çok bilinmeyen faktör olmasına rağmen, hemşireler, gelişen araştırmalardan haberdar olmak ve baktıkları kadınlara şu anda mevcut olan en iyi kanıta dayalı bilgileri sağlamakla yükümlüdür.

KAYNAKLAR

- American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129:e827–41. [PubMed: 22371471]
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015). Alcohol abuse and other substance use disorders: Ethical issues in obstetric and gynecologic practice. *Obstetrics & Gynecology*, 125(6), 1529–1537. doi:10.1097/01.AOG.0000466371.86393.9b
- Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, et al. An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). *Drug Alcohol Depend*. 2010;110:137–143. [PubMed: 20347232]
- Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, et al. Transfer of inhaled cannabis into human breast milk. *Obstet Gynecol*. 2018;131:783–788. [PubMed: 29630019]
- Bandstra, E.S., Morrow, C.E., Mansoor, E., Acoornero, V.H. (2010). Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *J Addict Dis*, 29(2):245-58.
- Bar-Oz, B., Klein, J., Karaskov, T., & Koren, G. (2003). Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 88(2), F98-F100.
- Beatty, J.R., Svikis, D.S., Ondersma, S.J. (2012). Prevalence and perceived financial costs of marijuana versus tobacco use among urban low-income pregnant women. *J Addict Res Ther.*, 3:1000135. [PubMed: 23858392]
- Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, et al. (2018). Marijuana use by breastfeeding mothers and cannabinoid concentrations in breast milk. *Pediatrics*, 142:3.
- Braillon, A., & Bewley, S. (2018). Committee opinion no. 722: marijuana use during pregnancy and lactation. *Obstetrics & Gynecology*, 131(1), 164. [PubMed: 28937574]
- Chasnoff, I. J. (2017). Medical marijuana laws and pregnancy: Implications for public health policy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 216(1), 27–30. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.010
- Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. <http://www.nap.edu/246252017>
- Conner, S. N., Carter, E. B., Tuuli, M. G., Macones, G. A., & Cahill, A. G. (2015). Maternal marijuana use and neonatal morbidity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 213, 422e1–422e4. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.050

- Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;128:713–23. [PubMed: 27607879]
- Corsi, D. J., Donelle, J., Sucha, E., Hawken, S., Hsu, H., El-Chaâr, D., ... & Walker, M. (2020). Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nature medicine*, 26(10), 1536-1540.
- Cressman AM, Natekar A, Kim E, et al. Cocaine abuse during pregnancy. *J Obstet Gynecol Can* 2014; 36(7):628-31
- Dekker, G. A., Lee, S. Y., North, R. A., McCowan, L. M., Simpson, N. A., & Roberts, C. T. (2012). Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PloS one*, 7(7), e39154, 1-9.
- Fox CH. Cocaine use in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7(3):225-8.
- Goldschmidt, L., Day, N. L., & Richardson, G. A. (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*, 22(3), 325-336.
- Gray, T. R., Eiden, R. D., Leonard, K. E., Connors, G. J., Shisler, S., & Huestis, M. A. (2010). Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clinical chemistry*, 56(9), 1442-1450.
- Gunn JK, Rosales CB, Center KE, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016; 6(4):e009986.
- Jaques, S. C., Kingsbury, A., Henshcke, P., Chomchai, C., Clews, S., Falconer, J., ... & Oei, J. L. (2014). Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *Journal of Perinatology*, 34(6), 417-424.
- Keegan J, Parva M, Finnegan M, et al. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis* 2010; 29(2): 175-91
- Leemaqz, S. Y., Dekker, G. A., McCowan, L. M., Kenny, L. C., Myers, J. E., Simpson, N. A., . . . SCOPE Consortium. (2016). Maternal marijuana use has independent effects on risk for spontaneous preterm birth but not other common late pregnancy complications. *Reproductive Toxicology*, 62, 77–86. doi:10.1016/j.reprotox.2016.04.021
- Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21-47. [PubMed: 22804774]
- Metz, T. D., & Stickrath, E. H. (2015). Marijuana use in pregnancy and lactation: A review of the evidence. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 213(6), 761-778. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.025
- Moore DG, Turner JD, Parrott AC, et al. During pregnancy, recreational drug-using women stop taking ecstasy (3,4-methylenedioxy-N-methyl-amphetamine) and reduce alcohol consumption, but continue to smoke tobacco

- and cannabis: initial findings from the Development and Infancy Study. *J Psychopharmacol.* 2010;24:1403–1410. [PubMed: 19939863]
- Musshoff, F., & Madea, B. (2007). New trends in hair analysis and scientific demands on validation and technical notes. *Forensic Science International*, 165(2-3), 204-215.
- Niedbala, R. S., Kardos, K. W., Fritch, D. F., Kardos, S., Fries, T., Waga, J., ... & Cone, E. J. (2001). Detection of marijuana use by oral fluid and urine analysis following single-dose administration of smoked and oral marijuana. *Journal of Analytical Toxicology*, 25(5), 289-303.
- Ostrea Jr, E. M., Knapp, D. K., Tannenbaum, L., Ostrea, A. R., Romero, A., Salari, V., & Ager, J. (2001). Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. *The Journal of pediatrics*, 138(3), 344-348.
- Passey, M.E., Sanson-Fisher, R.W., D’Este, C.A., et al. Tobacco, alcohol and cannabis use during pregnancy: clustering of risks. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:44–50. [PubMed: 24095245]
- Perez-Reyes, M., Wall, M.E. Presence of delta-9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med.* 1982;307:819–820. [PubMed: 6287261]
- Richardson, G. A., Ryan, C., Willford, J., Day, N. L., & Goldschmidt, L. (2002). Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(3), 309-320.
- Richardson, K. A., Hester, A. K., ve McLemore, G. L. (2016). Prenatal cannabis exposure-The “first hit” to the endocannabinoid system. *Neurotoxicology and Teratology*, 58, 5–14. doi:10.1016/j.ntt.2016.08.003
- Saurel-Cubizolles, M. J., Prunet, C., & Blondel, B. (2014). Cannabis Use During Pregnancy in France in 2010 Editorial Comment. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 69(11), 635-636.
- Sharma, P., Murthy, P., & Bharath, M. S. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian journal of psychiatry*, 7(4), 149.
- Van Gelder MM, Donders AR, Devine O; National Birth Defects Prevention Study. Using Bayesian models to assess the effects of under-reporting of cannabis use on the association with birth defects, national birth defects prevention study, 1997–2005. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28:424–433. [PubMed: 25155701]
- Varner, M. W., Silver, R. M., Hogue, C. J. R., Willinger, M., Parker, C. B., Thors-ten, V. R., ... & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health. (2014). Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 123(1), 113-125.

- Wang, G. S. (2016). Pediatric concerns due to expanded cannabis use: Unintended consequences of legalization. *Journal of Medical Toxicology*, 13(1), 99–105. doi:10.1007/s13181-016-0552-x
- Warshak, C. R., Regan, J., Moore, B., Magner, K., Kritzer, S., & Van Hook, J. (2015). Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes. *Journal of Perinatology*, 35(12), 991-995.
- Wilkinson, S. T., Yarnell S., Radhakrishnan R., Ball, S. A., & D’Souza, D. C. (2016). Marijuana legalization: Impact on physicians and public health. *Annual Review of Medicine*, 67, 453–466. doi:10.1146/annurev-med-050214-013454
- Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70:59–64. [PubMed: 14991912]

“

Bölüm 13

MİTOKONDRIYAL ANTİOKSİDAN TEDAVİ

Burcu Gültekin¹

”

¹ Burcu Gültekin, Öğr. Gör.Dr.,Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD,Orcid ID 0000-0001-6461-8123

GİRİŞ:

Mitokondri, enerji üretimi, kalsiyum homeostazı, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve hücre apoptozisi için çok önemli bir organeldir ¹. Mitokondri, oksidatif fosforilasyon ve metabolizmanın çoğu için merkezidir ve ayrıca hücre ölümünün birçok yönüne dahil olur. Sonuç olarak, mitokondriyal disfonksiyon, çok çeşitli insan patolojilerine katkıda bulunur. Bunların çoğunda aşırı oksidatif hasar önemli bir faktördür çünkü mitokondriyal solunum zinciri, zarar veren reaktif oksijen türleri süperoksit ve hidrojen peroksit için önemli bir kaynaktır. Bununla birlikte, mitokondriyal oksidatif hasarın klinik önemine rağmen, antioksidanların terapötik başarısı sınırlı olmuştur. Bunun nedeni, antioksidanların mitokondri tarafından seçici olarak alınmaması, bunun yerine vücutta dağılmış olmaları olabilir. Bu karşılanmayan ihtiyacı gidermek için, son birkaç yılda, in vivo olarak mitokondri içinde seçici olarak konsantre olan bir dizi mitokondri hedefli antioksidan geliştirilmiştir. Bir antioksidanın en çok ihtiyaç duyulan yerde birikmesinin, mitokondriyal oksidatif hasarı içeren çok sayıda hayvan hastalık modelinde sonucu iyileştirdiği gösterilmiştir. Mitokondri hedefli antioksidanlar da farmasötik olarak geliştirilmiştir ve insan çalışmalarında da klinik olarak deney faz II çalışmalarında güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle mitokondri hedefli antioksidanlar, mevcut terapilerin sınırlı etkinliği olan çok çeşitli insan patolojilerinde kullanılabilen yeni bir farmasötik sınıftır².

Mitokondriyal (dış) işlev ve redoks/oksidatif dengenin düzenlenmesi, hücre yaşama ve ölüm için kritik öneme sahiptir ve mitokondriyi farklı müdahaleler için çekici bir hedef haline getirir. Mitokondriyal ROS (mt-ROS) üretiminin düzenlenmesi, mitokondriyal biyogenezin hedeflenmesi ve antioksidanlar kullanılarak solunum yoluyla mitokondriyal disfonksiyonu en aza indirmeye yönelik farklı yaklaşımlar başarıyla sonuçlandırılmıştır.

Mitokondriyal farmakolojinin önündeki en büyük engel, biyoaktif molekülün mitokondride spesifik birikimi olmuştur. Bu soruna bir çözüm olarak, trifenilfosforyum (TPP +) gibi lipofilik katyonların kovalent bağlanması, küçük biyoaktif molekülleri mitokondriye hedeflemek için kullanılan bir yaklaşım olmuştur. Patolojik durumlar sırasında mitokondriyal oksidatif stresi azaltmak için farklı antioksidan yaklaşımlar kullanılmış olsa da , başarıları çeşitli zorluklar ve sınırlamalar nedeniyle engellenmiştir ve farklı girişimsel yaklaşımların hiçbirisi şu ana kadar bir mitokondriyal tedavi için onaylanmış bir ilaçla sonuçlanmamıştır.

Aşırı mtROS üretimini hedefleyen mitokondriotropik moleküller üzerine araştırmalar son yıllarda artmaktadır. Diyet antioksidanlarından ilham alan yapı iskelelerinin kullanımı , en uygun ve umut verici strateji-

lerden biri olmuştur. Polifenollerin, içsel hücre stres tepkilerini veya hormesis'i uyarmak üzere hareket etmesi nedeniyle , bu moleküller, ilaç keşif süreçleri için önemli yapılar olabilir. MtROS üretimini yönetilebilir seviyelere indirebilen yeni mitokondri hedefli çok işlevli polifenolik antioksidanların geliştirilmesi ve doğrulanması, mitokondriyal sağlığı iyileştirmek için tasarlanmış yeni ilaçların geliştirilmesi için yeni bir zorluktur ³.

1. MİTOKONDRI'NİN ÖNEMİ:

Mitokondri, en iyi solunum ATP üretim bölgeleri olarak bilinir ve ökaryotik yaşam için gereklidir. Kendi genomlarına sahiptirler, ancak mitokondriyal proteinlerin büyük çoğunluğu nükleer genom tarafından kodlanır ve mitokondriye aktarılır. Mitokondrinin, kritik merkezi metabolik yollara katılır ve çeşitli hücresel işlevleri düzenleyen hücre içi sinyal ağlarına tamamen entegre olur. O zaman mitokondriyal kusurların veya düzensizliğin yaşanmada, kanser, nörodejeneratif ve diğer hastalıkların altında yatan sitopatolojik mekanizmalarda kilit rollere sahip olarak ortaya çıkması şaşırtıcı değildir ⁴.

Bir çok çalışma, anormal mitokondriyal yapı ve işlevin hücresel işlev bozukluğuna, hücre ölümüne ve hastalık patolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Mitokondriyal dinamikler, mitokondriyal ağı şekillendirir ve mitokondriyal fonksiyona ve kalite kontrolüne katkıda bulunur. Mitokondriyal füzyon ve bölünme, çeşitli hücresel fonksiyonlara entegre edilir ve hücre fizyolojisindeki değişikliklere yanıt verir. Dengesiz mitokondriyal dinamikler, genel olarak bozulmuş mitokondriyal fonksiyon ve artan hücre ölümü ile karakterize edilen bir dizi hastalıkla ilişkilidir. Dengesiz mitokondriyal dinamikler, farklı genetik ve çevresel nedenlere rağmen, nörodejeneratif ve kalp rahatsızlıkları dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta gözlenir. Parçalanmış mitokondriyal ağlar, hastalık patofizyolojisinin bir bileşeni olduğunda, artan füzyon veya azalan bölünme aktivitesi, bu hücrelerde hem mitokondriyal bağlantıyı artıracak hem de bozulan fonksiyona karşı koruma sağlaması beklenmektedir. Hastalıklı durumlarda aşırı mitokondriyal bağlanabilirlik daha az görülürken, mitokondriyal bölünme proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon bulunan hastalarda görülür. Bu hastalar mitokondriyal füzyonu azaltarak veya mitokondriyal bölünmeyi artırarak tedavi edilebilir. Dengesiz mitokondriyal dinamikler ve hastalık ilerlemesi arasındaki nedensel ilişki birçok modelde belirsizliğini koruyor olsa da, dengeli mitokondriyal dinamikleri geri yükleyen tedavilerin hücresel işlev bozukluğunu, doku dejenerasyonunu ,fonksiyonel ve davranışsal sonuçları azaltmak için umut verici bir araç olduğu açıktır. Tüm hastalık müdahalelerinde olduğu gibi, mitokondriyi hedefleyen terapötikler, olumsuz yan etkilere neden olmadan patolojik semptomları iyileştirmek için dağıtım ve özgüllük zorluklarıyla karşı karşıya kalacaktır. Yine de, Mitokondriyal dinamikleri yeniden dengeleyen model sistemlerde uy-

gulanan hem genetik hem de kimyasal yaklaşımlar, restore edilmiş mitokondriyal yapı ve işlev, hastalıkla ilişkili semptomları hafifletir. Mitokondriyal füzyon ve bölünme mekanizmasını incelemeye ve bu süreçlerin diğer hücrel yolaklarla entegrasyonunu anlamaya odaklanan araştırmalar, etkili terapötikler geliştirmenin temel yönleri olacaktır ⁵.

Mitokondriyal disfonksiyonu ele alan terapötikler, potansiyel olarak geniş bir klinik etkiye sahiptir. Özellikle, füzyon ve bölünme dengesini yeniden kuran tedaviler, hücrel işlevi ve sağkalımı iyileştirebilir ve bu da hasta sonuçlarının iyileştirilmesine yol açabilir. Elektron taşıma zincirinin temel bileşenlerini kodlayan mitokondriyal genomun (mtDNA) kalıtımı ve bütünlüğü için dengeli mitokondriyal dinamikler gereklidir ^{6,7}. Anormal mitokondriyal yapı ve mtDNA'da mutasyon birikiminin hem yaşla birlikte arttığı bildirilmiş hem de mitokondriyal ve hücrel fonksiyonun azalmasına katkıda bulunduğu varsayılmıştır ⁸. Dengesiz mitokondriyal füzyon ve bölünme, hasarlı proteinlerin ve organellerin mitofaji tarafından devrini de etkiler ⁹.

Mitokondriyal yapı ve fonksiyonun hücrel fizyolojideki kritik rolü göz önüne alındığında, dengeli mitokondriyal füzyon ve bölünmeyi yeniden sağlamak için hem genetik hem de farmakolojik yaklaşımlardan yararlanan çeşitli hastalık model sistemlerinde mitokondriyal dinamikler hedeflenmiştir. Genetik bir hastalığa sahip hayvan modelinde mitokondriyal dinamikleri yeniden dengelemenin doku işlevini iyileştirdiği ve ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Genetik tedaviler, mitokondriyal dinamikleri yeniden dengelemek için mitokondriyal füzyon ve bölünme proteinlerini kodlayan genlerin ifadesini değiştirmiştir. Kimyasal terapötikler, enzimatik aktiviteleri, protein-protein etkileşimleri ve transkripsiyon sonrası modifikasyonları (PTM'ler) dahil olmak üzere mitokondriyal füzyon ve bölünme mekanizmalarının bilinen unsurlarını hedef almıştır ⁵.

Genel olarak mitokondriyal fonksiyon, hücrenin enerji ve metabolik taleplerini karşılamak için tasarlanmıştır. Bununla birlikte, işlemin etkinliği, mtDNA'nın genetik polimorfizmi ve nükleer kodlanmış mitokondriyal proteinlerdeki dokuya özgü varyasyonlar nedeniyle büyük ölçüde değişmektedir. Çeşitli patolojiler ve olumsuz çevresel koşullar, mitokondriyal işlevi çeşitli şekillerde bozar. MtDNA mutasyonları, delesyonları veya bozulmuş DNA replikasyonu mitokondriyal disfonksiyonun en yaygın nedenidir. Mitokondri, hücre başına 100 ila 10.000 arasında değişen kendi DNA'larının birden fazla kopyasını içerir. Bununla birlikte, mtDNA tükenme sendromu, meme, prostat ve kolon kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanserler ve yaşa bağlı patolojiler gibi birçok hastalık, normal mitokondriyal fonksiyonu etkileyen önemli ölçüde düşük mtDNA kopya sayısı ile karakterize edilir. MtDNA, hem yüksek konsantrasyonda toksik metabolitlere yakınlığı hem de nispeten verimsiz onarım mekanizması ne-

deniyle hasara ve mutasyona karşı hassastır. Mitokondriyal fonksiyon üzerindeki genel etki, mtDNA'nın heteroplazisinin derecesine bağlıdır. Mitokondriyal disfonksiyon, ksenobiyotiklere ve olumsuz çevresel koşullara maruz kalmaktan da kaynaklanabilir¹⁰.

2. MİTOKONDRIYAL ANTİOKSİDAN TEDAVİ:

Mitokondrinin in vivo mtROS üretimindeki rolü yaygın olarak kabul edilse de, mtROS üretimini eski haline getirmek ve/veya redoks/oksidatif dengeyi kontrol etmek ve bozulmasını önlemek için bu organeli hedeflemek her zaman kolayca başarılamaz.

Bitki polifenolleri, insan diyeti yoluyla eksojen olarak elde edilebilen en önemli antioksidan kaynaklarından biridir. Bu tip antioksidan fitokimyasallar, öncelikle ROS temizleyicileri veya ROS çıkarıcı enzimlerin modülatörleri olarak hareket ederek oksidatif stres olaylarını önlemeye ve en aza indirmeye katkıda bulunabilirler. Polifenoller ayrıca metal bağımlı (Cu + ve Fe 2+) hidroksil radikal oluşumunu Fenton reaksiyonu yoluyla, esas olarak bir şelasyon mekanizması yoluyla ve ayrıca ROS üreten enzimleri inhibe ederek en aza indirebilir. Diyet polifenolleri ayrıca endojen antioksidan savunmaları yukarı doğru düzenleyerek, hormetik benzeri bir etkiyle, hedef hücrelerin redoks durumunu değiştirerek dolaylı olarak da etki edebilir. Polifenoller, patolojik koşullarda oksidatif stresi azaltabildikleri ve doku canlılığını artırabildikleri için terapötik yaklaşımlar için geçerli şablonlar olarak kabul edilir³.

Mitokondriyi hedefleyen antioksidanlar bu fonksiyonlarını lipofilik katyonlar ile bağ kurarak gerçekleştirirler. Çünkü lipofilik katyonların yükleri, hidrofobik bir yüzey alanı içerisinde etkin şekilde dağılır ve hareketi boyunca aktivasyon enerjisini düşürerek plazma ve mitokondri iç zarını kolayca geçebilirler¹¹. Bu katyonların fosfolipit çift tabakayı geçerek mitokondriyal matrikste birikmeleri basitçe negatif mitokondri iç membran potansiyeline bir yanıttır. Yine bu katyonların hücre içerisine yani sitoplazmaya alınması da aynı sürdürücü kuvvet etkisinde gerçekleşir². Antioksidanların mitokondriye ulaşmasına aracı olan ve bu amaç doğrultusunda en karakterize lipofilik katyon trifenil fosfonyum (TFF) olarak bilinmektedir. Başka lipofilik katyonlar da mitokondri iç membranını geçebiliyor olmasına rağmen yalnızca TFF sentetik olarak bu amaç uğruna kullanılabilmektedir. TFF ile bir antioksidan bağ kurduğunda artık o antioksidanın hedefi doğrudan mitokondri organelidir¹².

3. POLİFENOLLER:

Benzen halkasında bir veya daha fazla sayıda hidroksil (OH) grubunun bağlanması sonucu oluşan bileşikler polifenoller olarak adlandırılmaktadır. Fenolik bileşikler meyve, sebze, hububat, çay, kahve ve şarap

gibi gıdalarda farklı miktar ve nitelikte bulunmaktadır. Bitkiler pigmentasyon, büyüme ve çoğalma için polifenollere ihtiyaç duymaktadır. Yaklaşık olarak 8000'in üzerinde çeşidi olan polifenoller, bitkileri ultraviyole (UV) ışınlarla, patojenlere ve zararlılara karşı korumaktadır. Polifenoller bakteri, maya ve virüs gibi mikroorganizmaların gelişimini engelleyerek antimikrobiyal etki göstermektedir ¹³.

Polifenoller, patolojik koşullarda oksidatif stresi azaltabildikleri ve doku canlılığını artırabildikleri için terapötik yaklaşımlar için geçerli şablonlar olarak kabul edilir. Sonuç olarak, polifenoller tarafından mitokondriyal süreçlerin modülasyonu, özellikle elektron taşıma zinciri (ETC) kompleksleri, kompleks V, endojen antioksidan sistemler, adenosin trifosfat (ATP) sentezi, mitokondriyal transmembran potansiyeli ile varsayılan etkileşimlerini araştırmak için son zamanlarda sıcak bir araştırma konusu haline geldi ³.

Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROT) artması ve onları nötralize eden hücresel savunma mekanizmaları arasında dengesizlik olduğunda “oksidatif stres” meydana gelmektedir. Yüksek ROT seviyeleri başta nöron hücreleri olmak üzere hücrenin tüm bileşenlerine geri dönüşümsüz olarak zarar vermektedir. Bu zarar DNA zincirinin hasar görmesiyle kanser oluşumu, hücresel yaşlanma ve hücre ölümüne kadar giden süreçleri başlatarak nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır. Bu kapsamda doğal antioksidan olarak işlev gören polifenoller; metal şelatlayıcı ve serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde doğal antioksidanlar olarak işlev görmektedir. Polifenollerin antioksidan aktivitesi aromatik OH grubunun serbest radikallere hidrojen atomu vermesinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında aromatik bir bileşiğin, elektron sistemi etrafındaki delokalizasyonun sonucunda eşlenmemiş bir elektronu desteklemesiyle de polifenoller antioksidan özellik gösterebilmektedir. Polifenollerin antioksidan kapasitesi, yapılarında bulunan fenol halkasına bağlanan OH gruplarının sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır ¹³.

Polifenollerin ortalama diyet alımının yaklaşık 1 g/gün olduğu tahmin edilmektedir. Toplam polifenol alımının çoğunun ince bağırsakta emilmeden kaldığı tahmin edilmektedir. Emilmeyen polifenoller (toplam polifenol alımının %90-95'i) kalın bağırsakta milimolar aralığa kadar birikebilir ve bunların çoğu, bağırsak mikrobiyotası tarafından kapsamlı bir şekilde metabolize edilir. Bu nedenle kolonik mikrobiyota, orijinal polifenolik yapıların, kolayca emilebilen ve sağlık yararları sağlayan bir dizi düşük moleküler ağırlıklı polifenolik metabolite kapsamlı bir şekilde parçalanmasında önemli bir rol oynar. Günlük polifenol alımındaki bireyler arası varyasyonun yanı sıra, bağırsak mikrobiyotasındaki bireyler arası varyasyon, polifenollerin ve metabolitlerinin biyoyararlanımı ve biyoetkinliğinde farklılıklara yol açabilir. Son on yılda, anti-inflamatuar, antioksidan,

anti-mikrobiyal, anti-kanserojen, anti-adipojenik, anti-diyabetik, kardiyο dahil olmak üzere polifenollerin sağlığı geliştirici etkilerini destekleyen in vitro ve in vivo kanıtlar giderek artmaktadır. - ve nöro-koruyucu faaliyetler. Biyoaktif polifenol türevli metabolitlerin oluşumu ve kolonik mikrobiyotanın modülasyonu, mekanizmalar tanımlanmamış olmasına rağmen, konakçı sağlık yararlarına katkıda bulunabilir. Son on yılda yapılan çalışmalar, polifenollerin, hücresel moleküler sinyal yollarının modülasyonu yoluyla anti-oksidatif, anti-inflamatuar, anti-kanserlerini verebildiğini göstermiştir. Polifenollerin dikkate değer bir özelliği, hücrelerdeki redoks durumunu düzenleme yetenekleridir. Reaktif oksidatif türler (ROS), normal hücresel metabolizmanın yan ürünleri veya sinyalizasyon için yararlı olan çevresel tetikleyicilerdir. Bununla birlikte, yüksek seviyelerde ROS, oksidatif strese neden olabilir ve DNA, lipidler ve proteinlere zarar verebilir. Oksidatif stres, reaktif ROS ve antioksidanlar arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar ve IBD gibi kronik gastrointestinal bozukluklarda bulunur. Oksidatif stres belirteçleri, kolorektal kanser (CRC) dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde de yükselir. Polifenollerin serbest radikal süpürme yeteneklerine ve antioksidan enzim modülasyonuna atfedilen anti-oksidatif özelliklerinin, kemoprevensiyon elde etmek için oksidatif strese karşı koyabileceği ileri sürülmektedir. İlginç bir şekilde, polifenollerin redoks modülasyonu üzerindeki etkisi hücre hatlarına bağlı olarak farklı olabilir. Normal, sağlıklı hücreler için antioksidan görevi görürken, kanserli hücreler için prooksidan olabilir. Bu aynı zamanda kanser hücrelerinin oksidatif stresin neden olduğu hasardan öldürüldüğü “oksidatif terapi” olarak da bilinir. Khan ve ark.¹⁴, polifenollerin sinyale/hücreye özgü yönünün, normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde bulunan farklı miktardaki bakır iyonlarından kaynaklanabileceğini öne sürdü¹⁵.

3.1. Endojen Antioksidanlara Dayalı Mitokondri Hedefli Ajanlar:

MitoQ ve SkQ1 en çok çalışılan mitokondri hedefli antioksidanlardan ikisidir. MitoQ, endojen antioksidan ubikinona kovalent olarak bağlı bir TPP+ biriminden oluşurken, SkQ1, sırasıyla çekirdek kısım olarak kloroplastlarda bulunan bir kinon olan plastokinona kovalent olarak bağlı bir TPP+ biriminden oluşur. MitoQ, oksidatif stresi azaltır, lipid peroksidasyonunu önler. MitoQ ile Multipl skleroz, yaşlanmaya bağlı vasküler değişiklikler, Parkinson hastalığı ve kronik böbrek hastalığında klinik deneyler yapılmıştır. SkQ1, oksidatif stresi azaltır, lipid peroksidasyonunu önler. SkQ1 şu anda multipl skleroz ve akut böbrek hasarı dahil olmak üzere diğer patolojiler için test ediliyor.

Çekici olmasına rağmen, bu stratejilerin başarısı, doğrudan mitokondriyal tedavi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış bir ilaçla sonuçlanmayan hiçbir yaklaşımla, bir dizi zorluk ve sınırlama

nedeniyle engellenmiştir. Bu nedenle, klinik analizlerin varsayılan tuzaklarının üstesinden gelmek için mitokondriye yönelik yeni kimyasallar üretilmelidir ³.

3.2. Eksojen Antioksidanlara Dayalı Mitokondri Hedefli Ajanlar:

Mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmek için aşırı mtROS üretimini hedefleyen mitokondriotropik antioksidanlar üzerine araştırmalar son yıllarda artmaktadır. Uygulanabilir ve umut verici bir strateji, mitokondriyal hedefleme yeteneği, etkinlik ve toksisite gibi özelliklerinin kimyasal modülasyonu ile birlikte diyet polifenolik antioksidan şablonlarının kullanımını içerir. Resveratrol, kurkumin ve kersetin gibi bazı diyet polifenollerinin etki mekanizmasının kapsamı göz önüne alındığında, bunların mitokondriye dağıtımını iyileştirmek için girişimlerde bulunulmuştur. Bu çerçevede bazı mitokondri hedefli türevler geliştirilmiştir, örneğin MitoResveratrol; MitoKurkumin; ve MitoQuercetin. Mito-Quercetin, oksidatif stresi artırır, mPTP açılmasını ve mitokondriyal depolarizasyonu indükler, mitokondriyal ATPaz aktivitesini inhibe eder. Mito-Kurkumin, oksidatif stresi artırır, GSH seviyelerini düşürür ve mtDNA'da iplik kopmalarına neden olur. MitoResveratrol, oksidatif stresi artırır ³.

3.3. Hidroksibenzoik (AntiOxBEN'ler) ve Hidroksisinnamik (AntiOxCIN'ler) Asitlere Dayalı Yeni Mitokondriotropik Antioksidanlar:

Diyet polifenollerinin önemi akılda tutularak, hidroksibenzoik asitler (HBA)¹⁶ ve hidroksisinnamik asit (HCA) çekirdeklerine¹⁷ dayalı mitokondriotropik antioksidanlar geliştirmek için bir ilaç keşif programı kurulmuştur. Proje boyunca dikkat çekici özellikleri nedeniyle iki bileşik ortaya çıktı:

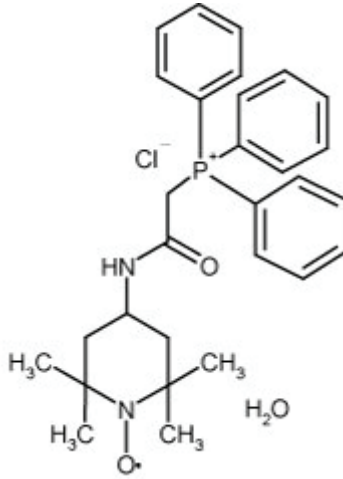
AntiOxBEN₂, TPP kasyonu ile konjuge gallik asit bazlı mitokondriyal hedefli bir antioksidandır ¹⁶. AntiOxBEN₂, olağanüstü antioksidan ve demir şelasyon özellikleri gösterdi ve Mitokondriyal membran potansiyeli ($\Delta\Psi_m$) ile yönlendirilen mitokondriyal birikim nedeniyle mitokondriyal lipid peroksidasyonunu önlediği gösterildi. AntiOxBEN₂, sıçan kardiyomyoblastları (H9c2), insan dermal fibroblastları (HNDF) ve insan hepatosit (HepG2) hücreleri için onları oksidatif stres faktörlerine karşı koruyan bir güvenlik sınırına sahiptir ¹⁶.

AntiOxCIN₄, bir alkil aralayıcı aracılığıyla lipofilik TPP⁺ 'ya bağlanan doğal diyet kafeik asidine dayalı bir antioksidandır¹⁴. AntiOxCIN₄ ün, mitokondriyal morfolojiyi ve polarizasyonu etkilemeden Mitokondriyal membran potansiyeli ($\Delta\Psi_m$) tarafından yönlendirilen mitokondri içinde birikmesi bekleniyor. Ayrıca, AntiOxCIN₄, dikkate değer antioksidan ve demir-şelasyon özellikleri gösterdi ve izole karaciğer mitokondrilerinde

veya hepatik hücrelerde oksidatif hasarı önleyebilir. Ek olarak, AntiOx-CIN4 ün hücre içi GSH homeostazının korunmasında rol oynayabileceği bulundu³.

3.4. Mito-TEMPO ($C_{29}H_{35}N_2O_2P \cdot Cl$):

Bir tür mitokondri hedefli süperoksit mimetiği olan Mito-TEMPO, pozitif yüklü bir trifenilfosfonyum katyonu ile konjuge piperidin nitroksit TEMPOL içerir ve bu, mitokondriyal matriste 1000 kat birikimi kolaylaştırır¹. TEMPOL (4-hidroksi 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksi radikali) gibi piperidin nitroksitleri; Şekil1) çeşitli şekillerde güçlü antioksidan etkiler sergiler¹⁸. Bu özellikler, bu nitroksitlerin süperoksidin dismutasyonunu katalize etme, geçiş metal iyonlarının redoks-reaktif formlarını (demirli, bakırlı, ferril) ve birçok radikalle doğrudan reaksiyona girerek, değişen stabilitelere ve parçalanma kimyalarına sahip eklentiler oluşturur¹⁹. Lipofilik TPP katyon parçası, MitoTEMPOL'un biyolojik membranları hızla geçmesini, enerjili mitokondride birkaç yüz kat birikmesini ve fosfolipid çift katmanlarına adsorpsiyon için afinitesini arttırmasını sağlar²⁰.



ŞEKİL1

Geleneksel antioksidanların ROS üretiminin hücre içi bölgesine/ bölgelerine ulaşamayabileceği bildirilmiştir. Bu antioksidanlar, iki yüksek lipofilik zar ve organellerin içindeki yüksek negatif zar potansiyeli gibi fizikokimyasal engeller nedeniyle mitokondriye (ökaryotik hücrelerde ROS üretiminin kilit yeri) nüfuz etmez. Katalaz ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi büyük proteinler zarları geçemezler ve ayrıca vitamin E ve koenzim Q gibi yüksek oranda lipofilik antioksidanlar hücre zarlarında kalma eğilimindedir. Sonuç olarak, bu antioksidanlar, mitokondride üretilen hücre içi ROS'u ortadan kaldırmada etkili değildir. Bu nedenle, hücreleri hücre içi serbest radikallerden korumak için antioksidanların

hücre içi bölgelere, özellikle mitokondriye erişimini kolaylaştırmak gerekli görünmektedir.

Antioksidanları mitokondriye iletmenin bir yolu, onları mevcut fizikokimyasal bariyerleri aşarak organellerin içinde biriken trifenilfosfonyum gibi lipofilik bir katyona konjuge etmektir. Hedeflenen bir mitokondriyal antioksidan olan MitoTEMPO, TEMPO'nun trifenilfosfonyuma konjuge edilmesiyle oluşturulur ve SOD gibi bir aktiviteye sahiptir. Lipid çift katmanlarından kolayca geçebilir ve mitokondride seçici olarak birikebilir. Son araştırmalar, MitoTEMPO'nun kültür ortamına eklenmesinin hücre içi ROS'u azalttığını ve domuz oositinin gelişimsel yeterliliği üzerinde faydalı bir etki gösterdiğini bulmuştur. Ayrıca, başka bir çalışma, insan semen sulandırıcısına MitoTEMPO eklenmesiyle oksidatif stres (OS) de bir azalma ve sperm kalitesinde bir artış olduğunu ortaya koydu. Ayrıca, piruvat tarafından fare embriyo gelişiminin inhibisyonunun, besiyerinde TEMPO kullanılmasıyla iyileştirildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu antioksidanların sığır oositinin gelişimsel yeterliliği üzerindeki etkileri belgelenmemiştir. Sığır oositlerinin orta düzeyde hücre içi lipide sahip olması ve bu nedenle OS'ye yatkın olması dikkat çekicidir²¹.

Trnka ve ark, MitoTEMPOL'ün, iç zardaki ubiquinol tarafından solunum yapan mitokondri içinde hidroksilamin MitoTEMPOL-H'ye hızla ve tamamen indirgendığını bulmuşlar²⁰. Biyolojik sistemlerde sıklıkla nitroksitlerin indirgenmesi birkaç on yıldır biliniyordu, ancak indirgemenin kapsamı, bölgesi ve indirgeyicinin kimliği varsayım olarak kaldı. MitoTEMPOL için bu azalma o kadar kapsamlıdır ki nitroksit solunum yapan mitokondride saptanamaz, bu da MitoTEMPOL'ün mitokondri içindeki herhangi bir antioksidan aktivitesinin hidroksilamin MitoTEMPOL-H'den kaynaklanacağını düşündürür. Piperidin nitroksitlerden türetilenler dahil hidroksilaminler ve tert-butilhidroksilamin antioksidan özelliklere sahiptir, ancak bu etkilerin mekanizması ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Ayrıca Trnka ve ark, MitoTEMPOLH'nin lipid peroksidasyonunu önlemede ve mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarını önlemede etkili olduğunu bulmuşlar²².

Yeni bir hücre geçirgen ROS süpürücü olan MitoTEMPO, piperidin nitroksit TEMPOL ünitesinden ve MitoTEMPOL'e lipid çift katmanlı membranlardan hızla geçme ve ROS'un ana bölgesi olan enerjili mitokondride kitlesel olarak birikme yeteneği veren lipofilik trifenilfosfonyum (TPP) kısmından oluşur. Bu, onu hücre içi süperoksit üretimi, zayıflama stresine bağlı apoptoz ve nekrozun tespiti için faydalı bir moleküler sensör yapar²³.

Son zamanlarda mitokondriyi hedefleyen bir antioksidan olan Trifenilfosfonyum klorürün (Mito-TEMPO) doksorubisin kardiyotoksitesine

karşı koruyucu olabileceği ortaya konmuştur²⁴. Mito-TEMPO, iyi bilinen bir mitokondriye özgü süperoksit süpürücüdür ve mitokondriyal ROS'u baskılama işlevi gören mitokondriden süperoksit dismutazı taklit eden bir fizyokimyasal bileşiktir. Mito-TEMPO, fibrozis, karsinogenez ve sepsis modellerinde oksidatif stresi azalttığı gösterilen mitokondri hedefli bir antioksidandır²⁵.

Ek olarak, önceki bir çalışma, Mito-TEMPO ile gecikmiş tedavinin, gelişmiş böbrek fonksiyonuna ve sağkalım oranına katkıda bulunan sepsis kaynaklı mitokondriyal disfonksiyonu azalttığını göstermiştir²⁶. Ayrıca, önceki çalışmalarda Mito-TEMPO'nun, mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirerek ve NLRP3 inflamatuvar aktivasyonunu ve hücre apoptozunu inhibe ederek aldosteron kaynaklı renal tübüler hücre hasarını önlediğini göstermiştir. Çeşitli çalışmalarda mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirmedeki yararları bildirilmiş olmasına rağmen nefrektomi modelinde renal fibrozis üzerindeki etkisi henüz tartışılmamıştır¹.

MitoTEMPO, mitokondriyal süperoksiti ortadan kaldırma ve mitokondriyal membran potansiyelini koruma işlevlerine sahip yeni bir hücre geçirgen mitokondriyal antioksidandır²⁷. MitoTEMPO'nun farelerde N-nitrosodietilamin kaynaklı hepatokarsinogenezi önleyebildiği bildirilmiştir. Ek olarak, bir metionin-kolin eksikliği (MCD) diyetle indüklenen alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) modeli kullanılarak Ma ve ark. MitoTEMPO'nun reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini bloke ettiğini, NAFLD ile indüklenen intrahepatik CD4⁺ü tersine çevirdiğini bulmuşlar. Bununla birlikte, MitoTEMPO'nun NAFLD'yi iyileştirdiği mekanizma belirsizliğini koruyor. Ayrıca, insanlar ve MCD ile indüklenen fare NAFLD modeli arasındaki patogenez farklıdır²⁵.

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, mito-TEMPO'nun süperoksit ve alkil radikal süpürücü özelliklere sahip mitokondri hedefli bir antioksidan olduğunu doğrulamıştır. İn vitro çalışma, mito-TEMPO ile inkübasyonun, farmakolojik bir MnSOD inhibitörü tarafından indüklenen yetişkin kardiyomiyositlerde hücre ölümünü önlediğini göstermiştir. İn vivo çalışmalar, mito-TEMPO uygulamasının, bir fare aşırı basınç yükü kalp yetmezliği modelinde kardiyak fonksiyonu iyileştirdiğini ve miyokard enfarktüsü sonrası diyabete atfedilebilir kardiyak hasarı ve mortaliteyi azalttığını ortaya koydu. Bu çalışmada, mito-TEMPO kullanılarak mitokondriyal ROS'un terapötik inhibisyonunun, tip-1 ve tip-2 diyabetli fare modellerinde oksidatif stresi önlediğini ve kardiyomiyopatik değişiklikleri azalttığını gösterilmiştir²⁸.

MitoTEMPO uygulamasının mitokondriyonların ince yapısını ve fonksiyonunu pozitif olarak etkileyerek, özellikle yaşlı sıçan kalbinde gözlenen mitokondriyon fonksiyon bozuklukları ve yetersizliklerini ön-

leyebileceğini ve/veya geri döndürebileceğini işaret etmiştir. Hücresel ve hayvan modellerinde yapılan tüm bu çalışmalar, mitokondriyon kaynaklı ROS üretiminin azaltılmasının, mitokondriyonların fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle hem yaşlanma hem de kardiyovasküler hastalıklar kapsamında umut verici bir kalbi koruyucu strateji olabileceğini ve bu stratejinin mitokondri hedefli antioksidant tedaviler olabileceğini öne sürmektedir. MitoTEMPO'nun doksorubisine bağlı kardiyotoksisteye ve diyabetik kardiyomiyopatinin komplikasyonlarına karşı koruyucu etkisi olduğu, insülin direnci ile karakterize metabolik sendrom (MetS) ve yaşlanmada görülen aşırı mitokondriyon kaynaklı ROS üretimini azalttığı, yaşlı farelerde vasküler fonksiyon bozukluğunun düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Hücresel, elektriksel ve mekanik işlev bozukluğunda önemli bir rolü olan ROS artışının MitoTEMPO tedavisi ile baskılanması ve beraberinde mitokondriyon membran depolarizasyonunun düzelmesi yaşlanan memeli kardiyovasküler sisteminde mitokondriyon-hedefli antioksidan tedavisinin kalbi koruyucu bir ajan olarak kullanılabilirliğini ve yaşlanmaya bağlı hasarları hafifletebileceğini işaret etmektedir²³.

Mitokondriyi hedeflemek için tasarlanmış bir süperoksit temizleyici olan MitoTEMPO, lipid çift katmanlarından kolayca geçebilir ve mitokondride seçici olarak birikir. Bu çalışmada, MitoTEMPO'nun ancak herhangi bir alt hücre yapısını spesifik olarak hedeflemeyen TEMPO'nun değil özellikle mitokondride lipid peroksidasyonunu temizleyerek kalp hücrelerinde DOX (Doksorubisin) kaynaklı ferroptozu güçlü bir şekilde baskıladığını ve Fer-1'in etkilerine benzer kardiyoprotektif faydalar sağladığı bulunmuştur. Bu bulgu, mitokondriyal demir birikimine bağlı mitokondriyal lipid peroksidasyonunun kardiyak ferroptozda önemli bir rol oynadığı fikrini desteklemektedir²⁹.

Başka bir çalışmada, MitoTEMPO tedavisinin, HFD(yüksek yağlı diyet) farelerinin karaciğerinde lokal inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu azalttığını ve hepatik steatozu hafiflettiğini bulunmuştur. MitoTEMPO tarafından yapılan bu değişiklikler kısmen karaciğerde lokal immünoisit birikiminin azaltılmasına ve MDSC (Miyeloid Türevli Baskılayıcı Hücreler) ile ilişkili proinflamatuvar faktörlerin baskılanmasına bağlı olabilir, bu da MitoTEMPO'nun MDSC fonksiyonlarını düzenleyerek en azından kısmen NAFLD'(alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) yi iyileştirebileceğini düşündürür. Ancak, MitoTEMPO'nun MDSC'leri doğrudan mı yoksa dolaylı olarak mı düzenlediği açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu Çalışmanın sonuçları, MitoTEMPO'nun, HFD farelerinde α -SMA, Collagen-I ve TIMP1 gibi fibrozis ile ilişkili genleri baskıladığını ve bu da MitoTEMPO'nun antifibroz işlevine sahip olabileceğini gösterdi²⁵.

SONUÇ:

Çeşitli genetik ve çevresel nedenlere sahip bir çok hastalık (kalp yetmezliği, diyabet ve kanser gibi), yaygın nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere, değişmiş mitokondriyal şekil ile ilişkilidir. Bazı durumlarda, mitokondriyal yapıdaki hastalıkla ilişkili değişiklikler, mitokondriyal füzyon ve bölünme proteinlerinin değişmiş ifadesine bağlanabilir. Diğer durumlarda, anormal sinyal yollarının mitokondriyal dinamikleri değiştirdiği tahmin edilmektedir. Her iki durumda da, anormal mitokondriyal yapı, hastalık patolojisine katkıda bulunan mitokondriyal işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Mitokondriyal fonksiyonun ve redoks dengesinin/sinyalleme-nin eski haline getirilmesi basit bir süreç olmamasına rağmen, mitokondrinin hastalık başlangıcında ve/veya ilerlemesindeki rolü on yıllardır bilinmektedir. Antioksidan polifenoller en önemli diyet bileşenlerinden biri olduğundan ve mitokondriotropik fonksiyonları olumlu yönde iyileştirdiği söylendiğinden, polifenollere dayalı yeni mitokondri hedefli çok fonksiyonlu antioksidanların geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir. Bu yeni çok işlevli antioksidanlar, mtROS'u doğrudan temizleyerek ve aynı zamanda hücrel antioksidan savunmalarını uyarak, hücrenin strese karşı direncini ve yaşayabilirliğini artırabilir. Doğrudan veya dolaylı olarak mtROS üretimini azaltabilen mitokondri hedefli çok işlevli polifenolik antioksidanlar, birincil ve/veya ikincil mitokondriyal hastalıklarda mitokondriyal sağlığı iyileştirmek için gelecekteki olası ilaçlar olarak görülebilir.

KAYNAKLAR:

1. Liu Y, Wang Y, Ding W, Wang Y. Mito-TEMPO Alleviates Renal Fibrosis by Reducing Inflammation, Mitochondrial Dysfunction, and Endoplasmic Reticulum Stress. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018, pages 13, Article ID 5828120, <https://doi.org/10.1155/2018/5828120>.
2. Smith RA, Murphy MP. Mitochondria-targeted antioxidants as therapies. *Discov Med*. 2011;11(57):106-14.
3. TeixeiraCláudia J, Deus CM, Borges F, Oliveira PJ. Mitochondria: Targeting mitochondrial reactive oxygen species with mitochondriotropic polyphenolic-based antioxidants. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. February 2018, 98-103.
4. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease. *Cells* 2019, 8, 680; doi:10.3390/cells8070680.
5. Whitley BN, Engelhart EA, Hoppins S. Mitochondrial dynamics and their potential as a therapeutic target. *Mitochondrion*. 2019 November ; 49: 269–283. doi:10.1016/j.mito.2019.06.002.
6. Chen H, Vermulst M, Wang YE, Chomyn A, Prolla TA, McCaffery JM, Chan DC. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations. *Cell*. 2010, 141, 280–289. doi:10.1016/j.cell.2010.02.026 [PubMed: 20403324].
7. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014, 15, 634–646. doi:10.1038/nrm3877 [PubMed: 25237825]
8. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular Cell*. 2016, 61, 654–666. doi: 10.1016/j.molcel.2016.01.028 [PubMed: 26942670]
9. Burman JL, Pickles S, Wang C, Sekine S, Vargas JNS, Zhang Z, Youle AM, Nezich CL, Wu X, Hammer JA, Youle RJ. Mitochondrial fission facilitates the selective mitophagy of protein aggregates. *J. Cell Biol*. 2017, 216, 3231–3247. doi:10.1083/jcb.201612106 [PubMed: 28893839]
10. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial Dysfunction and Mitochondrial Dynamics The Cancer Connection. *Biochim Biophys Acta*. 2017 August ; 1858(8): 602–614. doi:10.1016/j.bbabi.2017.01.004.
11. Ross MF, Kelso GF, Blaikie FH, James AM, Cochemé HM, Filipovska A, Da Ros T, Hurd TR, Smith RA, Murphy MP. Lipophilic triphenylphosphonium cations as tools in mitochondrial bioenergetics and free radical biology. *Biochemistry (Mosc)*. 2005;70(2):222-30.
12. Murphy MP, Smith RA. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:629-56.

13. Çimen F , Polat H , Ekici L. Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonunu Düzenleyici ve Nöroprotektif Etkileri. Akademik Gıda. 2020; 18(2): 190-208, DOI: 10.24323/akademik-gida.758838.
14. Khan HY, Zubair H, Faisal M, Ullah MF, Farhan M, Sarkar FH, Hadi SM. Plant polyphenol induced cell death in human cancer cells involves mobilization of intracellular copper ions and reactive oxygen species generation: A mechanism for cancer chemopreventive action. Molecular Nutrition & Food Research. 2014; 58 (3):437–46. doi: 10.1002/mnfr.201300417.
15. Wan LYM, Co VA, El-Nezami H. Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2021, vol 61; no 4, 690–711 <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1744512>.
16. Teixeira J, Oliveira C, Amorim R, Cagide F, Garrido J, Ribeiro JA, Pereira CM, Silva AF, Andrade PB, Oliveira PJ, Borges F. Development of hydroxybenzoic-based platforms as a solution to deliver dietary antioxidants to mitochondria. Sci. Rep. 2017; 7 (1), p. 6842.
17. Teixeira J, Cagide F, Benfeito S, Soares P, Garrido J, Baldeiras I, Ribeiro JA, Pereira CM, Silva AF, Andrade PB, Oliveira PJ, Borges F. Development of a mitochondriotropic antioxidant based on caffeic acid: proof of concept on cellular and mitochondrial oxidative stress models. J. Med. Chem. 2017; 60 (16), pp. 7084-7098.
18. Mitchell JB, Samuni A, Krishna MC, DeGraff WG, Ahn MS, Samuni U, Russo A. Biologically active metal-independent superoxide dismutase mimics. Biochemistry. 1990; 29, 280-2807.
19. Mehlhorn RJ, Swanson CE. Nitroxide-stimulated H₂O₂ decomposition by peroxidases and pseudoperoxidases. Free Radic Res Commun. 1992; 17, 157-175.
20. Trnka J, Blaikie FH, Smith RA, Murphy MP. A mitochondria-targeted nitroxide is reduced to its hydroxylamine by ubiquinol in mitochondria. Free Radic Biol Med. 2008; 44, 1406-1419.
21. Yousefian I, Zare-Shahneh A, Goodarzi A, Baghshahi H, Fouladi-Nashta AA. The effect of Tempo and MitoTEMPO on oocyte maturation and subsequent embryo development in bovine model. Theriogenology. 2021:176, 128-136.
22. Trnka J, Blaikie FH, Logan A, Smith RA, Murphy MP. Antioxidant properties of MitoTEMPO and its hydroxylamine. Free Radical Research. 2009; 43:1, 4-12, DOI: 10.1080/10715760802582183
23. Bitirim CV, Olgar Y, Billur D, Akçalı K, Turan B. İnsülin-dirençli Memeli Kalp Fonksiyon Bozukluğunda Mitokondrihedefli Antioksidan Mitotempo Uygulamasının Pozitif Etkileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2021; 74(2): 252-258

24. Shetty S, Kumar R, Bharati S. Mito-TEMPO, a mitochondria-targeted antioxidant, prevents Nnitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019; vol. 136, pp. 76–86.
25. Wu J, Zheng L, Mo J, Yao X, Fan C, Bao Y. Protective Effects of MitoTEMPO on Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Regulating Myeloid-Derived Suppressor Cells and Inflammation in Mice. *BioMed Research International*. 2020, Article ID 9329427, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2020/9329427>
26. Patil NK, Parajuli N, MacMillan-Crow LA, Mayeux PR. Inactivation of renal mitochondrial respiratory complexes and manganese superoxide dismutase during sepsis: mitochondria-targeted antioxidant mitigates injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014 vol. 306, no. 7, pp. F734–F743.
27. Liang HL, Sedlic F, Bosnjak Z, Nilakantan V. SOD1 and MitoTEMPO partially prevent mitochondrial permeability transition pore opening, necrosis, and mitochondrial apoptosis after ATP depletion recovery. *Free Radical Biology & Medicine*. 2010; vol. 49, no. 10, pp. 1550–1560.
28. Ni R, Cao T, Xiong S, Ma J, Fan GC, Lacefield JC, Lu Y, Le Tissier S, Peng T. Therapeutic inhibition of mitochondrial reactive oxygen species with mito-TEMPO reduces diabetic cardiomyopathy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 90, 12–23.
29. Fanga X, Wanga H, Hana D, Xiea E, Yanga X, Weia J, Guc S, Gaoe F, Zhuf N, Yina X, Chenga Q, Zhanga P, Daia W, Chene J, Yangf F, Yang HT, Linkermannh A, Gui W, Mina J, Wanga F. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *PNAS*. 2019; vol. 116, no. 7.

“

Bölüm 14

**MEMENİN NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRÜ :
METAPLASTİK MEME KARSİNOMU**

Turgut Anuk¹

”

¹ Doç. Dr., Adres: SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD, Erzurum.Türkiye, E posta: turgutanuk@gmail.com, Orcid no.0000-0002-8903-9993

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen tümör çeşididir. Kansere bağlı ölümler arasında da ilk sırada yer almaktadır. Bu kanser türü 40-49 yaş grubundaki kadınlarda ise tüm ölüm sebepleri birlikte değerlendirildiğinde bunlar arasında en başta yer almaktadır. Meme kanserinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar; genetik faktörler, hormonlar, immünolojik faktörler çevresel etkenler ve yaşam tarzı değişikliğinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Hiçbir faktörün tek başına büyük önemi yoktur. Meme kanserinden korunmaya yönelik çok fazla girişimde bulunulmuş, ancak günümüzde en etkili yöntem şimdiye kadar bulunamamıştır. Yüksek kanser riski taşıyan kadınların meme kanseri farkındalığının artması, kendi kendine muayene, düzenli hekim kontrolü ve görüntüleme cihazlar ile takiplerin yapılması, meme kanserinde ölüm oranını azalttığı görülmüştür. Kadınların kendi kendilerine her ay düzenli muayenesi her ülkede farklılık göstermektedir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olan, eğitim seviyesi yüksek ve şehir merkezinde yaşayanlarda her ay düzenli meme muayenesi diğer popülasyona göre yüksek bulunmuştur(1).

Meme karsinomların büyük çoğunluğu duktal karsinomlardır. Metaplastik meme karsinomu(MMK) tüm meme karsinomları içinde %1'in altında görülen ve prognozu kötü olan özel tipte karsinomdur.(2,3).

OLGU

Genel cerrahi polikliniğine memede ağrı, şişlik ve büyüme şikayeti ile başvuran 38 yaşındaki bayan hastanın, şikayetlerinin birkaç ay önce başladığı öğrenildi. Öz geçmişinde kolesistektomi operasyonu geçirdiği ve aile soy geçmişinde kanser öyküsüne rastlanılmadı. Yapılan fizik muayenede sağ meme de patoloji rastlanılmadı. Şikayeti olan sol memesinde asimetri kızarıklık ve meme başında çekilme görülmedi. Palpasyonda sol meme saat 1-2 hizasında kenarları düzgün yaklaşık 3*2 cm semimobil memede kitle olduğu görüldü. Her iki aksilla muayenesinde ele gelen lenfadenopatiye rastlanılmadı. Hastaya yapılan bilateral meme ve aksilla ultrasonografide sol meme saat 1 hizasında lokazisasyonda 25*17 mm boyutlarında kistik alanları da bulunan lobüle kontrolü hipoeoik solid lezyon izlendi (Fibroadenom?). İnceleme alanına giren diğer bölgelerde sağ meme, cilt, cilt altı ve nipple'e ait belirgin ultrasonografik olarak patoloji saptanmadı. Resim 1 'de kitlenin ultrasonografik görüntüsü görülmektedir. Hastanın memedeki kitlenin ağırlı olması nedeniyle total eksizyona karar verildi. Resim 2'de kitlenin makroskopik görüntüsü görülmektedir. Sol memedeki kitlenin eksizyonel biyopsi sonucu; histopatolojik bulgular öncelikle metaplastik karsinomla uyumlu olarak rapor edildi. Görüntülemeye uzak metastaz varlığına rastlanılmadı. Hastanın onayı alındıktan

sonra Modifiye Radikal Masktetomi(MRM) ve aksiler diseksiyona karar verildi. Ameliyat sonrası komplikasyon gelişmeyen hasta medikal onkoloji ile konsulte edilerek postoperatif radyoterapi ve sistemik adjuvan tedavi verildi. Yaklaşık on iki aylık takibinde herhangi bir sorun görülmedi.

TARTIŞMA

Tıbbi teknolojilerin gelişmesi ve ilaç çalışmalarının artmasıyla beraber kanserde birtakım düşüşler yaşansa da günümüz dünyasında milyonlarca insanın hayatına son vermeye devam etmektedir. Bugüne kadar kanser yükü ile risk faktörleri arasındaki bağlantıyı inceleyen araştırmalara göre, dünya çapında kanser ölümlerinin yaklaşık %50'si sigara ve alkol gibi önlenabilir risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Risk faktörlerinin azaltılması, kansere bağlı ölümlerin önemli bir bölümünün önlenmesine yardımcı olacaktır.

Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK) verilerine göre, Türkiye’de her beş ölümden biri kanser sebebiyle gerçekleşiyor. Sağlık Bakanlığının tüm yaş gruplarındaki kanserleri sınıflandırdığı sonuçlara bakacak olursak, meme kanserinin %24.6 ile kadınların en sık yakalandığı kanser türü olarak görüyoruz(4).

Meme kanseri şu anda dünya çapında kadınlarda en sık görülen malignite olup ve kadın hastalar arasındaki tüm malignitelerin yaklaşık %25’ini oluşturmaktadır. Metaplastik meme karsinomu invaziv meme karsinomunun %1’inden daha azını oluşturan nadir bir malignitedir (2). Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından 2000 yılında, histolojik olarak iğsi, skuamöz, osseöz veya kondroid farklılaşması gibi çeşitli özelliklere sahip “metaplastik” bir adenokarsinom karışımı ile karakterize edilen ayrı bir patolojik tanı olarak kabul edilmiştir(5). MMK, çeşitli patolojik ve klinik özelliklerde meme invaziv duktal karsinomdan(IDC) farklıdır, MMK hastalarının prognozu ve tedavi stratejileri hakkında yayınlanmış az sayıda makale vardır(6). Bugüne kadar nadiren küçük örneklem boyutuna sahip vaka serileri, MMK’yi IDC’den farklı kılan belirli faktörleri değerlendirmeye çalışmıştır(7). MMK’nin tipik meme kanseri ile karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip olabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu tartışmalı olmaya devam ediyor(8). MMK sunum sırasında farklı klinik özelliklere sahip olduğundan, bu malignite klinik uygulamada farklı şekilde yönetilmelidir(9). Klinik uygulamaya rehberlik edecek yayınlanmış birkaç sonuç mevcut olduğundan, Çin’deki Ulusal Kanser Merkezinin yapmış olduğu retrospektif çalışmada MMK’nin yedi bağımsız prognostik faktörden oluşan yeni bir Nomogram geliştirdiler. Bunun amacı hastalar için bireyselleştirilmiş öneriler ve doktorlar için klinik kararlar sağlayabilen MMK’nin popülasyonundaki hazır klinikopatolojik faktörleri kullanarak genel sağkalımı tahmin etmişlerdir(10).

Metaplastik meme karsinomu, invaziv meme tümörleri içinde çok nadir görüldüğü için bununla ilgilenen kanser merkezlerinin olgu serileri az olmaktadır. Gültekin ve arkadaşları 12 yıllık süre içinde yapmış oldukları çalışmalarla toplam 17 olgu takip etmişlerdir. Çoğunlukla yüksek dereceli tümörleri olan, daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek lenf nodu metastazı oranları olan hastalarının genç yaşlarına rağmen, çalışmalarındaki sağkalım sonuçlarını daha önce bildirilen serilere kıyasla daha olumlu bulmuşlardır(11).

Başvuru anında Metaplastik meme karsinomu %8 ila %40 arasında değişen oranlarda daha az sıklıkta aksiller lenf nodu metastazı görülmektedir. Bu hastalık, lenfatik yayılımından ziyade akciğer ve kemik benzeri sarkomlar gibi hematojen metastaz yapma eğilimindedir(12).

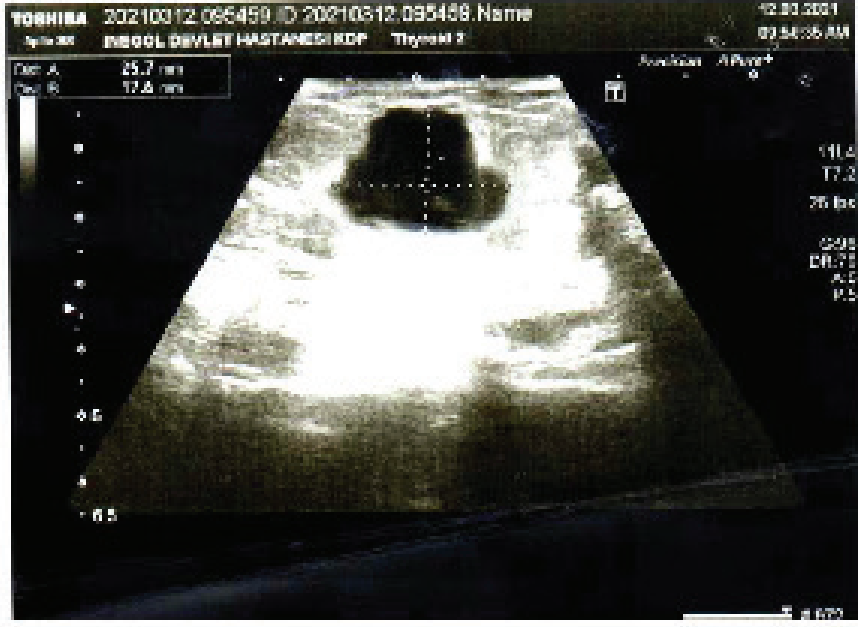
Metaplastik meme karsinomunun tedavi yönetiminde standart bir kılavuz yoktur. Yönetim planı genellikle klasik meme karsinomunda uygulanan cerrahi tedaviler, kemoterapiler, radyoterapiler ve hedefe yönelik tedavileri gibi çeşitli tedavi stratejileri uygulanmaktadır. MMK'nin büyük boyutlu solid tümör şeklinde görüldüğünden genellikle cerrahi tedavi önerilir ve yaygın cerrahi tercih mastektomidir(13).

SONUÇ

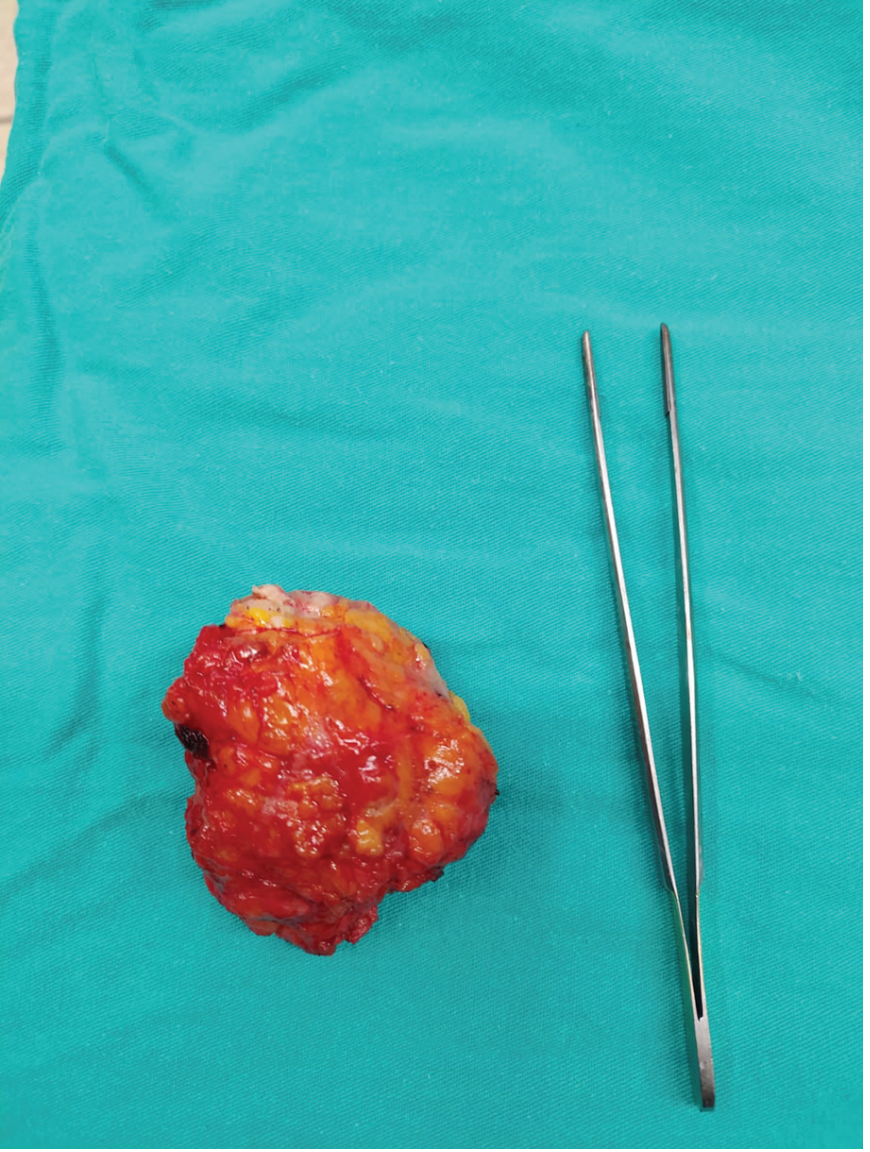
Metaplastik meme karsinomu, meme kanserleri içinde nadir görülen bir tümör olduğundan, fizik muayene bulguları , görüntüleme, başlangıçta memenin sık görülen benign ve malign tümörleri ile karışabilir. Görüntüleme yöntemleri, tanısal doğruluğunu artırmaya yardımcı olabilecek değerli tanısal bilgiler sağlayabilir. Ancak radyolojik özellikler bu nadir görülen malignite türü için çok spesifik değildir. Kesin tanı ancak histopatolojik değerlendirme ile konur. Histopatolojik alt tipler ve radyolojik görüntüleme sonuçlar arasında herhangi bir korelasyon bulmak için daha fazla sayıda, daha ileri çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKÇA

1. Turgut Anuk, Hasan Cantay. Regular breast self-examination rates in women aged 40 and above and factors affecting this rate: a hospital-based cross-sectional study. *Medicine Science* 2022;11(1):220-3
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO classification of tumors of the breast World Health Organization classification of tumours*. 4th. Lyon: IARC Press; 2012. pp. 48–52. [Google Scholar]
3. Breast Cancer from Molecular Point of View: Pathogenesis and Biomarkers. [Accessed July 5, 2018]. Available at: <https://www.intechopen.com/books/breast-cancer-focusing-tumor-microenvironment-stem-cells-and-metastasis/breast-cancer-from-molecular-point-of-view-pathogenesis-and-biomarkers> .
- 4.H.B.T Dergisi.Sayı 338. 22 .09.22 Sayfa 12-13.
- 5.Lee H, Jung SY, Ro JY, et al. Metaplastic breast cancer: clinicopathological features and its prognosis. *J Clin Pathol* . 2012;65:441–446. doi: 10.1136/jclinpath- 2011- 200586
6. Li Y, Zhang N, Zhang H, Yang Q. Comparative prognostic analysis for triple negative breast cancer with metaplastic and invasive ductal carcinoma. *J Clin Pathol* . 2019;72:418–424. doi: 10.1136/jclinpath- 2018- 205544 .
7. Ghosh M, Muneer A, Trivedi V, Mandal K, Shubham S. Metaplastic carcinoma breast: a clinical analysis of nine cases. *J Clin Diagn Res* . 2017;11:XR01–XR03. doi: 10.7860/JCDR/2017/27977.10472
8. Aydinler A, Sen F, Tambas M, et al. Metaplastic breast carcinoma versus triple-negative breast cancer: survival and response to treatment. *Medicine (Baltimore)* . 2015;94:e2341. doi: 10.1097/MD.0000000000002341
- 9.Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* . 2010;120:627–637. doi: 10.1007/s10549- 010- 0780- 8
10. Jiani Wang, Qing Li, Yang Luo, et al.Development and External Validation of a Clinical Nomogram for Individually Predicting Survival of Metaplastic Breast Cancer *Clinical Breast Cancer*, Vol. 22, No. 7, e798–e806 ©2022
11. Gultekin M, Eren G, Babacan T, et al. Metaplastic breast carcinoma: a heterogeneous disease. *Asian Pac J Cancer Prev* . 2014;15:2851–2856. doi: 10.7314/apjcp. 2014.15.6.2851
12. Yang WT, Hennessy B, Broglio K, et. al.: Imaging differences in metaplastic and invasive ductal carcinomas of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: pp. 1288-1293.
- 13.Hasbay B., Aka Bolat F., Aytaç H.Ö., Aslan H., Purbager A.: Metaplastic carcinoma of the breast: analysis of 38 cases from a single institute. *Turk Patoloji Derg* 2020; 36: pp. 23-30.



Resim 1 ; Kitlenin ultrasonografik görüntüsü



Resim 2: Kitlenin makroskopik görüntüsü

“

Bölüm 15

**MİKROBİYOTA ÖZELİNDE COVID-19 VE
BESLENME**

Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT¹

Handan COŞKUN²

”

1 Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun / TÜRKİYE, ORCID:0000-0001-9461-6428

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı, Samsun / TÜRKİYE, ORCID:0000-0002-5432-7709

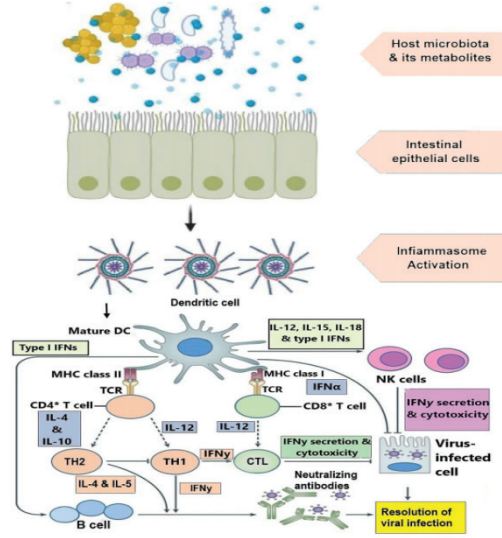
GİRİŞ

İlk olarak Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve kısa süre içerisinde günlük vakaları katlanarak artan, oldukça bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanan COVID-19 enfeksiyonu DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Din ve ark., 2021).

COVID-19 patogenezi, akciğer hasarına, organ yetmezliğine ve ardından ölüme yol açan inflamatuvar sitokinlerin artan üretimine dayanmaktadır (Huang ve ark., 2020; Gupta ve ark., 2020; Tang ve ark., 2020; Wuhan Municipal Health Commission, 2019). COVID-19'un kısmen, çoğu konağı asemptomatik veya hafif semptomlarla enfekte etmesi yaygın bulaşmayı sağlamış ve COVID-19'un hızla yayılması ve dünya çapında kalıcılığına sebep olmuştur (Dickson, 2021).

Mikrobiyota; konakta yaşam alanı oluşturmuş mikroorganizmalar topluluğudur. İnsan gastrointestinal sistemi, akciğerler, deri ve ağız gibi organlarda bulunan mikrobiyal topluluklar konakçı ile kommensal veya mutualist ilişki içinde bulunur. Bu nedenle insan sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. İnsan vücudunda mikroorganizma sayısı, insan hücrelerinden 10 kat daha fazla sayıya eşdeğerdir. Bu kolonizasyon intrauterin dönemde başlamakta olup, doğumdan kısa bir süre sonra şekillenmeye başlamaktadır. Çocukluk döneminde ise erişkine benzer hal alır (Bustamante ve ark., 2020; Hauptmann ve Schaible, 2016; Rajilić-Stojanović ve de Vos, 2014; Sender ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2015). Bağırsak mikrobiyotası konakçıya, patojenlerin doğrudan inhibisyonu, bağırsak bütünlüğünün korunması, sindirilmeyen bileşiklerin özellikle belirli karbonhidratların metabolize edilmesi ve mukozal bariyer ve bağırsak epitelinin geliştirilmesini içeren sayısız fayda sağlamaktadır (Natividad ve Verdu, 2013). Bağırsak mikrobiyotası, metabolik rolünün yanı sıra, bağışıklık sisteminde de kilit bir işleve sahiptir (Hanada ve ark., 2018) Yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalıkta önemli bir belirleyici olduğunu, bağışıklığı ve patogenezi etkilediğini göstermektedir (Gill ve ark., 2006; Ostaff ve ark., 2013; Proctor, 2011; Schrezenmeir ve de Vrese M., 2001). Toplam vücudun bağışıklık hücrelerinin %70-80'i bağırsakta bulunur (Rajput ve ark., 2021). Mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasında iyi dengelenmiş çift yönlü bir etkileşim vardır. Mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişmesinde ve olgunlaşmasında temel bir rol oynarken, bağışıklık sistemi mikrobiyota bileşimini ve işlevlerini şekillendirmektedir. Bu dengenin bozulması hastalıklara yol açabilmektedir (Gill ve ark., 2006; Ostaff ve ve ark., 2013; Proctor, 2011). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasından türetilen sinyallerin, bağışıklık hücrelerini pro ve anti-inflamatuvar yanıtlar için ayarladığı ve böylece çeşitli hastalıklara duyarlılığı etkilediği bilinmektedir (Negi ve Pahari, 2019). Bağırsak mikrobiyomu ve bağışıklık sisteminin etkileşimi şiddet-

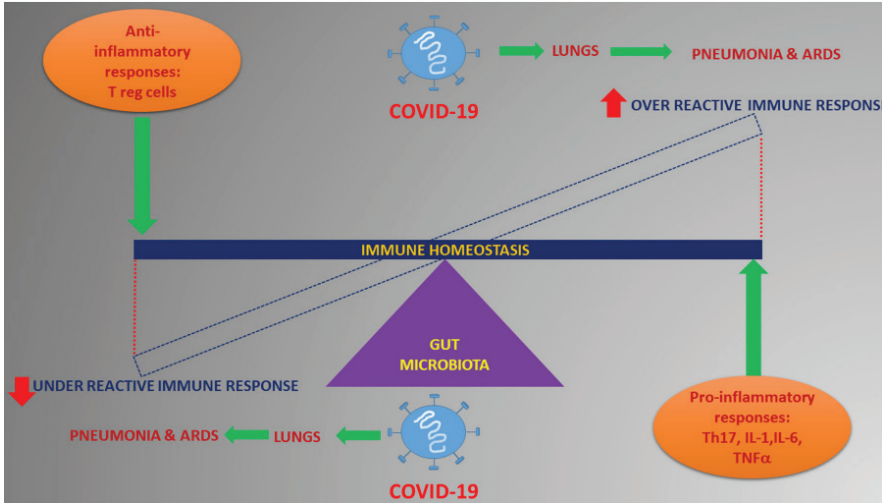
li enfeksiyonun önlenmesinde ve viral yükün kontrol edilmesinde koruyucu bir rol oynamaktadır (Cianci ve ark., 2018).



Şekil 1. SARS-CoV-2'ye yanıt olarak inflammatuar reaksiyonların tetiklenmesinde bağırsak mikrobiyotasının rolü (Rajput ve ark., 2021)

Bağırsak mikrobiyotası, viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık durumu etkileyebilmektedir (Ichinohe ve ark., 2011; Prompetchara ve ark., 2020). Mikrobiyota ve metabolitlerinin COVID-19 enfeksiyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Bain ve Cerovic, 2020; Dang ve Marsland, 2019; Gensollen ve ark., 2016). Mikrobiyota bileşimini dengeleyen müdahaleler, potansiyel olarak COVID-19'da rol oynamaktadır (Gasmi ve ark., 2021). Anjiyotensin II dönüştürücü enzim (ACE2), insan hücrelerini koronavirüsler tarafından enfekte etmek için gerekli bir reseptördür (Simmons ve ark., 2005). Fischer ve ark. (2017) bağırsak mikrobiyotasının, ACE2 ekspresyonunu ve viral enfeksiyonu takiben adaptif bağışıklık tepkisinin aktivasyonunu doğrudan düzenlediğini belirtmiştir. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotası metabolit sinyalleri yoluyla bağışıklık tepkisini düzenleyebilir, viral replikasyonu azaltabilir ve viral enfeksiyon salgını ve pandemisi sırasında hayatta kalma oranını artırabilir (Zhang ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotasının homestazındaki bozulmalar, viral enfeksiyonlara karşı kontrolsüz ve yoğun bir bağışıklık tepkisine neden olabilmektedir (Belkaid ve Hand, 2014; Honda ve Littman, 2016). "Sitokin fırtınası" olarak bilinen artan proinflammatuar sitokinler, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilidir ve konağın bağışıklık fonksiyonunun kontrolsüz bir düzensizliğini yansıtmaktadır. Bu artan sitokin ve kemokin üretimi, akciğerlerde ciddi akut solunum sendromuna ve çoklu organ yetmezliğine

yol açabilmektedir (Huang ve ark., 2020; Kalantar-Zadeh ve ark., 2020; Zheng ve ark., 2020). Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunun, akciğerlere ve hayati organ sistemlerine zarar veren bir dizi aşırı bağışıklık reaksiyonunu önlemek ve optimal bağışıklık sisteminin korunmasında çok önemli olduğu düşünülmektedir (Ivanov ve Honda, 2012).

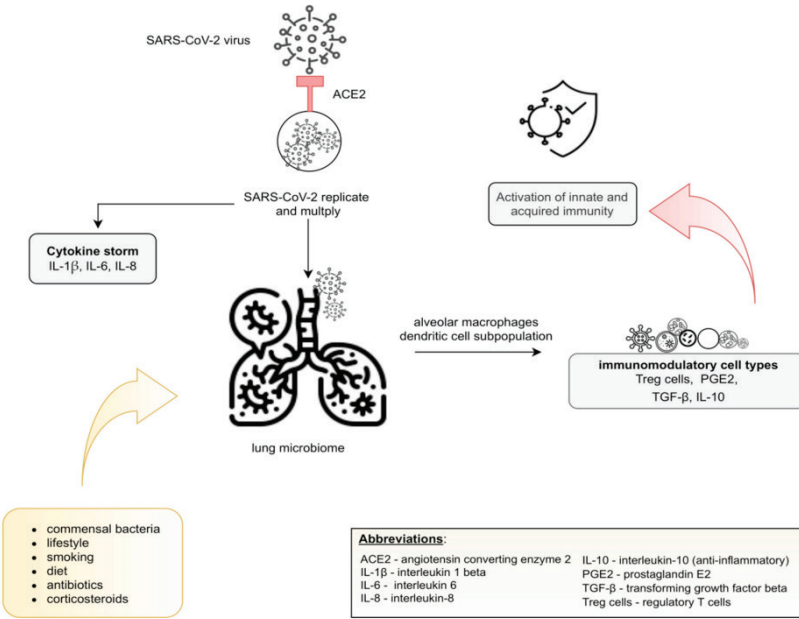


Şekil 2. Bağırsak mikrobiyotasının COVID-19 enfeksiyonunda bağışıklık tepkisini modüle etmedeki rolü (Dhar ve Mohanty, 2020)

Çin'in Wuhan şehrinde yapılan bir çalışmada, bağırsak mikroflora bileşimi ile sağlıklı bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Gou ve ark. (2020) Bakterioidler, Clostridiales ve Streptokok cinslerinin, test edilen sitokinlerin çoğuyla (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve IFN- γ), negatif bir korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir. Laktobasil, Ruminokok, ve Blautia cinslerinin ise belirtilen sitokinlerle pozitif ilişkileri gösterilmiştir. Spesifik olarak, laktobasil sayısı artan bireylerde bir anti-inflamatuar sitokin olan interlökin 10'un (IL-10) daha yüksek seviyeleri gözlemlenmiştir. Buna karşılık, daha yüksek *Ruminokok gnavus* bolluğu olan bireylerde artmış proinflamatuar sitokin seviyeleri ve bunun yanı sıra daha belirgin hastalık şiddeti görülmüştür. Bir çok çalışmada, insan mikrobiyotasının doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık ve solunum yolu enfeksiyonlarına dahil olduğu gösterilmiştir (He ve ark., 2017). Bu sonuçlar birlikte ele alındığında bağırsak mikrobiyotasının, COVID-19 enfeksiyonunda oynadığı rol açısından uygun şekilde araştırılması gerektiği önerilmektedir (Dhar ve Mohanty, 2020).

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA ETKİSİ

COVID-19, SARS-CoV-2'ye ait Coronavirüs ailesindendir ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Viral spike glikoproteini (S proteini), konakçı hücrelere giriş için alveolar epitel hücrelerinin yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne spesifik olarak bağlanmaktadır (Harrison ve ark., 2020). ACE2 reseptörü, virüsün hücresel girişini sağlar ve inflamasyonu başlatır, aynı zamanda replikasyon ve çoğalmayı da başlatmaktadır. Bağışıklık sistemi bu ilk aşamada SARS-CoV-2'ye direnemezse, virüs akciğerleri istila etmek için harekete geçer ve çoğalır (Ahlawat ve Sharma, 2020). COVID-19 enfeksiyonu, kontrolsüz sistemik hiperinflamatuvar yanıtla karakterize bir "sitokin fırtınasını" tetiklemekte ve öncelikle yüksek ateş, öksürük ve şiddetli akciğer rahatsızlıkları gibi çeşitli klinik semptomlarla esas olarak solunum sistemini etkilemektedir (Gupta ve ark., 2020; Tang ve ark., 2020).



Şekil 3. COVID-19 enfeksiyonundan sonra akciğer mikrobiyomu (Jabczyk ve ark., 2021).

COVID-19 hastalarında görülen yaygın solunum yolu semptomları nedeniyle, COVID-19'un etkilediği ana organ akciğer gibi görünmektedir. Ancak hastalığın seyri sırasında karaciğer ve bağırsak gibi organlarda işlev bozukluğu gelişimi veya çoklu organ yetmezliği bildirilmiştir

(Chen ve ark., 2020; D'Amico ve ark., 2020; Feng ve ark., 2020; Pan ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020). Artan kanıtlar, COVID-19'un yalnızca solunum sisteminde değil, aynı zamanda hastaların gastrointestinal sistem (GIS) yolunda (dışkı ve rektal sürüntüler) da tespit edildiğini göstermektedir (Gu ve ark., 2020; Kim, 2021). Singapur'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu pozitif olan hastaların %50'sinin dışkılarında virüs tespit edilmiştir ve bu hasta kohortunda, solunum numunelerinin virüs RNA'sı için negatif olarak test edilmesinden sonra dışkı numunelerinin yaklaşık 5 hafta boyunca COVID-19 pozitif kaldığı gözlemlenmiştir (Wu ve ark., 2020). Benzer bir çalışma, COVID-19 enfekte çocuk kohortunun %80'inin, solunum yolu testi negatif çıktıktan sonra pozitif viral rektal sürüntülere sahip olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, bir ön baskı çalışmasında bağırsak biyopsilerinin analizinde, hastaların ileum ve onikiparmak bağırsağında SARS-CoV-2'nin uzun süreli kalıcılığını görülmüştür (Gaebler ve ark., 2020). Bu sonuçlara göre GIS ve dışkıda virüsün varlığı veya kalıcılığı, COVID-19'un etkisinin akciğerlerle sınırlı olmadığını vurgulamaktadır (de Oliveira ve ark., 2021).

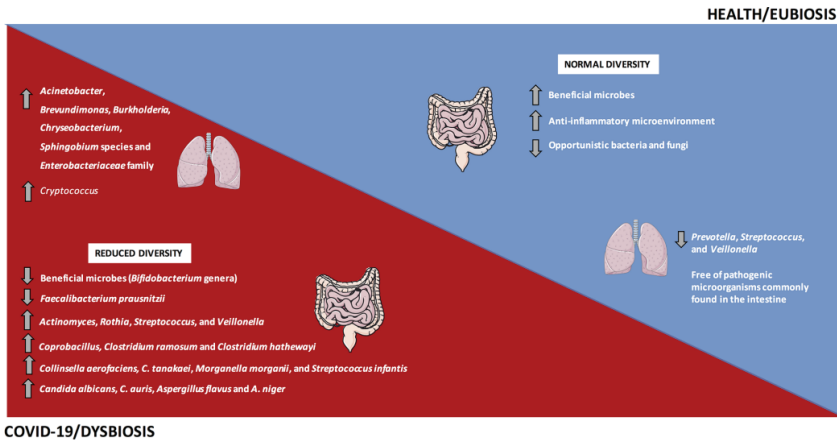
COVID-19 enfeksiyonu sırasında, bozulan bağırsak mikrobiyomu, bağırsak geçirgenliğini ve sistemik inflamasyonu teşvik ederek COVID-19 enfeksiyonu seyrinin ciddiyetine katkıda bulunmaktadır (Costela-Ruiz ve ark., 2020; Thevaranjan ve ark., 2017). Disbiyoz nedeniyle bağırsak bariyerinin bütünlüğünün bozulması, SARS-CoV-2 virüsünün akciğerlerden dolaşım sistemi ve lenfatik damarlar yoluyla bağırsak lümenine translokasyonuna neden olabilir (Aktaş ve Aslım, 2020). Bağırsak epitel hücrelerinin SARS-CoV-2 tarafından enfeksiyonu, bağırsak mikrobiyomunu bozarak disbiyoz, bağırsak inflamasyonu ve gastrointestinal semptomlara neden olabilmektedir (Burchill ve ark., 2021; Thevaranjan ve ark., 2017). GIS semptomları COVID-19 hastalarında yaygındır ve bir meta-analizde, bu semptomların enfekte hastaların %17.6'sında olduğu ve hastalık şiddeti yüksek olan kişilerde daha yaygın görüldüğü belirtilmiştir (Cheung ve ark., 2020). COVID-19 sırasında yaygın olarak görülen ana gastrointestinal semptomlar iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır (Guan ve ark., 2020; Pan ve ark., 2020). Bu GIS belirtilerine, SARS-CoV-2'nin bağırsak-akciğer eksenli yoluyla doğrudan enterositleri enfekte etmesi veya immün düzenleyici mekanizmalar neden olmaktadır (Rajput ve ark., 2021).

ACE2, SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişine açılan kapıdır ve bu reseptörün bağırsakta yüksek ekspresyonu bulunmaktadır (de Oliveira ve ark., 2021; McGovern ve ark., 2021). GIS'de ACE2 ekspresyonu, COVID-19 hastalarında gastrointestinal semptomların varlığını açıklayabilir (Ichinohe ve ark., 2011). SARS-CoV-2, bağırsak ACE2 reseptörlerini aktive eder ve inflamasyona ve diyare gibi gastrointestinal semptomlara neden

olur (Villapol, 2020). Ek olarak, ACE2 diyet amino asitlerinin yakalanması, antimikrobiyal peptit ekspresyonunun düzenlenmesi ve bağırsak mikrobiyomunun homeostazıyla ilişkilidir bu sebeple ACE2'nin bağırsak mikrobiyomu ve bağışıklığının düzenleyicisi olabileceği varsayılmaktadır (Hashimoto ve ark., 2012). COVID-19 enfeksiyonu sırasında, ACE2 ekspresyonu aşağı regüle edilir, bu da bağırsak disbiyozuna yol açar, metabolik homeostaziyi bozar ve amino asitler, safra asitleri ve SCFA'lar (kısa zincirli yağ asitleri) gibi bağırsak metabolitlerinin seviyelerini değiştirir (He ve ark., 2020). Örneğin COVID-19 enfeksiyonunda bir SCFA olan bütirat seviyesinin azaldığı görülmüştür (Briguglio ve ark., 2020).

Birkaç çalışmada COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler gözlemlenmiştir (He ve ark., 2020; Yeoh ve ark., 2021; Zuo ve ark., 2020). Beş gözlemsel çalışmada, COVID-19 hastalarının, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyomları değiştiği görülmüştür (Gu ve ark., 2020; Tao ve ark., 2020; Zuo ve ark., 2020). Zuo ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, 23 bakteri taksonu COVID-19 hastalık şiddeti ile anlamlı bir pozitif korelasyon göstermiştir. COVID-19 hastalarında sağlıklı katılımcılarla karşılaştırıldığında *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptokok infantis*, *Morganella morganii*, ve *Bifidobacterium dentium* gibi fırsatçı patojen bolluğunun daha fazla olduğu bulunmuştur (Yeoh ve ark., 2021; Zuo ve ark., 2021). Ayrıca, COVID-19 hastalarında *Aspergillus* ve *Kandida spp.* gibi fırsatçı mantarlar da gözlenmiştir (Zuo ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020). Buna karşılık *Bifidobacterium adolesan*, *Öbakteri rektal*, *Blautia obesi*, *Dorea formicijeneran*, *Alistipes onderdonkii*, ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi yararlı kommensallerin COVID-19 şiddeti ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir (Yeoh ve ark., 2021; Zuo ve ark., 2020). Buna karşın bağırsak disbiyozu ve fırsatçı patojenlerin (örneğin *Koprobasil*, *Clostridium ramosum*, ve *Clostridium hathewayi*) artmış fekal bolluğu, COVID-19 şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ek olarak, COVID-19 hastalarının bazılarında, SARS-CoV-2'nin nazofarenksten kaybolmasından sonra bağırsak mikrobiyom dengesizliği 12 güne kadar devam etmiştir (Zuo ve ark., 2020). COVID-19 hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan dışkı örneklerinde bağırsak mikrobiyotasını değerlendiren kesitsel bir çalışmada ise, COVID-19 hastalarının bağırsak mikrobiyotasına, *Streptokok*, *Rothia*, *Veillonella*, ve *Aktinomices* gibi fırsatçı patojenlerin önemli ölçüde hakim olduğunu bildirilmiştir. Aynı zamanda COVID-19 ve influenzalı hastalardan alınan dışkı örneklerinde bakteri çeşitliliğindeki azalma belirtilmiştir (Gu ve ark., 2020). COVID-19 hastalarında 16S rRNA'ya dayalı bir bağırsak mikrobiyomu çalışması bu hastalardaki alfa çeşitliliğinin sağlıklı kontroller ve influenza hastalarındakinden daha düşük olduğunu bulmuştur. COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre

Streptokok, Clostridium, Laktobasil, ve Bifidobakteri cinsin bolluğu artmış tersine Bakterioid, Roseburia, fekalibakteri, koprokok, ve parabakteroid cinslerin bolluğu azalmış olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışma, birden fazla bağırsak hücresi ve bağırsak sinir sistemi tarafından üretilen bir pro-inflamatuar sitokin olan IL-18 düzeylerinin, influenza hastaları ve sağlıklı bireylere kıyasla COVID-19 hastalarının serumlarında artmış olduğunu gözlemlemiştir (Tao ve ark., 2020). Yeoh ve ark. (2021) disbiyotik bağırsak mikrobiyota bileşiminin, çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve inflamasyon belirteçlerinin plazma konsantrasyonları ile ilişkili olan COVID-19 şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. Başka çalışmalarda ise COVID-19 hastalarının klinik örneklerinde Prevotella bolluğu artarken Laktobasil ve Bifidobakteri bolluğu azaldığı belirtilmiştir (Chakraborty, 2020; Xu ve ark., 2020). Artırılmış Prevotella bolluğu bağırsakta inflamasyona ve T-yardımcı hücre 17 (Th17) immün tepkisine yol açabilen Toll benzeri reseptör 2 (TLR2) aktivasyonu yoluyla inflamasyona aracılık edebilmektedir (van den Munckhof ve ark., 2018).

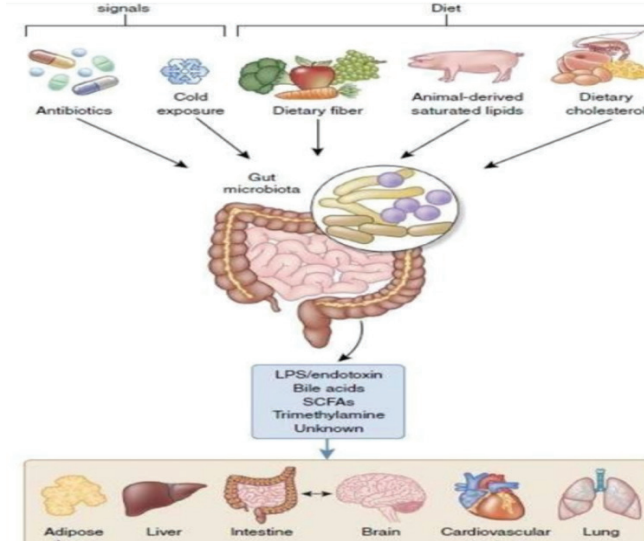


Şekil 4. COVID-19 enfeksiyonunda bağırsak ve akciğer disbiyozu (de Oliveira ve ark., 2021).

Belirgin bir şekilde, bu çalışmalar COVID-19 enfeksiyonu ile GIS mikrobiyotası disbiyozu arasında doğrudan bir etkileşim olduğunu göstermektedir (Hong ve Kim, 2021). Bugüne kadar yapılan çalışmalar ve bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişki göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyotasını iyileştirmenin COVID-19 semptomlarını hafifletmek için alternatif bir strateji olabileceği varsayılmaktadır (Aktaş ve Aslım, 2020).

COVID-19 ile BESLENME ve MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Diyet, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini şekillendirmede önemli bir rol oynamakta ve böylece konağın sağlık durumunu etkilemektedir (Dhar ve Mohanty, 2020). Diyet; alımın zamanlaması, sıklığı ve süresi yoluyla bağırsak mikrobiyomu homeostaz durumuna etki etmektedir (Rajput ve ark., 2021). Çeşitli diyet formlarının bağırsak mikrobiyotasına farklı etkileri bulunmuştur. Örneğin, mikrobiyotanın hayvansal yağ ve protein bazlı diyetlere karşı bitkisel bazlı diyetlere kıyasla daha farklı kompozisyonu olduğu bildirilmiştir (De Filippis ve ark., 2016). Yüksek yağlı veya yüksek şekerli diyetle beslenen hayvanların bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritim bozulmasına daha yatkın olduğu belirtilmiştir (Voigt ve ark., 2014). Benzer şekilde, az yağlı bir diyetin tüketilmesinin fekal Bifidobakteri bolluğunun artmasına neden olduğu kaydedilmiştir. Öte yandan, yüksek doymuş yağlı diyet *Faecalibacterium prausnitzii* nispi oranını artırmıştır (Singh ve ark., 2017). Gıdanın çeşitli bileşenlerinin de bağırsak mikrobiyotası üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin, peynir altı suyu ve bezelye protein ekstraktlarının tüketimi, bağırsakta kommensal bakterileri cinsleri olan Bifidobacterium ve Lactobacillus'u arttırırken, patojenik bakteriler olan *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium perfringens* bolluğunu azalttığı gösterilmiştir (Dominika ve ark., 2011).



Şekil 5. Bağırsak mikrobiyotası, çevresel sinyaller ve diyet molekülleri ilişkisi (Schroeder ve Bäckhed, 2016).

Diyet lifi ile mikrobiyota ve COVID-19 ilişkisi

Sindirilebilir karbonhidratların aksine, lif ve dirençli nişasta gibi sindirilemeyen karbonhidratların bağırsakta yerleşik mikroorganizmalar tarafından fermentasyona uğradığı bilinmektedir (De Filippis ve ark., 2016). Zengin lifli bir diyet, SCFA üreterek bağırsak sağlığını iyileştiren ve konakçıya gelişmiş bağışıklık dahil olmak üzere çeşitli sağlık yararları sağlayan iyi bir mikrobiyota erişilebilir karbonhidrat kaynağıdır (Rishi ve ark., 2020). Düşük lifli ve yüksek yağ/karbonhidratlı diyet genellikle bağırsak disbiyozundan sorumludur ve bu sebeple değişen bağışıklık tepkilerinden sorumlu olabilmektedir (Trompette ve ark., 2014). SCFA'lar, kolon hücreleri için metabolik yakıt ve mikrobiyota-konak bağışıklık senkronizasyonunun aracıları olarak hizmet etmektedir (Kazuzna-Czaplinska ve ark., 2017; Levy ve ark., 2016; Thursby ve Juge, 2017). Fermente olabilen diyet lifleri ve sonuçta ortaya çıkan kolonik mikrobiyota bileşimleri, bağırsak sağlığını, bariyer fonksiyonlarını ve lümen homeostazını koruyan SCFA sentezini belirlemekte ve böylece konağı çeşitli hastalıklardan korumaktadır (Morrison ve Preston, 2016; Silva ve ark., 2020).

Bir takım sonuçlar, lif bakımından zengin bir diyetin sadece bağırsak mikrobiyotasını değiştirmediğini, aynı zamanda akciğer mikrobiyotasını da etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu durum beslenmenin akciğer bağışıklığı üzerindeki etkisine işaret etmektedir (Trompette ve ark., 2014). Farelerle yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki SCFA'ların yüksek düzeyi ile ilişkili görülen yüksek lifli diyetin akciğerlerde alerjik iltihaplanmaya karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç beslenmenin akciğer bağışıklığı üzerinde bir etkisi olduğunu göstermektedir (Valdes ve ark., 2018). Ayrıca, lif açısından zengin diyetler doğuştan gelen bağışıklığı düzenleyebilir ve solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan GIS belirtilerini ve ölüm oranını azaltabilmektedir (King ve ark., 2007; Varraso ve ark., 2015). Diyet lifi tüketimi ile güçlü inflammatuar sitokinler olan C-reaktif protein (CRP), Interlökin (IL)-6, IL-18 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF) serum seviyeleri arasındaki ters korelasyon görülmüştür. Anti-inflamatuar özelliklere sahip bir insülin duyarlılaştırıcı adipositokin olan adiponektinin de daha düşük glikoz konsantrasyonları ve daha yüksek plazma konsantrasyonları yüksek lifli diyetlerde gözlemlenmektedir (Williams, 2010). Bu sonuçlar ışığında, COVID 19 hastalarına yüksek lifli olan; tahıllar, kepekli tahıllar, baklagiller, meyve ve sebzelerden zengin, sağlıklı ve dengeli beslenme önerilmektedir (Rajput ve ark., 2021).

Fermente gıdalar ile mikrobiyota ve COVID-19 ilişkisi

Fermente gıdalar “kontrollü mikrobiyal büyüme (laktik asit bakterileri (LAB)) ve gıda bileşenlerinin enzimatik dönüşümleri yoluyla yapılan yiyecek veya içeceklerdir.” (Marco ve ark., 2017). Fermente yiyecek ve

içecekler canlı bakteri ve prebiyotik lifler içermektedir (Gasmi ve ark., 2021). Fermente gıdaların tümü canlı kültür içermezler çünkü bazıları fermentasyondan sonra pastörizasyon, tütsüleme, fırınlama veya filtrasyon gibi işlemlere tabi tutulurlar. Bu işlemler soya sosları, ekmek, çikolata, çoğu bira ve şarap gibi gıdalardaki canlı mikroorganizmaların ölmesine veya uzaklaştırılmasına sebep olmaktadır. Canlı kültürler, fermente sebzelerde ve fermente süt ürünlerinde bulunabilmektedir (Bousquet ve ark., 2021). Fermentasyon sürecinde gıdalardaki karbonhidratlar, bakteri ve mayalar aracılığıyla parçalanmaktadır. Süt ürünlerinin fermentasyonu sonucunda kefir, yoğurt ve süzme peynir oluşmaktadır. Diğer fermente edilmiş yiyecek ve içecekler örnek olarak; fermente edilmiş sebzeler, tempeh, miso, turşu, lahana turşusu, kimchi, kombucha ve pancar kvası ve elma şarabı gibi içecekler verilebilir. Bu fermente gıdaların tüketimi mikrobiyota ve konak metabolik sağlığı için potansiyel olarak faydalı olduğu belirtilmiştir (Bell ve ark., 2018; Taylor ve ark., 2020). Örneğin kefir, konak bağışıklığını modüle eden, viral ve bakteriyel enfeksiyon olasılığını azaltan ve birçok konak metabolik koşuluna fayda sağlayan ucuz, ev yapımı, fermente bir süt içeceğidir (Bourrie ve ark., 2016; Walsh ve ark., 2016). Hücre hattı çalışmalarında, kefirin T hücre proliferasyonunu azaltma üzerindeki etkileri bildirilmiştir (de Andrade ve ark., 2017). Laktobasil içeren kefir çeşitli sitokinlerin salgılanmasını arttırmak için dendritik hücrelerin doğal bir adjuvanı olarak hareket ettiği, sitotoksik T hücrelerinin aktivitelerini arttırdığı ve viral enfeksiyona karşı hareket ettiği bildirilmiştir (Ghoneum ve ark., 2015; Lin ve ark., 2017).

Fermente gıdaların Avrupa'daki COVID-19 mortalitesindeki potansiyel rolünü test etmek için, fermente sebzeler, fermente süt, yoğurt ve fermente ekşi süt, salamura/ marine edilmiş sebzelerin ülke tüketimini incelemek için ekolojik bir çalışma olan Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) Kapsamlı Avrupa Gıda Tüketimi Veritabanı kullanıldı. Dikkate alınan tüm değişkenlerden yalnızca fermente sebzeler, ülke başına COVID-19 ölüm oranıyla istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır. Ulusal fermente sebze tüketimindeki her g/gün artış için COVID-19 ölüm riskinin %35,4 azaldığı tespit edilmiştir (Fonseca ve ark., 2020). İkinci bir ekolojik çalışma, turpgillerden sebzelerin (brokoli, karnabahar, baş lahana (beyaz, kırmızı ve kara lahana), yapraklı brassica) ıspanak, salatalık, kabak, marul ve domatesin ülke başına COVID-19 ölüm oranına etkilerini karşılaştırmıştır (Fonseca ve ark., 2020). Ülke başına COVID-19 ölüm oranı ile sadece baş lahana ve salatalık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır. Bazı sebzelerin (baş lahana ve salatalık) ortalama ulusal tüketimindeki her g/gün artış, COVID-19 ölüm riskini 11 kat azalarak %13,6'ya düşürmüştür. COVID-19 mortalitesi ile lahana ve salatalık tüketimi arasındaki negatif ekolojik ilişki, daha önce bildirilen a priori hipotezi desteklemektedir

(Infusino ve ark., 2020). Düşük ölüm oranlı ülkelerde canlı bakteri içeren geleneksel gıdaların çoğu Laktik asit bakterileri (LAB) fermentasyonuna dayanmaktadır (Rhee ve ark., 2011). Fermente gıdalar bağırsak mikrobiyomunun bir parçası olarak, *Laktobasil spp.* çeşitliliğine katkıda bulunmakta ve GIS yolundaki oksidatif stresi modüle etmektedir (Bousquet ve ark., 2021). Antioksidan aktiviteye sahip gıdaların COVID-19 ile etkileşime girmesi muhtemeldir ve fermente sebzeler antioksidan aktiviteye sahip olası gıdalardan birini temsil etmektedir. Fermente sebzeler güçlü Nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2) aktivatörleri içermektedir. Fermente lahananın, COVID-19 şiddetini hafifletmeye yardımcı olan Nrf2 ile ilişkili antioksidan etkileri artırabilecek diyet bileşenlerinden biri olduğu öne sürülmektedir (Slattery ve ark., 2019).

Genel olarak, bağırsak mikrobiyotasının diyet aracılı modülasyonunun bağırsıklığı etkileyebileceği görülmektedir (Dhar ve Mohanty, 2020). Dengeli bir diyet, yeterli beslenme durumu, renkli sebzelerden düzenli olarak antiinflamatuvar ve antioksidan tüketimi ile birlikte, COVID-19 ile ilişkili şiddeti, süreyi ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (Cory ve ark., 2018; Lin ve ark., 2017). Sağlıklı bir diyet, mikrobiyal metabolom üzerindeki etkisi nedeniyle kritiktir (Albenberg ve Wu, 2014) dolayısıyla doğru bir kişiselleştirilmiş diyet, COVID-19'dan etkilenen hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilmektedir (Donati Zeppa ve ark., 2020).

PRE/PROBİYOTİK ile MİKROBİYOTA ve COVID-19 İLİŞKİSİ

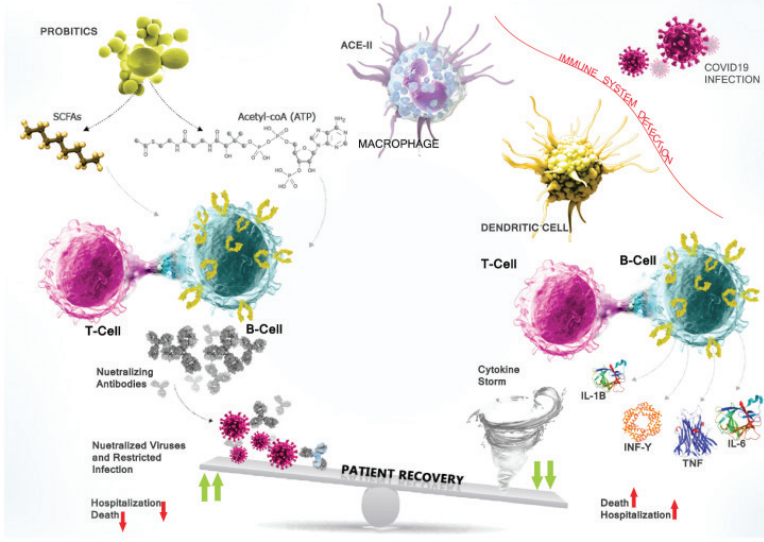
Probiyotiklerin, prebiyotiklerin, sinbiyotiklerin ve postbiyotiklerin tek başına veya kombinasyon halinde kullanılması yoluyla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, ikincil bakteriyel enfeksiyonları önlemekte ve ayrıca solunum sistemini korumaktadır (Gao ve ark., 2020; Konturek ve ark., 2020). Bu terapötik müdahaleler ayrıca komorbiditelerden etkilenen hastalarda bağırsıklık tepkisini ve COVID-19'e karşı bağırsıklığı iyileştirebilmektedir (He ve ark., 2020). Hastaların bağırsak mikrobiyotasının profilini çıkarmanın ve bağırsak disbiyozunu iyileştirmek için fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve çeşitli laktobasil suşları gibi özel pre/probiyotikler dahil etkili diyet önermenin bu hastalarda genel bağırsıklık tepkisini geliştirebileceği düşünülmektedir. Bu, özellikle COVID-19 enfekte olan yaşlılarda ve bağırsıklığı baskılanmış hastalarda iyileşmeyi hızlandırabilir. Bu nedenle, belirli popülasyonlar için mikrobiyotayı hedefleyen etkili beslenme stratejileri belirlemenin ve spesifik fonksiyonel gıdaların kullanımının günümüz ihtiyacı olabileceği düşünülmektedir (Dhar ve Mohanty, 2020).

Probiyotikler ve COVID-19

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyom dengesine ve çeşitliliğine aracılık edebilen, böylece viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere patojenlere karşı konak bağışıklığını artıran ve bağırsak immün homeostazını korumaya yardımcı olan esas olarak gastrointestinal sistemde bulunan, patojenik olmayan canlı organizmalardır (Rajput ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2018). Uygun probiyotik uygulama, konağın doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığını uyarabilmektedir (Enaud ve ark., 2020; Marsland ve ark., 2015). Probiyotik oral uygulama, bronşlar ve ürogenital mukoza gibi bağırsak mukozasından uzak organlarda enfeksiyona karşı koruma sağlamaktadır (Barbieri ve ark., 2017; Hao ve ark., 2011). Probiyotiklerin (örneğin *L. ramnosus GG*) bağırsak dışındaki organlarda sitokin üretimini azaltabildiği, bağırsak ve akciğer bariyerini ve homeostaziyi iyileştirmeye yardımcı olabildiği, anti-viral savunmayı iyileştirdiği ve bağışıklık sistemi koşullarını olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (Campbell, 2020; Donati Zeppa ve ark., 2020). Buna benzer olarak farklı denemelerde birçok probiyotik süşun bağışıklık sistemini modüle ederek solunum yolu enfeksiyonları koşullarını iyileştirdiği veya hafiflettiği belirtilmiştir (Dhar ve Mohanty, 2020). Probiyotikler, solunum yolundaki T düzenleyici yanıtı artırarak akciğer bağışıklığını uarmaktadır (Mortaz ve ark., 2013). Probiyotiklerin uygulanmasının, artan interlökin 12 (IL-12) ve interferon gamma (IFN- γ) üretimi ve makrofajların ve dendritik hücrelerin aktivitelerinin modülasyonu ile ilişkili olduğu ve konakçı inflamatuvar yanıtlarının azalmasını sağladığı belirtilmiştir (Guillemard ve ark., 2010; Park ve ark., 2013). Probiyotik tüketimi, akciğerlerin bağışıklık sistemindeki tip I interferonların, antijen sunan hücrelerin (APC), doğal öldürücü (NK) hücrelerinin ve T ve B hücrelerinin seviyesini iyileştirmektedir. Bu immünomodülatör faydalar, özellikle COVID-19 geliştirmiş veya gelişme riski altında olan bireyler için önemli görülmektedir. COVID-19 ile ilgili komplikasyonları önlemek için önerilebileceği düşünülmektedir (Baud ve ark., 2020). Mikrobiyom disbiyozu, COVID-19'un ciddiyeti ile bağlantılı olduğundan, probiyotiklerin mikrobiyotayı modüle etmedeki etkisi, COVID-19'a karşı umut verici bir silah olarak öne sürülmüştür (Chhibber-Goel ve ark., 2021; Din ve ark., 2021; Stavropoulou ve Bezirtzoglou, 2020). Probiyotik kullanımının potansiyel etkileri, influenza virüsü, rinovirüs ve respiratuvar sinsityal virüs üzerinde deneysel çalışmalar, meta-analizler ve klinik deneylerle desteklenmektedir (Baud ve ark., 2020; Luoto ve ark., 2014). COVID-19 enfeksiyonunda mekanizmalar belirlenmemiş olsa da, bazı probiyotik süşlar diğer koronavirüslerde antiviral özellikler sunmuştur (Rejish Kumar ve ark., 2010; Wang ve ark., 2019). Sağlıklı ağız ve akciğer mikrobiyotasında baskın bir kommensal olan, *Streptococcus salivarius* (*Streptococcus salivarius K12*) oral ve akciğer mikrobiyo-

tasını iyileştirme ve COVID-19'a karşı savunmayı artırmak için olası bir probiyotik suş olarak önerilmiştir (Di Pierro, 2020). Laktik asit bakterileri (*Laktobasil* ve *Bifidobacterium* türleri) bağışıklık sistemi tarafından iyi bilinen ve bağışıklık tepkilerini düzenleyebilen başlıca probiyotik türleridir (Kong ve ark., 2016; Villena ve ark., 2013). *Laktobasil* türleri farklı yollar aracılığıyla antiviral özelliklere sahiptir ve İnterferon alfa (IFN- α) ve İnterferon beta (IFN- β) üretiminin güçlü bir indükleyicisi olarak kabul edilmektedir (Baradaran Ghavami ve ark., 2021). Ayrıca, *laktobasil* diyare tedavisine de yardımcı olmaktadır. COVID-19 grubunda laktik asit bakterilerinin ve genellikle laktik asit üreten probiyotiklerin zenginleştirilmesinin, SARS-CoV-2'nin neden olduğu inflamatuvar yanıtı bir dereceye kadar engelleyebileceği düşünülmektedir (Han ve ark., 2022).

Aşırı bir bağışıklık tepkisinin patojenik enfeksiyonun kendisi kadar zarara neden olabileceği kanıtlanmıştır (Bottari ve ark., 2021). Probiyotik uygulama aşırı inflamasyonu veya ikincil enfeksiyonları önleyebilmektedir (Descamps ve ark., 2019; Hanada ve ark., 2018; He ve ark., 2020). Probiyotiklerin uyguladığı bir diğer önemli etki ise enterositler arasındaki bağlantının bütünlüğünü sağlamak ve korumaktır. Bu etki sayesinde SARS-CoV-2 girişini ve COVID-19 geliştirme riskini azalttığı düşünülmektedir (Baud ve ark., 2020). Probiyotikler ayrıca ACE enzimlerini aktif bölgeleri bloke ederek inhibe etme kabiliyetine sahip biyoaktif peptitler üretirler ve bu sayede ACE-2 reseptörlerini etkileyebilirler (Li ve ark., 2019). COVID-19 ile ilgili son çalışmalarda, ikincil enfeksiyonlar kötü prognoz ve ölümle önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (Fan ve ark., 2020). Probiyotikler, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarını önlemeye ek olarak, COVID-19 enfeksiyonunun kendisiyle ilişkili veya ikincil akciğer enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklerin neden olduğu diyare tedavisine de yardımcı olabilirler (Lai ve ark., 2019; Szajewska ve ark., 2016). Probiyotiklerin akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) azaltmak ve COVID-19 enfeksiyonunun majör komplikasyonlarını önlemek için çok önemli olduğu da düşünülmektedir (Baud ve ark., 2020; Sundararaman ve ark., 2020). COVID-19 hastaları genellikle invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır. İlginç bir şekilde, bazı raporlar probiyotik uygulamasının kritik hastalarda invaziv mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığını göstermiştir (Dave ve ark., 2016; Zeng ve ark., 2016). Ayaktan tedavi alan COVID-19 hastalarda 30 günlük probiyotik müdahale yapılan bir çalışmada, plaseboya kıyasla müdahale grubu 30. güne kadar tam viral ve semptomatik remisyonda önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Probiyotik takviyenin SARS-CoV-2'ye özgü IgM ve IgG'yi artırırken semptom süresini ve viral yükü azaltmada da önemli etkileri olduğu gözlenmiştir. Dışkı mikrobiyotasında önemli bir değişiklik saptanmamıştır (Gutiérrez-Castrellón ve ark., 2022).



Şekil 6. Dendritik hücreler ve makrofajlar üzerindeki SARS-CoV-2 spike proteini ile ACE2 arasındaki etkileşim (Baradaran Ghavami ve ark., 2021)

Sonuç olarak, probiyotiklerin, hastalıkların ortaya çıkışını ve şiddetini modüle ettiği gösterilmiştir, bu da onların COVID-19’u tedavi etmek veya önlemek için kullanılabileceğini düşündürmektedir (Baradaran Ghavami ve ark., 2021). Probiyotikler, COVID-19 için mantıklı immünomodülatör seçenek olarak ortaya koyulmaktadır. Bununla birlikte çalışmalar spesifik suşlar, takviye süreleri, uygulama formları, dozları ve takip süreleri açısından farklılıklar göstermektedir. (Antunes ve ark., 2020; Baud ve ark., 2020; Hu ve ark., 2021; Olaimat ve ark, 2020; Villena ve Kitazawa, 2020).

Prebiyotikler ve COVID-19

Prebiyotikler, belirli mikroorganizmaları barındıran, bağırsak mikroorganizmalarını besleyen ve SCFA üretimine katkıda bulunan fermente olabilen ve sağlık yararları sağlamak için kullanılan fruktanlar, galaktomanan, oligosakkaritler, arabinoooligosakkaritler, laktosükroz gibi substratlardır (Davani-Davari ve ark., 2019). Prebiyotikler, insan mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini düzenleyerek, GIS’de bağışıklık sistemi aktivasyonunu ve patojen inhibisyonunu indükleyebilmektedirler (Baradaran Ghavami ve ark., 2021). Prebiyotiklerin çeşitli pro ve antiinflamatuvar sitokinleri düzenlediği çalışmalarda gösterilmiştir (Dhar ve Mohanty, 2020). Tam tahılda bulunan karbonhidratların IL-6 (proinflamatuvar sitokin) düzeylerini düşürdüğü ve bütillenmiş yüksek amilozlu mısır nişastasının IL-10 (anti-inflamatuvar sitokin) düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Collado ve

ark., 2018; Johnson ve ark., 2019). Ayrıca klinik veriler; sebzeler, meyveler, tahıllar, çay, kahve, bitter çikolata, kakao tozu ve şarap gibi gıda maddelerinde bulunan doğal kaynaklı heterojen bileşikler olan diyet polifenollerinin prebiyotik özellikler gösterdiğini ve antimikrobiyal aktiviteler sergilediğini göstermektedir (Kumar Singh ve ark., 2019). Bununla birlikte, düzenli olarak renkli sebzelerin tüketilmesi, prebiyotik işlevi olan sindirilemeyen liflerin ve antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler sağlayan fito-besinlerin alımını sağlamaktadır. Bu diyet modeli, mikrobiyota aracılı antiviral bağışıklığı destekleyebilmektedir (Olaimat ve ark., 2020). Bu kanıtlar, prebiyotiklerin COVID-19'da potansiyel bir immünojenik role sahip olabileceğini göstermektedir (Rajput ve ark., 2021). Ancak bugüne kadar, prebiyotiklerin COVID-19 enfeksiyonları ile herhangi bir şekilde ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. (Olaimat ve ark., 2020).

SONUÇ

COVID-19'da bağırsak mikrobiyotasını olası etkisi incelenmiş ve mikrobiyotanın, bağışıklığı ve COVID-19'un klinik seyrini etkileyebileceği belirtilmiştir. Genel olarak; yüksek lifli, fermente gıdalar içeren ve böylece mikrobiyota ve bağışıklığa fayda sağlayan, dengeli kişiselleştirilmiş bir diyet, iyileşmeyi hızlandırmak ve klinik sonuçları iyileştirmek için COVID-19'dan etkilenen hastalara önerilmelidir. Probiyotikler ve prebiyotikler, COVID-19 için potansiyel immünomodülatör seçeneklerdir. Bu da onların COVID-19'u tedavi etmek veya önlemek için uygulanabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların, sadece COVID-19 için değil aynı zamanda gelecekte karşılaşılabileceğimiz olası enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde bizlere ışık tutması hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

- Ahlawat, S., & Sharma, K. K. (2020). Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus research*, 286, 198103.
- Aktaş, B., & Aslim, B. (2020). Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish Journal of Biology*, 44(7), 265-272.
- Albenberg, L. G., & Wu, G. D. (2014). Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, 146(6), 1564-1572.
- Antunes, A. E., Vinderola, G., Xavier-Santos, D., & Sivieri, K. (2020). Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Research International*, 136, 109577.
- Bain, C. C., & Cerovic, V. (2020). Interactions of the microbiota with the mucosal immune system. *Clinical & Experimental Immunology*, 199(1), 9-11.
- Baradaran Ghavami, S., Pourhamzeh, M., Farmani, M., Raftar, S. K. A., Shahrokh, S., Shpichka, A., ... & Vosough, M. (2021). Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(11), 1281-1294.
- Barbieri, N., Herrera, M., Salva, S., Villena, J., & Alvarez, S. (2017). Lactobacillus rhamnosus CRL1505 nasal administration improves recovery of T-cell mediated immunity against pneumococcal infection in malnourished mice. *Beneficial Microbes*, 8(3), 393-405.
- Baud, D., Dimopoulou Agri, V., Gibson, G. R., Reid, G., & Giannoni, E. (2020). Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Frontiers in public health*, 8, 186.
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.
- Bell, V., Ferrão, J., Pimentel, L., Pintado, M., & Fernandes, T. (2018). One health, fermented foods, and gut microbiota. *Foods*, 7(12), 195.
- Bottari, B., Castellone, V., & Neviani, E. (2021). Probiotics and COVID-19. *International journal of food sciences and nutrition*, 72(3), 293-299.
- Bourrie, B. C., Willing, B. P., & Cotter, P. D. (2016). The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Frontiers in microbiology*, 647.
- Bousquet, J., Anto, J. M., Czarlewski, W., Haahtela, T., Fonseca, S. C., Iaccarino, G., ... & Constantinidis, J. (2021). Cabbage and fermented vegetables: from death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy*, 76(3), 735-750.
- Briguglio, M., Pregliasco, F. E., Lombardi, G., Perazzo, P., & Banfi, G. (2020). The malnutritional status of the host as a virulence factor for new coronavirus SARS-CoV-2. *Frontiers in Medicine*, 7, 146.

- Burchill, E., Lymberopoulos, E., Menozzi, E., Budhdeo, S., McIlroy, J. R., Ma-naughtan, J., & Sharma, N. (2021). The unique impact of COVID-19 on human gut microbiome research. *Frontiers in Medicine*, 8, 652464.
- Bustamante, M., Oomah, B. D., Oliveira, W. P., Burgos-Díaz, C., Rubilar, M., & Shene, C. (2020). Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia microbiologica*, 65(2), 245-264.
- Campbell, K. (2020). How some probiotic scientists are working to address CO-VID-19.
- Chakraborty, S. (2020). Are Significant False Negatives in the Usually Sensitive RT-PCR Detection of SARS-CoV2 Happening as the Usually RNA-Stranded Bacteria is now DNA within a Bacteria (Prevotella?) Genome—And Won't be Detected in the Lysogenic State. *OSF Preprints*.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lan-cet*, 395(10223), 507-513.
- Cheung, K. S., Hung, I. F., Chan, P. P., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., ... & Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic re-view and meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(1), 81-95.
- Chhibber-Goel, J., Gopinathan, S., & Sharma, A. (2021). Interplay between se-veritys of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections?. *Gut Pathogens*, 13(1), 1-6.
- Cianci, R., Pagliari, D., Piccirillo, C. A., Fritz, J. H., & Gambassi, G. (2018). The microbiota and immune system crosstalk in health and disease. *Mediators of inflammation*, 2018.
- Collado, M. C., Engen, P. A., Bandin, C., Cabrera-Rubio, R., Voigt, R. M., Green, S. J., ... & Garaulet, M. (2018). Timing of food intake impacts daily rh-ythms of human salivary microbiota: a randomized, crossover study. *The FASEB Journal*, 32(4), 2060.
- Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., & Mattei, J. (2018). The role of polyphenols in human health and food systems: A mini-review. *Frontiers in nutrition*, 5, 87.
- Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melgu-izo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & growth factor reviews*, 54, 62-75.
- D'amico, F., Baumgart, D. C., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2020). Diarr-hea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 18(8), 1663-1672.

- Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal immunology*, 12(4), 843-850.
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., ... & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92.
- Dave, L. A., Hayes, M., Montoya, C. A., Rutherford, S. M., & Moughan, P. J. (2016). Human gut endogenous proteins as a potential source of angiotensin-I-converting enzyme (ACE-I)-, renin inhibitory and antioxidant peptides. *Peptides*, 76, 30-44.
- de Andrade, G. R., Neves, I. V., Marques, V. D., Borges, M. M., Broring, T. A. M., dos Anjos, M. T., ... & de Oliveira, M. (2017). Influence of a Kefir-derived antimicrobial fraction on Zika virus cytopathic effects and lymphocyte proliferation. *Juniper Online J Immuno Virol*, 2(2), 555584.
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Stora, A., Laghi, L., ... & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812-1821.
- de Oliveira, G. L. V., Oliveira, C. N. S., Pinzan, C. F., de Salis, L. V. V., & Cardoso, C. R. D. B. (2021). Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 214.
- Descamps, H. C., Herrmann, B., Wiredu, D., & Thaïs, C. A. (2019). The path toward using microbial metabolites as therapies. *EBioMedicine*, 44, 747-754.
- Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus research*, 285, 198018.
- Di Pierro, F. (2020). A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva medica*, 111(3), 281-283.
- Dickson, R. P. (2021). Lung microbiota and COVID-19 severity. *Nature Microbiology*, 6(10), 1217-1218.
- Din, A. U., Mazhar, M., Waseem, M., Ahmad, W., Bibi, A., Hassan, A., ... & Wu, J. (2021). SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110947.
- Dominika, Ś., Arjan, N., Karyn, R. P., & Henryk, K. (2011). The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *International journal of food microbiology*, 145(1), 267-272.
- Donati Zeppa, S., Agostini, D., Piccoli, G., Stocchi, V., & Sestili, P. (2020). Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 576551.
- Enaud, R., Prevel, R., Ciarlo, E., Beaufils, F., Wieërs, G., Guery, B., & Delhaes, L. (2020). The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for

inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 9.

Fan, J., Li, X., Gao, Y., Zhou, J., Wang, S., Huang, B., ... & Nie, X. (2020). The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(3), e64-e67.

Feng, G., Zheng, K. I., Yan, Q. Q., Rios, R. S., Targher, G., Byrne, C. D., ... & Zheng, M. H. (2020). COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *Journal of clinical and translational hepatology*, 8(1), 18.

Fischer, D. D., Kandasamy, S., Paim, F. C., Langel, S. N., Alhamo, M. A., Shao, L., ... & Vlasova, A. N. (2017). Protein malnutrition alters tryptophan and angiotensin-converting enzyme 2 homeostasis and adaptive immune responses in human rotavirus-infected gnotobiotic pigs with human infant fecal microbiota transplant. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24(8), e00172-17.

Fonseca, S. C., Rivas, I., Romaguera, D., Quijal, M., Czarlewski, W., Vidal, A., ... & Bousquet, J. (2020). Association between consumption of fermented vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe. *MedRxiv*.

Fonseca, S., Rivas, I., Romaguera, D., Quijal, M., Czarlewski, W., & Vidal, A. Association between consumption of vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe. MedRxiv. 2020. *Google Scholar*.

Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J. C., Muecksch, F., Finkin, S., Tokuyama, M., ... & Nussenzweig, M. C. (2021). Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, 591(7851), 639-644.

Gao, Q. Y., Chen, Y. X., & Fang, J. Y. (2020). 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *Journal of digestive diseases*, 21(3), 125.

Gasmi, A., Tippairote, T., Mujawdiya, P. K., Peana, M., Menzel, A., Dadar, M., ... & Bjørklund, G. (2021). The microbiota-mediated dietary and nutritional interventions for COVID-19. *Clinical Immunology*, 226, 108725.

Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539-544.

Ghoneum, M., Felo, N., Agrawal, S., & Agrawal, A. (2015). A novel kefir product (PFT) activates dendritic cells to induce CD4⁺ T and CD8⁺ T cell responses in vitro. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 28(4), 488-496.

Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., ... & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *science*, 312(5778), 1355-1359.

- Gou, W., Fu, Y., Yue, L., Chen, G. D., Cai, X., Shuai, M., ... & Zheng, J. S. (2020). Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *MedRxiv*.
- Gu, S., Chen, Y., Wu, Z., Chen, Y., Gao, H., Lv, L., ... & Li, L. (2020). Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 2669-2678.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Guillemard, E., Tondou, F., Lacoïn, F., & Schrezenmeir, J. (2010). Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*, 103(1), 58-68.
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., ... & Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017-1032.
- Gutiérrez-Castrellón, P., Gandara-Martí, T., Abreu Y Abreu, A. T., Nieto-Rufino, C. D., López-Orduña, E., Jiménez-Escobar, I., ... & Espadaler-Mazo, J. (2022). Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*, 14(1), 2018899.
- Han, Y., Jia, Z., Shi, J., Wang, W., & He, K. (2022). The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients through the metatranscriptome data analysis. *BioImpacts: BI*, 12(2), 139.
- Hanada, S., Pirzadeh, M., Carver, K. Y., & Deng, J. C. (2018). Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Frontiers in immunology*, 9, 2640.
- Hao, Q., Dong, B. R., & Wu, T. (2015). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100-1115.
- Hashimoto, T., Perlot, T., Rehman, A., Trichereau, J., Ishiguro, H., Paolino, M., ... & Penninger, J. M. (2012). ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 487(7408), 477-481.
- Hauptmann, M., & Schaible, U. E. (2016). Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS letters*, 590(21), 3721-3738.
- He, L. H., Ren, L. F., Li, J. F., Wu, Y. N., Li, X., & Zhang, L. (2020). Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1388.

- He, Y., Wang, J., Li, F., & Shi, Y. (2020). Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1302.
- He, Y., Wen, Q., Yao, F., Xu, D., Huang, Y., & Wang, J. (2017). Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Critical reviews in microbiology*, 43(1), 81-95.
- Honda, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535(7610), 75-84.
- Hong, B. S., & Kim, M. R. (2021). Interplays between human microbiota and microRNAs in COVID-19 pathogenesis: a literature review. *Physical Activity and Nutrition*, 25(2), 1.
- Hu, J., Zhang, L., Lin, W., Tang, W., Chan, F. K., & Ng, S. C. (2021). Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends in Food Science & Technology*, 108, 187-196.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Ichinohe, T., Pang, I. K., Kumamoto, Y., Peaper, D. R., Ho, J. H., Murray, T. S., & Iwasaki, A. (2011). Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(13), 5354-5359.
- Infusino, F., Marazzato, M., Mancone, M., Fedele, F., Mastroianni, C. M., Severino, P., ... & d’Ettore, G. (2020). Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Nutrients*, 12(6), 1718.
- Ivanov, I. I., & Honda, K. (2012). Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell host & microbe*, 12(4), 496-508.
- Johnson, A. J., Vangay, P., Al-Ghalith, G. A., Hillmann, B. M., Ward, T. L., Shields-Cutler, R. R., ... & Knights, D. (2019). Daily sampling reveals personalized diet-microbiome associations in humans. *Cell host & microbe*, 25(6), 789-802.
- Jabczyk, M., Nowak, J., Hudzik, B., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2021). Microbiota and its impact on the immune system in COVID-19—a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4537.
- Kalantar-Zadeh, K., Ward, S. A., Kalantar-Zadeh, K., & El-Omar, E. M. (2020). Considering the effects of microbiome and diet on SARS-CoV-2 infection: nanotechnology roles. *ACS nano*, 14(5), 5179-5182.
- Kałużna-Czaplińska, J., Gątarek, P., Chartrand, M. S., Dadar, M., & Bjørklund, G. (2017). Is there a relationship between intestinal microbiota, dietary compounds, and obesity?. *Trends in Food Science & Technology*, 70, 105-113.

- Kim, H. S. (2021). Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity?. *MBio*, 12(1), e03022-20.
- King, D. E., Egan, B. M., Woolson, R. F., Mainous, A. G., Al-Solaiman, Y., & Jesri, A. (2007). Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Archives of internal medicine*, 167(5), 502-506.
- Kong, Y. H., Qi, S. H. I., Na, H. A. N., Zhang, L., Zhang, Y. Y., Gao, T. X., ... & Li, Y. L. (2016). Structural modulation of gut microbiota in rats with allergic bronchial asthma treated with recuperating lung decoction. *Bio-medical and Environmental Sciences*, 29(8), 574-583.
- Konturek, P. C., Harsch, I. A., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2020). COVID-19-more than respiratory disease: a gastroenterologist's perspective. *J Physiol Pharmacol*, 71(2), 179-89.
- Kumar Singh, A., Cabral, C., Kumar, R., Ganguly, R., Kumar Rana, H., Gupta, A., ... & Pandey, A. K. (2019). Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients*, 11(9), 2216.
- Lai, H. H., Chiu, C. H., Kong, M. S., Chang, C. J., & Chen, C. C. (2019). Probiotic *Lactobacillus casei*: effective for managing childhood diarrhea by altering gut microbiota and attenuating fecal inflammatory markers. *Nutrients*, 11(5), 1150.
- Levy, M., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2016). Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes & development*, 30(14), 1589-1597.
- Li, K. J., Chen, Z. L., Huang, Y., Zhang, R., Luan, X. Q., Lei, T. T., & Chen, L. (2019). Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respiratory research*, 20(1), 1-16.
- Li, N., Ma, W. T., Pang, M., Fan, Q. L., & Hua, J. L. (2019). The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. *Frontiers in Immunology*, 10, 1551.
- Lin, S. C., Ho, C. T., Chuo, W. H., Li, S., Wang, T. T., & Lin, C. C. (2017). Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC infectious diseases*, 17(1), 1-10.
- Luoto, R., Ruuskanen, O., Waris, M., Kalliomäki, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2014). Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 405-413.
- Marco, M. L., Heeney, D., Binda, S., Cifelli, C. J., Cotter, P. D., Foligné, B., ... & Hutkins, R. (2017). Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current opinion in biotechnology*, 44, 94-102.

- Marsland, B. J., Trompette, A., & Gollwitzer, E. S. (2015). The gut–lung axis in respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(Supplement 2), S150-S156.
- McGovern, B. H., Ford, C. B., Henn, M. R., Pardi, D. S., Khanna, S., Hohmann, E. L., ... & Trucksis, M. (2021). SER-109, an investigational microbiome drug to reduce recurrence after *Clostridioides difficile* infection: lessons learned from a phase 2 trial. *Clinical infectious diseases*, 72(12), 2132-2140.
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes*, 7(3), 189-200.
- Mortaz, E., Adcock, I. M., Folkerts, G., Barnes, P. J., Paul Vos, A., & Garssen, J. (2013). Probiotics in the management of lung diseases. *Mediators of inflammation*, 2013.
- Natividad, J. M., & Verdu, E. F. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research*, 69(1), 42-51.
- Negi, S., Pahari, S., Bashir, H., & Agrewala, J. N. (2019). Gut microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in immunology*, 10, 1142.
- Olaimat, A. N., Aolymat, I., Al-Holy, M., Ayyash, M., Abu Ghoush, M., Al-Nabulsi, A. A., ... & Shah, N. P. (2020). The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *npj Science of Food*, 4(1), 1-7.
- Ostaff, M. J., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2013). Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO molecular medicine*, 5(10), 1465-1483.
- Pan, L., Mu, M. I., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., ... & Tu, L. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 115.
- Park, M. K., Ngo, V., Kwon, Y. M., Lee, Y. T., Yoo, S., Cho, Y. H., ... & Kang, S. M. (2013). *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PloS one*, 8(10), e75368.
- Proctor, L. M. (2011). The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell host & microbe*, 10(4), 287-291.
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 38(1), 1-9.

- Rajilić-Stojanović, M., & De Vos, W. M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*, 38(5), 996-1047.
- Rajput, S., Paliwal, D., Naithani, M., Kothari, A., Meena, K., & Rana, S. (2021). COVID-19 and gut microbiota: a potential connection. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36(3), 266-277.
- Rejish Kumar, V. J., Seo, B. J., Mun, M. R., Kim, C. J., Lee, I., Kim, H., & Park, Y. H. (2010). Putative probiotic *Lactobacillus* spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Tropical animal health and production*, 42(8), 1855-1860.
- Rhee, S. J., Lee, J. E., & Lee, C. H. (2011, December). Importance of lactic acid bacteria in Asian fermented foods. In *Microbial Cell Factories* (Vol. 10, No. 1, pp. 1-13). BioMed Central.
- Rishi, P., Thakur, K., Vij, S., Rishi, L., Singh, A., Kaur, I. P., ... & Kalia, V. C. (2020). Diet, gut microbiota and COVID-19. *Indian Journal of Microbiology*, 60(4), 420-429.
- Schrezenmeir, J., & de Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 361s-364s.
- Schroeder, B. O., & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine*, 22(10), 1079-1089.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533.
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in endocrinology*, 11, 25.
- Simmons, G., Gosalia, D. N., Rennekamp, A. J., Reeves, J. D., Diamond, S. L., & Bates, P. (2005). Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(33), 11876-11881.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D. I., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., ... & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-17.
- Slaterry, C., Cotter, P. D., & W. O'Toole, P. (2019). Analysis of health benefits conferred by *Lactobacillus* species from kefir. *Nutrients*, 11(6), 1252.
- Stavropoulou, E., & Bezirtzoglou, E. (2020). Probiotics as a weapon in the fight against COVID-19. *Frontiers in Nutrition*, 7, 614986.
- Sundararaman, A., Ray, M., Ravindra, P. V., & Halami, P. M. (2020). Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Applied microbiology and biotechnology*, 104(19), 8089-8104.

- Szajewska, H., Canani, R. B., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., ... & Weizman, Z. (2016). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 62(3), 495-506.
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Frontiers in immunology*, 11, 1708.
- Tao, W., Zhang, G., Wang, X., Guo, M., Zeng, W., Xu, Z., ... & Zhu, S. (2020). Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Medicine in Microecology*, 5, 100023.
- Taylor, B. C., Lejzerowicz, F., Poirel, M., Shaffer, J. P., Jiang, L., Aksenov, A., ... & Knight, R. (2020). Consumption of fermented foods is associated with systematic differences in the gut microbiome and metabolome. *Msystems*, 5(2), e00901-19.
- Thevaranjan, N., Puchta, A., Schulz, C., Naidoo, A., Szamosi, J. C., Verschoor, C. P., ... & Bowdish, D. M. (2017). Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell host & microbe*, 21(4), 455-466.
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Bioc-chemical journal*, 474(11), 1823-1836.
- Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Yadava, K., Sichelstiel, A. K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., ... & Marsland, B. J. (2014). Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature medicine*, 20(2), 159-166.
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Bmj*, 361.
- van den Munckhof, I. C., Kurilshikov, A., ter Horst, R., Riksen, N. P., Joosten, L. A. B., Zhernakova, A., ... & Rutten, J. H. W. (2018). Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obesity Reviews*, 19(12), 1719-1734.
- Varraso, R., Chiuve, S. E., Fung, T. T., Barr, R. G., Hu, F. B., Willett, W. C., & Camargo, C. A. (2015). Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *bmj*, 350.
- Villapol, S. (2020). Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*, 226, 57-69.
- Villena, J., Salva, S., Barbieri, N., & Alvarez, S. (2013). Immunobiotics for the prevention of bacterial and viral respiratory infections. *Probiotics: Immu-*

- nobiotics and Immunogenics: Science Publishers, CRC Press, Taylor & Francis Group company*, 128-168.
- Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Green, S. J., Mutlu, E., Engen, P., Vitaterna, M. H., ... & Keshavarzian, A. (2014). Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS one*, 9(5), e97500.
- Walsh, A. M., Crispie, F., Kilcawley, K., O'Sullivan, O., O'Sullivan, M. G., Claesson, M. J., & Cotter, P. D. (2016). Microbial succession and flavor production in the fermented dairy beverage kefir. *Msystems*, 1(5), e00052-16.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Wang, K., Ran, L., Yan, T., Niu, Z., Kan, Z., Zhang, Y., ... & Song, Z. (2019). Anti-TGEV miller strain infection effect of *Lactobacillus plantarum* supernatant based on the JAK-STAT1 signaling pathway. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2540.
- Williams, N. T. (2010). Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(6), 449-458.
- Wu, Y., Guo, C., Tang, L., Hong, Z., Zhou, J., Dong, X., ... & Huang, X. (2020). Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 5(5), 434-435.
- Wuhan Municipal Health Commission. (2019). Report of Clustering Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan City. *Wuhan Municipal Health Commission*.
- Xu, Z., Lu, Z., Xu, T., Chen, C., Yang, G., Zha, T., ... & Xue, Y. (2020). Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e21-e23.
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y., ... & Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698-706.
- Zeng, J., Wang, C. T., Zhang, F. S., Qi, F., Wang, S. F., Ma, S., ... & Wang, Y. P. (2016). Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive care medicine*, 42(6), 1018-1028.
- Zhang, D., Li, S., Wang, N., Tan, H. Y., Zhang, Z., & Feng, Y. (2020). The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Frontiers in microbiology*, 11, 301.
- Zhang, H., Yeh, C., Jin, Z., Ding, L., Liu, B. Y., Zhang, L., & Dannelly, H. K. (2018). Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and systems biotechnology*, 3(2), 113-120.

- Zhang, Y. J., Li, S., Gan, R. Y., Zhou, T., Xu, D. P., & Li, H. B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(4), 7493-7519.
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., ... & Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533-535.
- Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Tso, E. Y., Yeoh, Y. K., ... & Ng, S. C. (2021). Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*, 70(2), 276-284.
- Zuo, T., Zhan, H., Zhang, F., Liu, Q., Tso, E. Y., Lui, G. C., ... & Ng, S. C. (2020). Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*, 159(4), 1302-1310.
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C., Yeoh, Y. K., Li, A. Y., Zhan, H., ... & Ng, S. C. (2020). Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955.

“

Bölüm 16

DİYABETİN ORAL BULGULARI VE ORAL SAĞLIK İLE İLİŞKİSİ

Nazan KOÇAK TOPBAŞ¹

Mehmet Özgür ÖZEMRE²

Aynur KORKMAZ³

”

1 Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, 0000-0002-3717-2098, nazannkocak@gmail.com

2 Dr. Öğr. Üyesi Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, 0000-0001-5863-6990,mozgurozemre@mersin.edu.tr.

3 Dt. Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, 0000-0003-3862-2676,dtaynur727@gmail.com

GİRİŞ

Halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes Mellitus (DM), pankreasın vücut için yeterli miktarda insülin üretememesi ya da üretilen insülinin vücut tarafından etkili bir şekilde kullanılamaması sonucunda ortaya çıkan, yüksek kan şekeri ile seyreden, kronik ve bulaşıcı olmayan metabolik bir hastalıktır. Bu metabolik hastalığın gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörler etkili olmaktadır (1,2).

İki ana tip diabetes mellitus vardır: Tip 1 DM, insüline bağımlı diyabet olarak da adlandırılan diyabet, pankreasın beta hücrelerinin yıkımı sonucu insülin salgılama eksikliğinden kaynaklanır. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olarak da adlandırılan tip 2 diyabet ise hedef dokuların insüline duyarlılığının azalmasından kaynaklanır (3).

Bu hastalıktan etkilenenler dünya nüfusunun yaklaşık %5'i olarak tahmin edilmiştir. Diyabetik popülasyonun yaklaşık %90'ı ise tip 2 DM'den oluşmaktadır (4-6).

Tip 1 DM

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yıkımına yol açan otoimmün bir hastalıktır. İnsülin, glikoz, lipid, protein ve mineral metabolizmasının yanı sıra büyüme üzerinde birden fazla etkisi bulunan temel bir anabolik hormondur. İnsülin, glikozun kas ve yağ hücrelerine girişini, karaciğeri glikozu glikojen olarak depolaması ve yağ asitlerini sentezlemesi için uyarır, aminoasitlerin alımını uyarır, yağ dokusunda yağın parçalanmasını engeller ve potasyumun hücrelere alınmasını uyarır. T1DM'li kişiler yaşam boyu insülin replasman tedavisi görmek zorundadırlar. İnsülin olmadan diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişir ve bu da hayati tehlike yaratır (7,8).

T1DM'nin kesin etiolojisi hala bilinmemekle birlikte, yapılan araştırmalar sonucu genetik bir yatkınlık olduğuna inanılmaktadır (9-11).

T1DM, çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ancak her yaşta başlayabilir. T1DM'nin gelişimi 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşama asemptomatiktir ve normal açlık glukozu, normal glukoz toleransı, 2 veya daha fazla pankreas otoantikorunun varlığı söz konusudur. İkinci aşamada tanı kriterleri: 2 pankreas otoantikoru ve disglisemi (kan şekeri şekeri stabilitesinde anormallik) vardır: bozulmuş açlık glikozu (100 ile 125 mg/dl glikoz) veya bozulmuş glikoz toleransı (2 saatlik plazma glukozu 140 ile 199 mg/dL) veya %5.7 ile %6.4 arasında bir hemoglobin A1c düzeyi. Bireyler asemptomatik kalır. Son evrede, klinik semptomları olan diyabet veya hiperglisemi ve iki veya daha fazla pankreas otoantikoru vardır (12,13).

Tip 2 DM

Tip 2 diyabet yetişkinlikte ortaya çıkar; hücrelerin insüline direncinden kaynaklanır ve pankreasın yeterli miktarlarda insülin üretememesinden kaynaklanmaktadır. Hiperglisemi, pankreas artık vücut için gerekli insülini karşılayamadığında ve/veya periferik insülin reseptörleri tehlikeye girdiğinde oluşabilecek bir durumdur. Tip 2 diyabetli çoğu insan obezdir; etkili bir diyet ile insülin direnci kilo kaybıyla azalır, ancak kilo alındıktan hemen sonra tekrar yükselir. Diyabet gelişimi için risk faktörleri arasında, obezite, fiziksel egzersiz yapmama, genetik, yaş, etnik köken, diğer patolojiler, potansiyel olarak iyatrojenik terapötik tedaviler gösterilmektedir. Diyabetin akut (hipoglisemi, ketoasidoz, laktik asidoz,) ve kronik (ateroskleroz, retinopati, nefropati, nöropatiler, diyabetik ülserler, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık gibi) komplikasyonları kişinin yaşamını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (14-17).

Diyabetin Oral Bulguları

Oral kavite, vücudun kronik hiperglisemiden yüksek oranda etkilenen bölgelerinden biridir. Diabetes Mellitus nedeniyle ağız boşluğunda ortaya çıkan komplikasyonlar, nötrofil fonksiyonlarında azalma, mikroanjyopati, nöropati, kollajen sentezindeki azalma ve kollajenaz aktivitesinin azalmasından kaynaklanmaktadır (18) .

Bir araştırma sonucunda, diyabetik hastaların %90'ından fazlasının oral komplikasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (19). Başka bir çalışma diyabetik olmayan popülasyona kıyasla diyabetli hastalarda oral mukozal hastalıkların prevalansının daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir (20).

Diş çürüğü, periodontal hastalık ve diş eti iltihabı, oral kandidiyazis veya pamukçuk, ağızda yanma sendromu, tat bozuklukları, rinoserebral zigomikoz (mukormikoz), aspergilloz, oral liken planus, coğrafi dil ve fissürlü dil, gecikmiş yara iyileşmesi ve cerrahiden sonra artan enfeksiyon insidansı, tükürük disfonksiyonu/kserostomi, diğer nörosensör bozukluklar, diş sürmesinde değişiklikler ve benign parotis hipertrofisi diyabetin neden olduğu farklı oral komplikasyonlar ve durumlardandır (21-27).

Periodontitise bağlı sistemik inflamasyon diyabetik hastalarda kandaki glukoz dengesini bozarak iki yönlü bir ilişki göstermektedir (28). Ayrıca periodontal hastalığın ilerlemesiyle kök yüzeylerinin açığa çıktığı ve böylece kök çürüğü geliştirme riskini arttırdığı bilinmektedir (29). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kontrolsüz diyabetiklerde alveolar kemikte rezorpsiyon riski ise 11 kat fazla olduğu görülmüştür (22).

Diabetes Mellitus periodontal hastalığın prevalansı ve insidansında önemli rol oynamaktadır. Kontrolsüz diyabette derin cep oluşumu ve ataşman kaybı tipiktir ve diyabetik hastalarda periodontitis prevalansı %34-

68 gibi yüksek bir orandır (30,31). Diyabetin karotid arterin intima-media duvar kalınlığında artış ve ilerlemiş ateromatöz lezyonlar için oluşturduğu risk açısından periodontitis ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan bir kesitsel çalışmada, periodontal hastalığın subklinik aterosklerotik kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı riskini artırabileceği bulunmuştur (32).

Kserostomi, diyabetik hastalarda gözlenen ağız kuruluğudur. Literatürde bulunan bir meta analizde diyabetli hastalardaki kserostomi prevalansının %46.09 olduğu, başka bir çalışmada ise diyabetik hastaların %92.5 ' inin tükürük akışında azalma olduğu gösterilmiştir (33,34).

Ağız kuruluğu neticesinde tat alma bozuklukları, diş çürüklerinde artış, yanma hissi, disfaji gibi hastanın yaşam kalitesini düşüren sorunlar ortaya çıkmaya başlamaktadır (34–38).

Öte yandan benign parotis hipertrofisi diyabetli yaşlı hastalarda görülmesine rağmen prevalansı bilinmemektedir. Hastalığın, protein sentezi ve salınımındaki bir kesinti sonucu asiner hücrelerin genişlemesinden kaynaklandığı bilinmektedir (39).

Diyabetik hastalarda oral enfeksiyonlara yatkınlık ve yara iyileşmesinde gecikme görülmektedir (40,41). Kandaki yüksek glikoz seviyesi, bağışıklık sisteminde baskılanmaya bu da oral bakteriyel enfeksiyonlarda artış ile sonuçlanır (22,40).

Diabetes Mellitus'ta gecikmiş yara iyileşmesi, mikroanjiopatiye, enfeksiyon ve inflamasyona karşı zayıf dirence bağlanabilmektedir (41,42).

Yanan Ağız Sendromu, diyabetik hastaların hayat kalitesini olumsuz anlamda etkileyen nöropatik bir orofasiyal ağrıdır (43).

Fissürlü dil, atrofik glossit, rhomboid glossit, diyabetik hastalarda görülen dil anormallikleridir (44,45).

Diyabetik bireylerde ayrıca ağız kokusu, oral liken planus ve oral likenoid reaksiyonlar da görülebilmektedir (46-50).

Oral mukozal lezyonlar

Candida, en yaygın türü Candida albicans olan bir maya mantarıdır, deride ve tüm mukozal yüzeylerde bulunabilir. Sağlıklı bireylerde kommensal bir organizma olarak bulunur, ancak HIV/AIDS'li hastalar, immünosupresif ilaç kullanan kişiler ve kontrolsüz diyabetikler gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır (51).

Oral kandida enfeksiyonunun (kandidiyazis), medyan rombooid glossit (dilnin dorsal tarafında kızarıklık ve papilla kaybı), anguler şelitis (ağız köşelerinin iltihabı) ve protez stomatiti (protez altında iltihaplanma ve kızarıklık) gibi çeşitli klinik belirtileri vardır (52). Bununla birlikte, kandidal

lezyonları araştıran kesitsel çalışmalar, sağlıklı kontrollere kıyasla, T1DM veya T2DM'li hastalarda medyan romboid glossit (53), protez stomatit (54, 55) ve anguler şelitis (56) prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, DM'li hastalarda Candida ile ilişkili lezyonların genel prevalansı %15 iken, sağlıklı kontrollerde bu oran %3 bulunmuştur (53). Diğer bir çalışma sonucunda ise, DM'li hastalarda kandidiyazis dahil olmak üzere mantar enfeksiyonlarının genel prevalansının arttığı görülmüştür (57). Özellikle T1DM'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla Candida pseudohyphae sayılarının arttığı bulunmuştur (53). Ancak bunların aksine, T1DM ve T2DM'li bireylerde Candida kolonizasyonunun artışıyla bulamadıkları için çelişkili sonuçlar veren çalışmalar da mevcuttur (58,59).

Ağız kuruluğu

Ağız kuruluğu, DM'li hastaların en çok şikayetçi olduğu oral komplikasyonlardan biridir. T2DM'li popülasyonun genellikle nispeten daha yaşlı bireylerden oluştuğu bilindiğine göre bu durum çok şaşırtıcı değildir çünkü ksero stomi ve hiposalivasyon prevalansının yaşla birlikte arttığı bilinen bir gerçektir (33,34). Ayrıca, DM'li birçok hasta, muhtemelen ağız kuruluğu riskini artıran çeşitli ilaçlar (örneğin, antikolinergik ve antihipertansif ilaçlar) kullanmaktadır.

Birçok kesitsel çalışma, DM'li hastalarda ağız kuruluğu prevalansının arttığını ve tükürük akış hızının azaldığını bildirirse de (33,34), bu gözlemlerin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Parotis bezi tarafından tükürük salgılanması, otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir, bu da diyabetik nöropatinin bir şekilde ağız kuruluğu gelişiminde etkili olabileceği hipotezine yol açmıştır. Ancak, bu teoriyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Periferik veya otonomik nöropatisi olan DM'li hastalarda, DM'si olmayan ve/veya nöropatisi olmayan DM'li hastalara kıyasla azalmış (60, 61), karşılaştırılabilir (62, 63) ve hatta artmış (64) tükürük akış hızları gözlenmiştir. Bazen nöropatik ağrıyı gidermek için kullanılan trisiklik anti-depresanların ağız kuruluğu gelişimi ile ilişkili kserojenik bir ilaç olduğu unutulmamalıdır (65). Ayrıca baş boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması alması sonucu da ağız kuruluğu meydana gelebilmektedir.

Oral kanser

Oral ve orofaringeal kanserler dünyada en çok görülen altıncı kanser türlerindendir, ancak prevalans ve insidans ülkeler ve bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (66). Küresel insidansın 2008 yılında 263.900 olduğu ve dünya çapında 128.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (67). Sigara, tütün ve betel nut çiğneme, sık alkol tüketimi, güneş ışığı, radyasyon, virüsler ve bağışıklık fonksiyon bozukluğu gibi birçok olası risk faktörü oral kanserin etyolojisinde yer almaktadır (66).

DM'li hastalar, DM'si olmayan kişilere kıyasla, çeşitli organ ve dokularda kanser oluşturma potansiyelinde artışa sahiptir (68). Yakın tarihli bir meta-analiz, bu potansiyelin ağız kanseri için de geçerli olduğunu göstermiştir (69).

Yanan Ağız Sendromu

Yanan ağız sendromu (YAS) kronik bir ağrı sendromudur. Genellikle iki tipe ayrılır: altta yatan bir hastalık yoksa birincil (yani idiyopatik) YAS, şikayeti açıklayabilecek oral veya sistemik bir bozukluk olduğunda sekonder YAS. Yanan ağız sendromunda hastaların genel şikayeti, ağızda dil, dudak ve sert damak gibi bir veya daha fazla bölgede ağrı, daha spesifik olarak yanma, batma, karıncalanma veya uyuşma hissidir (70). Temel şikayet ağrı olmasına rağmen, hastalar ayrıca ağız bölgesinde sıklıkla ağız kuruluğu, tat alma bozukluğu ve diğer duyu bozuklukları yaşarlar. Ayrıca kandida enfeksiyonları bu bireylerde daha sık görülür ve sıklıkla oral mukozada yanma hissine neden olmaktadır (70). DM ile ilişkili diğer oral durumlar ve şikayetlerle de önemli bir ilişki söz konusudur. Sağlıklı popülasyona kıyasla DM'li hastalarda YAS prevalansının arttığı bildirilmiştir (71, 72). Bir çalışmada, hem diyabeti hem de yanan ağız sendromu olan vakalarda, YAS ile periferik nöropati arasında önemli bir ilişki gözlemlenmiştir (73).

Pulpa nekrozu ve apikal periodontitis

Diyabetin diş pulpasına etkisi esas olarak hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. Hipergliseminin diş pulpası üzerindeki akut ve kronik etkileri, diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde inflamasyonda artış ve pulpanın tamir mekanizmasındaki değişikliklerdir (74). Genel olarak gözlenen bu inflamatuvar yanıt, pulpa nekrozu riskini arttırmaktadır (75). Bununla birlikte, insanlar üzerinde hala yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

Pulpa nekrozu ile yakından ilişkili olan periapikal veya apikal periodontitis (AP), dişin apeksi etrafındaki periodontal ligament ve çevreleyen alveolar kemiğin etkilendiği bir durumdur. AP, genellikle çürük veya travmanın neden olduğu, pulpa kanallarının enfeksiyonuna karşı gelişen inflamatuvar bir yanıtıdır (76). AP ile periodontitis arasındaki patolojik benzerlik göz önüne alındığında, AP'nin DM ile de ilişkili olduğu oldukça olasıdır. Birkaç çalışmada, diyabetin apikal periodontitis gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve endodontik tedavi başarısını olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (75-79).

Peri-implant hastalığı

Peri-implant hastalıklar, dental implantların çevresindeki periodontal dokularda oluşan inflamatuvar lezyonlardır. Peri-implant mukozit ve

peri-implantitis olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır (80). Peri-implant mukoziti, implantı çevreleyen yumuşak dokulardaki inflamatuvar bir durum olan gingivitise, peri-implantitis ise alveolar kemigini de etkileyen periodontitise karşılık gelmektedir (81).

Sınırlı sayıdaki araştırmalara rağmen, kontrol altındaki diyabetin ilişkili olmadığı kontrolsüz diyabetiklerde ise peri-implantitis riskinin arttığı ileri sürülmektedir. Literatürde bulunan bir diğer meta-analiz raporunda, hiperglisemili hastaların, normoglisemik gruba kıyasla neredeyse %50 daha yüksek peri-implantitis riskine sahip olduğunu göstermiştir (82). İmplantların etrafındaki mukozanın kanama eğiliminin kandaki yüksek HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (83).

Ağız kokusu (Halitozis)

Diyabetli kişilerde tipik olarak görülen nefesteki aseton kokusu diyabetin erken semptomlarından biridir. Periodontal hastalık da sülfid bileşiği kokusuna yol açabilmektedir. Kandaki artan yağ asidi ve metil nitrat seviyeleri, ağızda ketojenik bir kokuya neden olmaktadır (46). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan diyabetiklerin %23,3'ünün ağız kokusundan şikâyetçi olduğu tespit edilmiştir (84).

Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz

Akut ve ciddi bir komplikasyon olan diyabetik ketoasidoz (DKO) acil bir tıbbi müdahale gerektirmektedir. Kandaki insülinin yetersizliği veya insülinin hücreler tarafından efektif olarak kullanılamaması nedeniyle hücre içine glukoz giremez ve bunun yerine vücut yağları parçalanmaya başlar. Bu işlem nedeniyle kanda keton adı verilen asit miktarında hızlı bir artış olur, hızlı tedavi uygulanmazsa diyabetik ketoasidoz gerçekleşir (85).

Hipoglisemi

Kan glukoz düzeyinin %45 mg'ın altına düşmesiyle görülür (86). Fazla insülin alımı, öğün atlama veya yoğun fiziksel egzersiz hipogliseminin nedenlerindendir (87,88). Hipoglisemi sonucu beynin etkilenmesi ciddi sonuçlar doğurur (89). Acil müdahale gerektirir.

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma

En önemli problem vücutta normalin üzerinde su kaybı olmasıdır. Diyabetik ketoasidozda olduğu gibi keton cisimleri oluşmaz. Kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, travma bu komplikasyonun nedenleri arasındadır (90).

Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler komp-

likasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır (91):

1-Makrovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferel vasküler hastalık.

2-Mikrovasküler komplikasyonlar: Retinopati, nöropati, nefropati, diyabetik ayak.

SONUÇ

Diabetes Mellitus, günümüzde önemli küresel bir problem haline gelmiştir. Bu sistemik hastalık, ağız boşluğu da dahil olmak üzere vücudun bir çok organ ve dokusunda hasarlara yol açmaktadır. Özellikle oral komplikasyonlar diyabetik bireyin yaşam kalitesinde ciddi anlamda düşüşüne: konuşma, çiğneme, yutma fonksiyonlarında bozukluklara sebep olmaktadır. Ayrıca bu bireyler oral enfeksiyonlara duyarlıdırlar ve tat almada bozukluklar nedeniyle şeker ve tuz tüketimini artırmalarına yol açar, bu da kan şekeri düzeyinin stabilitesini daha da bozmaktadır. Hiperglisemi de oral sağlığın prognozunun kötüleşmesine yol açar yani bu iki durum kısır döngü içinde birbirini olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple diyabetik bireylerde özellikle ağız hijyeninin motivasyonu daha da önem kazanmaktadır. İyi bir oral hijyen, bu tür komplikasyonların insidansını ve şiddetini azaltabileceğinden, oral komplikasyonlar hakkında farkındalık oluşturmak diş hekiminin görevlerindendir. Diyabetik hastalarda ağız boşluğundaki bu komplikasyonların önüne geçmek için diş hekimlerini ve tıp-diş hekimliği uzmanlık alanlarını da içeren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Sonuç olarak diş hekimine ve doktorlara yapılan düzenli kontroller ile hem oral rehabilitasyon sağlanmış hem de genel glisemik durum kontrol altında tutulmuş olur.

KAYNAKÇA

1. Blaslov K, Naranda FS, Kruljac I, Renar IP. (2018) Treatment approach to type 2 diabetes: past, present, and future. *World J Diabetes*;9 (12):209–219.
2. Aynalem, S. B., & Zeleke, A. J. (2018). Prevalence of diabetes mellitus and its risk factors among individuals aged 15 years and above in Mizan-Aman town, Southwest Ethiopia, 2016: a cross sectional study. *International journal of endocrinology*.
3. Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*, 4(4), 46-57.
4. Ludwig, D. S., Willett, W. C., Volek, J. S., & Neuhouser, M. L. (2018). Dietary fat: from foe to friend?. *Science*, 362(6416), 764-770.
5. Wimmer, R. A., Leopoldi, A., Aichinger, M., Wick, N., Hantusch, B., Novatchkova, M., ... & Penninger, J. M. (2019). Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. *Nature*, 565(7740), 505-510.
6. Martinez-Millana, A., Argente-Pla, M., Valdivieso Martinez, B., Traver Salcedo, V., & Merino-Torres, J. F. (2019). Driving type 2 diabetes risk scores into clinical practice: performance analysis in hospital settings. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 107.
7. Saxby, N., Beggs, S., Kariyawasam, N., Battersby, M., & Lawn, S. (2020). Do guidelines provide evidence-based guidance to health professionals on promoting developmentally appropriate chronic condition self-management in children? A systematic review. *Chronic Illness*, 16(4), 239-252.
8. Yue, Y., Tang, Y., Tang, J., Shi, J., Zhu, T., Huang, J., ... & Mu, D. (2018). Maternal infection during pregnancy and type 1 diabetes mellitus in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology & Infection*, 146(16), 2131-2138.
9. Nadeem, A., Ashraf, M. R., Javed, M., Hussain, T., Tariq, M. S., & Babar, M. E. (2018). MicroRNAs: A new paradigm towards mechanistic insight of diseases. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 31(5).
10. Basina, M., & Maahs, D. M. (2018). Age at type 1 diabetes onset: a new risk factor and call for focused treatment. *Lancet* (London, England), 392(10146), 453-454.
11. Redondo, M. J., Geyer, S., Steck, A. K., Sharp, S., Wentworth, J. M., Weedon, M. N., ... & Oram, R. A. (2018). A type 1 diabetes genetic risk score predicts progression of islet autoimmunity and development of type 1 diabetes in individuals at risk. *Diabetes care*, 41(9), 1887-1894.
12. Roberts, M. S., Burbelo, P. D., Egli-Spichtig, D., Perwad, F., Romero, C. J., Ichikawa, S., ... & Gafni, R. I. (2018). Autoimmune hyperphosphatemic tumoral calcinosis in a patient with FGF23 autoantibodies. *The Journal of clinical investigation*, 128(12), 5368-5373.

13. Pozzilli, P., & Pieralice, S. (2018). Latent autoimmune diabetes in adults: current status and new horizons. *Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 147-159.
14. Ludwig, D. S., Willett, W. C., Volek, J. S., & Neuhouser, M. L. (2018). Dietary fat: from foe to friend?. *Science*, 362(6416), 764-770.
15. Wimmer, R. A., Leopoldi, A., Aichinger, M., Wick, N., Hantusch, B., Novatchkova, M., ... & Penninger, J. M. (2019). Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. *Nature*, 565(7740), 505-510.
16. Martinez-Millana, A., Argente-Pla, M., Valdivieso Martinez, B., Traver Salcedo, V., & Merino-Torres, J. F. (2019). Driving type 2 diabetes risk scores into clinical practice: performance analysis in hospital settings. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 107.
17. Cervino, G., Terranova, A., Briguglio, F., De Stefano, R., Famà, F., D'Amico, C., ... & Fiorillo, L. (2019). Diabetes: Oral health related quality of life and oral alterations. *BioMed research international*.
18. Cicmil, A., Govedarica, O., Lečić, J., Mališ, S., Cicmil, S., & Čakić, S. (2017). Oral symptoms and mucosal lesions in patients with diabetes mellitus type 2. *Balkan Journal of Dental Medicine*, 21(1), 50-54.
19. Nazir, M. A., AlGhamdi, L., AlKadi, M., AlBeajan, N., AlRashoudi, L., & AlHussan, M. (2018). The burden of diabetes, its oral complications and their prevention and management. Open access *Macedonian journal of medical sciences*, 6(8), 1545-1553.
20. González-Serrano, J., Serrano, J., López-Pintor, R. M., Paredes, V. M., Casañas, E., & Hernández, G. (2016). Prevalence of oral mucosal disorders in diabetes mellitus patients compared with a control group. *Journal of diabetes research*.
21. Albert, D. A., Ward, A., Allweiss, P., Graves, D. T., Knowler, W. C., Kunzel, C., ... & Lalla, E. (2012). Diabetes and oral disease: implications for health professionals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1255(1), 1-15.
22. Indurkar, M. S., Maurya, A. S., & Indurkar, S. (2016). Oral manifestations of diabetes. *Clinical diabetes*, 34(1), 54-57.
23. Al-Maskari, A. Y., Al-Maskari, M. Y., & Al-Sudairy, S. (2011). Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: a review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 11(2), 179.
24. Mauri Obradors, E., Estrugo Devesa, A., Jané Salas, E., Viñas, M., & López López, J. (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, vol. 22, num. 5, p. e586-e594.
25. Bharateesh, J. V., Ahmed, M., & Kokila, G. (2012). Diabetes and oral health: A case-control study. *International journal of preventive medicine*, 3(11), 806.

26. Trentin, M. S., Verardi, G., de Carli, J. P., da Silva, S. O., Lima, I. F., & Paranhos, L. R. (2017). Most Frequent Oral Lesions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 18(2), 107-111.
27. Krishnan, D. G., Keloth, A. V., & Ubedulla, S. (2017). Pros and cons of simulation in medical education: A review. *Education*, 3(6), 84-87.
28. Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*, 40, S113-S134.
29. Garton, B. J., & Ford, P. J. (2012). Root caries and diabetes: risk assessing to improve oral and systemic health outcomes. *Australian dental journal*, 57(2), 114-122.
30. Llambés, F., Arias-Herrera, S., & Caffesse, R. (2015). Relationship between diabetes and periodontal infection. *World journal of diabetes*, 6(7), 927.
31. Bajaj, S., Prasad, S., Gupta, A., & Singh, V. B. (2012). Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(5), 777.
32. Southerland, J. H., Moss, K., Taylor, G. W., Beck, J. D., Pankow, J., Gangula, P. R., & Offenbacher, S. (2012). Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis*, 222(1), 196-201.
33. Lessa, L. S., Pires, P. D. S., Becker, I. R. T., Ceretta, L. B., Tuon, L., & Simões, P. W. (2015). Meta-analysis of prevalence of xerostomia in diabetes mellitus. *International Archives of Medicine*, 8.
34. Lima, D. L. F., Carneiro, S. D. R. M., Barbosa, F. T. D. S., Saintrain, M. V. D. L., Moizan, J. A. H., & Doucet, J. (2017). Salivary flow and xerostomia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 12(8), e0180891.
35. Mortazavi, H., Baharvand, M., Movahhedian, A., Mohammadi, M., & Khodadoust, A. (2014). Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Annals of medical and health sciences research*, 4(4), 503-510.
36. Navea Aguilera C. (2015). The relationship between xerostomia and diabetes mellitus: a little-known complication. *Endocrinol Nutr.*;62(1):45-46.
37. Hoseini, A., Mirzapour, A., Bijani, A., & Shirzad, A. (2017). Salivary flow rate and xerostomia in patients with type I and II diabetes mellitus. *Electronic physician*, 9(9), 5244.
38. Moin, M., & Malik, A. (2015). Frequency of dental caries and level of risk among type II diabetics. *Dentistry*, 5(10), 1-5.
39. Albert, D. A., Ward, A., Allweiss, P., Graves, D. T., Knowler, W. C., Kunzel, C., ... & Lalla, E. (2012). Diabetes and oral disease: implications for he-

- alth professionals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1255(1), 1-15.
40. Mohanty, S., Mohanty, N., & Rath, S. (2018). Analysis of oral health complications in diabetic patients—A diagnostic perspective. *J Oral Res*, 7(8), 278-281.
41. Jha, R., Kalyani, P., & Bavishi, R. (2014). Oral manifestations of diabetes. *J. Res. Med. Dent. Sci*, 2(6).
42. Sasaki, H., Hirai, K., M Martins, C., Furusho, H., Battaglini, R., & Hashimoto, K. (2016). Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Current pharmaceutical design*, 22(15), 2204-2215.
43. Renton, T. (2011). Burning mouth syndrome. *Reviews in pain*, 5(4), 12-17.
44. Ahmad, P., Akhtar, U., Chaudhry, A., Rahid, U., Saif, S., & Asif, J. A. (2019). Repercussions of diabetes mellitus on the oral cavity. *European Journal of General Dentistry*, 8(03), 55-62.
45. Erriu, M., Pili, F. M. G., Cadoni, S., & Garau, V. (2016). Diagnosis of lingual atrophic conditions: associations with local and systemic factors. A descriptive review. *The open dentistry journal*, 10, 619.
46. Aylıkçı, B. U., & Çolak, H. (2013). Halitosis: From diagnosis to management. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 4(1), 14.
47. Atefı, N., Majedi, M., Peyghambari, S., & Ghourchian, S. (2012). Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 26(1), 22.
48. Mozaffari, H. R., Sharifi, R., & Sadeghi, M. (2016). Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus: A meta-analysis study. *Acta Informatica Medica*, 24(6), 390.
49. Iqbal, M. A., Yesmin, S., Maaisha, F., Ibrahim, S., & Gotame, P. (2020). Oral lichen planus and its recent management: A review. *Update Dental College Journal*, 10(2), 29-34.
50. Uma Maheswari T, Chaudhary M. (2020). Management of oral lichen planus based on the existing clinical practice guidelines. *J Indian Acad Oral Med Radiol*. 32(3):284.
51. Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. *Postgraduate medical journal*, 78(922), 455-459.
52. Soysa, N. S., Samaranayake, L. P., & Ellepola, A. N. B. (2006). Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabetic medicine*, 23(5), 455-459.
53. Guggenheimer, J., Moore, P. A., Rossie, K., Myers, D., Mongelluzzo, M. B., Block, H. M., ... & Orchard, T. (2000). Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(5), 570-576.

54. Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jorgensen E. (2010). Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 90:81-6.
55. Dorocka-Bobkowska, B., Budtz-Jørgensen, E., & WłSoch, S. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 25(8), 411-415.
56. Saini, R., Al-Maweri, S. A., Saini, D., Ismail, N. M., & Ismail, A. R. (2010). Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes research and clinical practice*, 89(3), 320-326.
57. de Souza Bastos, A., Leite, A. R. P., Spin-Neto, R., Nassar, P. O., Massucato, E. M. S., & Orrico, S. R. P. (2011). Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. *Diabetes research and clinical practice*, 92(1), 100-105.
58. Bremenkamp, R., Caris, A. R., Jorge, A. O. C., Back-Brito, G. N., Mota, A. J., Balducci, I., ... & Koga-Ito, C. Y. (2011). Prevalence and antifungal resistance profile of Candida spp. oral isolates from patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Archives of oral biology*, 56(6), 549-555.
59. Darwazeh, A. M. G., MacFarlane, T. W., McCuish, A., & Lamey, P. J. (1991). Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *Journal of oral pathology & medicine*, 20(6), 280-283.
60. Moore, P. A., Guggenheimer, J., Etzel, K. R., Weyant, R. J., & Orchard, T. (2001). Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 92(3), 281-291.
61. Newrick, P. G., Bowman, C., Green, D., O'Brien, I. A. D., Porter, S. R., Scully, C., & Corral, R. J. M. (1991). Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy. *Journal of Diabetic Complications*, 5(1), 35-37.
62. Sreebny, L. M., Yu, A., Green, A., & Valadini, A. (1992). Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes care*, 15(7), 900-904.
63. Sandberg, G. E., & Wikblad, K. F. (2003). Oral dryness and peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17(4), 192-198.
64. Lamey, P. J., Fisher, B. M., & Frier, B. M. (1986). The effects of diabetes and autonomic neuropathy on parotid salivary flow in man. *Diabetic medicine*, 3(6), 537-540.
65. Scully Cbe, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral diseases*, 9(4), 165-176.
66. Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*, 45(4-5), 309-316.

67. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
68. Vigneri, P., Frasca, F., Sciacca, L., Pandini, G., & Vigneri, R. (2009). Diabetes and cancer. *Endocrine-related cancer*, 16(4), 1103-1123.
69. Gong, Y., Wei, B., Yu, L., & Pan, W. (2015). Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: a meta-analysis of observational studies. *Oral oncology*, 51(4), 332-340.
70. Scala, A., Checchi, L., Montevercchi, M., Marini, I., & Giamberardino, M. A. (2003). Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(4), 275-291.
71. Collin, H. L., Niskanen, L., Uusitupa, M., Töyry, J., Collin, P., Koivisto, A. M., ... & Meurman, J. H. (2000). Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a focus on diabetic neuropathy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(3), 299-305.
72. Eltas, A., Tozoğlu, Ü., Keleş, M., & Canakci, V. (2012). Assessment of oral health in peritoneal dialysis patients with and without diabetes mellitus. *Peritoneal dialysis international*, 32(1), 81-85.
73. Moore, P. A., Guggenheimer, J., & Orchard, T. (2007). Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, 21(6), 397-402.
74. Catanzaro, O., Dziubecki, D., Lauria, L. C., Ceron, C. M., & Rodriguez, R. R. (2006). Diabetes and its effects on dental pulp. *Journal of oral science*, 48(4), 195-199.
75. Lima, S. M. F., Grisi, D. C., Kogawa, E. M., Franco, O. L., Peixoto, V. C., Gonçalves-Júnior, J. F., ... & Rezende, T. M. B. (2013). Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International endodontic journal*, 46(8), 700-709.
76. Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*, 48(10), 933-951.
77. Figdor, D. (2002). Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 94(6).
78. Sasaki, H., Hirai, K., M Martins, C., Furusho, H., Battaglino, R., & Hashimoto, K. (2016). Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Current pharmaceutical design*, 22(15), 2204-2215.
79. Cintra, L. T. A., Samuel, R. O., Azuma, M. M., Ribeiro, C. P., Narciso, L. G., de Lima, V. M. F., ... & Gomes-Filho, J. E. (2014). Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clinical oral investigations*, 18(9), 2123-2128.

80. Zitzmann, N. U., & Berglundh, T. (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 35, 286-291.
81. Lindhe, J., Meyle, J., & Group D of the European Workshop on Periodontology. (2008). Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 35, 282-285.
82. Monje, A., Catena, A., & Borgnakke, W. S. (2017). Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 44(6), 636-648.
83. Gómez-Moreno, G., Aguilar-Salvatierra, A., Rubio Roldán, J., Guardia, J., Gargallo, J., & Calvo-Guirado, J. L. (2015). Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study. *Clinical oral implants research*, 26(9), 1031-1035.
84. Wolff, L. F. (2014). Diabetes and periodontal disease. *American journal of dentistry*, 27(3), 127-128.
85. Kaštelan, S., Zjačić-Rotkvić, V., & Kaštelan, Ž. (2007). Could diabetic retinopathy be an autoimmune disease?. *Medical hypotheses*, 68(5), 1016-1018.
86. Ryan, D. E., & Bronstein, S. L. (1982). Dentistry and the diabetic patient. *Dental Clinics of North America*, 26(1), 105-118.
87. Adams, D. D. (2008). Autoimmune destruction of pericytes as the cause of diabetic retinopathy. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ), 2(2), 295.
88. Liew, G., Klein, R., & Wong, T. Y. (2009). The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *International ophthalmology clinics*, 49(2), 35-52.
89. Öztürk, Y., & Aykut, M. (1999). Diabetes Mellitus' un önlenmesi. Kayseri, *DSÖ Çalışma Grubu Raporu*, 79-88.
90. Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S., & Dinççağ, N. (2019). TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara.
91. American Diabetes Association(ADA). (2015). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 38(1): 43-48

“

Bölüm 17

SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA MOTİVASYON

Meliha Meliş GÜNALTAY¹

Ferda IŞIKÇELİK²

”

1 Arş.Gör., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara (Res. Asst., Ankara University, Faculty of Health Science, Department of Health Management, Ankara) Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü (Res. Asst, Çankırı Karatekin University, Faculty of Health Science, Department of Health Management, Çankırı). mmelisgok@gmail.com ORCID: 0000-0002-2883-4416

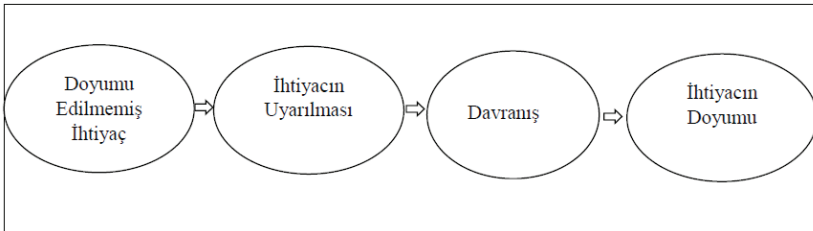
2 Arş.Gör., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara (Res. Asst., Ankara University, Faculty of Health Science, Department of Health Management, Ankara). buluc@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7975-4141

1. GİRİŞ

İnsanın ekonomik bir araç olarak görüldüğü klasik yönetim anlayışının hâkim olduğu dönemde, Taylor'un etkisi ile çalışanların kendilerine en fazla kazanç getirecek olan işi yapacağı ve bu nedenle parça başı iş modeli önerilmekteydi. Ancak Elton Mayo, Hawthorne araştırmaları ile çalışanlara kendilerini önemli hissettirilmesi, karar almada özgürlük tanıma ve sosyal ihtiyaçlarının giderilmesi ile sağlanabileceğini savunmuştur. Neo-klasik yönetim yaklaşımları ise çalışanların davranışlarını anlama, onları örgütsel amaçlara yönlendirme çareleri arama üzerinde odaklanmıştır. Anlaşılabileceği üzere yönetim biliminin doğuşundan itibaren çalışanları harekete geçirmek, belirli bir amaca yönlendirme ihtiyacı hep olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Bu kapsamda yöneticiler çalışanların sahip olduğu bilgi ve becerilerinden maksimum ölçüde yararlanabilmek için çalışanların motivasyonunu incelemeye başlamışlardır. Motivasyonun, çalışanın hem kendi hem de örgütsel amaçlarını yerine getirmek için gerekli olan itici güç olduğunu ayrıca verimliliğin artırmanın temel koşulu olduğunu söylemek mümkündür.

1.1. Motivasyon Kavramı

Motivasyon, İngilizce ve Fransızca “motivation” kelimesinden türetilirken, Türkçe karşılığı güdüleme ya da isteklendirmedir. Strombach ve diğerleri (2016), motivasyonu bireyi bir davranışa yönlendiren, o davranışı yapma nedenimizi açıklayan ihtiyaç ve istek olarak tanımlamıştır. Nevid (2013) davranışı yönlendiren kuvvet, motivasyonu ifade ettiğini ve kökeninin biyolojik, sosyal, duygusal ya da bilişsel olabileceğini savunmuştur. Purohit ve Bandyopadhyay (2014), motivasyonu, belirlenen hedef doğrultusunda bireyi ya da bireyleri harekete geçirmek için verilen çaba olarak değerlendirmiştir. Robbins ve Judge (2019), motivasyonu süreç olarak ele almıştır. Sürecin bireyin doyuma ulaşmamış ihtiyacı ile başladığını, beliren ihtiyaç için güdülendiğini ve bir davranışa yönelmesi devam ettiği ve ihtiyacın doyurulması ile sonlandığını ifade etmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Motivasyon Süreci (Robbins ve Judge, 2019)

Sağlık kurumları açısından motivasyon kavramı, sağlık çalışanlarının sahip olduğu bilgi ve becerileri, sağlık kurumlarına tam olarak verebilmesi için sağlık çalışanlarını harekete geçirmek için, ne yapmalı, nasıl

bir çalışma ortamı sağlamalı sorusuna aranan cevaptır. Ayrıca motivasyon, sağlık kurumları hedeflerini gerçekleştirebilmek için sağlık çalışanlarının performansını artırmak için kullanılan önemli bir araçtır. Sağlık çalışanlarının doyuma ulaşmamış ihtiyaçları ile kurum hedefleri uyumlu hale getirilerek, doyuma ulaştıracak bir iş ortamı sağlanması gerekmektedir. Bununla birlikte, sağlık çalışanlarının ihtiyaçları kurum hedeflerine fayda sağlayacak bir yöne yönlendirilmedikçe, yüksek iş performansı göstermesi olası değildir (Robbins ve Judge, 2019).

1.2. Motivasyon Teorileri

Motivasyon teorileri Kapsam ve Süreç teorileri olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir. Kapsam teorileri “ne” sorusuna odaklanarak insanların nelerin motive ettiğine cevap aramaktadır. Süreç teorileri ise “nasıl” sorusuna odaklanarak insanların nasıl motive olduğuylla ilgilenmektedir (Can vd., 2015:108).

1.2.1. Kapsam Teorileri

Kapsam teorileri bireyin motivasyonunu ihtiyaçları ve dürtülerinin sağladığını varsaymaktadır. Kapsam teorileri “Davranışı ne yönlendirir ya da ne harekete geçirir?” sorusunu cevaplamaktadır (Borkowski, 2019). Kapsam teorilerinin en bilinen teorileri Abraham Maslow tarafından geliştirilen “İhtiyaçlar Hiyerarşisi Teorisi”, Frederick Herzberg tarafından geliştirilen “Çift Faktör Teorisi (Hijyen – Motivasyon Teorisi)”, David McClelland tarafından geliştirilen “Başarma İhtiyacı Teorisi” ve Clayton Alderfer’in “Varoluş-İlişki Kurma ve Gelişme İhtiyaçları” teorisidir. Artık kapsam teorilerinin geçerliliği tartışılrsa da motivasyon teorisinin temelini temsil etmektedirler (Robbins ve Judge, 2019).

1.2.1.1. İhtiyaçlar Hiyerarşisi Kuramı

Maslow’a göre her bireyin beş düzeyde temel ihtiyacı olduğu ve bireylerin bu ihtiyaçları doyumak istediğini savunmaktadır. Maslow’a göre, her bir ihtiyaç büyük ölçüde karşılandıkça, bir sonraki ihtiyaç baskın hale gelmektedir. Henüz geniş çapta kabul görmemiş olsa da- içsel değerler-altıncı (en üst düzey) bir ihtiyaç olarak önerilmiştir (Robbins ve Judge, 2019). Teoriye göre, çalışanların ihtiyaçlarının önem sırasına göre bir hiyerarşi içerisinde yer alır bu nedenle, çalışanlar motive edilmek isteniyorsa, çalışanların hiyerarşinin hangi seviyesinde olduğunu anlamak ve o seviyedeki ihtiyaçları karşılamaya odaklanması gerekmektedir.

Tablo 1. *İhtiyaçlar Hiyerarşisi Kuramı ve Sağlık Kurumları Uygulamaları (Eren, 2014)*

1. Fizyolojik	Açlık, susuzluk, korunma, cinsellik ve bedensel ihtiyaçlar	Ücret, yan ödeme, iyi çalışma koşulları
2. Güvenlik	Fizyolojik ve duygusal korunma, korku duymama	Sigorta ve emeklilik programları, iş güvencesi, emin ve sağlıklı iş koşulları, iyi liderlik
3. Sosyal	İlişki, bağlanma, kabullenilme, arkadaşlık, kimlik duygusu kazanma	Arkadaşça ilişkiler ortamı, satranç, futbol, piknik gibi sosyal faaliyetler
4. Saygınlık	Öz saygı, özerklik, başarı gibi içsel faktörler, statü, tanınma, dışsal faktörler	Görevin adı ve sorumluluğu, yapılar, işin beğenilerek övülmesi, yükselme, statüye uygun aylık itibarlı olanaklar
5. Kendini Gerçekleştirme	Sahip olunan tüm yetenekler, en yaratıcı tabloda kullanma güdüşü	Yaratıcılık gerektiren cazip işler, kişisel gelişme, potansiyeli kullanma ve yükselme olanakları, yeteneklerinden faydalanma

Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisi, motivasyon teorileri arasında en bilinen teori olarak kabul edilmektedir. Sağlık çalışanları açasından yapılan araştırmalar incelendiğinde; Dieleman ve diğerleri (2003) Kuzey Vietnam kırsalındaki sağlık çalışanları düşük maaş ve zor çalışma koşulları motivasyonlarını olumsuz etkilediğini, düzenli iş ve gelir, takdir edilmek ve eğitim olanaklarının ise motivasyonlarını etkileyen olumlu faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Agyepong ve diğerleri (2004) Gana sağlık çalışanlarının birinci derece ihtiyaçlarının karşılanamaması nedeni ile sağlık hizmetindeki kalitenin ve sağlık çalışanlarının motivasyonunun düşük olduğu sonucuna ulaşmıştır. Henderson ve Tulloch (2008) Asya ülkelerindeki sağlık çalışanları için maaş ve ek gelir, geliştirilmiş çalışma koşulları, denetim ve yönetim, eğitim ve öğretim olanaklarının motivasyon teşviki olarak önemli olduğu sonucuna ulaşmıştır. Soykenar (2008), 18- 35 yaş arası sağlık çalışanları için üçüncü basamak ihtiyaçların öne çıktığı ve sosyal imkanlar, eğlence, sportif faaliyetler, iletişimin motive edici olduğu, meslek gruplarına göre hekimler, sağlık memurları ve teknisyenleri için iş koşullarında iyilik, emeklilik, sigorta/sosyal güvence, kendini geliştirme ve eğitimin motive edici olduğu, mesleki tehlikelerin tüm meslekler için demotive edici olduğu, maddi kazanç ve pirim, saygınlık ihtiyaçlarının giderilmesinin motivasyonda önemli olduğu sonuçlarına ulaşmıştır. Babic ve diğerleri (2014) Sırbistan'da özel sağlık kurumlarında görev yapan sağlık çalışanlarının var olma, güvenlik ve kendini gerçekteştirme ihtiyaçlarının daha fazla karşılandığını ve bu nedenle çalışan memnuniyetinin kamu sektörüne kıyasla daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Uysal ve diğerleri (2017) Maslow'un 20.yy. geliştirmiş olduğu teorisinin, 21.yy. kuruluşların çalışma koşulları açasından geçerliliğini 18 farklı meslek grubu (tamirci, avukat, banka çalışanı, eczacı, emlakçı, fabrika işçisi, garson, hemşire,

muhasibeci, satıcı, sigortacı, sporcu, özel güvenlik görevlisi, öğretim üyesi, öğretmen, işletmeci, inşaat işçisi) ile test etmiştir. Meslek gruplarının 16'sı ihtiyaçlarını Maslow hiyerarşisi ile farklı sıraladığı, yalnızca fabrika işçileri ve banka çalışanları ihtiyaçlarını Maslow hiyerarşisi ile uyumlu sıraladığı belirlenmiştir. Modern işgücünde saygının en önemli baskın bir ihtiyaç olduğu, bu ihtiyacın güvenlik ve sosyal ihtiyaçlardan önce geldiği, böylece fizyolojik ihtiyaçlardan sonra saygınlığın ikinci sıraya yükseldiği tespit edilmiştir. Hemşirelerin ihtiyaçları incelendiğinde diğer meslek grupları ile benzer şekilde saygınlık ihtiyacının ilk sırada olduğu, kendini gerçekleştirme gerekliliğinin bir adım geride kaldığı ve sosyal ihtiyaçların son sırada olduğu yer almıştır.

1.2.1.2. Alderfer'in ERG Teorisi

Maslow ihtiyaçlar hiyerarşisi kuramını desteklemek ve eksikliklerini gidermek amacıyla Clayton Alderfer tarafından geliştirilmiştir. ERG, Maslow teorisini özetlemekte ve insan ihtiyaçlarını var oluş, ilişki ve büyüme ihtiyaçları olmak üzere üç kategoriye ayırmaktadır.

- Var oluş (Existence): insanın her türlü tehlikeden korunarak fiziksel olarak hayatta kalması neslini devam ettirmesi ve varlığı sürdürmeyi,
- İlişki (Relatedness): güvenlik ve sosyal ihtiyaçlar, insanın sosyal ve iş yaşamlarında başka insanlarla iyi ilişkiler kurması ve devam ettirmesi ait olma ve ilişki kurmayı,
- Gelişme (Growth): saygınlık ve kendini gerçekleştirme, insanın sahip olduğu potansiyelini geliştirme ve bu ihtiyacını karşılamaya çalışması ise gelişmeyi karşılamaktadır.

Maslow'a göre, ihtiyaçlar sıralıdır. Örneğin, bireyin kendini gerçekleştirme ihtiyacının önemli olabilmesi için diğer dört düzeydeki ihtiyacının da doyurulmuş olması gerekmektedir. Ancak Alderfer, bireylerin hem var oluş hem de gelişme ihtiyacının aynı zamanda birey için önemli olabileceğini ifade etmiştir. Ayrıca ilişki kurma/aidiyet ihtiyaçları ne kadar giderilirse, var oluş ihtiyaçları o kadar ön plana çıkmaktadır. Aynı şekilde, gelişme ihtiyaçları ne kadar giderilirse ilişki kurma/aidiyet ihtiyaçları o kadar önem kazanmaktadır (Yeşil, 2016).

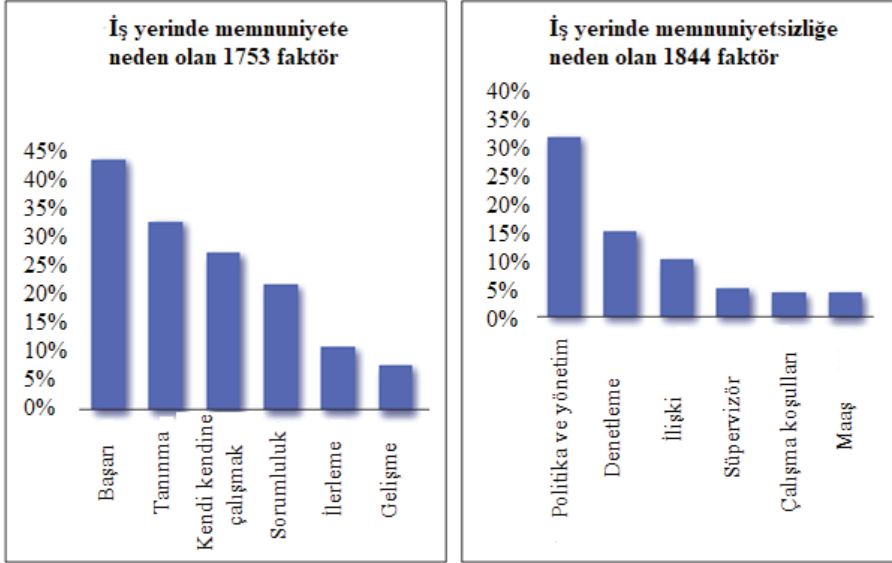
Kırcı (2013), sağlık çalışanları motivasyonunu ERG teorisi açısından incelemiştir. Varoluş ihtiyaçları yeme, içme, ücret, çalışma şartları, güvenlik gibi fiziksel isteklerden oluştuğu ve her birinin motivasyonda önemli etkiye sahip olduğu, özellikle ücret adaletsizliğinin motivasyonu düşürdüğünü, bunun yanı sıra sağlık hizmetinin doğasının ekip iş olması ve hizmetin başarısının ekibe bağlı olması nedeniyle iletişimin motivasyon üzerinde etkili olduğu sonucuna ulaşıldığı, iletişimi artırmak için sosyal aktiviteler gibi araçlar kullanılması gerektiği bildirilmektedir.

Son olarak sağlık çalışanları arasında kullanılmayan bilginin unutulduğu ve bununla çalışanın kendine olan güvenini azalttığı, eğitim kongre bilimsel çalışma ve toplantı imkanlarının sağlanması, kişisel gelişime imkân sağlanmasıyla motivasyonu artırıcı etkisi olduğu bulgularına yer vermiştir. Park ve diğerleri (2019) Kore’de küçük, orta ve büyük ölçekli hastanelerde hemşirelerin geçim ücretleri tatmin edilmediği ve bu neden işten ayrılma niyeti üzerinde önemli etki yarattığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, hemşireler, temel gelişim gereklilikleri ve ekonomik ihtiyaçların karşılanmadığı durumlarda, kişisel gelişim veya profesyonel gelişim için gerekli büyüme gereksinimlerine odaklanamamaktadır. Ancak alışma ortamına bağlı konularla ilgili olarak, çalışma saatlerine ve hemşireye uygun gece vardiyası programlarına uygun sözleşmenin uygulanması, hemşirelerin işten ayrılma niyetini azaltmıştır. Bu çalışmanın bulguları, kk ve orta ölçekli hastanelerde çalışan hemşirelerin işten ayrılma niyetinin sözleşmeli çalışma saatleri, uygun olmayan gece vardiyaların ve ödüllerle ilgili memnuniyetsizliklerle çalışmakla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fazla mesai ve gece çalışması, hemşirelerin işlerini bırakma nedenleri olarak bilinir. Ancak, bu hemşireler için ayrılma niyetinin en güçlü sebeplerinden biri olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. En net işten ayrılma belirleyicisinin ücret ve ödüller olduğu belirlenmiştir. Yazarlar, hemşirelerin, ERG teorisi kapsamında motivasyonları incelediğinde parasal ve parasal olmayan ödüllerden ciddi şekilde memnun olmadıklarında, profesyonel bir hemşire olarak gelişimlerinin kısıtlanmasına neden olabileceğini ifade etmişlerdir.

1.2.1.3. Çift Faktör Teorisi (Motivasyon-Hijyen Teorisi)

Herzberg’in Motivasyon teorisi Maslow’un ihtiyaçlar hiyerarşisi kuramı ile aynı temelde durmaktadır. Psikolog Frederick Herzberg, bireylerin işlerinden ne istedikleri sorusuna yanıt aramıştır. Bu nedenle katılımcılara işleri hakkında son derece iyi veya kötü hissettikleri durumları ayrıntılı olarak tanımlamalarını istemiştir. Yanıtlar önemli ölçüde farklılık göstermiştir (şekil 2). İş yerinde başarı, tanınma, sorumluluk, ilerleme gibi içsel faktörler memnuniyete neden olurken, politika ve yönetim, denetlenme, ilişkiler, çalışma koşulları ve ücret gibi dışsal faktörlerin memnuniyetsizliğe neden olduğu belirlenmiştir. Bu durum Herzberg’e göre inanıldığının aksine bir işte memnuniyetsizliğe neden olan faktörleri ortadan kaldırıldığında çalışanları sakinleştirip, barışçıl bir ortamda çalışmalarını sağlamak motivasyon sağlamamaktadır. Ayrıca, denetim kalitesi, ücret, şirket politikaları, fiziksel çalışma koşulları, başkalarıyla ilişkiler ve iş güvenliği gibi koşullar hijyen faktörleridir. Bu faktörler yeterli olduklarında çalışanlar motive olmazlar. Çalışanların içlerinde motive edilmeleri isteniyorsa, terfi fırsatları, kişisel gelişim fırsatları, tanınma, sorumluluk ve başarı gibi işin kendisiyle veya doğrudan ondan türetilen sonuçlarla ilişkili faktörler

belirlenmelidir. Bunlar, çalışanların içsel olarak ödüllendirici buldukları faktörler olması nedeni ile motivasyonu sağlayabilir.



Şekil 2. İş Yerinde Memnuniyete/ Memnuniyetsizliğe Neden Olan Faktörlerin Karşılaştırılması (Herzberg, 2003)

Herzberg'in teorisi araştırmalarca yeterince desteklenmemesi nedeni ile eleştirilmektedir. Ayrıca çalışanlar için hijyen faktörleri ve motivasyonel faktörler eşit derecede önemli olabileceği görüşü de bulunmaktadır. Ancak Herzberg'in teorisi yöneticiler tarafından sıklıkla tercih edilmesinin yanı sıra birçok araştırmaya da konu olmuştur. Sağlık kurumlarında yapılan bazı araştırmalar şu şekildedir: Dieleman ve diğerleri (2003) maaş ve çalışma koşullarının önemli olduğunu ancak tek başına yeterli bulunmadığı, tanınma ve başarının daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Dolea ve Adams (2005) tarafından yapılan derleme çalışmada motive edici ve hijyen faktörlerinin ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Küçük (2007) tarafından yapılan çalışmanın sonucunda "Kurum tarafından sağlanan takım çalışma şartları, kurumda arkadaş ilişkiler ortamının varlığı, kurumun çalışanlara değer vermesi, kurumun çalışanların özel yaşamına saygı göstermesi, fiziksel koşulları iyileştirme düzeyi, kurumun çalışanları yaptıkları işte takdir etme düzeyi, çalışanları ödüllendirme politikaları, çalışanlarına yaratıcılıklarını kullanma ortamı sağlama, kariyer olanaklarının varlığı, bağımsız hareket edebilme, çalışanların kendini geliştirebilme ortamı, çalışanları kararlara katma ve çalışanlarına tanınan yetki ve sorumluluk düzeyi" gibi içinde hijyen faktörlerin de bulunduğu parametrelerin motive edici faktör olarak tespit edilmesi Herzberg Teorileri eleştirilerin haklılığı açısından bir örnek olarak değerlendirilmiştir. Willis-Shattuck ve diğerleri (2008) gelişmekte olan ülke sağlık çalışanlarının motivasyonu etkilediği

tespit edilen 7 faktör bulunduğu, bu faktörlerin finansal ödüller, kariyer gelişimi, sürekli eğitim, hastane altyapısı, kaynak kullanılabilirliği, hastane yönetimi ve tanınma/takdir olduğu belirlenmiştir. Çalışma gelişmekte olan ülkelerde hijyen faktörlerinin motivasyonu etkileyebileceğinin bir göstergesi olmuştur. Bodur ve İnfal (2011) üniversite ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinde hemşirelik hizmeti veren çalışanlar için en önemli motivasyon aracının iş güvencesi olduğu, daha sonra sırası ile sosyal güvenceye sahip olma, yöneticiler tarafından değer görme, toplum tarafından saygı görme fiziksel çalışma koşullarının uygunluğu, son olarak da para faktörünün etkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma Maslow'un teorisine göre değerlendirildiğinde motivasyon araçlarının henüz ikinci basamakta yer aldığı, Herzberg'e göre ise hijyen faktörlerinin motivasyon aracı özelliği taşımaktadır. Purohit ve Bandyopadhyay (2014) Hindistan'ın kırsal kesimde yaşayan sağlık çalışanı motivasyon düşüklüğünün nedenlerinin ve motivasyon faktörlerinin araştırıldığı çalışmada Herzberg teorisi temel alınmıştır. Çalışma sonucunda Hindistan'da yaşanan sağlık iş gücü sıkıntısını aşabilmek için hijyen faktörler üzerine odaklanması gerektiği, araştırmaya katılan hekimleri en çok motive eden faktörlerin ücret, sağlık politikası, fiziksel koşullar, iş güvenliği, uygun denetim yapısı olduğu bunun yanında ödüllendirme, yeteneğe göre ücretlendirme bağımsız karar alma, takdir edilme, terfi gibi faktörlerin de motive edici olduğu bu nedenle hem hijyen hem de motive edici faktörlerin birlikte kullanılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Alshmemri ve diğerleri (2017) Suudi Arabistan'ın üç merkezi hastanesinde görev yapan hemşireler motivasyonel faktörlerin iş tatmini açısından çok önemli olduğunu, hijyen faktörlerinin ise daha az önemli olduğunu belirtmişlerdir. Slimane (2017) Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada eczacıları motive edecek faktörler incelenmek istemiştir. Herzberg'in motivasyon teorisine dayanarak hazırlanan anket ve yarı yapılandırılmış görüşme soruları hazırlanmıştır. Araştırma sonucuna göre maaş, terfi, iş güvenliği, tanınma, iş arkadaşları ile ilişkiler ve iş doyumu en güçlü motivasyon faktörleri olarak belirlenmiştir.

1.2.1.4. Başarma İhtiyacı Teorisi (McClelland Teorisi)

McClelland, insanın büyürken tüm yaşamı boyunca bazı ihtiyaçları tecrübe ederek öğrendiğini ve öğrenilen bu ihtiyaçların başarı, bağıllık ve güçlülük olduğunu söylemektedir (Robbins ve Judge, 2019).

- Başarı ihtiyacı (Need for achievement- nAch), başarıya ulaşmak için üstün olma dürtüsüdür. Başarı ihtiyacı yüksek olan çalışanlar yeteneklerine meydan okumayı ve kendilerini zorlamayı gerektiren hedefler koymayı severler.

- Güç ihtiyacı (Need for power- nPow), çalışanlardan sorumlu olma, etkileme ya da kontrol etme eğilimi ihtiyacıdır.

- İlişki ihtiyacı (Need for affiliation- nAff), arkadaşça ve yakın kişiler arası ilişkiler arzusudur.

Yapılan araştırmalara göre başarıma ihtiyacı ile iş performansı arasında ilişki olduğunu söylemek mümkündür. Yüksek düzeyde başarıma ihtiyacına sahip olan çalışanlar işlerine daha fazla ilgilenme eğilimindedir. Ancak, Koreli 145 ekiple yapılan başka bir araştırmaya göre ise ilişki ihtiyacı yüksek olan çalışanlardan oluşan ekiplerin en iyi performans gösterdiği ve en az çatışma yaşadığı belirlenmiştir (Jhun ve Choi, 2014). Winter (2002), yöneticiler için hem başarıma ihtiyacı hem de ilişki ihtiyacının önemli olduğunu vurgulamıştır. Bu üç ihtiyacın çalışanlarda ne düzeyde olduğunu belirlemek zordur. Sağlık kurumlarında yapılan araştırmalar incelendiğinde ise, Cevher ve Aksaraylı (2014), “Bu iş yerinde sizi motive eden unsurlar öncelik sıralamasına göre nelerdir?” sorusu yöneltilmiş ve alınan yanıtların geneli, kendini gösterme ihtiyacına yönelik olmuştur. Maslow’un tanımladığı “Kendini Gösterme İhtiyacı” diğer motivasyon teorilerinde de farklı isimlerle tanımlanmış, bu bulgu Herzberg’in “Motivasyonel Faktörleri”, McClelland’ın “Başarıma İhtiyacı Faktörü”, ERG teorisine göre de “Gelişme İhtiyacı Faktörü” olarak açıklanabileceği üzerinde durulmuştur. Rolyana ve Stimson (2017), McClelland Motivasyon teorisi kapsamında kişilerarası ilişkiler, çalışan katılımı ve hemşirelerin performansları arasındaki bağlantı incelenmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, motivasyonun kişilerarası ilişkilere ve çalışanların katılımına önemli olumlu etkisi olduğu ayrıca hemşirelerin performansları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

1.2.2. Süreç Teorileri

Süreç teorileri davranışın nasıl harekete geçirileceğini, yönlendirileceğini ya da yavaşlatacağını açıklamaya çalışır. Başka bir deyişle, “Belirli bir davranışı gösteren çalışanın, bu davranışı tekrarlaması/tekrarlamaması nasıl sağlanabilir?” sorusuna yanıt aramaktadır. Süreç Teorileri başlığı altında Victor Vroom’un Beklenti Teorisi, Lawler ve Porter’ın Beklenti Teorisi, Edwin Locke’un Amaç Belirleme Teorisi, Adams’ın Eşitlik Teorisi, Skinner’ın Pekiştirme Teorisi ve Nedensellik Yükleme Teorisi ele alınmaktadır.

1.2.2.1. Beklenti Teorisi

Beklenti Teorisi Victor Vroom tarafından ortaya atılmış ve Porter ve Lawler tarafından geliştirilmiştir. Kişinin amaçları ile örgütün hedefleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bu teori (Sürekli ve Tevruz, 1997), iş motivasyonu ve performansına ilişkin bir dizi karar teorisinden oluşmaktadır (Vroom, 1964). Süreç kuramlarının ilki olan Vroom’un Beklenti Teorisine göre işte başarılı olmak büyük oranda ödüllendirilmiş bir davranışın sonucudur (Küçüközkan, 2015:106). Vroom’a göre kişiler hangi sonuçları

tercih edeceğini belirleyerek onları elde etmek amacıyla gerçekçi öngörüler yapar. Vroom'un Beklenti Kuramına göre bireyi davranışa iten  ilişki vardır (Can vd., 2015:114; McShane ve Von Glinow, 2008:131; Robbins ve Judge, 2019):

- aba Performans İlişkisi: Bireyin çabasının belirli bir performans düzeyi ile sonuçlanacağına dair algısıdır.

- Performans dl İlişkisi: Belirli bir davranışın veya performans düzeyinin belirli bir ödüle yol açmasının algılanan olasılığıdır.

- Ödül Bireysel Amaç İlişkisi: Ödülün, kişinin kişisel amaçlarını karşılama derecesidir.

Beklenti Teorisi'nde bir davranış oluşumu için beklenti, araçsallık ve çekicilik kavramlarının bulunması ve aynı zamanda üçünün de olumlu olması gerekmektedir. Kurama göre beklenti, çaba sonucunda performans ulaşmak; araçsallık, performansın kişiyi ödüle ulaştırması; çekicilik, ödülün kişinin gözündeki değeri ifade etmektedir. Kuram, alışanların neden motive olmadıklarını açıklamaktadır. Örneğin, paraya ihtiyaı olan bir çalışan, çok çalışarak elde edeceği başarının, ücret artışı sağlamayacağının düşünürse çok çalışmak yönünde motive olmayacaktır. Bu örnekte görüldüğü üzere çekicilik ve beklenti olumlu iken arasallığın olumsuz olması nedeniyle motivasyon olmayacaktır (Can vd., 2015:115). Astlarını motive etmek için bu kuramı kullanacak olan yöneticilerin, çalışanların görevlerini başarı ile tamamlayacaklarına inancını artırmaya emek harcamalıdır. Bunu sağlamanın yöntemleri; gerekli bilgi ve becerilere sahip insanları seçme, gereken eğitimi sağlamak, yeterli zaman ve kaynakları sağlamak, iş gereksinimlerini netleştirmek, eğitime dayalı olarak aşamalı şekilde daha zor görevler atamak; çalışanların işlerini değiştirmenin yolları hakkındaki önerilerini takip etmek, etkili performansı engelleyebilecek sorunları hafifletmeye çalışmaktır (Lunenburg, 2011)

Vroom, yetenek ve motivasyonun performansla çarpımsal bir şekilde ilişkili olduğunu belirterek bu yönde hareket ederken (Miner, 2005:98) Porter ve Lawler, ağırlıklı olarak Vroom'dan yararlanan ancak bir bütün olarak performansa yönelik sınırlı motivasyonel g kavramının ötesine geçen bir model geliştirmişlerdir (Isaac vd., 2001:216; Miner, 2005:98). Modelde performans ile doyum arasındaki ilişkiye odaklanılmıştır. Çalışanların işinden doyum sağlaması için beklentilerinin gerçekleşmesi yeterli değildir, ayrıca kişinin performansı sonucunda elde edeceği dl adil olarak algılmalıdır. alışan algıladığından az ödül alırsa motivasyonu doyum hissetmeyecek ve motive olmayacaktır (Küçüközkan, 2015). Bu kuramların ortak noktası, özünde, bireyin belirli bir çaba düzeyinde performans göstermesinin motivasyonu etkileyeceği yönündedir (Ferris, 1997:606).

Simone (2015), İtalya’da bulunan üç devlet hastanesinde Vroom’un Beklenti Kuramı kapsamında, sağlık personelinin motivasyon seviyesini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla ampirik bir çalışma yürütmüştür. Çalışmanın sonucunda çalışanların ödülleri %76,2’sinin çalışan motivasyonunu etkilediği; çalışanların %71,9’unun performans kalitesini artırdığını, %22,6’sının ise etkilemediğini belirtmiştir. Çalışanların %5,5’i ise ödülün verilen çabayı karşılamadığını ifade etmişlerdir. Simone bu sonucu ödülün bireyin ihtiyaçlarına bağlı olduğu şeklinde yorumlamıştır. Çalışanların %40,9’u iş sorumluluklarından ortalama bir haz olduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle, çalışan daha iyi performansın, kendisini iyi bir kademeye getireceğini bilirse, çalışan daha iyi çalışmaya motive edilebilir şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca çalışanların %35,4’ü refahını artırmak için ödül talep ederken, diğer çalışanlar örgütsel hedefleri gerçekleştirmek için çalışma başarısını engelleyecek faktörlerin kaldırılması şeklinde talepte bulunmuşlardır.

1.2.2.2. Eşitlik Teorisi

J. Stacy Adams tarafından geliştirilen Eşitlik Teorisine göre motivasyon sadece kişinin kendi inançlarına ve koşullarına değil, aynı zamanda diğer insanlara ne olduğuna bağlıdır (Colquitt vd., 2019:174). Teoriye göre, çalışanlar örgüt için yaptıkları katkıları ve bunların sonuçlarını kendileriyle eş değer kişilerin katkı ve sonuçlarıyla kıyaslayarak adalet algısı oluştururlar. Eşit işe eşit ücret, eşit başarıya eşit ödül ve eşit başarısızlığa eşit ceza olmak üzere üç ana kavram çevresinde şekillenen eşitlik kavramını (İşcan ve Sayın, 2010; Griffin vd., 2017) şu şekilde ifade etmek mümkündür (Robbins ve Judge, 2019:239; Colquitt vd., 2019:176; Scandura, 2019:319):

$$\frac{\text{Kişinin Sonucu}}{\text{Kişinin Çabası}} = \frac{\text{Başkasının Sonucu}}{\text{Başkasının Çabası}}$$

Çalışanlar aynı katkıyı sunan bireylere kıyasla elde ettiği sonuçlar açısından eşitsizlik gözlemlerse bu durumdan olumsuz çıktılar elde edilir. Kişi kendini karşılaştırdığı kişiden daha az gelir elde ederse eşitlik sağlamak için farklı davranışlarda bulunur. Bu kapsamda çabasının miktarını değiştirebilir, sonuçları değiştirebilir, benlik algılarını çarpıtabilir, başkalarının algılarını çarpıtabilir, farklı bir referans seçebilir veya işten çıkabilir (Robbins ve Judge, 2019:235). Eşitlik kuramı, çalışanların eşitlik algısının sebeplerinin ve sonuçlarını anlamaya çalışarak motivasyon konusunda yöneticilere önemli katkıda bulunmaktadır (Söyük, 2020:175).

Karataş ve Naldöken (2019) Adams’ın Eşitlik Teorisi kapsamında yürüttüğü çalışmada, çalışanların örgütsel adalet algısı ile motivasyon düzeyleri arasındaki ilişkinin özel ve kamu hastanelerinde görev yapan

Çalışanlar açısından belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda, çalışanlar elde ettikleri maaş, kıdem, ilerleme gibi maddi kazançların, sergiledikleri performansa uygun olmadığını, görev dağılımlarının belirgin olmadığını ve görev kararlarının adil alınmadığını, sağlık kurumlarındaki döner sermaye gelirlerinin dağıtımı noktasında yaşanan adaletsiz olduğu, kurumdaki yetki ve sorumluluk dağılımından ve kurumdaki terfi olanaklarından memnun olmadıklarını, bu unsurların çalışan motivasyonunu düşürdüğünü ifade etmişlerdir.

1.2.2.3. zerk Benlik Yönetimi Teorisi

Edward Deci ve Richard Ryan tarafından geliştirilen zerk Benlik Yönetimi Teorisine göre davranışın çevresel veya biyolojik durumsal koşullara bağımlılığını vurgulayan kuramların aksine, insan davranışı kendini geliştirme odaklı ve proaktif görülmektedir (Deci ve Ryan, 2012). Kuram, kendini belirleyen çalışma davranışlarının aktivasyonunda yetkinlik, özerklik ve ilgili olmak için kişisel ihtiyaçların karşılanmasının önemine vurgu yapmaktadır. Kurama göre doğuştan gelen bu üç psikolojik ihtiyaç şu şekilde açıklamıştır (Deci ve Ryan, 1985; Nayır, 2021:192):

- Özerklik ihtiyaı: Kişinin kendi davranışları hakkında kendi kendine karar verebildiğini hissetmesi durumudur.

- Yetkinlik ihtiyaı: Kişinin evresi ile baş edebilmesi için kendini yeterli hissetmesi durumudur.

- Sosyal ilişki ihtiyaı: Kişinin destekleyici ve doyurucu sosyal ilişkilere sahip olduğunu hissetme ihtiyaıdır.

Deci ve Ryan, alışanları tanıma, sorumluluk, olumlu geribildirim ve mesleki gelişim ve eğitim olanakları sağlayarak destekleyen bir örgüt ortamının, çalışanların yetkinlik, ilişkiler ve özerklik gereksinimlerini karşılayarak içsel motivasyonu artırdığını iddia etmişlerdir (Ryan ve Deci, 2012). zerk Benlik Yönetimi Kuramı, rgtlerde iş tasarımının çalışanların bu üç ihtiyaını karşılayabileceğini ve motivasyonlarını etkileyebileceğini ileri sürmektedir. İş zenginleştirme, iş genişletme ve iş değiştirme gibi farklı iş tasarımı yöntemlerinin, çalışanların özerklik ihtiyaını karşılamada ve dolayısıyla motive olmalarında etkili olduğu savunulmaktadır. Kuramda aynı zamanda parasal ödüllerin basit görevler için motive edici olduğu, ancak karmaşık görevler için motivasyonu olumsuz etkilediği ifade edilmektedir. Sağlık alanında yapılan, çeşitli araştırmalar, birimlerini destekleyici olarak algılayan hemşirelerin yüksek düzeyde iş memnuniyeti ve kalma niyetinde olduklarını göstermiştir (Sourdif, 2004).

Galetta ve vd. (2016) İtalya'da bir hastanede çalışan hemşireler üzerinde yapmış olduğu çalışmada zerliğin ve algılanan örgütsel desteğin motivasyonla önemli derecede ilişkili olduğunu tespit edilmiştir. Berdud vd.

(2016) tarafından İspanya’da bir sağlık kuruluşunda yapılan araştırmada, hekimlerin içsel motivasyonlarının var olduğu, ekonomik teşviklerin içsel motivasyonu olumsuz yönde etkilediği ve iyi tasarlanmış özendiricilerin, hekimlerin içsel motivasyonunu teşvik edebilir hipotezlerini yarı 17 yapılandırılmış görüşme tekniği ile analiz edilmiştir. Araştırma sonucunda ise hipotezler doğrulanmıştır.

1.2.2.4. Bilişsel Değerlendirme Teorisi

Richard Decharms tarafından geliştirilen Bilişsel Değerlendirme Teorisi Deci ve Ryan’ın Özerk Benlik Yönetimi Teorisinin bir alt teorisidir. Teori, motivasyonu dışsal ve içsel olmak üzere ikiye ayırarak incelemektedir. Genel olarak, motivasyon teorisyenleri tarafından başarı, sorumluluk ve yetkinlik gibi içsel motivasyonların ücret ve çalışma koşulları gibi dışsal motivasyonlardan bağımsız olduğuna inanılmaktadır. Bilişsel Değerlendirme Teorisi aksini önermektedir (Elding, 2005). Bilişsel Değerlendirme Teorisi daha önce kendinden ödüllendirici olan iş çabası için dışsal ödüller teklif edildiğinde, genel motivasyon seviyesinin, bireyin aklındaki mesleğe duyulan ilginin azalması nedeniyle düşebileceğini savunur (Deci ve Ryan, 1985:34).

İçsel ödüller (yani içsel motivasyonu belirleyen ödüller), başarı, sorumluluk ve kendine değer duygusunu etkileyen maddi olmayan ödüllerdir. Özerklik düzeyleri, beceri çeşitliliği, görev önemi, görev kimliği ve geri bildirim gibi iş özelliklerinin hepsi işin kendine özgü ödülleri olarak düşünülebilir. Örgüt, iş tasarımı yoluyla, bir işte elde edilebilen içsel ödüllerin seviyelerini belirleyebilse de çalışanın aklındaki algılanan içsel ödüllerin seviyeleri, subjektif olacaktır. Bir işçi, bir işi yüksek derecede özerklik sunan, yüksek düzeyde özerklik sunan bir iş olarak görebilirken, diğer bir işçi aynı işi önemsiz ve kısıtlayıcı olarak algılayabilir. Bu nedenle içsel ödüllerin seviyelerinin genellikle kuruluşun doğrudan kontrolünün ötesinde olduğu görülmektedir. (Deci ve Ryan, 2012).

Decharms, insan kendi davranışının dışsal olarak yönlendirildiğini düşündüğünde, kendisini ipleri başkalarının elinde olan bir kukla gibi hissedeceğini, bu kişileri ise piyon olarak değerlendirirken, içsel olarak motive olmuş kişileri özgün insan olarak değerlendirmiştir. Özgün kişiler, davranışlarının kendi seçimi sonucunda ortaya çıktığını ve anlamlı olduğunu düşünürken, piyon insanlar davranışlarının diğer kişiler tarafından belirlendiğini düşünmektedirler. İçsel olarak motive olmuş insanlara dışsal bir ödül verilirse kişinin kontrol odağı içten dışa doğru kaymakta ve kişi kendisini piyon gibi hissetmektedir. Motivasyon sürdürülmek isteniyorsa ödül olarak neyin verildiği önemlidir. Dışsal bir ödül içsel motivasyonu zayıflatabilmektedir (Can vd., 2015:120).

De Cooman ve diğerlerine göre (2008), hemşireler, uygun çalışma sa-

atleri, iş ve özel durumları planlayabilme olanağı, ücret ve iş güvenliği gibi çalışma koşullarını en üst düzeydeki motivasyonel etmenler olarak görme-mektedir. Iř kültürü açısından, mesleki ilişkiler ve hemşirenin ekip içeri-sinde eşit değere sahip bir sağlık personeli konumunda olması, hemşireler için daha önemli motive ediciler olarak ifade edilmiştir. Meslek becerileri gereği elle yapılan işler, her birimde çalışan hemşireler için motive edici bir faktör olarak belirlenmiştir. Ayrıca hemşirelerin belli hasta gruplarını yeni bir eğitim olanağı ile ilişkilendirdiklerini, bu hastaları işlerini daha ilginç hale getirdikleri için motive edici olarak gördüklerini belirtmişler-dir. Hemşirelik mesleğinin zverici ve kişilerarası becerilerin iyi olması, En önemli iş motive ediciler olarak grlmştır. Başka bir deyişle hemşi-relerin, Mesleklerini çoğunlukla insanlara yardım edici bir meslek olarak görmeleri, onları Daha çok motive ettiği biçiminde yorumlanmıştır.

1.2.2.5. Amaç Belirleme Teorisi

Edwin Locke tarafından 1968 yılında geliştirilen Amaç Belirleme Te-orisi çalışan motivasyonunu artırmanın en geçerli ve pratik yollarını belir-leyen bir ereve sunmaktadır (Latham, 2009:161). Amaç, bir bireyin veya grubun işte başarmayı amaçladığı bir performans hedefidir. Amaçlara ulaşma, bireysel çalışanların, departmanların ve iş birimlerinin ve genel organizasyonun başarı düzeylerini etkileyen bir faktördür. Amaç belirle-me, etkili ve anlamlı performans hedefleri oluşturarak çalışanları motive etme sürecidir (Luthans, 2011:183). Teoriye göre kişilerin bilinçli amaçları davranışlarının sebebidir (Aydıntan, 2021:179). İnsanlar duygularını ve arzularını tatmin etmek için amaçlara ulaşmaya çalışırlar. Amaçlar, insan-ların davranışlarına yön veren bir doğa sağlayarak düşünce ve eylemlerini bir sonuca yönlendirir (Luthans, 2011:184). Locke, kişilerin bir faaliyete başladıklarında, belli bir amaçları varsa o amaca ulaşıncaya kadar çok çalışacağını savunur (Aydıntan, 2021:179). Kuram, zendiriciler amaç ve performans ilişkisine odaklanmakta olup iki önerme üzerinden hareket etmektedir (Can vd., 2015:116):

- Kişiler tarafından belirlenen amaçlar, büyük oranda davranışlarını etkiler. Kişiler enerjisini belirlediği amaca yönlendirir. Bu sebeple kişile-rin amaçlarının performansları üzerinde önemi bulunmaktadır.

- Örgüt tarafından kişilere dışardan verilen zendiriciler, çalışanların amaçlarını etkilemekte ve performansları üzerinde etkili olmaktadır.

1.2.2.6. Pekiştirme Teorisi

Pekiştirme Teorisi, edimsel koşullanma kuramları üzerine deneyler yapan Frederic Skinner'in çalışmasına dayanmaktadır. Skinner, araştır-masında, pekiştirmenin kullanılmasıyla bir bireyin davranışının yönünün değiştirilebileceği sonucuna ulaşmıştır. Bireylerin davranışlarının sonuç-

ları ile ilgilenilen bu kurama göre, davranışların pozitif ödüllerle ilişkilendirildiğinde tekrarlanacağını, negatif sonuçlarla ilişkilendirildiğinde ise tekrarlanmayacağını savunur (Eriğüç, 2019:139; Erdem, 2013:220). Bu kuramın yakından ilişkili olduğu edimsel koşullanma yaklaşımı, kişilerin istedikleri şeyleri elde etmek veya istemedikleri şeylerden uzaklaşmak için davranış gösterdiklerini savunur. Edimsel davranış, davranışın sonuçlarına bağlı pekiştiricilerin söz konusu olmasından veya olmamasından etkilenmektedir. Bu nedenle Skinner, pekiştirmenin davranışı güçlendirdiğini ve insanların olumlu pekiştirildiğinde istenen davranışları sergileyeceğini, arzulanan davranışın hemen sonrasında verilen ödüllerin daha etkili olduğunu, ödüllendirilmeyen veya cezalandırılmayan davranışların tekrarlama ihtimalinin azalacağını ileri sürmüştür (Erdem, 2013:220).

Pekiştirme Teorisi, Amaç Belirleme Teorisinin karşıtı gibidir. Amaç belirleme bireyin hedeflerinin faaliyetlerini yönlendireceğini öne süren bir bilimsel yaklaşımdır. Pekiştirme Kuramı ise pekiştirmenin davranışları yönlendireceğine ilişkin bir yaklaşım benimsemektedir. Bu yaklaşıma göre davranış kontrol eden pekiştireçlerdir ve tepkinin ardından gelen sonuçlar davranışın tekrarlanma ihtimalini artırmaktadır. Davranışların pekiştirilerek alışkanlık haline getirilmesi veya getirilmemesi için dört yöntem bulunmaktadır (Eren, 2010:545-546):

- Olumlu Pekiştirme: Kişilerin istenen, arzulanan bir davranış göstermesi durumunda bu davranış alışkanlık haline getirmesi için ödül gibi pekiştireçlerle teşvik edilmesidir.
- Olumsuz Pekiştirme: Kişilerin istenmeyen bir davranışını önlemek için başvuru olan tedbirlerdir. Yapılan hataların teşhir edilmesi olumsuz pekiştirmeye örnektir.
- Son Verme: Kişilerin gösterdiği bir davranışını bir daha göstermemesi ya da o davranışın ortaya çıkışını tamamiyle engellenmesi için pekiştireçler kullanılmasıdır. Örneğin kişiye, zam ve terfi gibi örgütten beklentilerini sekteye uğratacağı hissettirilmesi.
- Cezalandırma: Kişilerin istenmeyen davranışlarını ortadan kaldırmak için pekiştireç olarak cezanın kullanılmasıdır.

Mayer vd. (2011) Utah Üniversitesin’de sürdürülebilir el hijyeni sağlamak amacı ile Olumlu Pekiştirme Kuramı kapsamında 6 yıl süren bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmanın ilk kısmında bilişsel Değerlendirme Kuramından yararlanarak deneysel bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Çalışanlara ilk önce el hijyeni ile eğitimler verilmiştir. Eğitim sonrasında ise aylık geri bildirimler ile denetim mekanizması işletilmiştir. Deney grubunda el hijyenine uyum anlamlı derecede artarken, kontrol grubunda artış gözlemlenmemiştir. İkinci aşamada, bütün hastanede olumlu pekiş-

tirme ile davranış değişikliğine gidilmesi hedeflenmiştir. Tüm birimlerin bir arada olduğu bir toplantı düzenlenerek en iyi el hijyenine sahip kişi veya birimler olumlu pekiştirenlerle ödüllendirilerek el hijyenine uyum anlamlı derece artış sağlandığı tespit edilmiştir.

1.3. Motivasyon Araçları

Örgütlerin başarısı için çalışanların amaçlar doğrultusunda çalışması önemlidir. Motivasyon alışanların örgüt için verimli şekilde çalışmasını sağlayan temel faktördür. Motivasyonun çok değişkenli bir yapısı olması, oldukça geniş bir çerçeveye sahip olmamasıyla sonuçlanmaktadır. Çeşitli motivasyon kuramlarının varlığı da bu durumu doğrulamaktadır. Bu kapsamda motivasyon durumdan duruma değişiklik gösterebilmekte, birçok faktörden etkilenmekte ve bu faktörlerin etkileri farklı zamanlarda farklılaşabilmektedir (Karakaya ve Alper Ay, 2007:57). Motivasyon etkileyen faktörler ekonomik, psiko-sosyal ve örgütsel-yönetsel motivasyon araçları olmak üzere üç grupta incelenmektedir.

Ekonomik Motivasyon Araçları, insanların bir işte çalışmasındaki temel amaç gelir elde etmek istemesidir. Bu noktada ekonomik araçlar, diğer motivasyon araçlarına göre daha etkili olabilmektedir. Kişileri motive eden ekonomik araçlar, ücret, primli ücret, kra katılma, ekonomik ödül ve sosyal haklardır (Kılınç, 2022:22). cret, motivasyon sağlayan ekonomik araçların en önemlisidir. Nitekim, insanlar çoğunlukla ücret elde etmek içi işlerine motive olurlar. Primli cret, kara katılma, ekonomik ödül ve sosyal haklar da ücret kadar motivasyon sağlayıcı ekonomik faktörlerdir. Kişiler, creti emekleri sonucunda elde etmektedir. Ücretin diğer ekonomik faktörlerle desteklenmesinin motivasyon üzerindeki artırıcı etkisi kaçınılmazdır.

Psiko-Sosyal Motivasyon Araçları, çalışmada bağımsızlık, statü, ge-lişme olanakları, çevreye uyum, psikolojik güvence, sosyal katılma, öneri sistemi ve sosyal uğraşlardan oluşmaktadır (Naghizade, 2022:38). Bu motivasyon araçları, zamanla ekonomik araçların etkisinin azalmasıyla önemli hale gelmiştir. Yönetim biliminin de gelişmesiyle motivasyon artırıcı faktörlerle ilgili çalışmalar ilerlemiş ve insan psikolojisinin motivasyonla ilişkisi anlaşılmıştır. Bu kapsamda psiko-sosyal motivasyon araçlarının doğru kullanımıyla kişilerde motivasyon artışının sağlanacaktır.

Örgütsel-Yönetsel Motivasyon Araçları, amaçlara göre yönetim, esnek zaman uygulamaları, iş güvencesi, manevi ödüller, çalışanların kararlara katılımı, toplam kalite yönetimi, takım çalışması, kalite çemberleri, iş değiştirme, iş tasarımı, iş genişletme, iş zenginleştirme, iş basitleştirme, performans değerlendirme, etkin iletişim imkanları ve geliştirilmiş fiziksel çalışma şartları, sendikalarla işbirliği gibi faktörlerden oluşmaktadır. Bu araçların çoğu örgütlere maddi yk getirmez ve her seviyeden yönetici tarafından kolaylıkla uygulanabilir (iek, 2005:46).

SONUÇ

Çalışanları daha etkili ve verimli kullanma anlayışının birçok motivasyon kuramının ortaya çıkmasına ve uygulanmasına vesile olduğu görülmektedir. Bu kuramlar incelendiğinde, çalışanın motivasyonu sağlamak için tek bir etmene bağlamanın mümkün olmadığı anlaşılmaktadır. Motivasyonun birçok faktörden etkilendiği yapılan araştırmalarla sınıanmıştır. Bir çalışanı motive etmek kullanılan araç, diğerini etkilememekte hatta bazen tam tersi etkiye sahip olabilmektedir. Bu durum motivasyonun hem anlaşılmasına hem de uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Bu karmaşık durum motivasyonun hiç eskimeyecek bir araştırma konusu olması ve üzerinde sürekli araştırmalar yapılması gerektiği sonucunu doğurmaktadır. Nitekim, literatür incelendiğinde motivasyonu çeşitli yönleriyle inceleyen birçok araştırma karşımıza çıkmaktadır.

Bu bölümde motivasyon kavramına, motivasyon kuramlarına ve araçlarına yer verilmiş, sağlık çalışanlarının motivasyonu üzerine yapılmış araştırma özetleri sunulmuştur. Bu alanda birçok çalışma bulunmakla birlikte yapılan araştırmalar, belirli değişkenlerin motivasyonu nasıl etkilediği yönündedir. Yönetsel bir değişikliğin motivasyonu nasıl etkilediği konusuna değinilen ya da yöneticilerin çalışanları için uyguladıkları motivasyonel araçları kullanılması konusunda kısıtlı kalmaktadır. İncelenen araştırmalara bakıldığında yine bu tarz çalışmaların gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkeler tarafından uygulandığı görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise motivasyon faktörlerini bir kuram temelinde gerçekleştirildiği ve yönetsel unsurlara eğildikleri anlaşılmaktadır. Gelecek araştırmaların bu yönde yapılandırılması, yönetsel faktörlere yönelik araştırmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Agyepong, İ.A., Anafi, P., Asiamah, E., Ansah, E.K., Ashon, D. ve Narh-Dome-
tey, C. (2004). Health worker (internal customer) satisfaction and moti-
vation in public sector in ghana. *The Internal Journal of Health Planning
and Management*, 19(4), 319-336.
- Alshmemri, M., Shahwan-Akl, L., ve Maude, P. (2016). Job satisfaction of Sau-
di nurses working in Makkah region public hospitals, Saudi Arabia. *Life
Science Journal*, 13(12), 22-33.
- Aydıntan, B. (2021). *İşletmelerde liderlik ve motivasyon (pozitif yaklaşımlar)*.
Ankara: Gazi Kitabevi.
- Babic, L., Kordic, B. ve Babic, J. (2014). Differences in motivation of health care
professionals in public and private health care centers. *Singidunum Jour-
nal of Applied Sciences*, 11(2), 45-53.
- Berdud, M., Cabasés, J.M., ve Nieto, J. (2016). Incentives and intrinsic motivati-
on in healthcare. *Gaceta sanitaria*, 30, 408-414.
- Bodur, S., ve İnfal, S. (2011). Hemşirelerin önem verdikleri motivasyon arala-
rı. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 19(2), 77-82.
- Borowski, A. ve Daya, U. (2014). *Employee motivation tools*. Portoroz: Manage-
ment Knowledge and Learning.
- Can, H., Azizoğlu, A.A. ve Aydın, E.M. (2015). *Örgütsel davranış*, 2. Baskı. An-
kara: Siyasal Kitabevi.
- Chun, J. S., ve Choi, J. N. (2014). Members' needs, intragroup conflict, and group
performance. *Journal of Applied Psychology*, 99(3), 437.
- Colquitt J.A., Lepine J.A. ve Wesson, M.J. (2019). *Organizational behavior im-
proving performance and commitment in the workplace*, 6th edition. New
York: McGraw-Hill Education.
- iek, D. (2005). *Örgütlerde motivasyon ve iş yaşam kalitesi: bir kamu kuru-
luşundaki yönetici personelin motivasyon seviyelerinin tespit edilerek iş
yaşam kalitesinin geliştirilmesi üzerine bir araştırma*. Doktora Tezi, u-
kurova niversitesi, Adana.
- De Cooman, R., De Gieter, S., Pepermans, R., Du Bois, C., Caers, R., ve Jegers,
M. (2008). Freshmen in nursing: Job motives and work values of a new
generation. *Journal of Nursing Management*, 16(1), 56-64.
- Deci, E. L., ve Ryan, R. M. (2012). Motivation, personality, and development
within embedded social contexts: an overview of self-determination the-
ory. Ed. R. M. Ryan, Oxford Handbook of Human Motivation içinde (pp.
85-107). Oxford: Oxford University Press.
- Deci, E.D., Eghrari, H., Patrick, B.C. ve Leone, D.R. (1994). Facilitating interna-
lization: the self-determination theory perspective. *Journal of Personality*,
62(1), 119-142.

- Deci, E.L. ve Ryan, R.M. (1985). *Intrinsic motivation and self-determination in human behavior*. Berlin: Springer Science & Business Media.
- Dieleman, M., Cuong, V.P., Anh, V.L., Martineau, T. (2003). Identifying factors for job motivation of rural health workers in north vietnam. *Human Researches For Health*, 1(10), 1-10.
- Dolea, C. ve Adams, O. (2005). Motivation of health workers-review of theories and ampirical evidence. *Cahiers de Sociologie et Demographie*, 45(1), 135-161.
- Elding, D.J. (2005). *Modelling employee motivation and performance*. Doctoral dissertation, University of Birmingham, Birmingham.
- Erdem İ (2013). Örgütsel Davranış. Robbins, S. & Judge, Organizational Behavior. Ankara: Nobel Yayıncılık, s.204-225.
- Eren, E. (2010). *Örgütsel davranış ve yönetim psikolojisi*, 12. Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım.
- Eren, M.F., Tokgöz, E. ve Saylan, O. (2014). Stratejik İnsan kaynakları yönetiminin işgören katılımı üzerindeki etkisi: iş zenginleştirme ve güçlendirmenin düzenleyici etkisi, *SDÜ İİBF Dergisi*, 19(2), 89-106.
- Erigüç (2019). Motivasyonda Süreç Kuramları. *Organizational Behaviour in Health Care* içinde (129-146). Nancy Borkowski, Çeviri Ed. Afsun Ezel Esatoğlu. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Ferris, K.R. (1977). A test of expectancy theory of motivation in an accounting environment. *The Accounting Review*, 52(3), 605-15.
- Galetta, M., Portoghese, I. ve Pili, S. (2016). The effect of work motivation on a sample of nurses in an Italian healthcare setting. *Work*, 54(2), 451-460.
- Griffin, R.W., Phillips, J.M. ve Gully, S.M. (2017). *Organizational behavior: managing people and organizations*, 13th edition. USA: Cengage.
- Guest, H. S. (2014). Maslow's Hierarchy of Needs-the sixth level. *Psychologist*, 27(12), 982-983.
- Henderson, L.N. ve Tulloch, J. (2008). Incentives for retaining and motivating health workers in Pasific and Asian Countries. *Human Resources for Health*, 6(18), 1-20.
- Herzberg, F. (2003). One More Time: How do You Motivate Employees?. *Harvard Business Review*, 81(1), 87-96.
- Isaac R.G., Zerbe W.J. ve Pitt, D.C. (2001). Leadership and motivation: the effective application of expectancy theory. *Journal of Managerial Issues*, 13(2), 212-226.
- İşcan, Ö.F. ve Sayın, U. (2010). Örgütsel adalet, iş tatmini ve örgütsel güven arasındaki ilişki. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 24(4), 195 – 216.

- Karakaya, A., & Alper Ay, F. (2007). Çalışanların motivasyonunu etkileyen faktörler: sağlık çalışanlarına yönelik bir araştırma. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 31(1), 55-67.
- Karataş, İ. ve Naldöken, . (2019). Organisational justice perception and job satisfaction of medical personnel working in primary health care services (An application within Sivas public health management). *Cumhuriyet Medical Journal*, 41(2), 276-286.
- Kılınç, B. (2022). *Sağlık alışanlarının covid-19'a ilişkin tutumlarının motivasyon ve iş performansına etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas.
- Kırcı, A. (2013). *Sağlık çalışanının motivasyonunu etkileyen etmenler: eskişehir osmangazi tıp fakültesi hastanesi rneği*. Yüksek Lisans Tezi, Atılım Üniversitesi, Ankara.
- Küçüközkan, Y. (2015). Liderlik ve motivasyon teorileri: kuramsal bir ereve. *Uluslararası Akademik Yönetim Bilimleri Dergisi*, 1(2), 86-115.
- Latham, G.P. (2009). Motivate Employee Performance through Goal Setting, Ed. E. A. Locke, *Handbook of principles of organizational behavior* içinde, 2nd edition, UK: John Wiley & Sons Ltd.
- Lunenburg, F.C. (2011). Expectancy theory of motivation: motivating by altering expectations. *International Journal of Management, Business and Administration*, 15(1), 1-6.
- Luthans, F. (2011). *Organizational behavior an evidence-based approach*, 12th edition. USA: McGraw-Hill.
- Mayer, J., Mooney, B., Gundlapalli, A., Harbarth, S., Stoddard, G. J., Rubin, M. A., Eutropius, L., Brinton, B. ve Samore, M. H. (2011). Dissemination and sustainability of a hospital-wide hand hygiene program emphasizing positive reinforcement. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 32(1), 59-66.
- Mayo, E. (1933). *The human problems of an industrial civilization*. New York: MacMillan
- McShane, S.L. ve Von Glinow, M.A. (2008). *Organizational behavior*. 8th edition, New York: McGraw-Hill Education.
- Miner J.B. (2005). *Organizational behavior: essential theories of motivation and leadership*, 1st edition, London: Routledge.
- Naghizade, S. (2022). *Sağlık kuruluşlarında motivasyon ve bu alanda yapılan tezlerin içerik analizi ile incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Nayır, F. (2021). *Eğitimde rgtsel davranış*, Ankara: Anı Yayıncılık.
- Nevid, J.S. (2013). *Psychology: concepts and applications*, 4th ed. Belmont: Cengage Learning.

- Park, H., Park, M.J. ve Hwang, H.Y. (2019). Intention to leave among staff nurses in small- and medium-sized hospitals. *Journal of Clinic Nursing*, (28), 1856-1867
- Purohit, B. ve Bandyopadhyay, T. (2014). Beyond job security and money: driving factors of motivation for government doctors in india. *Human Resources for Health*, 12(12), 1-13.
- Robbins S. P. ve Judge T. A. (2019). Organizational behavior, 18th edition, New York: Pearson.
- Ryan R.M. ve Deci, E.L. (2000). Intrinsic and extrinsic motivations: classic definitions and new directions. *Contemporary Educational Psychology*, 25(1), 54-67.
- Scandura, T.A. (2019). Essentials of organizational behavior an evidence-based approach, second edition, Los Angeles: Sage Publication.
- Simone, S. (2015). Expectancy value theory: motivating healthcare workers, *American International Journal of Contemporary Research*, 5(2), 19-23.
- Slimane, N. S. B. (2017). Motivation and job satisfaction of pharmacists in four hospitals in Saudi Arabia. *Journal of Health Management*, 19(1), 39-72.
- Sourdif, J. (2004). Predictors of nurses' intent to stay at work in a university health center. *Nursing and Health Sciences*, 6, 59-68.
- Soykenar, M. (2008). *Sağlık işletmelerinde personelin motivasyonunu etkileyen faktörler: dokuz eylül üniversitesi hastanesinde örnek bir uygulama*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Söyük, S. (2020). İş tatmini ve motivasyon. Ed. A.E. Esatoğlu, S. Tekingündüz. *Sağlık kurumlarında örgütsel davranış araştırma ve olgularla içinde* Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Strombach, T., Strang, S., Park S.Q., Kenning, P. (2016). Common and distinctive approaches to motivation in different disciplines, Ed. R. De Charms, *Personal Causation: the Internal Affective Determinants of Behavior* içinde. New York: Academic Press.
- Sürekli, D. ve Tevruz, S. (1997). Davranış düzeltme'de güdü teorilerinin katkısı. Ed. S. Tevruz. *Endüstri ve örgüt psikolojisi içinde* Ankara: Şelale Matbaası.
- Uysal, T.H, Aydemir, S. ve Genç, E. (2017). Maslow's hierarchy of needs in 21st century: the examination of vocational differences. Ed. H. Arapgirlioğlu, R.L. Elliott, E. Turgeon, A. Atik. *Researches on science and art in 21st century turkey içinde* (211-227). Gece Kitaplığı.
- Vroom, V. H. (1964). *Work and motivation*, New York: Wiley and Sons.
- Willis-Shattuck, M., Bidwell, P., Thomas, S., Wyness, L., Blaauw, D., ve Ditlopo, P. (2008). Motivation and retention of health workers in developing countries: a systematic review. *BMC health services research*, 8(1), 1-8.

Winter, D. G. (2001). The Motivational Dimensions of Leadership: Power, Achievement, and Affiliation1. *Multiple intelligences and leadership* içinde (132-152). Psychology Press.

Yeşil, A. (2016). Liderlik ve motivasyon teorilerine yönelik kavramsal bir inceleme. *Uluslararası Akademik Yönetim Bilimleri Dergisi*, 2(3), 158-180.

“

Bölüm 18

DENTİN HASSASIYETİ

Seda GÖMLEKSİZ¹
Oğuzhan GÖMLEKSİZ²

”

1 Dr. Öğr. Üyesi, Restoratif Diş Tedavisi AD, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Erzincan, Türkiye. ORCID iD: 0000-0001-7451-5013

2 Uzm. Dt. Serbest Diş Hekimi. ORCID iD:0000-0003-2281-9730

GİRİŞ

Dentin hassasiyeti (DH) termal, mekanik, ozmotik veya kimyasal bir dizi uyarana yanıt olarak açığa çıkan dentinden kaynaklanmış olan geçici veya kısa süreli, keskin ağrı ile karakterize bir durumdur. (Addy, 1985) Genel olarak, DH'nin oluşabilmesi için, mine/segment kaybı ve/veya dişeti çekilmesi sonucu dentinin açığa çıkması gerekir. (Shiau, 2012) Dentin hassasiyetini tanımlamak için servikal, kök, dentin hassasiyeti, semental hassasiyet, aşırı duyarlılık terimleri gibi terimler kullanılmaktadır. (Porto ve ark., 2009) Bu terimlerin tümü aslında aynı klinik durumu ifade eder ve birbirinin yerine kullanılabilir. Dentin hassasiyeti veya dentin aşırı duyarlılığı terimleri, aynı klinik durumu tanımlamak için birbirinin yerine kullanılmıştır. Klinikte gerçek aşırı duyarlılık durumu pulpa iltihabına bağlı olarak gelişebilir ve tipik kısa keskin hassasiyet ağrısı ile karşılaştırıldığında, geri dönüşü olmayan pulpitisin klinik özellikleri, yani şiddetli ve kalıcı ağrı şeklinde görülebilir. (Trowbridge, 1985) Bu klinik durumla ilgili literatür incelemelerinin çoğu, dentin hassasiyeti teriminin kullanılmasını önermiştir ve oluşan keskin ağrının aslında etkene maruz kalan dentine verilen normal pulpa yanıtı olduğunu düşündürmektedir. (Gillam ve Orchardson, 2006) Ancak açıkta kalan tüm dentinin duyarlı olmadığı iyi bilinmektedir. (Absive ark., 1987) Bu nedenle, klinik durumu tanımlamak için her iki terminoloji de kullanılabilir.

Prevalans

DH, insidansı %4 ile %74 arasında değişen bir klinik durumdur. (Flynn ve ark., 1985; Rees ve ark., 2003) İnsidansı belirlemede kullanılan yöntemler genellikle hasta anketleri veya klinik muayenelerdir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksek bir DH insidansı görülmektedir. DH'nin yaş grubu çoğunlukla 20-50 yaş olup, en yüksek 30-40 yaşları arasında görülmektedir. (Flynn ve ark., 1985) Çoğunlukla kanin ve premolar dişler en çok etkilenen dişlerdir. Dişlerin bukkal servikal alanları en sık etkilenen bölgedir. (Addy ve ark., 1987)

Dentin hassasiyeti ve yaşlanma arasındaki ilişki belirsizdir. Genel popülasyonun yaşam süresinin artmasıyla ve daha fazla insanın dişlerini daha uzun süre ağızda tutmasıyla, hassasiyet prevalansının artacağı öne sürülmüştür. Bu, dişeti çekilmesi ve mine ve sement kaybının yaşlı bireylerde daha yaygın olması temelinde mantıklı görünmektedir. Literatürdeki araştırmaların çoğunda dentin hassasiyetinin yaş aralığının 20 ila 40 arasında değiştiğini ve en yüksek insidansın üçüncü dekat sonunda meydana geldiğini, yaşamın dördüncü ve beşinci dekatlarında azaldığını göstermektedir. (Flynn ve ark., 1985; Irwin ve McCusker, 1997) Bu durum ise yaşlanmayla birlikte dentin geçirgenliğinin ve nöral duyarlılığın azalmasıyla açıklanmaktadır.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Dentin hassasiyetinin etiolojisinde farklı etkenler rol oynamaktadır ve herhangi bir sebeple dentinin ağız bölgesine açılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Mine ve sementin gelişimsel anomali nedeniyle karşılaşmaması sonucu dentin yüzeyinin açıkta kalması, abrazyon, atrizyon, abfraksiyon veya erozyon nedeniyle mine sement kaybının görülmesi DH'ye neden olabilir. Hatalı kron köprü uygulamaları, malpozisyonlar, hatalı fırçalama alışkanlığı ve diş ipi kullanımı, periodontal hastalıklar, cep derinliğini azaltan periodontal tedaviler ve yaşlanma dişeti çekilmelerine neden olarak DH ye neden olabilir. (Dababneh ve ark., 1999)

Dentin Hassasiyetinin Mekanizması

Günümüze değin, en yaygın olarak kabul gören DH teorisi, Brannstrom ve arkadaşları tarafından önerilmiş olan hidrodinamik teoridir. (Brännström, 1972) Hidrodinamik teori, dentin tübülleri içindeki sıvının varlığına ve hareketine dayanmaktadır. Bu sıvı hareketi, dentin tübüllerinin ucundaki veya pulpa-dentin kompleksindeki sinir uçlarını aktive eder. Esas olarak Aδ intradental afferent lifleri olmak üzere pulpal sinirlerin yanıtı, uygulanan basınca, yani uyarıların yoğunluğuna bağlıdır. (Pashley, 1996) Sıvıyı pulpa-dentin kompleksinden uzaklaştırma eğiliminde olan uyarıların daha fazla ağrı ürettiği kaydedilmiştir. Soğuk uyarılar tübül sıvısının dışı doğru hareketine neden olurken sıcak uyarılar sıvının tübül içine doğru hareketine neden olur. Bu nedenle soğuk uyarılar sıcak uyarılardan daha fazla hassasiyete sebep olmaktadır. (Orchardson ve Gillam, 2006; Porto ve ark., 2009) Hassasiyet görülen dentin, görülmeyen dentine kıyasla daha geniş açık tübüllere ve ince, kalsifiye smear tabakasına sahiptir. Daha geniş tübüller sıvı hareketini ve dolayısıyla ağrı yanıtını artırır. (Absi ve ark., 1987)

Dentin Hassasiyetinin Teşhisi ve Ayırıcı Tanı

Teşhis

Diğer hastalıklarda olduğu gibi, DH'nin tedavi öncesi doğru teşhisi, başarılı bir tedavi için kritik öneme sahiptir. Hastalığın teşhisi, hastanın tıbbi öyküsünün araştırılması ve muayene ile başlar. Tıbbi incelemede DH'nin başlama zamanı, ağrının şiddeti, ağrının stabilitesi ve hastalığın şiddetini azaltan ya da şiddetlendiren faktörler hakkında sorular sorulur. Muayenede uyarıcı faktörleri yeniden uygulamak ve hastanın ağrı derecesini belirlemek için çeşitli teknikler kullanılır. (Davari ve ark., 2013) DH teşhisi için en yaygın olarak, hava spreyi kullanılarak yapılan kurutma ve sondla muayene uygulanmaktadır. Hava püskürtmeli kurutma sırasında, dentin sıvısının buharlaşmasından kaynaklanan fiziksel ekstrezyona bağlı dentin sıvısı miktarı artar ve tablo daha ciddi hale gelir. (Özyurt, 2018)

Sondlama, yüksek DH riski olan bölgelerde sondun dişin distalinden mezialine doğru hareket ettirilerek gezdirilip incelenmesidir. (Orchardson ve Gillam, 2000) Teşhiste ağırlı dişlerin tamamı muayene edilmeli ve ağrının derecesi hafif, orta ve şiddetli ağrı gibi kalitatif parametreler (VRS) veya görsel analog skala gibi kantitatif parametreler (VAS) kullanılarak tanımlanmalıdır. (Orchardson ve Gillam, 2006)

Ayırıcı Tanı

DH'yi başarılı bir şekilde teşhis etmek ve tedavi etmek için benzer ağrıya neden olan durumlardan ayırt edilmelidir. (Hypersensitivity, 2003)

- ☐ Diş çürüğü
- ☐ Çatlak diş sendromu
- ☐ Kırık restorasyonlar
- ☐ Diş minesinin bozulması sonucu dentinin açığa çıktığı durumlar
- ☐ Çürüklere ve restoratif tedaviye pulpa yanıtı
- ☐ Restorasyon sırasında oklüzal uyumun ihmal edilmesi, travmatik oklüzyonlu dişler
- ☐ Marjinal sızıntı
- ☐ Palatogingival oluklar, diğer mine invajinasyonları

Bu tip patolojinin tedavisi kolay olmasına rağmen, dentin hassasiyetinin bir arada bulunma olasılığı göz ardı edilmemelidir ve bu nedenle sıklıkla yanlış teşhis edilir. Böyle bir durumla karşılaşmamak için hastanın iyi bir öyküsünün alınması ve detaylı bir klinik ve röntgen muayenesinin yapılması gerekir.

Dentin Hassasiyetinin Tedavisi

Dentin hassasiyetinin tedavisinde ilk adım etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve söz konusu faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Hasta dişleri fırçalanmıyorsa veya yanlış fırçalanıyorsa, doğru şekilde fırçalanması konusunda hastalar ikaz edilerek bilgilendirme yapılmalıdır. Dentin hassasiyetine neden olan etiyolojik faktör eroziv hasar ise; öncelikle doktorun temel eylemi hastanın beslenme alışkanlıklarını düzeltmek, tükürükle ilgili problemleri gidermek, florlu veya kalsiyum içerikli sakız ve florlu gargaralar kullanmak olmalıdır. (Hughes ve ark., 2000) DH'ye neden olan etiyolojik faktör abfraksiyon lezyonu ise; sentrik veya dinamik oklüzyondaki non-fizyolojik kapanışın selektif möllemeler yapılarak düzeltilmesi, bozuk olan tüm protezlerin değiştirilmesi ve parafonksiyonel alışkanlıklardan kaçınılması gerekmektedir. (Bamise ve ark., 2008) İkinci adımda desensitize edici ajanların kullanımı düşünülebilir. (Attar ve Korkmaz,

2006) Bu bakımdan dentin hassasiyetinin tedavisinde birçok tedavi bulunmaktadır. Bu yöntemlerin temel amacı; dişlerin tübüllerini bloke ederek ve duyu sinirlerinin hassasiyetini azaltarak ve uyarılara yanıtı değiştirerek sıvının hareketini engellemektir. (Hypersensitivity, 2003; Shiau, 2012) DH için önerilen tedaviler evde ve klinik uygulamalara ayrılmıştır. Hastalar florürlü gargaraları, diş macunlarını vb. seçebilirler. Ayrıca evde hassasiyet sorunlarını bir dereceye kadar çözebilirler. Duyarlılığın çok şiddetli olduğu, hastanın motivasyonunu engellediği ve evde tedavinin sağlanamadığı durumlarda diş hekimleri tarafından klinik ortamda profesyonel olarak kullanılan duyarsızlaştırıcı ajanların kullanılması ile sorun ortadan kaldırılmaktadır. (Hypersensitivity, 2003)

DH tedavisinde kullanılan materyaller pulpayı irrite etmemeli, uygulanması kolay olmalı ve etkisi uzun sürmelidir. (Dababneh ve ark., 1999)

Desensitizasyon Sağlayan Ajanlar

Potasyum Nitrat

Potasyum nitrat, sinir “duyarsızlaştırma” stratejisini benimseyen en yaygın terapötik ajandır. Potasyum nitrat, şu anda çoğu hassasiyet giderici diş macununda ve çeşitli ev ve ofis jellerinde kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Potasyum nitratin mekanizması hücre dışı potasyum iyon konsantrasyonunu artırma, dolayısıyla siniri depolarize etme ve yeniden polarize olmasını önleme şeklindedir. (Nagata ve ark., 1994) Yapılan çalışmalarda, potasyum nitrat içeren diş macunlarının (%5 potasyum nitrat) pulpa üzerinde güvenli olduğu gösterilmiştir ve günlük kullanımla, 4 haftaya kadar kullanımda hassasiyeti azaltmada etkili olduğu görülmüştür. (Tarbet ve ark., 1980)

Dentin Tübüllerini Tıkayan Ajanlar

İyonlar- Tuzlar

Florürlü Bileşikler

Florürler, dentin tübüllerinde kalsiyum florür kristalleri biriktirerek dentinin geçirgenliğini azaltır. (Dababneh ve ark., 1999) Sodyum florür (NaF) ve kalay florür (SnF₂) gibi florür ürünleri, dentin tübüllerini tıkamada ve klinik hassasiyette rahatlama sağlamada olumlu etkiler göstermiştir. Açıkta kalan dentin yüzeylerine NaF uygulanması dentin sıvısını kalsiyum ve fosfat iyonları ile doyurur, CaF₂ kristallerinin çökmesine neden olur ve kanal çapını daraltır ve dentinlerin mekanik tıkanmasından kaynaklanan uyarı transferini önler. (Ehrlich ve ark., 1975) Diğer bir florür bileşiği olan kalay florür, sodyum florür ile aynı etkiye sahiptir. Yine mekanizma, dentin yüzeyinde kalay florürün spesifik çökmesi ve yüksek mineral içeriği oluşumu ile tübüllerin tıkanmasıdır.(Bartold, 2006)

Topikal olarak uygulanan florür, kalsiyum florürü dentin yüzeyinde çökelterek bir bariyer oluşturur. Oluşturulan çökelti, tükürük veya mekanik fırçalama ile uzaklaştırılabilir. Bu nedenle, elde edilen florür bileşiklerinin tübüllerin derinliklerinde çökelti oluşturabilmesi için formüllerine asit eklenmiştir. (Migłani ve ark., 2010) Florürler aynı zamanda, elektrik akımı yoluyla iyonik difüzyonu artırabilen iyontoforez ile kombinasyon halinde de kullanılabilir. (Porto ve ark., 2009)

Kalsiyum Bileşikleri

Dentin tübüllerinin sklerotik tıkanması veya daralması durumlarında DH kaybolabilir veya büyük ölçüde azalabilir. Kalsiyum fosfat mineralleri dental sklerozu uyatarak DH'yi hızla azaltabilir. (Cross ve ark., 2005) Son zamanlarda geliştirilen kalsiyum fosfat içeren DH gidericiler arasında tetrakalsiyum fosfat ve dikalsiyum fosfat angidroz bileşenleri bulunur. Bu kombinasyon kendiliğinden hidroksiapatit oluşturabime yeteneğine sahiptir.

Diğer bir bileşen olan kalsiyum hidroksitin dentin hassasiyeti üzerindeki etkinliği üzerine birçok çalışma rapor edilmiştir. (Green ve ark., 1977; Levin ve ark., 1973) Etki şeklinin, gevşek protein radikallerinin kalsiyum iyonları tarafından bağlanması yoluyla dentin tübüllerinin tıkanması ve açığa çıkan dentinin mineralizasyonunu artırma yoluyla olduğu öne sürülmüştür. Hızlı etkili olmasına rağmen, kalsiyum hidroksitin etkisini sürdürmesi için birden fazla uygulama gerektirmesi ve dişeti dokularını tahriş etmesi dezavantajlarındanır. (Scherman ve Jacobsen, 1992)

Oksalat Bileşikleri

Oksalatlar, dentin tübülleri içinde çökelti oluşturma yeteneklerinden yararlanarak ve sonuç olarak dentin sıvı akışını bloke ederek DH'yi tedavisi için kullanılırlar. Oksalat bileşikleri, dentinin kalsiyum iyonlarıyla reaksiyona girer ve dentin yüzeyinde ve dentin tübüllerinin içinde kalsiyum oksalat kristalleri oluşturur. (Cuenin ve ark., 1991) %30 potasyum oksalat, dentin geçirgenliğinde %98'lik bir azalma göstermiştir. (Pillon ve ark., 2004) Ancak bulgular, oksalat bileşiklerinin aside karşı dayanıksız olduklarını ve etkilerinin kısa bir süre devam ettiğini göstermiştir. (Vieira ve ark., 2009) Oksalat bileşikleri bazı sindirim bozukluklarına yol açabileceğinden uzun süre kullanılmamalıdır. (Migłani ve ark., 2010)

Stronsiyum Tuzları

Stronsiyum tuzları, diş yüzeyinde çözünmeyen metal bileşikleri çökelterek açık tübüllerini tamamen ya da kısmen tıkarlar. (Shiau, 2012) Literatürde tanımlanan açıklamalar arasında sinir depolarizasyon etkileri ve hidroksiapatit yapısındaki kalsiyumun stronsiyum ile değişimi sonucu hassasiyeti azalttığı yer almaktadır. (Markowitz ve Pashley, 2008) Stron-

siyum tuzları günümüzde diş macunlarına dahil edilmiş, sonuç olarak klinik çalışmalarda dentin hassasiyetinde iyileşme olduğu rapor edilmiştir. (Gillam ve ark., 1996; Pearce ve ark., 1994)

Stronsiyum, florür ile aynı zamanda uygulanırsa florür ile reaksiyona girebilir ve etkinliğini azaltabilir. Stronsiyum asetat, bu etkileşime mâni olmak için florlu bir bileşik olarak kullanılır. (Sowinski ve ark., 2001)

Kazein Fosfopeptid İçeren Ajanlar

Son zamanlarda süt kazein proteinlerinden remineralize edici bir ajan üretilmiş ve dentin hassasiyeti tedavisi için piyasada kazein fosfopeptidlerinden oluşan yeni bir ürün kullanılmıştır. Kazein fosfopeptidi (CPP), amorf kalsiyum fosfat (ACP) ile bağlanan ve stabilize olan fosfoseril dizileri içermektedir. Stabilize edilmiş CPP-ACP, kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünmesini önler ve biyolojik olarak kullanılabilir kalsiyum ve fosfatların aşırı doymuş solüsyonu stabilize eder. (Reynolds, 1997) Asit ortamında CPP-ACP ayrışarak ACP açığa çıkar. Ortama salınan kalsiyum ve fosfat iyonları asit ortamı tamponlar ve pH'yı dengeler. Çeşitli çalışmalar, CPP-ACP'nin yüzey altı mine lezyonlarını etkili bir şekilde remineralize edebildiğini göstermiştir. (Cai ve ark., 2003; Lata ve ark., 2010) Remineralize kapasitesi sayesinde, üreticiler tarafından DH'nin önlenmesi ve tedavisinde de yardımcı olabileceği öne sürülmüştür.

Arginin İçeren Ajanlar

Arginin ve kalsiyum karbonat formülasyonları, DH'yi gidermek için tükürük glikoproteinlerinin doğal olarak oluşan tübül blokaj işlemine dayalı olarak geliştirilmiştir. (Petrou ve ark., 2009) Çalışmalar, arginin ve kalsiyum karbonatın fizyolojik pH'da etkileştiğini, dentinin negatif yüklü yüzeyine bağlandığını ve hem dentin yüzeyinde hem de dentin kanallarında kalsiyumdan zengin bir tabaka oluşturduğunu, kanalları bloke ederek ve sıvının hareket etmesini engellendiği göstermiştir. (Cummins, 2010; Kleinberg, 2002)

Biyoaktif Cam

Esasen kemik replasman materyali olarak geliştirilen biyoaktif camın dentin tübüllerinin infiltrasyonu ve mineralizasyonunda etkinliğini kanıtlayan birtakım çalışmalar yapılmıştır. Biyoaktif camın ana bileşeni, kalsiyum ve fosfatın çökmesi için bir çekirdek görevi gören silikat maddesidir. DH tedavisindeki etkisi, açık dentin tübüllerinin tıkanması şeklindedir. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi, biyoaktif cam uygulamasının, dentin tübüllerinin tıkanmasına yol açan bir apatit tabakasının oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. (Forsback ve ark., 2004; Hench ve ark., 1971)

Portland Simanı

Kimi çalışmalar, Portland çimentosundan elde edilen silikat çimentosunun DH'nin giderilmesinde etkili kullanılabileceğini, ayrıca remineralizasyon yoluyla tübüllerin ortadan kaldırılmasına katkısının olabileceğini göstermiştir. (Porto ve ark., 2009)

Protein Çökelticiler

Glutaraldehit ve Formaldehit

Dentin tübüllerinde tükürük proteinlerini çöktürme yetenekleri sayesinde glutaraldehit ve formaldehitin dentin hassasiyeti için kullanılabileceği iddia edilmiştir. Glutaraldehit, dentin sıvısında serum albümin ile reaksiyona girerek çökelti oluşumuna sebep olarak tübüllerde tıkama sağlar. (Arrais ve ark., 2004) Bu ajanların çok güçlü doku fiksatifleri olduğu göz önüne alındığında, dişeti dokuları ile temas etmemeleri için çok dikkatli kullanılmaları gerekir. (Bartold, 2006)

Fitokompleksler

In vitro çalışmalarda, çeşitli formülasyonlarla ıspanak yaprakları (*Spinacia oleracea*) ve rıvarb sapından (*Rhubarb rhaponicum*) elde edilen fitokompleksler ile DH'nin topikal tedavisinin yapılabileceğini kanıtlamıştır. Fitokompleksler, nötr ve alkali ortamda dentin tübüllerinde kalsiyum oksalat kristalleri oluşturarak tıkama sağlayıp dentin geçirgenliğini azaltmaktadır. (Sauro ve ark., 2006)

Florür İyontoforezi

İyontoforez, bir elektrik akımı ile iyonik hareketi etkileme sürecidir ve sodyum florür ile birlikte hassasiyet tedavisinde kullanılmaktadır. (McFall Jr, 1986) % 2'lik NaF solusyonu iyontoforez cihazıyla dentin yüzeyine uygulandığında diş yüzeyi pozitif yüklenir ve negatif yüklü florür iyonu dentin tübüllerinin içerisine doğru ilerler. Böylece, dentin tübüllerine nüfuz eden florür iyonlarının konsantrasyonu artar. (Gangarosa Sr, 1994) Florür konsantrasyonunun artması sonucunda CaF_2 birikimi sağlanarak dentin tübüllerini bloke edilir. Çalışmalar, iyontoforez ile tedaviden sonra duyarlılıkta hızlı bir azalma olduğunu, ancak semptomların sonraki süreçte yavaş yavaş geri döndüğünü bildirmektedir. (Kern ve ark., 1989)

Dentin Yüzeyini Örtün Ajanlar

Vernikler ve Jeller

DH'yi gidermek maksadıyla kullanılan maddeler arasında klinikte hekim kullanımına uygun vernik, jel vb. şeklinde ajanlar bulunmaktadır. Aktif bileşenin vernik şeklinde hazırlanması, malzemenin dentin yüzeyinde kalmasını kolaylaştırmaktadır. Bu sebeple özellikle florür içeren

vernikler DH'yi azaltmak için kliniklerde yoğun olarak kullanılmaktadır. (Orchardson ve Gillam 2006) DH'nin giderilmesi amacıyla klinikte %5'lik NaF içerikli florürlü vernikler, %1.23'lük asidüle fosfat florür ya da %2'lik nötral florür benzeri topikal florür jelleri kullanılmaktadır. (Orchardson ve Gillam 2006; Porto ve ark., 2009) Gerek vernikler gerekse jeller, dentin sıvısındaki florür iyonları ile kalsiyum iyonları arasındaki reaksiyon sonucunda kalsiyum florür kristallerinin oluşmasına ve çökmesine neden olarak DH'yi azaltma etkisine yol açarlar. (Corona ve ark., 2003; Gaffar, 1999) Ortaya çıkan CaF_2 kristallerin küçük boyutludur. Bu yüzden, DH'yi ortadan kaldırmak için bir uygulamanın yetersiz kaldığı ve daha fazla uygulamanın gerektiği sonucuna varılmıştır. (Corona ve ark., 2003)

Dentin Adeziv Sistemler ile Restoratif Materyaller

Adezivlerin sistemler ile restoratif materyallerin kullanımının temeli, dentin tübüllerini kapatmak ve böylece hidrodinamik uyarıların pulpal sinir kompleksine iletilmesini engellemektir. (Bra ve Johnson, 1974) Klinik olarak söz konusu tedavi seçeneği çoğunlukla evde DH tedavilerinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmektedir. Tek şişe dentin adeziv sistemlerinin dentin kanallarının ağzını kapattığını gösteren çalışmalar olsa da bu sistemler özellikle servikal bölgede DH'yi başarılı bir şekilde tedavi edebilmektedir (Ferrari ve ark., 1999; Swift Jr ve ark., 2001). Ancak rezin içeriği nedeniyle bu sistemlerin yeterliliğinin sınırlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Gillam ve ark., 1997; Swift Jr ve ark., 2001) DH tedavisinde iki aşamalı self etch sistemlerin daha az geçirgen ve daha dayanıklı olduğu bilinmektedir. (Pashley ve ark., 1978) Adeziv sistemler genellikle DH'yi azaltma etkilidir; bununla birlikte gıdalar dan ve ağız hijyeninden kaynaklanan aşınmalar veya kırıklar sonucunda tübüllerin yeniden ortaya çıkabileceği ifade edilmiştir (Dowell ve Addy 1983). Ayrıca diş yüzeyine adeziv uygulamadan önce dentin yüzeyine asit uygulanması duyarsız dentin kanallarını açarak işlem sonrası hassasiyete neden olarak tedaviyi zorlaştırabilir. (Mjör, 2009)

Cam iyonomer materyaller, dentine ve mineye bağlanabilmeleri ve aynı zamanda florür salabilmeleri nedeniyle servikal bölgelerde yaygın olarak tercih edilmektedir. (Gordan ve ark., 2014) Son dönemde cam iyonomer ve adeziv teknolojileri, dentin yüzeyine gerek mikromekanik gerekse kimyasal bağlantıyı sağlamak için birleştirilmiştir. (Yoshida ve ark., 2000) Bilinen avantajları yüzünden, DH eliminasyonu için ucuz rejeneratif malzemeler arasındadır.

DH tedavisinde servikal restorasyonlar diğer bir opsiyondur. Açıkta kalan dentin tübüllerinin kapatılması tübüllerini bloke ederek aşırı duyarlılık semptomlarını ortadan kaldırır. DH tedavisinde restoratif materyallerin anlamlı ölçüde daha etkin olduğu ifade edilmiştir. (Veitz-Keenan ve

ark., 2013) Ancak restoratif malzemelerin kullanılması için diş dokusunda büyük miktarda materyal kaybı olması gerektiği veya diğer tekniklerin DH'yi gideremeyeceğinin bilinmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir. (Ferrari ve ark., 1999; Lone ve Finger 2002)

Periodontal Yumuşak Doku Grefti

Yumuşak doku greftleri, DH tedavisinde genel anlamda ilk tercih edilen yöntem olmamakla birlikte ağız ortamına maruz kalan kök yüzeylerini kapatmak için kullanılabilir. Yakın tarihli bir sistematik literatür taramasında, analizi yapılan dokuz araştırmanın tümü, periodontal cerrahiden sonra servikal DH'de bir azalma olduğunu göstermiştir; bununla birlikte daha detaylı ve uzun süreli çalışmaların gerekli olduğu bildirilmiştir. (Terry, 2004)

Lazerler

DH tedavisinde lazerlerin etkinliği, lazerin tipine ve parametrelerine göre değişmektedir. Lazerlerin DH tedavisindeki etkisi, iki farklı mekanizmayla izah edilmektedir. Birinci mekanizma, lazer ışığının pulpadaki sinir liflerinin elektriksel aktivitesini doğrudan etkilemesidir; ikinci mekanizmaysa dentinin tübüler yapısını eriterek dentin kanallarının tıkanmasına neden olmasıdır. (Addy, 2000) Bu nedenle Helyum-Neon (He-Ne), Galyum-Alüminyum Arsenid (GaAlAs), Nd:YAG (Neodimium:Yttrium-Aluminum- Garnet), Er:YAG (Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet) ve karbondioksit (CO₂) lazerler kullanılmıştır. (Kimura ve ark., 2000; West, 2007)

DH'de lazer tedavisinin konvansiyonel yaklaşımlarla karşılaştırıldığı klinik yararını kısıtlayan bazı dezavantajları (yüksek maliyet, kullanım karmaşıklığı, zaman içindeki etkinliği azaltma, vb.) bulunmaktadır. (Miglani ve ark., 2010) Öte yandan, ilgili mekanizmalar çoklu ve net olmadığından bu tekniğin tekrarlanabilirliği ve güvenliği konusunda sorular ortaya çıkmaktadır. Son olarak bazı çalışmalara göre lazer tedavisinin geçici olduğu ve zaman içinde hassasiyetin geri dönebileceği belirtilmiştir. (Orchardson ve ark., 1994)

Homeopatik Tedaviler

Propolis rezin, temel yağlar ve balmumu karışımından oluşup; aminoasit, mineraller, etanol, vitamin A, B, E kompleksi, polen, bioflavonoid içermektedir. (Almas ve ark., 2001) DH'nin giderilmesinde propolisin etkisi üzerine öncü bir in-vivo çalışma bulunmaktadır. (Mahmoud ve ark., 1999) Çalışmada bayan hastalar üzerinde dört haftalık bir klinik çalışma gerçekleştirilmiş, propolis DH olan dişlere günde iki defa uygulanmış ve DH'nin kontrolünde olumlu bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Dentin Hassasiyeti Tedavisinde Alternatif Yenilikçi Yaklaşımlar

Son yıllarda, kabuklu deniz canlılarının yara iyileşmesi mekanizmasından esinlenerek geliştirilen dentin tübül tıkaçıcıları araştırılmaktadır. Bu deniz canlılarının kabuklarında bir piragallol parçaya sahip TOPA (3,4,5 trihidroksifenilalanin) isimli amino asid bulunmaktadır. Kabuk yırtıldığı durumlarda TOPA yapısındaki piragallol ve adeziv proteinler hasarlı bölgede örtücülük sağlamaktadır. Piragallol grupları oksidasyona uğrayarak, kabuk yapısındaki tunisin ve diğer proteinlerle kovalent çapraz bağlar oluşturmaktadırlar. Piragallol grupları kabuklu deniz canlısının kanındaki metal iyonlarıyla da bağlanabilmektedir. Bu çapraz bağlar hasarlı bölgeye yapışmaktadır. Ayrıca tannin ve katekol gibi polifenol türevleri hidroksiapatit kristallerinin c eksen boyunda büyümesini de kolaylaştırmaktadır. Bu mekanizma, ağız ortamına çok benzeyen deniz suyunda gerçekleştiği için dentin tübüllerine hidroksiapatit çökertilmesinde kullanılabilceği fikrine yol açmıştır. (Ju ve ark., 2017; Oh ve ark., 2015)

Gallik Asit-Metal İyonları Kompleksi

Gallik asit, çok maliyetli ve stabil olmayan bir kimyasal olan TOPA için bir alternatif olarak ileri sürülmüştür. Piragallol parçası bulunan gallik asit, metal iyonlarının yanı sıra kalsiyumla da kuvvetli bağ oluşturmaktadır. Bu özelliğinden hareketle dentin tübüllerinde hidroksiapatit birikimini hızlandırarak dentin aşırı duyarlılığı tedavisinde biyoyumlu bir tedavi materyal seçeneği olabileceği düşünülmektedir. (Prajatelistia ve ark., 2016)

Tannin-Metal Şelatları

Tannin kırmızı şarap, meyveler ve çay gibi besinlerde bulunan bitki polifenolüdür. (Ju ve ark., 2017) Metal iyonları varlığında tannin yapısındaki piragallol grupları, hızlı şekilde kuvvetli bağlanabilen şelatlar oluşturmaktadır. Tannin-metal şelatları, periodontal doku hücreleriyle de biyoyumlu ve sitotoksitesi düşük bir örtücülük sağlamasının yanı sıra, besinlerden kolaylıkla elde edilebildiği için maliyeti düşük bir tedavi alternatifi olabilir. (Oh ve ark., 2015)

Taşıyıcı Sistemler

Uygulama sıklığını azaltmak ve lokal olarak tübüller üzerindeki etkiyi artırmak amacıyla florürü taşıyıcı sisteme yükleyerek uygulamak mümkündür. Taşıyıcı sistemlerde genel olarak doğal ve sentetik materyaller kullanılmaktadır. Sentetik materyaller grubunda sentetik polimerler, seramikler ve biyoaktif camlar gibi malzemeler bulunurken, doğal taşıyıcılar grubunda kollajen, aljinat, glikozaminoglikanlar ve kitosan yer almaktadır. (Vats ve ark., 2003) Diş hekimliğinde yumuşak ve sert doku tedavisinde, postoperatif doku iyileşmesinin desteklenmesi ve hızlandırılması

rılmasında taşıyıcı sistem olarak tablet, film, yama, disk, sünger, çözelti, jel, mikro ve nanopartiküller tip sistemler hazırlanmaktadır. Bu amaçla kitosan, karbomer ve HPMC gibi farklı doğal ve sentetik polimerler formülasyonlarda tek başlarına veya diğer polimerlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. (Jain ve ark., 2008; Morales ve McConville, 2011)

SONUÇ

DH, toplumda sıklıkla görülen ve kişinin yaşam konforunu etkileyen bir sorundur. DH tedavisinde farklı tedavi seçenekleri bulunsa da şuan etkinliği tamamen kanıtlanmış tek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu nedenle diş hekimlerinin DH teşhis, tedavi ve takibi hakkında yeterli bilgiye sahip olması önemli ve gereklidir.

KAYNAKLAR

- Absi, E. G., M. Addy, and D. Adams. 1987. "Dentine Hypersensitivity: A Study of the Patency of Dentinal Tubules in Sensitive and Non-sensitive Cervical Dentine." *Journal of Clinical Periodontology* 14(5):280–84.
- Addy, M., P. Mostafa, and R. G. Newcombe. 1987. "Dentine Hypersensitivity: The Distribution of Recession, Sensitivity and Plaque." *Journal of Dentistry* 15(6):242–48.
- Addy, Martin. 1985. "Cervical Dentin Hypersensitivity, Etiology and Management with Particular References to Dentifrices." in *Proceedings of Symposium of Hypersensitivity Dentin, 1985*. The University of Michigan.
- Addy, Martin. 2000. "Dentine Hypersensitivity: Definition, Prevalence, Distribution and Aetiology." *Tooth Wear and Sensitivity: Clinical Advances in Restorative Dentistry*. London: Martin Dunitz 2000:239–48.
- Almas, K., A. Mahmoud, and A. Dahlan. 2001. "A Comparative Study of Propolis and Saline Application on Human Dentin. A SEM Study." *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research* 12(1):21–27.
- Arrais, César Augusto Galvão, Daniel Chi Ngai Chan, and Marcelo Giannini. 2004. "Effects of Desensitizing Agents on Dentinal Tubule Occlusion." *Journal of Applied Oral Science* 12:144–48.
- Attar, Nuray, and Yonca Korkmaz. 2006. "Dentin Aşırı Hassasiyeti." *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg. (Clinical Dentistry and Research)* 30(4):83–91.
- Bamise, Cornelius T., Adeyemi Oluniyi Olusile, and Adeleke O. Oginni. 2008. "An Analysis of the Etiological and Predisposing Factors Related to Dentin Hypersensitivity." *J Contemp Dent Pract* 9(5):52–59.
- Bartold, P. M. 2006. "Dentinal Hypersensitivity: A Review." *Australian Dental Journal* 51(3):212–18.
- Bra, Martin, and Gunilla Johnson. 1974. "Effects of Various Conditioners and Cleaning Agents on Prepared Dentin Surfaces: A Scanning Electron Microscopic Investigation." *The Journal of Prosthetic Dentistry* 31(4):422–30.
- Brännström, M. 1972. "The Hydrodynamics of the Dentine; Its Possible Relationship to Dentinal-Pain."
- Cai, F., P. Shen, M. V Morgan, and E. C. Reynolds. 2003. "Remineralization of Enamel Subsurface Lesions in Situ by Sugar-free Lozenges Containing Casein Phosphopeptideamorphous Calcium Phosphate." *Australian Dental Journal* 48(4):240–43.
- Corona, Silmara Aparecida Milori, T. N. do Nascimento, A. B. E. Catirise, R. F. Z. Lizarelli, W. Dinelli, and R. G. Palma-Dibb. 2003. "Clinical Evaluation of Low-level Laser Therapy and Fluoride Varnish for Treating Cervical Dentinal Hypersensitivity." *Journal of Oral Rehabilitation* 30(12):1183–89.

- Cross, Keith J., N. Laila Huq, Joseph E. Palamara, John W. Perich, and Eric C. Reynolds. 2005. "Physicochemical Characterization of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate Nanocomplexes." *Journal of Biological Chemistry* 280(15):15362–69.
- Cuenin, Michael F., Michael J. Scheidt, Robert B. O'Neal, Scott L. Strong, David H. Pashley, Jack A. Horner, and Thomas E. Van Dyke. 1991. "An in Vivo Study of Dentin Sensitivity: The Relation of Dentin Sensitivity and the Patency of Dentin Tubules." *Journal of Periodontology* 62(11):668–73.
- Cummins, Diane. 2010. "Recent Advances in Dentin Hypersensitivity: Clinically Proven Treatments for Instant and Lasting Sensitivity Relief." *American Journal of Dentistry* 23:3A-13A.
- Dababneh, R. H., A. T. Khouri, and M. Addy. 1999. "Dentine Hypersensitivity—An Enigma? A Review of Terminology, Mechanisms, Aetiology and Management." *British Dental Journal* 187(11):606–11.
- Davari, A. R., E. Ataei, and H. Assarzadeh. 2013. "Dentin Hypersensitivity: Etiology, Diagnosis and Treatment; a Literature Review." *Journal of Dentistry* 14(3):136.
- Dowell, P., and M. Addy. 1983. "Dentine Hypersensitivity-A Review: Aetiology, Symptoms and Theories of Pain Production." *Journal of Clinical Periodontology* 10(4):341–50.
- Ehrlich, J., N. Hochman, I. Gedalia, and M. Tal. 1975. "Residual Fluoride Concentrations and Scanning Electron Microscopic Examination of Root Surfaces of Human Teeth after Topical Application of Fluoride in Vivo." *Journal of Dental Research* 54(4):897–900.
- Ferrari, Macro, Maria C. Cagidiaco, Gerard Kugel, and Carel L. Davidson. 1999. "Clinical Evaluation of a One-Bottle Bonding System for Desensitizing Exposed Roots." *American Journal of Dentistry* 12(5):243–49.
- Flynn, J., R. Galloway, and R. Orchardson. 1985. "The Incidence of 'Hypersensitive' Teeth in the West of Scotland." *Journal of Dentistry* 13(3):230–36.
- Forsback, Ari-Pekka, Sami Areva, and Jukka Salonen. 2004. "Mineralization of Dentin Induced by Treatment with Bioactive Glass S53P4 in Vitro." *Acta Odontologica Scandinavica* 62(1):14–20.
- Gaffar, Abdul. 1999. "Treating Hypersensitivity with Fluoride Varnish." *Compendium of Continuing Education in Dentistry* (Jamesburg, NJ: 1995) 20(1 Suppl):27–33.
- Gangarosa Sr, Louis P. 1994. "Current Strategies for Dentist-Applied Treatment in the Management of Hypersensitive Dentine." *Archives of Oral Biology* 39:S101–6.
- Gillam, D. G., N. J. Mordan, and H. N. Newman. 1997. "The Dentin Disc Surface: A Plausible Model for Dentin Physiology and Dentin Sensitivity Evaluation." *Advances in Dental Research* 11(4):487–501.

- Gillam, D. G., and R. Orchardson. 2006. "Advances in the Treatment of Root Dentine Sensitivity: Mechanisms and Treatment Principles." *Endodontic Topics* 13(1):13–33.
- Gillam, D. G., J. S. Bulman, R. J. Jackson, and H. Newman. 1996. "Efficacy of a Potassium Nitrate Mouthwash in Alleviating Cervical Dentine Sensitivity (CDS)." *Journal of Clinical Periodontology* 23(11):993–97.
- Gordan, Valeria V, Paul K. Blaser, Ronald E. Watson, Ivar A. Mjör, Deborah L. McEdward, Luis G. Sensi, and Joseph L. Riley III. 2014. "A Clinical Evaluation of a Giomer Restorative System Containing Surface Prereacted Glass Ionomer Filler: Results from a 13-Year Recall Examination." *The Journal of the American Dental Association* 145(10):1036–43.
- Green, Barry Lee, Margaret L. Green, and Walter T. McFall Jr. 1977. "Calcium Hydroxide and Potassium Nitrate as Desensitizing Agents for Hypersensitive Root Surfaces." *Journal of Periodontology* 48(10):667–72.
- Hench, Larry L., R. J. Splinter, W. C. Allen, and T. K. Greenlee. 1971. "Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials." *Journal of Biomedical Materials Research* 5(6):117–41.
- Hughes, J. A., N. X. West, D. M. Parker, M. H. Van Den Braak, and M. Addy. 2000. "Effects of PH and Concentration of Citric, Malic and Lactic Acids on Enamel, in Vitro." *Journal of Dentistry* 28(2):147–52.
- Hypersensitivity, Canadian Advisory Board on Dentin. 2003. "Consensus-Based Recommendations for the Diagnosis and Management of Dentin Hypersensitivity." *Journal (Canadian Dental Association)* 69(4):221–26.
- Irwin, C. R., and Paul McCusker. 1997. "Prevalence of Dentine Hypersensitivity in a General Dental Population." *Journal of the Irish Dental Association* 43(1):7–9.
- Jain, Nilu, Gaurav K. Jain, Shamama Javed, Zeenat Iqbal, Sushama Talegaonkar, Farhan J. Ahmad, and Roop K. Khar. 2008. "Recent Approaches for the Treatment of Periodontitis." *Drug Discovery Today* 13(21–22):932–43.
- Ju, Sung-Won, Ekavianty Prajatelista, Sang Ho Jun, Dong Soo Hwang, Jin-Soo Ahn, and Naresh D. Sanandya. 2017. "Aesthetically Improved and Efficient Tannin–Metal Chelates for the Treatment of Dentinal Hypersensitivity." *RSC Advances* 7(1):87–94.
- Kern, David A., Michael J. McQuade, Michael J. Scheidt, Benjamin Hanson, and Thomas E. Van Dyke. 1989. "Effectiveness of Sodium Fluoride on Tooth Hypersensitivity with and without Iontophoresis." *Journal of Periodontology* 60(7):386–89.
- Kimura, Yuichi, Petra Wilder-Smith, Kazuo Yonaga, and Koukichi Matsumoto. 2000. "Treatment of Dentine Hypersensitivity by Lasers: A Review." *Journal of Clinical Periodontology: Review Article* 27(10):715–21.

- Kleinberg, Israel. 2002. "SensiStat. A New Saliva-Based Composition for Simple and Effective Treatment of Dentinal Sensitivity Pain." *Dentistry Today* 21(12):42–47.
- Lata, S., N. O. Varghese, and Jolly Mary Varughese. 2010. "Remineralization Potential of Fluoride and Amorphous Calcium Phosphate-Casein Phospho Peptide on Enamel Lesions: An in Vitro Comparative Evaluation." *Journal of Conservative Dentistry: JCD* 13(1):42.
- Levin, Marvin P., Lionel L. Yearwood, and William N. Carpenter. 1973. "The Desensitizing Effect of Calcium Hydroxide and Magnesium Hydroxide on Hypersensitive Dentin." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 35(5):741–46.
- Lone, A., and W. J. Finger. 2002. "Clinical Evaluation of the Role of Glutaraldehyde in a One-Bottle Adhesive." *American Journal of Dentistry* 15(5):330–34.
- Mahmoud, A. S., K. Almas, and A. A. Dahlan. 1999. "The Effect of Propolis on Dentinal Hypersensitivity and Level of Satisfaction among Patients from a University Hospital Riyadh, Saudi Arabia." *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research* 10(4):130–37.
- Markowitz, K., and David Henry Pashley. 2008. "Discovering New Treatments for Sensitive Teeth: The Long Path from Biology to Therapy." *Journal of Oral Rehabilitation* 35(4):300–315.
- McFall Jr, Walter T. 1986. "A Review of the Active Agents Available for Treatment of Dentinal Hypersensitivity." *Dental Traumatology* 2(4):141–49.
- Miglani, Sanjay, Vivek Aggarwal, and Bhoomika Ahuja. 2010. "Dentin Hypersensitivity: Recent Trends in Management." *Journal of Conservative Dentistry: JCD* 13(4):218.
- Mjör, Ivar A. 2009. "Dentin Permeability: The Basis for Understanding Pulp Reactions and Adhesive Technology." *Brazilian Dental Journal* 20:3–16.
- Morales, Javier O., and Jason T. McConville. 2011. "Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 77(2):187–99.
- Nagata, Toshihiko, Hiroshi Ishida, Hiroyuki Shinohara, Seiji Nishikawa, Shinji Kasahara, Yoichi Wakano, Shusaku Daigen, and Emanuel S. Troullos. 1994. "Clinical Evaluation of a Potassium Nitrate Dentifrice for the Treatment of Dentinal Hypersensitivity." *Journal of Clinical Periodontology* 21(3):217–21.
- Oh, Dongyeop X., Ekavianty Prajatelista, Sung-Won Ju, Hyo Jeong Kim, Soo-Jin Baek, Hyung Joon Cha, Sang Ho Jun, Jin-Soo Ahn, and Dong Soo Hwang. 2015. "A Rapid, Efficient and Facile Solution for Dental Hypersensitivity: The Tannin–Iron Complex." *Scientific Reports* 5(1):1–8.

- Orchardson, R., L. P. Gangarosa Sr, G. R. Holland, David Henry Pashley, H. O. Trowbridge, F. P. Ashley, I. Kleinberg, and U. Zappa. 1994. "Dentine Hypersensitivity—into the 21st Century." *Archives of Oral Biology* 39:S113–19.
- Orchardson, Robert, and David G. Gillam. 2000. "The Efficacy of Potassium Salts as Agents for Treating Dentin Hypersensitivity." *Journal of Orofacial Pain* 14(1).
- Orchardson, Robin, and David G. Gillam. 2006. "Managing Dentin Hypersensitivity." *The Journal of the American Dental Association* 137(7):990–98.
- Özyurt, Esra. 2018. "Dentin Hassasiyeti Tanı Ve Tedavi Yöntemleri." *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 28(2):253–62.
- Pashley, David Henry. 1996. "Dynamics of the Pulpo-Dentin Complex." *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 7(2):104–33.
- Pashley, David Henry, M. J. Livingston, O. W. Reeder, and J. Horner. 1978. "Effects of the Degree of Tubule Occlusion on the Permeability of Human Dentine in Vitro." *Archives of Oral Biology* 23(12):1127–33.
- Pearce, Nicola X., M. Addy, and R. G. Newcombe. 1994. "Dentine Hypersensitivity: A Clinical Trial to Compare 2 Strontium Desensitizing Toothpastes with a Conventional Fluoride Toothpaste." *Journal of Periodontology* 65(2):113–19.
- Petrou, Irene, Rod Heu, Mike Stranick, Stacey Lavender, Lynette Zaidel, Diane Cummins, Richard J. Sullivan, Carlin Hsueh, and James K. Gimzewski. 2009. "A Breakthrough Therapy for Dentin Hypersensitivity: How Dental Products Containing 8% Arginine and Calcium Carbonate Work to Deliver Effective Relief of Sensitive Teeth." *Journal of Clinical Dentistry* 20(1):23.
- Pillon, Flávio L., Ingrid G. Romani, and Édina R. Schmidt. 2004. "Effect of a 3% Potassium Oxalate Topical Application on Dentinal Hypersensitivity after Subgingival Scaling and Root Planing." *Journal of Periodontology* 75(11):1461–64.
- Porto, Isabel C. C. M., Ana K. M. Andrade, and Marcos A. J. R. Montes. 2009. "Diagnosis and Treatment of Dentinal Hypersensitivity." *Journal of Oral Science* 51(3):323–32.
- Prajatelistia, Ekavianty, Sung-Won Ju, Naresh D. Sanandiya, Sang Ho Jun, Jin-Soo Ahn, and Dong Soo Hwang. 2016. "Tunicate-Inspired Gallic Acid/Metal Ion Complex for Instant and Efficient Treatment of Dentin Hypersensitivity." *Advanced Healthcare Materials* 5(8):919–27.
- Rees, J. S., L. J. Jin, S. Lam, I. Kudanowska, and R. Vowles. 2003. "The Prevalence of Dentine Hypersensitivity in a Hospital Clinic Population in Hong Kong." *Journal of Dentistry* 31(7):453–61.

- Reynolds, EC9294493. 1997. "Remineralization of Enamel Subsurface Lesions by Casein Phosphopeptide-Stabilized Calcium Phosphate Solutions." *Journal of Dental Research* 76(9):1587–95.
- Sauro, Salvatore, Maria Giovanna Gandolfi, Carlo Prati, and Romano Mongiorgi. 2006. "Oxalate-Containing Phytocomplexes as Dentine Desensitisers: An in Vitro Study." *Archives of Oral Biology* 51(8):655–64.
- Scherman, Aviva, and Peter L. Jacobsen. 1992. "Managing Dentin Hypersensitivity: What Treatment to Recommend to Patients." *The Journal of the American Dental Association* 123(4):57–61.
- Shiau, Harlan J. 2012. "Dentin Hypersensitivity." *Journal of Evidence Based Dental Practice* 12(3):220–28.
- Sowinski, J., F. Ayad, M. Petrone, W. DeVizio, A. Volpe, R. Ellwood, and R. Davies. 2001. "Comparative Investigations of the Desensitising Efficacy of a New Dentifrice." *Journal of Clinical Periodontology* 28(11):1032–36.
- Swift Jr, E. J., K. N. May Jr, and S. Mitchell. 2001. "Clinical Evaluation of Prime & Bond 2.1 for Treating Cervical Dentin Hypersensitivity." *American Journal of Dentistry* 14(1):13–16.
- Tarbet, Willard J., Gerald Silverman, Joseph M. Stolman, and Peter A. Fratarcangelo. 1980. "Clinical Evaluation of a New Treatment for Dentinal Hypersensitivity." *Journal of Periodontology* 51(9):535–40.
- Terry, Douglas A. 2004. "Direct Applications of a Nanocomposite Resin System: Part 1--The Evolution of Contemporary Composite Materials." *Practical Procedures & Aesthetic Dentistry: PPAD* 16(6):417–22.
- Trowbridge, Henry O. 1985. "Mechanism of Pain Induction in Hypersensitive Teeth." in *Proceedings of Symposium on Hypersensitive Dentine: Origin and Management*. Vol. 1.
- Vats, A., N. S. Tolley, J. M. Polak, and J. E. Gough. 2003. "Scaffolds and Biomaterials for Tissue Engineering: A Review of Clinical Applications." *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 28(3):165–72.
- Veitz-Keenan, Analia, Julie Ann Barna, Brad Strober, Abigail G. Matthews, Damon Collie, Donald Vena, Frederick A. Curro, and Van P. Thompson. 2013. "Treatments for Hypersensitive Noncarious Cervical Lesions: A Practitioners Engaged in Applied Research and Learning (PEARL) Network Randomized Clinical Effectiveness Study." *The Journal of the American Dental Association* 144(5):495–506.
- Vieira, Alessandra Helen Magacho, Vanara Florêncio Passos, Jorgiana Silva de Assis, Juliano Sartori Mendonça, and Sérgio Lima Santiago. 2009. "Clinical Evaluation of a 3% Potassium Oxalate Gel and a GaAlAs Laser for the Treatment of Dentinal Hypersensitivity." *Photomedicine and Laser Surgery* 27(5):807–12.

- West, Nicola X. 2007. "The Dentine Hypersensitivity Patient-a Total Management Package." *International Dental Journal* 57(S6):411–19.
- Yoshida, Y., Bart Van Meerbeek, Y. Nakayama, Johan Snauwaert, Louis Helle-mans, Paul Lambrechts, Guido Vanherle, and K. Wakasa. 2000. "Evidence of Chemical Bonding at Biomaterial-Hard Tissue Interfaces." *Journal of Dental Research* 79(2):709–14.

“

Bölüm 19

ERİŞKİNLERDE KORONER KALP HASTALIĞI RİSKİ VE HALK SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLÜ*

Gizem Çalışkan¹

Nükhet Ballıe²

”

1 Uzman Hemşire, Nazilli Devlet Hastanesi, ORCID:0000-0002-7522-6739

2 Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,
ORCID:0000-0001-8223-2996

* “Kırsalda Yaşayan Erişkinlerde On Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riski Ve Etkileyen Faktörler” isimli tez çalışmasından üretilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 verileri incelendiğinde, 2016 yılında bulaşıcılığı bulunmayan hastalıklardan kaynaklı ölümlerin %44'üne kardiyovasküler hastalıklar neden olmaktadır (World health statistics, 2018). Dünya üzerinde en çok karşılaşılan yetişkin bireylerdeki ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır (WHO Cardiovascular diseases, 2017). Türkiye' de 2019 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verileri incelendiğinde sebebi bildirilen ölüm sayılarının %36,8'inde dolaşım sistemi hastalıkları sebep olarak gösterilmiştir (Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) araştırması verileri incelendiğinde kardiyovasküler hastalık prevalansı %6,7 olarak bulunmuştur (Onat ve diğerleri, 2012). Türk Kardiyoloji Derneği'nin hazırlamış olduğu Türkiye Kalp Raporu verilerine göre Türkiye'deki ölümlerin %40,6'sı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklıdır (Türkiye Kalp Raporu, 2000). Türkiye kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle oluşan ölümlerde Avrupa ülkeleri arasında kadınlarda ilk sırada yer alırken erkeklerde Letonya'nın ardından ikinci sırada bulunmaktadır (Onat ve diğerleri, 2009).

Kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı (KKH), serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, romatoid kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, derin ven trombozundan meydana gelen kalp ve damarları kapsayan hastalıkların tümü şeklinde tanımlanmaktadır (Mendis ve diğerleri, 2011). Bu hastalıkların çoğunun gelişmesinde ateroskleroz önemli bir rol oynamaktadır. Kalp ve damar hastalıkları bu nedenle aterosklerotik kalp hastalıkları ve aterosklerotik olmayan kalp hastalıkları olarak ikiye ayrılabilir. Ateroskleroz esasen semptom göstermeden yavaşça ilerlemektir (Kültürsay, 2011). Semptomlar oluştuğunda ise hastalık ileri safhada olmaktadır. Aterosklerozun oluşum mekanizmasına neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar 'risk faktörleri' olarak adlandırılır. Risk faktörleri de ikiye ayrılır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara içimi, yetersiz fiziksel aktivite, fazla tuz tüketimi, düşük HDL, yüksek LDL değeri, alkol kullanımı, sağlıksız beslenme ve obezite değiştirilebilir risk faktörlerindendir. Yaş, cinsiyet ve aile öyküsü ise değiştirilemeyen risk faktörleri arasındadır (Güleç, 2009).

Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı 2015- 2020 Eylem Planına göre Dünya Sağlık Örgütü hipertansiyon, aşırı kilo, kolesterol değeri ve sigara kullanımının denetimi ile kardiyovasküler hastalıkların oluşumunun yarıya düşürülebileceğini bildirmektedir.

Koroner kalp hastalığı riskini değerlendirmek amacıyla birçok istatistik model geliştirilmiştir. Bu modellerden biri Framingham risk skorudur. Bu model değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin kalp ve

damar hastalığı oluşturmadaki etkisini belirlemeyi sağlamaktadır (Kızılkaya, 2016).

Turner ve arkadaşlarının Avustralya'da 45 yaş ve üzeri 149.306 katılımcı ile yaptığı retrospektif çalışmada bireylerin %92,4'ünün Framingham risk faktörlerinden (hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içme) en az bir risk faktörünün bulunduğu, %1,3'ünde ise risk faktörlerinin tamamının var olduğu saptanmıştır (Turner ve diğerleri, 2017).

Finlandiya'da Korhonen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan kadınların %86'sının bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü, diyabeti ve böbrek hastalığı bulunmadığı belirlenmiştir (Korhonen ve diğerleri, 2012).

Jackson ve arkadaşları tarafından yapılan bir derleme çalışmasında, KVH risk faktörlerinin birbirini etkilediği ve birden fazla risk faktörünün ortadan kalkması tek bir risk faktörünün ortadan kalkmasından daha etkili olduğu belirtilmiştir (Jackson ve diğerleri, 2005).

2003 yılında 52 ülkede yürütülen yaklaşık 30.000 bireyin katıldığı çok uluslu bir çalışma olan INTERHEART çalışması ile miyokard enfarktüsünün %90'ından çeşitli risk faktörleri sebep olarak bulunmuştur. Hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, abdominal obezite, stres kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı, günlük meyve ve sebze tüketimi, düzenli egzersiz vb. gibi faktörlerin ise kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı saptanmıştır (Yusuf ve diğerleri, 2004).

Sağlık kurum ve kuruluşlarına başvuran her bireyde kalp ve damar hastalıklarından şüphelenilmelidir (Tekin, 2018). Ayrıca risk faktörlerini değerlendirmek gerekmektedir. Bu sayede değiştirilebilir risk faktörlerine müdahale edilebilmektedir. Risk gruplarını tanımlayarak bireyleri ve toplumu kalp ve damar hastalıkları konusunda bilinçlendirmek ve farkındalıklarını arttırma çalışmalarına oldukça önem verilmelidir. Bunun yanı sıra sağlıklı yaşam biçimi davranışları kazandırmak ve gerektiğinde tedaviye yönlendirme sağlanabilmektedir (Lloyd, 2010). Kalp ve damar hastalıklarını önlemede amaç cerrahi tedavi gereksiniminin azaltılması, yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve aynı zamanda kalp hastalığında oluşabilecek komplikasyonların da önlenmesidir (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, 2010-2014). Toplumda bulunan yüksek riskli bireyleri belirlemek kalp ve damar hastalıklarını önlemede, iş gücü kaybını ve tedavi masraflarını azaltma konusunda oldukça önemlidir.

1. Koroner Kalp Hastalıklarının Dünya'da ve Türkiye'deki Durumu

Kardiyovasküler hastalıkların Dünya üzerindeki görülme sıklığı ele alınırken ekonomik yönden farklılığı bulunan bölgelerde ayrı biçimde in-

celenmesi gerekmektedir. Ekonomik gelişme yönünden ülkeler “Gelişmiş Ülkeler” ile “Gelişmekte olan Ülkeler” olmak üzere iki gruba sınıflandırılabilir. Gelişmiş ülkeler “Pazar Ekonomisi (Established Market Economies)” ve “Pazar Ekonomisine Geçiş Ülkeleri (Emerging Market Economies)” olmak üzere iki gruba ayrılır.

1) Pazar ekonomisi ülkeleri: Bu ülkelere Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Yeni Zelanda, Batı Avrupa Ülkeleri örnek verilebilir. 1970’li yıllardan sonra KVH görülme oranının azaldığı bu ülkeler epidemiyolojik geçişin 4. evresinde bulunmaktadır.

2) Pazar ekonomisine geçiş ülkeleri: Bu ülkeler eski Sovyetler Birliği ülkelerini kapsar. Burada yer alan ülkelere KVH’a bağlı ölümler en yüksek seviyededir. Epidemiyolojik geçişin 3. evresinde bulunan ülkelerdir.

3) Gelişmekte olan ülkeler: Dünya üzerindeki insan nüfusunun tahmini olarak % 80’inin bu ülkelere yaşadığı düşünülmektedir (Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri, 2012).

Epidemiyolojik öngörülere göre KVH bütün Dünyada pandemik şekilde görülmektedir (Dahlöf, 2010). DSÖ 2002 yılı verileri incelendiğinde Dünyada gerçekleşen ölümlerin %29.3’ü kalp ve damar hastalıkları nedeniyle oluşmaktadır (Global health observatory data repository, 2016). Son kohort çalışmaları incelendiğinde Dünya nüfusunda risk taşımayan bireylerin %2-7 oranında, birden çok risk taşıyan bireylerin oranının %70’den fazla olduğu görülmüştür (Dahlöf, 2010). 2005 yılında tahmini olarak 17,5 milyon kişi KVH nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve bu durum küresel ölümlerin %30’unu kapsamaktadır. Meydana gelen ölümlerin %80’i gelir düzeyi düşük seviyede ve orta seviyede olan ülkelere görülmüştür (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı Risk Faktörlerine Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı, 2008). Sanayileşmiş ülkelere KVH kaynaklı ölümlerin en sık görülen sebepleri hipertansiyona, sigara kullanımına ve yüksek kolesterole bağlıdır (Ezzati ve diğerleri, 2002; 2003; 2005). 2004’te KVH kadınlarda meydana gelen ölümlerin %32’si, erkeklerdeki ölümlerin ise %27’sine neden olmuştur (World Health Organization, 2008). KKH’nın ise, Küresel Hastalık Yüklü çalışmasında Dünyadaki tüm ölümlerin en önemli nedeni olduğu, gelişmiş olan ülkelere 1,4 milyon, gelişmekte olan ülkelere ise 5,7 milyon ölüme neden olduğu belirlenmiştir (Pagidipati ve Gaziano, 2013).

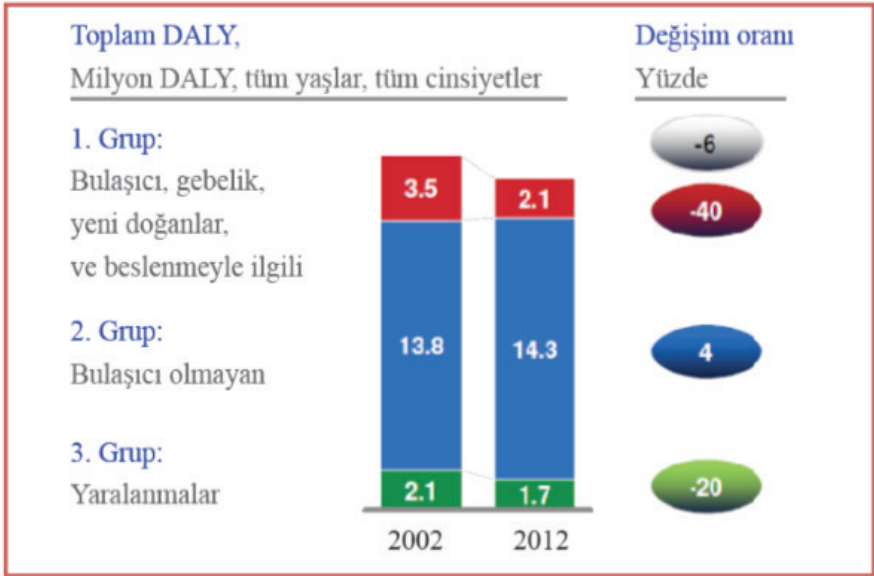
2004 yılındaki Küresel Hastalık Yüklü çalışması incelendiğinde 7,2 milyon ve %12,2 oranıyla en fazla ölüm sebebi KKH bulunmuştur (World Health Organization, 2008).

KVH ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin Hindistan’da

KVH ölümlerin %24'ünden sorumludur ve KKH ölüm nedenleri arasında ilk sırada bulunmaktadır. Afrika ülkelerinde ölümlerin %40'ından çoğunu enfeksiyon hastalıklarının oluşturması sebebiyle, epidemiyolojik geçişin birinci evresindedir (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı, 2010).

Latin Amerika'da, KVH kaynaklı ölümlerin yaklaşık %31 olması ve KKH'nın inmeden daha fazla görülmesiyle epidemiyolojik geçişin üçüncü evresinde bulunmaktadır. Orta Doğu'da, endüstrileşmenin artması, batı tarzı beslenmenin sonucunda KVH ölümlerin en önemli sebebi olmuştur ve %25-45'inden sorumlu bulunmuştur (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2010; 2015).

Türkiye'de 2002 ile 2012 yılları arasında 1. Grup hastalıklar ve 3. Grup ile ilişkili DALY azalırken 2. grup BOH'a bağlı DALY artmıştır (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı, 2015; Türkiye Ülke Değerlendirmesi DSÖ, 2014) (Şekil 1).



Şekil 1. Türkiye'de 2002-2012 yılları arasında toplam hastalık yükünü oluşturan hastalık gruplarının değişim oranları (Ulusal Hastalık Yükü Çalışması 2013).

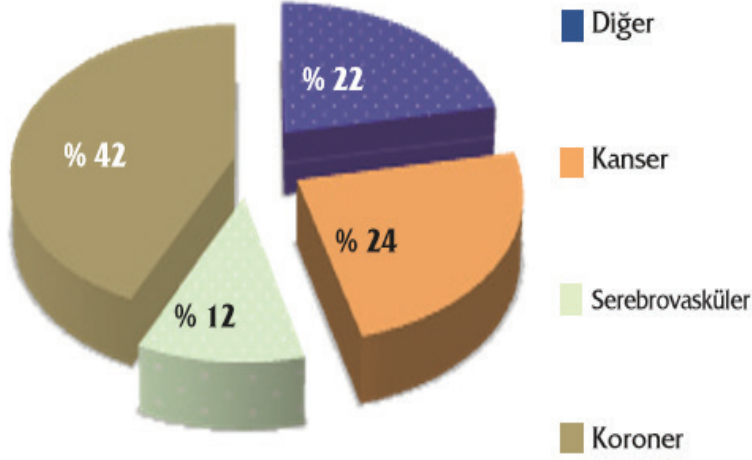
Ülkemizde ise 65 yaş üzeri nüfus gittikçe artmakta olup 1990'da %4 iken, 2013 yılında %7,7'ye ulaşmıştır (Başara ve diğerleri, 2014). Diğer gelişmekte olan ülkelerdeki gibi sigara kullanımının, yetersiz fiziksel aktivitenin, sağlıklı beslenme şeklinin benimsenmemesi ülkemizde KVH görülme sıklığını arttıran sebepler olarak görülmektedir (Onat ve diğerleri, 1996; Onat, 2001; Onat ve diğerleri, 1999).

Türkiye’de 1990-2016 seneleri arasında yürütülmüş olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) araştırmasına göre meydana gelen ölümlerin %42’si koroner, % 12’ si serebrovasküler hastalıklar nedeniyle olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre ülkemizde yaklaşık olarak 3,5 milyon koroner kalp hastalığı bulunan birey yer almaktadır ve nüfus sayısının hızla artması ile yaşlı nüfusun da artması her sene % 4 civarında artacağı tahmin edilmektedir. Kandaki total kolesterol seviyeleri, hipertansiyon ve obezite Türk toplumunda kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (Onat, 2017).

Tablo 1. TEK HARF Kohortundaki 1990-2016 ölüm nedenleri (Onat, 2017).

	Erkek	Kadın	Toplam
KKH ölümü	216	141	357
Fatal koroner olay	118	49	167
Diğer (kalp yetersizliği vs.)	98	92	190
Bellirsiz	26	31	57
KKH-dışı ölüm	285	207	492
Kalp (kapak, damar vs.)	9	12	21
Serebrovasküler olay	39	60	99
Kanser	123	84	207
Trafik kazası, şiddet, intihar	19	8	27
Diğer (Cor pulm., DM, böbrek, Alzheimer vs.)	95	43	138
Toplam	527	379	906

TEKHARF araştırması kohortunun tümünde 26 yılda kayıt altına alınan toplam 906 ölümün, belli başlı sebeplere göre dağılımı Tablo 2 ve Şekil 2’de görülmektedir. Orijinal kohort ölümleri (72,350 kişi-yılı süreli takipte) 657 olarak bulunmuştur.



Şekil 2. TEKHARF'te ölüm sebebi dağılımı (1990-2016, n=906) (Onat, 2017).

TÜİK ölüm sebebi istatistiklerine göre 2019'da hayatını kaybeden kişi sayısı 435.941 olmuştur. Hayatını kaybedenlerin %54,6'sını erkekler ve %45,4' ünü kadınlar oluşturmuştur. Ölüm sebepleri içerisinde dolaşım sistemi hastalıkları 2018 yılında %37,8, 2019 yılında ise %36,8 ile birinci sırada bulunmuştur (Şekil 3) (TÜİK, 2019).



Şekil 3. TÜİK (Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018; 2019).

Dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümlerin ise 2018 yılında %39,8'ini iskemik kalp hastalıkları, %22,3'ünü serebrovasküler hastalıklar, %24,5'inin diğer kalp hastalıklarından meydana geldiği ortaya çıkmıştır. 2019 yılında ise dolaşım sistemi nedeniyle oluşan ölümlerin %39,1'ini iskemik kalp hastalıkları, %22,2'sini serebrovasküler hastalıklar, %25,7'sini ise diğer kalp hastalıkları oluşturmuştur (Şekil 4). 2019

yılında dolaşım sisteminden kaynaklı ölüm oranının en fazla bulunduğu ilimiz %47,2 ile Aydın olmuştur. Ardından ise %47 ile Denizli, %46,2 ile Kırıkkale gelmektedir (TÜİK, 2019).



Şekil 4. TÜİK (Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018; 2019).

3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri

Bulaşıcı hastalıkların tedavisinin bulunmasıyla ölüm sebepleri arasında kronik hastalıkların içerisinde yer alan kardiyovasküler hastalıklar girmiştir. 1950 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üç erkek bireyden birinin 60 yaş öncesinde kardiyovasküler hastalıklara yakalandığı bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıkların ölüm nedenleri arasında ilk sıralara yerleşmesiyle ve tedavilerinin yetersiz yapılması ve bilinmemesi sebebiyle araştırmalar yapılarak incelenmiştir. 1949'da ABD'de Framingham Kalp Çalışması başlatılarak ilk defa kardiyovasküler hastalıkların oluşmasını etkileyen risk faktörleri belirlenmiştir (Güleç, 2009).

Yaş, cinsiyet ve aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yer alırken. Hipertansiyon, diyabet hastalığı, sigara tüketimi ve alkol kullanımı, lipid bozuklukları, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, beslenme vb. gibi faktörler ise değiştirilebilir risk faktörleridir (Güleç, 2009).

3.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: Damar yapısında oluşan harabiyet ile karakterize olan ateroskleroz yaş ile doğru orantılı bir şekilde ilerleyerek kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskini arttırmaktadır. Ayrıca yaşın artması ile diğer risk faktörleri arasında sinerjik etki meydana gelerek riski arttırmaktadır (Tanrıverdi ve Tetik, 2017; Myint ve diğerleri, 2006).

Cinsiyet: Erkek bireyler, kadın bireylere göre daha çok risk altında bulunmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla kardiyovasküler hastalıklar on yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni ise menopozdan sonra over hormonlarından olan östrojen seviyesinin azalması ile kalbi koruyucu-

cu etkisinin de azalmasıdır (Kadın Kalbinde Kırmızı Alarm Sonuç Raporları, 2010).

Aile öyküsü: Değiştirilemeyen risk faktörlerinden bir diğeri ise genetikdir. Birinci derece akrabalarından kadın bireylerde 65 yaş öncesi, erkek bireylerde ise 55 yaş öncesi gelişen kardiyovasküler hastalık varlığı önemli bir risk faktörüdür. Bireyin ailesinde böyle bir hikaye var ise risk iki kat artmıştır (Otaki, 2013).

3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Hipertansiyon: 2017’de yayınlanan hipertansiyon kılavuzuna göre kan basıncının 130/80 mmHg ve üzeri değerlere sahip olmasıdır (Tablo 3).

Tablo 2. *Hipertansiyon evreleri (James ve diğerleri, 2014).*

	Sistolik kan basıncı		Diyastolik kan basıncı
Normal	< 120 mmHg	ve	< 80 mmHg
Yüksek	120- 129 mmHg	ve	< 80 mmHg
Hipertansiyon			
Evre 1	130- 139 mmHg	veya	80-89 mmHg
Evre 2	≥ 140 mmHg	veya	≥ 90 mmHg

Kan basıncının yüksek olması damardaki endotel yapısını bozarak ateroskleroz gelişimine neden olur. Sistolik kan basıncındaki 10 mmHg’lık artış kadın ve erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskini % 16 oranında arttırdığı belirlenmiştir. Diyastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg’lık bir azalma 4- 6 yıllık zamanda felç geçirme ihtimalini % 42, kardiyovasküler hastalık riskini % 14 düşürdüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Onat ve diğerleri, 2017).

Sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg’lık yükselme koroner kalp hastalığı olasılığını erkeklerde % 35, kadınlarda % 30 oranında artırmaktadır (Onat ve diğerleri, 2017).

Hiperlipidemi: Kolesterol vücutta bulunan hücrelerin bileşiminde yer alan, östrojen, testosteron, kortizol gibi hormonların salgılanmasını sağlayan ve safra asitlerinin yapımında kullanılan bir moleküldür. Kardiyovasküler hastalık riski açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Dolaşım sisteminde kolesterol büyük oranda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) olarak bulunmaktadır. LDL dokudaki kolesterolü vücutta ihtiyaç duyulan bölgeye taşır. Plazma kolesterolünde % 10’luk bir düşüş 5 yıl sonrasında kardiyovasküler hastalık riskini %25 oranında azalttığı belirlenmiştir (Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu, 2008).

Tablo 3. *Dislipidemi sınıflaması (Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017).*

	Optimal (mg/dl)	Normal (mg/dl)	Sınırdaki yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total kolesterol		<200	200-239	>240
LDL	<100	<130	130-159	>160
HDL		Erkek >40 Kadın >50		>60
Trigliserid		<150	150-199	>200

Total kolesterol düzeylerinde her 40 mg/dl'lik artma, kardiyovasküler hastalık riskini % 35 oranında yükseltmektedir. Yaşla ve diğer risk faktörleri ile doğru orantılı olarak HDL kolesterol de artmaktadır. Obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık bulunma durumunda artmaktadır. Türk toplumunda 1990'dan itibaren 17 yılda erkeklerde ortalama değer olarak 25, kadınlarda 20mg/dl olarak değişmiştir (Onat ve diğerleri, 2017).

Sigara: Sigara kullanan bireylerin dolaşımında LDL ürünleri artar ve HDL' nin kalbi koruyucu etkileri yok olur. Sigaranın içerisinde nikotin, karbonmonoksit (CO) gibi zararları maddeler yer almaktadır. Doğrudan endotel hasarına neden olarak ateroskleroza zemin hazırlar. CO etkisi ile kanın kalbe oksijen taşıma potansiyeli azalır. Trombotik etki meydana gelir ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur (Uçar, 2018).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012 yılı sonuçları incelendiğinde ülkemizde 2012' de 14.8 milyon kişi tütün ve ürünlerini kullanmaktadır. Bu oran erkeklerde % 41,5 kadınlarda %13,1 çıkmıştır. 2008 yılında ise erkeklerde % 47,9 kadınlarda %15,2 olarak çıkmıştır. 2012 yılındaki sonuçlarla kıyaslandığında her iki cinsiyette tütün ve ürünlerinin kullanımında azalma olmuştur (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı, 2015-2020).

30 yaş üstü erkeklerde her iki kişiden biri, kadınlarda ise altı kişiden biri sigara kullanmaktadır. Erkeklerde koroner kalp hastalığından kaynaklanan ölümleri 1,5 kat artırmaktadır. Kadınlarda ise kardiyovasküler hastalık hastalıkları % 10- %20 oranında azaltmaktadır (Onat ve diğerleri, 2017).

Diyabet: Diyabet hastalığı bulunan kişilerde, diyabeti bulunmayanlara göre kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski iki – dört kat daha fazladır (Mendis ve ark., 2011).

Türkiye' de yapılmış olan TURDEP II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II) araştırmasının verilerine göre 2010 yılı ülkemizde 40'lı yaşlardan sonra top-

lumda bulunan bireylerin % 10' unu, 50' li yaşlardan sonra ise %20' den fazlası diyabet hastasıdır. TURDEP I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I) araştırması ise 1998 yılında yapılmıştır. Bu çalışmaya göre ise diyabet sıklığı % 7,2 bulunurken TURDEP II' de ise % 13,7 şeklinde iki kat artış göstermiştir (Satman ve diğerleri, 2012).

Diyabet görülme oranının yılda % 6 oranında yükseldiği belirlenmiştir. Türk toplumunda diyabet kardiyovasküler hastalıkları kadınlarda 3 kata yakın, erkeklerde 2 kat arttırdığı saptanmıştır (Onat ve diğerleri, 2017).

Beslenme: 1908' de kolesterolü fazla miktarda almanın tavşanlar üzerinde ateroskleroz oluşmasına sebep olduğunu kanıtlayan Alexander Inगतowski beslenmenin kardiyovasküler hastalıkları etkilediğini bildiren ilk kişi olmuştur. Eskimolarda yapılan araştırmalarda omega 3 tüketilmesinin kalp sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (Ravera, 2016).

Doymuş ve trans yağların, fazla tuz tüketimi, meyve, sebze ve balığın az tüketimi kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (Global Status Report on Noncommunicable Diseases, 2014; WHO, 2013; Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, 2011; WHO, 2007). Meyve ve sebzelerin yeterli miktarda tüketilmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Kalorisi yüksek yiyeceklerin, yağ ve şekerin bol miktarda kullanılması obeziteye neden olur. DSÖ kardiyovasküler hastalıkların oluşmasının engellenmesi amacıyla günlük tuz tüketimini kişi başında 5 gramdan az olması gerektiğini bildirmektedir (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı, 2015).

Obezite: Vücut için gerekli miktardan fazla alınan kalorilerin yağ birikimine neden olması obezite olarak tanımlanmaktadır. Obeziteyi değerlendiren genellekle beden – kitle indeksi (BKİ) kullanılır.

BKİ sınıflaması Türk Endokrinoloji Derneği' nin kılavuzuna göre şöyledir (Micha, 2017).

Tablo 4. Yetişkin BKİ sınıflaması (Micha, 2017).

	Yetişkin BKİ (kg/ m2)
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5- 24,99
Fazla kilolu	25- 29,99
Obez	≥ 30
Hafif obez	30- 34,99
Orta derecede obez	35- 39,99
Morbid obez	40- 49,99
Süper obez	≥ 50

Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıkların oluşma riski beden kitle indeksinin artması ile doğru orantılı şekilde artmaktadır (Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı, 2015-2020).

Diyabet ve kardiyovasküler hastalık oluşumunda şişmanlık yerine bel çevresinin daha iyi belirleyici olduğu anlaşılmıştır. Erkeklerde 95 cm ve üzeri, kadınlarda 88 cm ve üzeri bel çevresinin abdominal obeziteyi belirlediği saptanmıştır. 30 yaş ve üzeri her beş kadından üç tanesi, her iki erkekten biri ise abdominal obeziteye sahiptir (Onat ve diğerleri, 2017).

Alkol Kullanımı: Alkol tüketimi kalbin yapısında deformasyonlara ve fonksiyon bozukluğuna ve kardiyak aritmiye neden olabilir, inme geçirme olasılığını artırır (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, 2011).

Alkol tüketim sıklığı erkeklerde % 30, kadınlarda % 3 olarak bulunmuştur. Alkol kullanma miktarının fazla olması kardiyovasküler hastalık riskini ve ölüm oranını arttırmaktadır (Onat ve diğerleri, 2017).

Yetersiz fiziksel aktivite: Birçok araştırmayla fiziksel egzersizin kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölümleri ve bütün kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, 2011; WHO, 2007).

Erkeklerde metabolik sendromun oluşumundan, kadınlarda ise diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardan koruduğu aynı zamanda erkeklerde yetersiz aktivite ölüm oranını anlamlı şekilde, kadınlarda anlamlı denilemeyecek düzeyde arttırdığı görülmüştür (Onat ve diğerleri, 2017).

4.Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma

Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıkların görülme oranının artması buna bağlı ölümlerin de artmasına neden olmaktadır. Sağlık hizmetlerinden yararlanmak için ayrılan bütçenin artması ve bireylerin iş gücü kaybına neden olması açısından kardiyovasküler hastalıklardan korunma konusu ciddi bir önem taşımaktadır (Lloyd ve diğerleri, 2018; Metintaş ve Arıkan, 2008).

Kardiyovasküler hastalıklarda korunma yolları birincil ve ikincil korunma olarak ikiye ayrılmaktadır. Birincil korumada; toplumu oluşturan bireylerin kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmak amaçlanmaktadır. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu engellemek ve ortaya çıkışını geciktirmek, bireylerin risk durumunu belirlemek, riski yüksek bulunan bireylerin değiştirilebilir risk faktörlerinin meydana getirdiği etkilerin azaltılmasına dikkat çekilmesi gerekmektedir. İkincil korumada ise; Kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerin erken tanının ve tedavisinin yapılmasıyla ve yaşam tarzı değişiklikleri ile hastalığın şiddeti ve hastalığa bağlı ölüm oranları azalmaktadır. Risk faktörleri değerlendirilirken bütüncül bir yaklaşım kullanılmalıdır. Tek bir risk faktörüne odaklanmak yerine tüm risk faktörlerine odaklanılmalıdır (Uçar, 2018).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2015'te hazırlamış olduğu Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programında kardiyovasküler hastalıklardan korunmak amacıyla aşağıdaki maddelere önem verilmiştir.

- Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri ile ilgili gerekli bilgilendirilmenin sağlanması
- Toplumu oluşturan bütün bireylerin yaşam biçimi değişiklikleri ile ilgili bilgilendirilmesi
- Medyanın aktif ve etkili bir biçimde kullanılması
- Aile hekimliği polikliniklerine başvuran bireylerin risk durumunun belirlenmesi açısından uygun ölçeklerin ve risk hesaplama yöntemlerinin yaygın bir şekilde kullanılmasının sağlanması
- Yurt genelinde tütün ve ürünlerinin kullanımının azaltılması ve bırakılmasının desteklenmesi
- Yeterli ve sağlıklı beslenme ile birlikte yeterli fiziksel aktivitenin desteklenmesinin sağlanması
- Tuz kullanımının azaltılması
- Stres ile başa çıkma stratejileri hakkında başta sağlık profesyonelleri olmak üzere halkın bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi

- Kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski yüksek bulunan bireylerin belirlenmesi ve en uygun tedavileri almasının sağlanması

5. Koroner Arter Hastalığı Riskinin Belirlenmesi

5.1 Framingham Risk Skoru

Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemek amacıyla çeşitli risk skoru çizelgeleri, tabloları ve çeşitli bilgisayar programları oluşturulmuştur. Birçoğu ise framingham verilerini esas almaktadır. Klinikte bu çizelge, tablo ve bilgisayar programları kullanılırken bireyler düşük, orta, yüksek risk olmak üzere gruplandırılmaktadır. Risk belirlemede en büyük dezavantaj bireylerin on yıllık riskin belirlenmesidir. Risk belirlenirken riski arttıran en dikkat çekici etken yaştır. Aynı risk faktörlerine sahip genç bireylerin aynı risk faktörlerine sahip orta yaştaki bireylere göre koroner kalp hastalığı riski ciddi anlamda düşük bulunmaktadır (Güleç, 2009).

1930'larda ABD'de kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölüm oranlarında artış görülmesi ile halk sağlığı servisi kardiyovasküler hastalık oluşumuna sebep olan risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla araştırma yapmaya karar vermiştir. Bunun üzerine Framingham Kalp Çalışması planlanmıştır. 1949' da Massachuesetts eyaletine bağlı olan Framingham kasabasında yaşayan 5209 sağlıklı bireyin muayenesi yapılarak yaşam tarzı sorgulanmış ve kan tetkikleri alınarak takip ve kontrol programına dahil edilmişlerdir. Risk faktörü kavramı bu çalışma ile ortaya çıkmıştır. Framingham çalışması risk faktörlerini tanımlamayı ve kardiyovasküler hastalık oluşumundaki etkinin ortaya çıkmasını ve on yıllık kardiyovasküler hastalığa yakalanma riskini belirlemeyi sağlamaktadır. Kadın ve erkekler için ayrı birer risk cetveli oluşturulmuştur. Yaş, total kolesterol, sigara kullanımı, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı verilerine denk gelen puanlar toplanarak on yıllık risk hesaplanabilir hale getirilmiştir. Bu risk cetvelinde sadece koroner hastalıkların riski hesaplanır. <%10 düşük riski, %10-20 orta riski, >%20 yüksek riski göstermektedir (Güleç, 2009).

Framingham risk skorunun amacı; kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi ve en uygun tedavinin sağlanması ile kardiyovasküler hastalıkların oluşumunun engellenmesidir (Güleç, 2009).

6. Koroner Kalp Hastalıkları ve Halk Sağlığı Hemşiresi

Günümüze kadar olan hemşirelik temelleri; toplumda bulunan bireylerden sosyoekonomik durumu yetersiz olan bireylere ve sağlık hizmetlerinden yararlanma ihtiyacı bulunanlara sağlık hizmetleri verilerek gelişmeye ve geliştirilmeye başlanmıştır (Dağhan, 2017).

Sağlık profesyonelleri arasında yer alan hemşireler, kronik hastalıkların gelişmesinin engellenmesi, hastalıkları oluşturan risklerin azaltılması, komplikasyonların oluşumunu azaltma açısından önemli görevler üstlenmiştir. Toplumda bulunan bireylerin farkındalıklarını artırma, sağlığın değerlendirilmesi ve geliştirilmesi, sağlık eğitimi, sağlık profesyonelleri ile bireyler arasında işbirliği yoluyla sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları edindirme, erken tanı ve tedavinin sağlanması konusunda çeşitli sorumluluklar bulunmaktadır (Türkmen ve diğerleri, 2012)

Kronik hastalıklara neden olan risk faktörlerinin azaltılması ve ortadan kaldırılması amacıyla birtakım tarama programları yapılmaktadır. Hemşire sağlıklı ve hasta bireylerden anamnez ve aile öyküsü olarak bireylerin yaşam tarzını ve alışkanlıklarını sorgulayarak risk durumunu değerlendirip belirleyebilir. Bunun sonucunda gerekli yönlendirmeler ile danışmanlıklar yapılması ve izlem gerekmektedir (Yılmaz, 2017)

Kardiyovasküler hastalıkların rehabilitasyonu, sigara ve alkol kullanımının azaltılması ve bırakılması, obezite ile mücadele, hipertansiyon ve diyabetes mellitus eğitimi vb. konularda halk sağlığı hemşiresi toplumu bilinçlendirmelidir. Ayrıca hemşirelerin önderliğinde yürütülen kardiyovasküler hastalık kliniklerinde yapılan çalışmalarda bireylerde hastalık gelişimini engellemede ve tedaviye uyum sağlamalarında elde edilen sonuçlarda olumlu gelişmeler bulunmuştur (Türkmen ve diğerleri, 2012)

KAYNAKLAR

1. Başara, B., Güler, C., Yentür, GK. (2014). *T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı*. Ankara.
2. Dağhan, Ş. (2017). “Halk Sağlığı Hemşireliği Felsefesiyle Hemşire Olmak” Anlamı Nedir?, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 10(2), 107-112.
3. Dahlöf, B. (2010). Cardiovascular disease risk factors: Epidemiology and risk assessment. *The American Journal of Cardiology* (www.AJConline.org) Vol 105 (1A)
4. Ezzati, M., Hoorn, SV., Rodgers, A., Lopez, AD., Mathers, CD., Murray, CJ. (2003) for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet*. 362:271– 280.
5. Ezzati, M., Lopez, AD., Rodgers, A., Vander Hoorn, S., Murray, CJ. (2002). for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 360:1347– 1360.
6. Ezzati, M., Vander Hoorn, S., Lawes, CM., Leach, R., James, WP., Lopez, AD., Rodgers, A., Murray, CJ. (2005). Rethinking the “diseases of affluence” paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS Med*. 2:e133
7. Güleç, S. (2009). Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. Türk Kardiyol Dern Arş - *Arch Turk Soc Cardiol*. 37 Suppl 2:1-10
8. Jackson, R., Lawes, CM., Bennett, DA., Milne, RJ., Rodgers, A. (2005). Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual’s absolute cardiovascular risk. *The Lancet*. 365: 434–41.
9. Kadın Kalbinde Kırmızı Alarm Sonuç Raporları. (2010). Avrupa Kalp Sağlığı Stratejisi, Avrupa Kalp Sağlığı Projesi, Modül 6, Kadınlar ve Kalp Damar Hastalıkları ESC-EHN Proje Ekibi. Türk Kardiyoloji Dern Arş - *Arch Turk Soc Cardiol*. 38 Suppl 1
10. Kızılkaya, F. (2016). *Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hastalarda Kardiyak Risk Durumunun ve Depresyon Sıklığının Araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli.
11. Korhonen, P., Vesalainen, R., Aarino, P., Kautuainen, H., Jarvenpaa, S., Kantola, I. (2012). Assessment of cardiovascular risk in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 30(2):101-6.
12. Kültürsay, H. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. (2011). Türk Kardiyol Dern Arş - *Arch Turk Soc Cardiol*. 39 Suppl 4:6-13
13. Lloyd Jones, DM., Braun, LT., Ndumele, CE., Smith Jr SC, Sperling, LS., Virani, SS., Blumenthal, RS. (2018). Use of Risk Assessment Tools to Guide

Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*.

14. Mendis, S., Puska, P., Norrving B editors. (2011). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization, Geneva.
15. Metintaş, S., Arıkan, İ. (2008). Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunmada Toplum Tabanlı Koruma Projelerinin Yeri. *TAF Prev Med Bull*. 7(4):357362.
16. Micha R et al. (2017). Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One*. Apr 27;12(4):e0175149.
17. Myint, PK., Luben, RN., Welch, AA., Bingham, SA., Wareham, NJ., Khaw, KT. (2006). Effect of age on the relationship of occupational social class with prevalence of modifiable cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases. A population-based cross-sectional study from European Prospective Investigation into Cancer - Norfolk (EPIC-Norfolk). *Gerontology*. 52(1):51-8.
18. Onat, A., Dursunoğlu, D., Sansoy, V., Dönmez, K. (1996). *Türk Erişkinlerinde Kan Basıncında Yeni Eğilimler: TEKHARF Çalışması - 1990 ve 1995 Verilerinin Analizi*. Türk Kardiyol Dern Ars. 24, 73-81.
19. Onat, A., Uğur, M., Çiçek, G., Ayhan, E., Doğan, Y., Kaya, H. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. Türk Kardiyoloji Dern Arş – *Arch Turk Soc Cardiol*. 38(3): 159.163.
20. Onat, A., Uysal, Ö., Sansoy, V., Yıldırım, B., Çetinkaya, A., Aksu, H., Uslu, N., Gürbüz, N., Keleş, İ. (1999). *Erkeklerde total kolesterol, kadınlarda kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi göstergeleri: Lipid düzeylerinin 8 yıllık seyri erkeklerimizde trigliseridde yükselme gösteriyor*. Türk Kardiyol Dern Arş. 27: 201-208.
21. Onat, A. (2017). *Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. İstanbul
- Tanrıverdi, B., Tetik, ŞS. (2017). Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 21: 1-9
22. Onat, A., Yüksel, M., Köroğlu, B. (2013). *TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri*. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması. 41(5): 373-378.
23. Pagidipati, NJ. and Gaziano, TA. (2013). Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation*. 127(6):749-56.
24. Ravera A et al. (2016). Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. *Nutrients*. 8(6). pii: E3634

25. Satman, I., Yılmaz, T., Şengül, A., et al. (2012). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 25: 1551-6.
26. Tekin, A. (2018). *40-65 yaş Arası Erkeklerin Score Eşitliği ile Kardiyovasküler Ölüm Risklerinin Hesaplanması ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi Farkındalığının Değerlendirilmesi /Uzmanlık Tezi/İzmir Kaitip Çelebi Üniversitesi*
27. Turner, LR., F., Cicuttini, C. Pearce, D., Mazza. (2017). Cardiovascular Disease Screening in General Practice: General Practitioner Recording of Common Risk Factors. *Prev Med*. 99: 282-85
28. Türkmen, E., Badır, A., Ergün, A. (2012). Koroner Arter Hastalıkları Risk Faktörleri: Primer ve Sekonder Korunmada Hemşirelerin Rolü. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. Cilt:3 Sayı:4 Sy:227.
29. Türkiye Kalp Raporu (2000). *Türkiye’de kalp sağlığı ve kardiyoloji alanında, günümüzdeki durum, sorunlar ve çözüm önerilerine ilişkin rapor*. Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul.
30. Türkiye İstatistik Kurumu (2019). *Ölüm Nedeni İstatistikleri*. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri/> 22.12.2020
31. Uçar, C. (2018). *Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran 45 Yaş ve Üzeri Bireylerde Kardiyovasküler Risklerin Araştırılması ve Risk Skorlaması*. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.
32. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. (2012). *Türk Kardiyoloji Derneği*
33. WHO. *Cardiovascular diseases. Fact sheet Update (2017)*. Ulaşılabileceği adres: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> 22.12.2019
34. World health statistics.(2018). *Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
35. Yılmaz, F. (2017). Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörlerinden Korunmada Hemşirenin Rolü. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. Cilt:2, Sayı:4 sy:21,22.
36. Yusuf, S. et al.(2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 364(9438):937–952.

“

Bölüm 20

KEFİR VE DİYABET İLİŞKİSİ

Havva Esra TÜTÜNCÜ¹

Kerim Kaan GÖKÜSTÜN²

Serkan BENTLİ³

”

1 Dr.Öğr. Üyesi. Havva Esra TÜTÜNCÜ, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, esra.tutuncu@ozal.edu.tr , 0000-0003-3951-399X

2 Arş.Gör. Kerim Kaan GÖKÜSTÜN, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, kerimkaangokustun@ozal.edu.tr , 0000-0001-6725-4388

3 Öğr.Gör. Serkan BENTLİ Malatya Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, serkan.bentli@ozal.edu.tr , 0000-0002-4029-7289

Kefir Nedir?

Kefir kökeni Balkanlar, Doğu Avrupa ve Kafkasya'ya dayanan, asitli yapısı ve kremamsı kıvamı ile asidik-alkolik fermente süt ürünleri grubuna dahil olan bir içecektir (Prado vd., 2015). İnsan sağlığına olan olumlu etkileri sebebiyle, her geçen gün daha fazla tüketilmeye başlanmıştır. Kefir, mikroorganizmalardan oluşan kefir taneleri ile sütün fermente edilmesi sonucu oluşan bir üründür. Kefir taneleri laktik asit bakterileri, asetik asit bakterileri ve mayalardan oluşmaktadır (Nejati vd., 2020). Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği'ne göre kefir "Fermentasyonda spesifik olarak *Lactobacillus kefir*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* ve *Acetobacter* cinslerinin değişik suşları ile laktozu fermente eden (*Kluyveromyces marxianus*) ve etmeyen mayaları (*Saccharomyces unisporus*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces exiguus*) içeren starter kültürler ya da kefir tanelerinin kullanıldığı fermente süt ürünü" olarak tanımlanmaktadır.

Kefir, Doğu Avrupa, Güney Asya ve Afrika'da da çok uzun yıllardan beri bilinen bir içecektir. Kefirin Antik Çağ'da "Peygamber İçeceği" olarak adlandırıldığı iddia da edilmektedir (Rosell, 1932). Çok uzun yıllardan beri tüketilen bu gıda ürününün bilimsel olarak incelenmeye başlaması son yüzyılda hız kazanmıştır. İlk olarak Rus araştırmacıların probiyotik ürünler ile ilgili yaptıkları çalışmalar sırasında kefirde çok çeşitli mikroorganizmaların var olduğu ortaya çıkarılmıştır (Tomar vd., 2017). Kendine özgü keskin tadı sebebiyle ticarileşmesi ve tüketici tarafında kabul görmesi diğer fermente süt ürünlerine göre daha uzun zaman alan kefirin, toplumlarda son yıllarda artan sağlıklı beslenme eğilimleri sebebiyle tüketiminin arttığı görülmektedir.

Bu çalışmada öncelikle kefirin üretim yöntemleri, kefiri oluşturan mikroorganizmaların özellikleri ve kefirin besin içeriği incelenmiş, sonrasında ise kefirin diyabet ile ilişkisi ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Kefir Üretimi

Kefirin üretiminde hammadde olarak kullanılacak olan sütün belirli kalite kriterlerini taşıması gerekmektedir. Bu özellikler bakteri yükünün düşük olması, patojen mikroorganizma içermemesi ve antibiyotik gibi inhibe edici kalıntılar içermemesi şeklinde sıralanabilmektedir. Kefir genellikle tam yağlı, az yağlı ya da yağsız inek, koyun, keçi, kısırak veya deve sütlerinden elde edilebilmektedir (Sarkar, 2008). Keçi sütü günümüzde hem üretim maliyetinin yüksekliği hem de düşük viskozite ve keskin duyusal özelliklerinden dolayı kefir üretiminde pek tercih edilmezken, ticari kefirlerde en çok inek sütü tercih kullanılmaktadır. Hayvansal sütlerin kullanılmadığı ya da tercih edilmediği durumlarda soya sütü de alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır (Botelho vd., 2014).

Geleneksel kefir üretiminde süt değişen miktarlarda kefir taneleri ile inoküle edilmekte ve 20-25 °C sıcaklıkta 18-24 saat fermentasyon gerçekleştirilmektedir. Fermentasyon süresi sonunda taneler süzülmekte ve böylece yeni bir fermentasyonda kullanılabilir hale getirilmektedir. Tekrar fermentasyon gerçekleştirilmeyecek ise, kefir taneleri taze süt içerisinde 1-7 gün boyunca 4 °C'de saklanabilmektedir (Machado De Oliveira Leite vd., 2013). Ticari kefir Rus yöntemi ve saf kültür olmak üzere iki farklı şekilde üretilebilmektedir. Rus yönteminde kefir taneleri birden çok kez kullanılır ve her fermentasyon sonrası süzülerek bir sonraki fermentasyonda kullanılmak üzere üründen ayrıştırılır. Bu şekilde büyük miktarlarda üretim yapılabilir. Saf kültür yönteminde ise DVI (direct to vat inoculation) yöntemi ile inokülasyon yapılır ve kullanılan mikroorganizmalar fermentasyon sonunda üründen ayrıştırılmaz (Prado vd., 2015). Bazı durumlarda ürün fermentasyon sonrası 24 saatliğine 8-10 °C'de saklanarak olgunlaştırılır. Bu şekilde özellikle maya gelişimi ile ürünün karakteristik aromaya kavuşması sağlanır (Beshkova vd., 2002).

Depolama sırasında ürünün içerisinde canlı olarak bulunan mayalar ve heterofermentatif laktik asit bakterileri CO₂ üreterek ürün ambalajında şişmeye sebep olabilmektedir. Bu nedenle ambalaj seçimi ve depolama sıcaklığı önem arz etmektedir. Başlangıç inokulum konsantrasyonu son ürünün asitliğini, içerdiği laktoz miktarını ve mikrobiyolojik profilini etkilemektedir. Ayrıca fermentasyon sırasında çalkalama uygulanması homofermentatif laktik asit bakterilerinin ve mayaların gelişimini artırmaktadır. 30 °C'nin üzerindeki inkübasyon sıcaklıklarında termofilik laktik asit bakterilerinin gelişimi artarken, mayalar ve mezofilik laktik asit bakterilerinin gelişimi kısmen kısıtlanmaktadır (Machado De Oliveira Leite vd., 2013).

Kefiri Oluşturan Mikroorganizmalar

Kefiri oluşturan mikroorganizmalar, kefir tanesi adı verilen kompleks bir yapıda bir arada bulunurlar. Kefir taneleri değişen ağırlıklarda, beyaz ya da sarımtırak beyaz renkte olan yapılardır. Tanelerin çapları birkaç milimetreden 2-3 cm'e kadar değişebilmektedir. Şekilleri genellikle "patlamış mısır" veya "karnabahar" benzeri olmaktadır (Marshall, 1993). Fermentasyon süresince tanelerin ağırlıkları artar ve yeni biyokütle oluşturulmuş olur (Garrote vd., 2001).

Kefirin kesin mikrobiyolojik bileşimi hala tartışmalıdır. Kefirde 50'ye yakın farklı bakteri ve maya bulunduğu belirtilmektedir. Kefirin coğrafik kökeni ve kültür koşulları (süt çeşidi, sıcaklık, inkübasyon süresi ve kefir tanesi/süt oranı) mikrobiyal kompozisyon ve mikrobiyal dinamik açısından oldukça önemli faktörlerdir. Kefiri oluşturan mikroorganizmaların tür analizleri mikrobiyoloji biliminin gelişmesini takiben kültüre

dayalı olarak yapılmaya başlanmış olup gelişen DNA analiz teknolojileri ile PZR (polimerize zincir reaksiyonu) ve DGGE (denaturan gradyan jel elektroforezi) gibi yöntemler ile yapılmıştır (Nejati vd., 2020). Fakat bu mikroorganizmaların tanımlanması için kullanılan yöntemlerin kendisi de kullanılan teknoloji gereği sonuçlarda sapmalara sebep olabilmektedir. Bu yöntemlerin daha çok dominant türleri ortaya çıkardığı ve toplam mikrobiyal çeşitlilik ve mikrobiyal dinamik ile ilgili bilgiler vermediği bilinmektedir (Biçer vd., 2021). Aynı örneklerde kültüre dayalı olarak yapılan analizler ile kültüre dayalı olmadan yapılan analizlerde farklı sonuçlar karşımıza çıkabilmektedir. Kültüre bağımlı olan yöntemler ile PZR'ye dayalı denaturan grandyen jel elektroforezi gibi nispeten daha eski kültürden bağımsız yöntemlerin kombine halde kullanılması daha güvenilir sonuçların alınmasını sağlasa da 16S rRNA bölgesine dayalı bu tip analizler birbirine çok yakın türlerin ayrıştırılarak tanımlanmasında yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yeni nesil DNA dizilemenin hızla gelişmesi ve yaygınlaşması ile tüm metagenom dizileme gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve özellikle bulunduğu komünitede az sayıda hücre ile temsil edilen mikroorganizma türlerinin tespit edilebilmesi mümkün hale gelmiştir (Nejati vd., 2020). Bu nedenle günümüzde çalışmalar daha çok metagenomik yöntem kullanılarak yapılmakta ve bu sayede türlerin ve suşların ayrıntılı tanımlaması yapılabilmektedir.

Kefir oluşumunu sağlayan mikroorganizmalar genel olarak homo-fermantatif laktik asit bakterileri, hetero-fermantatif laktik asit bakterileri, asetik asit bakterileri, laktoz asimile eden mayalar ve laktozu asimile etmeyen mayalar olarak dört grupta toplanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Kefirde bulunan mikroorganizmalar (Machado De Oliveira Leite vd., 2013; Teixeira Magalhães vd., 2011; Guangsen vd., 2021) .

Homofermantatif laktik asit bakterileri	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
	<i>Lactobacillus helveticus</i>
	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> subsp. <i>kefiranofaciens</i>
	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> subsp. <i>kefirgranum</i>
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>
	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>
	<i>Streptococcus thermophilus</i>

Heterofermantatif laktik asit bakterileri	<i>Lactobacillus kefir</i>
	<i>Lactobacillus parakefir</i>
	<i>Lactobacillus fermentum</i>
	<i>Lactobacillus brevis</i>
	<i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> biovar <i>diacetylactis</i>
	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>mesenteroides</i>
	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>cremoris</i>
Asetik asit bakterileri	<i>Acetobacter lovaniensis</i>
	<i>Acetobacter syzygii</i>
Laktoz fermante eden mayalar	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
	<i>Candida kefir</i>
	<i>Kluyveromyces lactis</i> var <i>lactis</i>
	<i>Debaryomyces hansenii</i>
	<i>Dekkera anomala</i>
Laktoz fermante etmeyen mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	<i>Torulaspora delbrueckii</i>
	<i>Pichia fermentans</i>
	<i>Kazachstania unispora</i>
	<i>Saccharomyces turicensis</i>
	<i>Issatchenkia orientalis</i>
	<i>Debaryomyces occidentalis</i>

Kefir tanelerini oluşturan bir başka yapı ise “kefiran” adı verilen, D-glukoz ve D-galaktoz birimlerinden oluşan suda çözünebilen bir polisakkarittir. Bu polisakkarit yapı *Lactobacillus kefiranoformans* tarafından üretilmektedir. Ortamda *Saccharomyces cerevisiae* bulunması durumunda ise üretimi indüklenmektedir (Machado De Oliveira Leite vd., 2013). Reolojik özellikleri, biyobozunurluğu, biyoyumluluğu, stabilizatör ve emülsifiye edici özellikleri, hidrolize dayanıklılığı, mekanik bariyer özelliği ve su geçirmezliği, kefiranın biyopolimer malzemesi olarak kullanılabilmesi konusunu gündeme getirmiştir. Bunların yanı sıra antimikrobiyal, yara iyileştirici, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri ile de sağlık alanında kullanımı muhtemel görülmektedir (Moradi & Kalanpour, 2019).

Kefir üretiminde kullanılan mikroorganizmaların yapılan *in vitro* çalışmalarda *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Rhizopus nigricans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* gibi birçok patojen bakteri, maya ve küfe karşı antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca kefirin probiyotik *Bifidobacterium* türlerinin gelişimine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (Kim vd., 2019).

Kefirin Besin Ögesi Kompozisyonu

Kefirin içeriği birçok makro ve mikro besin ögesi içermektedir. Kullanılan sütün kompozisyonu ile kullanılan kefir tanelerinin köken ve kompozisyonundan, fermentasyon, süre, sıcaklık ve saklanma koşullarından etkilenebilir (Rosa vd, 2017).

Ulusal gıda kompozisyon veri tabanına göre kefirin besin ögesi içeriği Tablo 2’de verilmiştir. (TURKOMP, 2019)

Tablo 2. 100 gram kefirin besin ögesi içeriği (TURKOMP, 2019)

Bileşen	Birim	Ortalama
Enerji	Kcal	58
Su	g	89,13
Protein	g	3,29
Yağ(toplam)	g	3,65
Karbonhidrat	g	3,11
Tuz	mg	96
Demir	mg	0,42
Kalsiyum	mg	119
Fosfor	mg	69
Magnezyum	mg	10
Sodium	mg	38
Tiamin	mg	0,06
Riboflavin	mg	0,16
Triptofan	mg	48
Lizin	mg	363
Lösin	mg	278
İzolösin	mg	149

Kefir taneleri genellikle % 4.4 yağ, %12.1 kül, % 45,7 mukopolisakkarit, % 34.3 total protein ile K ve B vitaminleri, triptofan, kalsiyum, fosfor ve magnezyum içermektedir (Leite, 2013).

Kefir makro ve mikro besin öğelerinin dışında birçok biyoaktif bileşeni de içinde barındırmaktadır. Bu biyoaktif bileşikler inflamatuvar bağırsak hastalığı, hipertansiyon, onkolojik hastalıklar, insülin direnci, lipid profili, osteoporoz üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Kefirde kefiran, ekzopolisakaritler, biyoaktif peptitler ve organik asitler gibi biyoaktif bileşikler yer almaktadır (Vieira vd., 2021).

Diabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin hormonunun yetersizliği ve eksikliği sonucu hiperglisemi ile karakterize olan bir halk sağlığı sorunudur. Bu sağlık sorunu makro

besin öğelerini metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır. Diyabette görülen hiperglisemi kontrol altına alınamazsa özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarının olumsuz yönde etkilenebilmekte ve fonksiyonları bozulabilmektedir. Ayrıca bu halk sağlığı sorunu mortalite oranlarını arttırabilmektedir. Bu nedenle Tip2 DM hastaları yaşam boyu izlem ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır (ADA, 2010; Alphan, 2019).

Günümüzde, Diabetes mellitus önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Küresel olarak 2009 yılında diyabetli birey sayısı 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir. Türkiye’de ise 2010 yılında 10.3 milyon insanın diyabetli olduğu bildirilmiştir. Nüfus artışı, yaşlanma, alınan enerjinin harcanandan fazla olması, sedanter yaşam tarzı değişiklikleri, bireylerde giderek artan obezite sıklığı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet hastalığının önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine yol açmıştır. Sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle, 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmektedir (Alphan,2019; Zheng vd, 2018; Satman, 2002).

Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 diyabetin iki ana patofizyolojik nedeni bulunmaktadır. Pankreas β -hücrelerinin disfonksiyonu sonucu bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci nedeni ile glikoz alımının bozulmasıdır. Bu iki neden patofizyolojik durumların gelişimine birlikte katkıda bulunmaktadır (Atlas, 2017).

İnsülin direnci, insülinin kan konsantrasyonu ile orantılı olarak yeterli etki göstermediği bir durumdur. Karaciğer ve kaslar gibi ana hedef organlarda insülinin etkisinin bozulması, Tip 2 diyabetin yaygın patofizyolojik özelliğidir. İnsülin direnci geliştiğinde insülinin etkilerine karşı direnç gelişmektedir ve hem hepatik glikoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gözlenmekte; hem de kas ve yağ dokusu hücrelerine glikoz (periferik insülin direnci) alınamamaktadır. Bunun sonucu olarak hiperglisemi gelişmektedir. Hiperglisemiye kompanse etmek için beta hücrelerinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşmektedir. Ancak beta hücreleri de artan talepler doğrultusunda fonksiyonlarını kaybetmeye ve insülin daha az salınmaya başlamaktadır (Lin & Sun 2010). Ayrıca glikoz hücrelere alınamadığı için lipoliz ile yağ asitleri oluşmaktadır. Hiperglisemi ve hipergliseminin neden olduğu serum trigliserit düzeylerinin artışı pankreatik β hücrelerinde toksisiteye neden olmaktadır. Bu durum sırasıyla glikotoksiste ve lipotoksiste olarak adlandırılmaktadır (Abdul-Ghani vd, 2008; Fung, 2022). Glikotoksiste ve lipotoksiste tedavi edilmez ise pankreatik β hücre kütesinin azalmasına neden olmaktadır (Association, 2011). Pankreatik β hücre kütesinin azalması kan şekerinin kronik olarak yüksek seyretmesi ile sonuçlanmaktadır (Matsuda & DeFronzo, 1999).

Tip2 Diyabet Komplikasyonları

Tip2 Diyabette ciddi birçok komplikasyon görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar akut ve kronik metabolik komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Akut komplikasyonlar arasında ketoasidoz, hiperozmolar koma, hipo-hiperglisemi; kronik komplikasyonlar arasında ise ateroskleroz, retino, nöro, retinopati yer almaktadır. Bu komplikasyonlara insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve inflamasyon neden olabilmektedir (Fung, 2022).

Tip2 Diyabet hastası bireylerde serum kolesterol düzeyleri yüksek olabilmektedir. Bunun en önemli nedeni insülin direncine sahip yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımının artmasıdır. Serbest yağ asidi salınımının artması trigliserit üretimini teşvik etmekte ve apolipoprotein B, VLDL ve LDL kolesterol sekresyonunu uyarabilmektedir. Ayrıca insülin direncine neden olduğu hiperinsülinemi HDL kolesterol düzeylerini azaltabilmektedir. Serum trigliserit, LDL düzeylerinin artışı ve HDL kolesterol düzeylerinin azalması dislipidemi olarak bilinmektedir (Mooradian, 2009).

Tip2 diyabet inflamasyon ile ilişkili bir hastalıktır. Yağ dokusu fazla olan bireylerde yağ dokusundan fazla miktarda C reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) gibi pro-inflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Bu sitokinler insülin direncinin gelişimini hızlandırarak ve pankreasın β hücrelerine zarar vererek Tip2 diyabet prognozunu kötüleştirabilmektedir (Garcia, 2010).

Kefirin Hipokolesterolemik Etkisi

Kardiyovasküler hastalıklar ölümlere en fazla neden olan sağlık sorunudur. Serum kolesterol düzeyleri ise kardiyovasküler hastalıkların primer risk faktörüdür. Diyet serum kolesterol düzeylerini düzenleme açısından önemli bir role sahiptir. Kefir tüketiminin ise serum kolesterol düzeylerini azaltabileceği düşünülmektedir (Noğay, 2019). Endonezya kefir tanesinden izole edilen *Lentilactobacillus* kefiri suşları ve *Lacticaseibacillus rhamnosus* bakterilerinin serum kolesterol düzeylerini yaklaşık %22-69 oranında azalttığı rapor edilmiştir (Azizi vd., 2021). Kefirde bulunan probiyotik bakterilerin aktiviteleri sonucunda kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinden olan propiyonat ise hidroksimetil gluteril CoA (HMG-CoA) redüktaz aktivitesini inhibe ederek kolesterol üretimini azaltmaktadır. Ayrıca kolesterol biyosentezi için gerekli olan genlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Kefirden izole edilen *Lactobacillus plantarum* MA2'nin yüksek kolesterolü diyet ile beslenen farelerde total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığı belirlenmiştir (Noğay, 2019).

Kefirde bulunan bakteriler safra tuzlarını dekonjuge ederek serum kolesterol düzeylerini azaltabilmektedir. *Lactobacillus spp.* türü bakteriler

dekonjugasyonu sağlayan safra tuzu hidrolaz enzimini üretir. Safra tuzu hidrolaz aktivitesi safra tuzunu dekonjuge edebilmektedir. Dekonjuge safra asitlerinin sudaki çözünürlüğü düşüktür ve bu safra asitlerinin intestinal sistemden daha az emilerek intestinal kanaldan daha fazla atıldığı bilinmektedir. Bu durumda karaciğer mevcut kolesterolü safra asitlerine daha fazla dönüştürmeye başlamaktadır. Safra asiti sentezi ise serum kolesterolün düşmesine neden olabilmektedir (Noğay, 2019).

Kefir tüketiminin serum kolesterolü düşürücü etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bu etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. Ratlara yüksek kolesterol içeren diyetle birlikte kefir verilmesinin serum total kolesterolü azalttığı bildirilmiştir. Ancak kefirin serum trigliserit ve HDL düzeyleri üzerinde etkili olmadığı kaydedilmiştir (John & Deeseenthum, 2015). Sağlıklı yetişkinler ile yürütülen bir çalışmada 21 gün boyunca 200 ml kefir tüketiminin serum total kolesterol, trigliserit, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (Abd-Alwahab & Al-Dulaimi, 2018). Hiperlipidemik erkekler ile yürütülen bir çalışmada 4 hafta boyunca 500 ml kefir tüketiminin plazma lipit profili üzerinde etkili olmadığı rapor edilmiştir (St-Onge vd., 2002).

Kefirin İnsülin Direnci ve Diyabet Üzerindeki Etkisi

Diyabet morbidite ve mortaliteyi arttırabilecek bir sağlık sorunudur. Bu sağlık sorunu tedavi edilmezse nefropati, nöropati ve retinopati gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Kefir ise bu komplikasyonlara neden olan insülin direncini ve hiperglisemiye iyileştirebilmektedir. Ayrıca HbA1c ve açlık glikoz düzeylerini ve endotel disfonksiyonu azaltabileceği bildirilmiştir (Noğay, 2019). Monosodyum glutamat ile metabolik sendrom oluşturulmuş ratlar ile yürütülen bir çalışmada kefirdeki kalsiyumun ve fermentasyonu sırasında açığa çıkan biyoaktif bileşiklerin bu ratlarda insülin direncini azaltabileceği rapor edilmiştir (Rosa vd., 2016). Metabolik sendromlu bireyler ile yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca 180 ml/gün kefir tüketilmesinin HOMA-IR ve açlık insülinini azalttığı bildirilmiştir (Bellikci-Koyu vd., 2019). Yapılan bir meta-analiz çalışmada kefirin açlık kan şekerini ve serum insülin seviyelerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalttığı belirlenmiştir (Salari vd., 2021).

Tip 2 diyabetin kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İntestinal geçirgenliğin değişmesi ile birlikte intestinal mikrobiyotada zararlı bakterilerin artışı inflamasyonu tetikleyerek insülin direncinin gelişimine neden olabilmektedir. Ayrıca gebelikte anne sağlığı, sezaryen ile doğum, çocuklukta antibiyotik kullanımı, çocuklukta bağırsak disbiyozunun varlığı gibi bağırsak mikrobiyotası oluşumunu etkileyen faktörler de diyabet gelişimi ile ilişkilidir (Peluzio vd., 2021). Kefirde bulunan probiyotik bakterileri ise bağırsak mikrobiyotasının olumlu yönde değişmesine neden olarak inf-

lamasyonu ve diyabeti iyileştirebilmektedir. Obez dişi fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 3 hafta boyunca kefir verilmesinin bu farelerin bağırsak mikrobiyotalarında *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Enterobacteriaceae* türü zararlı bakterileri azalttığı ve *Bacteroidetes*, *Lactobacillus* ve *Lactococcus* türü yararlı bakterileri ise arttırdığı rapor edilmiştir (Kim vd., 2015). Nikotinamid ve streptozotosin ile diyabetleştirilmiş sıçanlar ile yürütülen bir çalışmada keçi sütü ile yapılan kefirin açlık glikoz, C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerini azalttığı kaydedilmiştir (Sunarti vd., 2015). Kefirde bulunan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türü bakteriler insülinotropik ve/veya glukagon benzeri peptitlerin üretimini uyarabilmektedir. Bu durum ise kas hücreleri tarafından glikoz alımının artmasına neden olabilmekte ve kandaki glikozun kullanımını arttırarak hepatik glikojen üretimini teşvik edebilmektedir. Yaşları 35-65 yıl arasında değişen Tip 2 diyabetli bireyler ile yapılan bir çalışmada *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacteria* içeren kefirin 8 hafta boyunca 600 ml/gün şeklinde tüketilmesinin HbA1c düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (Ostadrahimi vd., 2015).

Kefirin Obezite Üzerindeki Etkisi

İntestinal mikrobiyota ve obezogenik diyet, ağırlık kazanımı ve enerji metabolizması ile ilişkili çevresel faktörlerdendir. Bu nedenle obezitenin önlenmesi açısından intestinal mikrobiyotanın modüle edilmesi kilit role sahiptir. Kefir ise intestinal mikrobiyotanın modüle edilmesine katkıda bulunan önemli bir besindir. Ratlar ile yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca kefir verilen ratların bağırsak mikrobiyotalarında *Lactobacillus/Lactococcus* cinsi bakterilerin arttığı, vücut ağırlıklarının azaldığı ve hepatik dokularında enerji metabolizması ile ilişkili PPAR α gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Obez ratlar ile yapılan bir çalışmada kefirin vücut ağırlığı artışını azalttığı, yağ asiti sentezini inhibe ederek karaciğerde ve epidimal yağ dokusunda yağ birikimini önlediği belirlenmiştir (Noğay, 2019). Chen ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada ob/ob knocked out farelerin içme sularına dondurularak kurutulmuş kefir tozu verilmiş; kefir tozu verilen farelerin bazal metabolizma hızı ve günlük enerji harcamasının arttığı; vücut ağırlıklarının ve total yağ içeriklerinin azaldığı rapor edilmiştir (Chen vd., 2014).

Kefir adipogenez ve lipogenez ile ilişkili bazı genlerin ekspresyonlarını etkileyebilmektedir. Kefir CCAAT/arttırıcı bağlayıcı protein alfa (C/EBP α), peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama (PPAR γ), sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c), yağ asidi sentaz (FAS) ve asetil-CoA karboksilaz (ACC) gibi genlerin ekspresyonlarını azaltarak obezite gelişimini önleyebilmektedir. Kefirin 3T3-L1 adipozitlerinde C/EBP α , PPAR γ , SREBP-1c ve FAS ekspresyonlarını ve lipid birikimini inhibe edebileceği bildirilmiştir (Bourrie vd., 2020).

KAYNAKLAR

- Abd-Alwahab, W. I., & Al-Dulaimi, F. K. (2018). Effects of kefir as a probiotic on total lipid profile and activity of aspartate amino transferase and alanine amino transferase in serum of human. *Biochem. Cell. Arch*, 18, 411-414.
- Abdul-Ghani, M. A., Matsuda, M., Jani, R., Jenkinson, C. P., Coletta, D. K., Kaku, K., & DeFronzo, R. A. (2008). The relationship between fasting hyperglycemia and insulin secretion in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(2), E401-E406.
- Alphan, E., (2019). Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi İçinde, 459-565. Hatiboğlu Yayınları, Ankara.
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement_1), S62-S69
- American Diabetes Association (ADA), (2011). Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*, 34(1), 11-61.
- Atlas, I. D. (2017). 8th edn. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation.
- Azizi, N. F., Kumar, M. R., Yeap, S. K., Abdullah, J. O., Khalid, M., Omar, A. R., ve ark. (2021). Kefir and its biological activities. *Foods*, 10(6), 1210.
- Bellikci-Koyu, E., Sarer-Yurekli, B. P., Akyon, Y., Aydin-Kose, F., Karagozlu, C., Ozgen, A. G., ve ark. (2019). Effects of regular kefir consumption on gut microbiota in patients with metabolic syndrome: A parallel-group, randomized, controlled study. *Nutrients*, 11(9), 2089.
- Beshkova, D. M., Simova, E. D., Simov, Z. I., Frengova, G. I., & Spasov, Z. N. (2002). Pure cultures for making kefir. *Food microbiology*, 19(5), 537-544.
- Biçer, Y., Telli, A. E., Sönmez, G., Turkal, G., Telli, N., & Uçar, G. (2021). Comparison of commercial and traditional kefir microbiota using metagenomic analysis. *International Journal of Dairy Technology*, 74(3), 528-534.
- Botelho, P. S., Maciel, M. I. S., Bueno, L. A., Marques, M. D. F. F., Marques, D. N., & Sarmiento Silva, T. M. (2014). Characterisation of a new exopolysaccharide obtained from fermented kefir grains in soymilk. *Carbohydrate Polymers*, 107(1), 1-6.
- Bourrie, B. C., Richard, C., & Willing, B. P. (2020). Kefir in the prevention and treatment of obesity and metabolic disorders. *Current Nutrition Reports*, 9(3), 184-192.
- Caferoğlu, Z., Hatipoğlu, N., & Özel, HG (2019). Karışık öğünler bağlamında gıda insülin indeksi, insülin direnci olan obez ergenlerde postprandiyal metabolik tepkileri ve iştahı etkiler mi? Randomize çapraz geçişli bir deneme. *İngiliz Beslenme Dergisi*, 122 (8), 942-950.

- Chen, H., Tung, Y., Tsai, C., Lai, C., Lai, Z., Tsai, H., ve ark. (2014). Kefir improves fatty liver syndrome by inhibiting the lipogenesis pathway in leptin-deficient ob/ob knockout mice. *International journal of obesity*, 38(9), 1172-1179.
- Funk, J.L., (2022). Pankreasın Endokrin Hastalıkları. Hastalıkların Patofizyolojisi Klinik Tıbbın Temelleri İçinde, 553-581. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, İstanbul.
- Garcia, C., Feve, B., Ferre, P., Halimi, S., Baizri, H., Bordier, L., ve ark. (2010). Diyabet ve inflamasyon: temel yönler ve klinik çıkarımlar. *Diyabet ve metabolizma*, 36 (5), 327-338.
- Garrote, G. L., Abraham, A. G., & de Antoni, G. L. (2001). Chemical and microbiological characterisation of kefir grains. *Journal of Dairy Research*, 68(4), 639-652.
- John, S. M., & Deeseenthum, S. (2015). Properties and benefits of kefir-A review. *Songklanakarin Journal of Science & Technology*, 37(3).
- Kim, D. H., Jeong, D., Kim, H., & Seo, K. H. (2019). Modern perspectives on the health benefits of kefir in next generation sequencing era: Improvement of the host gut microbiota. *İçinde Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (C. 59, Issue 11, ss. 1782-1793). Taylor and Francis Inc.
- Kim, D.-H., Chon, J.-W., Kim, H., & Seo, K.-H. (2015). Modulation of intestinal microbiota in mice by kefir administration. *Food Science and Biotechnology*, 24(4), 1397-1403.
- Leite, A.M.O., Leite, D.C.A., Del Aguila, E.M., Alvares, T.S., Peixoto, R.S., Miguel, M.A.L., ve ark. (2013). Brezilya kefirinin fermentasyon ve depolama işlemleri sırasındaki mikrobiyolojik ve kimyasal özellikleri. *Süt bilimi dergisi*, 96 (7), 4149-4159.
- Lin, Y., & Sun, Z. (2010). Current views on type 2 diabetes. *The Journal of endocrinology*, 204(1), 1.
- Machado De Oliveira Leite, A., Lemos Miguel, M. A., Peixoto, R. S., Soares Rosado, A., Silva, J. T., Margaret, V., & Paschoalin, F. (2013). Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage.
- Marshall, V. M. (1993). Starter cultures for milk fermentation and their characteristics. *International Journal of Dairy Technology*, 46(2), 49-56.
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*, 22(9), 1462-1470.
- Mooradian, A. D. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(3), 150-159.

- Moradi, Z., & Kalanpour, N. (2019). Kefiran, a branched polysaccharide: Preparation, properties and applications: A review. *Çinde Carbohydrate Polymers* (C. 223). Elsevier Ltd.
- Nejati, F., Junne, S., & Neubauer, P. (2020). A big world in small grain: A review of natural milk Kefir starters. *Çinde Microorganisms* (C. 8, Issue 2). MDPI AG.
- Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasser, M., Farrin, N., Payahoo, L., Gheshlaghi, Z. B., & Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian journal of public health*, 44(2), 228.
- Peluzio, M. d. C. G., Dias, M. d. M. e., Martinez, J. A., & Milagro, F. I. (2021). Kefir and intestinal microbiota modulation: implications in human health. *Frontiers in nutrition*, 8, 638740.
- Pogačić, T., Šinko, S., Zamberlin, Š., & Samaržija, D. (2013). Microbiota of kefir grains. *Mljekarstvo*, 63(1), 3-14.
- Prado, M. R., Blandón, L. M., Vandenberghe, L. P. S., Rodrigues, C., Castro, G. R., Thomaz-Soccol, V., & Soccol, C. R. (2015). Milk kefir: Composition, microbial cultures, biological activities, and related products. *Frontiers in Microbiology*, 6(OCT), 1-10.
- Rosa, D. D., Dias, M. M., Grześkowiak, Ł. M., Reis, S. A., Conceição, L. L., & Maria do Carmo, G. P. (2017). Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutrition research reviews*, 30(1), 82-96.
- Rosa, D. D., Grześkowiak, Ł. M., Ferreira, C. L., Fonseca, A. C. M., Reis, S. A., Dias, M. M., ve ark. (2016). Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. *Food & function*, 7(8), 3390-3401.
- Salari, A., Ghodrat, S., Gheflati, A., Jarahi, L., Hashemi, M., & Afshari, A. (2021). Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 44, 101443.
- Sarkar, S. (2008). Biotechnological innovations in kefir production: A review. *British Food Journal*, 110(3), 283-295.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, ve ark. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25, 1551-1556.
- St-Onge, M.-P., Farnworth, E. R., Savard, T., Chabot, D., Mafu, A., & Jones, P. J. (2002). Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial [ISRCTN10820810]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2(1), 1-7.

- Sunarti, S., Nurliyani, N., Tyas, A. S. A., Kristian, S. D., & Prasetyastuti, P. (2015). The influence of goat milk and soybean milk kefir on IL-6 and crp levels in diabetic rats. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 22(3), 261-267
- Teixeira Magalhães, K., Vinicius de Melo Pereira, G., Roberta Campos, C., Dragone, G., & Freitas Schwan, R. (2011). Brazilian Kefir: Structure, Microbial Communities And Chemical Composition. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42, 693-702.
- Tomar, O., Çağlar, A., & Akarca, G. (2017). Kefir and Its Importance For Health. *Afyon Kocatepe University Journal of Sciences and Engineering*, 17(2), 834-853.
- TURKOMP, Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı. Erişim adresi: <http://www.turkomp.gov.tr/main>
- Vieira, C. P., Rosario, A. I. L., Lelis, C. A., Rekowsky, B. S. S., Carvalho, A. P. A., Rosário, D. K. A., ve ark. (2021). Bioactive Compounds from Kefir and their potential benefits on health: a systematic review and meta-analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology*, 14(2), 88-98.

“

Bölüm 21

**SAĞLIK HİZMETLERİ VE SAĞLIK
HİZMETLERİ YÖNETİMİNDE MAKİNE
ÖĞRENMESİ VE DERİN ÖĞRENME
KULLANIMI İLE UYGULAMALARI**

Demet Topal Koç¹

”

¹ Dr. Öğretim Üyesi Demet Topal Koç, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-8011>

Sağlık Hizmetlerinde Makine Öğrenmesi Uygulamaları

1. Giriş

Günümüzde yapay zekâ, pek çok alanda olduğu gibi sağlık hizmetlerini de etkilemiştir. Özellikle yapay zekanın alt dalı olarak ele alınan makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarının kullanımı, teknolojinin ilerlemesiyle büyük bir hız kazanmıştır. Öyle ki hekimler kadar başarılı ve sınırlı alanda da olsa onlardan daha iyi tetkik yapabilen algoritmalar geliştirilmiştir ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (AGİD-FDA-Food and Drug Administration) onayladığı algoritmalar mevcuttur.

Diğer taraftan akıllı cihazlar ve giyilebilir teknolojilerde de çeşitli algoritmalar yer almaktadır. Bu kadar hayatımıza dahil olan yapay zekâ ve algoritmaların ne anlama geldiğine ve nasıl kullanıldığına bakalım.

2. Algoritma Nedir?

Algoritma kelime olarak El-Harezmi'den gelmektedir. İranlı matematikçi'nin problem çözümünde kullandığı yolu ifade etmek üzere El-Harezmi, El-Gorizm kelimeleri zaman içinde algorithm'e dönüşmüş ve Türkçe'ye de algoritma olarak geçmiştir. Kelime anlamı itibarıyla çözüm yolu demektir (Topal Koç, 2021). Günümüzde geliştirilen pek çok algoritma bulunmaktadır. Bundan sonraki alt bölümlerde algoritma çeşitleri ve bunların sağlık hizmetleri ve yönetiminde kullanım alanlarına değinilecektir.

2.1 Algoritmaların Kullanım Alanları

2.2 Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin Onayladığı Algoritmalar

Avrupa İlaç Ajansı yapay zekâ ile ilgili rehber ve mevcut durumu paylaşmaktadır. AGİD ise algoritmaların güvenilirliği ve doğruluğu konusunda sadece düzenleyici olarak rol almaktadır. AGİD'in onay ölçeği vardır ve buna göre öncü piyasa başvurusudur. Bu yalnızca tanımlanan aracın piyasaya girdiğini gösterir. Daha sonraki aşamalarda ise AGİD, bilimsel ve regülatör olarak medikal araçların etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirir. Ancak günümüz teknolojisinde AGİD onaylı tüm algoritmaları içeren bir veri tabanı bulunmamaktadır (Meskó & Radó, 2019).

2.3 Makine Öğrenmesi Algoritmaları ve Sağlık Hizmetlerindeki Kullanımı

Makine Öğrenmesi (Machine Learning/ML)

Bilgisayarda bir problemi çözebilmek için algoritmalar gereklidir. Algoritma girdileri çıktıya dönüştüren talimatlar dizisi olarak tanımlanmaktadır. Örneğin; bir algoritma sınıflandırma yapmak için kullanılabilir. Girdi, sayılar kümesi ve çıktı da bunların sıralı listesi olarak ele alınabilir. Aynı görevi yapabilecek pek çok algoritma vardır. Bunlardan en etkin

olanı seçilebilir. Gelişen teknoloji ile çok büyük boyuttaki bilgi depolanabilmektedir ve işlenebilmektedir. Makine öğrenmesi, var olan veri setinden benzer eğilimleri yakalamaya çalışır. Kişisel bilgisayarlarla işlene-meyecek kadar geniş boyutta olan veriler, büyük veri olarak adlandırılır ve makine öğrenmesi yöntemleri, klasik istatistiksel yöntemlerin yeterli olmadığı söz konusu büyük verilerle çalışabilmektedir (Alpaydın, 2010). Makine öğrenmesi yalnızca bir veri problemi değil, aynı zamanda yapay zekânın bir parçasıdır. Bir sistemin akıllı olabilmesi için değişen çevreye göre öğrenme yeteneği olmalıdır. Sistem öğrenebildiğinde, sistemi tasar-layanların öngörmesine ve böylece olası her durum için çözümler geliştir-mesine de gerek kalmamaktadır (Alpaydın, 2010) .

Makine Öğrenmesi Algoritma Türleri

Gözetimli Öğrenme (Supervised Learning)

Girdi (labelled/etiketlenmiş) ve çıktı verilerine sahip bir veri küme-sindeki söz konusu girdi ve çıktılar arasındaki ilişkiyi temsil eden diğer bir ifadeyle veri kümesine uyan bir fonksiyonun tahmin edilmesi (predi-ction) gözetimli öğrenme olarak adlandırılır. Çıktı çeşidine göre, yapıla-cak tahminler iki çeşittir. Gözetimli öğrenmede, sayısal ifadeler tahmin ediliyorsa, regresyon olarak adlandırılırken; nitel ifadelerin tahmini de sınıflandırma olarak adlandırılmaktadır (Hastie, Friedman, & Tibshirani, 2009). Girdiler; tahminci, değişken, bağımsız değişken veya öznelite olarak adlandırılabilir. Çıktılar ise, yanıt veya bağımlı değişken olarak adlan-dırılabilir (Gareth, Witten, Hastie, & Tibshirani, 2016)

Makine öğrenmesinin başarısı, veri setleri içindeki bilinmeyen gizli kompleks yapıları keşfedebilmesidir. Gözetimli öğrenmede, model, ör-neklem verisinden öğrenir ve örneklem dışı veri ile ilgili tahminler yapar.

Gözetimli makine öğrenmesi modellerinin performans değerlendirmesi, veri setlerinin test ve eğitim seti olarak ayrılmasını da içerir. Eğitim verisi, modeli eğitmek için kullanılır ve test verisiyle de modelin veriye uyum sağlama başarısı değerlendirilir.

Gözetimsiz Öğrenme (Unsupervised Learning)

Gözetimli öğrenmede, gözlemlerden ölçülen X bağımsız değişkenleri ve bunlarla ilişkili (çıktı) bağımlı değişkeni bulunur. Gözetimsiz öğren-me ise yalnızca bağımsız değişkenler vardır. Bağımlı değişken ile ilgili tahminler yerine, bağımsız değişkenlerin alt grupları olup olmadığı ya da aralarındaki ilişkiler araştırılmaktadır. Gözetimsiz öğrenme, açıklayıcı veri analizi gibi düşünülebilir. Buradaki zorluk, gözetimsiz öğrenmenin başarısını değerlendirmede çapraz doğrulama (cross validation) gibi genel kabul görmüş yöntemlerin olmamasıdır (Gareth, Witten, Hastie, & Tibs-hirani, 2016).

Pekiştirmeli Öğrenme (Reinforcement Learning-RL)

RL, birimlerin/ajanların deneyimlerini, alacakları ödül/kazancı arttırmak için nasıl adapte edebileceği ile ilgilidir. Diğer öğrenme yöntemlerinden farklı olarak sadece belirli bir eğitim verisi izlemez, bunun yerine öğrenme geri bildirimleri ve deneyimleri takip eder (Charpentier, Élie, & Remlinger, 2021). Diğer bir tanım, RL’de, öğrenci, bulunduğu çevreye göre eylemlerini gerçekleştiren ve ödül ya da ceza alan karar verici bir ajandır. Deneme yanılma sürecinden sonra ajan en iyi politikayı öğrenmeye çalışır. Buradaki en iyi politika da toplam ödülü maksimize eden eylemler dizisidir (Alpaydın, 2010).

Büyük Veri ve Sağlık Hizmetleri

Sağlık hizmetlerinde kullanılan makine öğrenmesi algoritmalarının en önemli potansiyel yararı, sağlık hizmetleri sunulurken ortaya çıkan büyük veri ile çalışabilmesidir. Sağlık hizmetlerinde kullanılan yapay zekâ entegre araçlar ile elde edilen veri miktarı günümüzde o kadar büyük boyutlara ulaşmıştır ki büyük veri haline gelmiştir. Büyük veri ile klasik istatistiksel yöntemler çalışmamaktadır. Makine öğrenmesi algoritmaları söz konusu büyük verideki eğilimleri, trendleri bulabilmektedir. Bu açıdan da makine öğrenmesi algoritmaları sağlık hizmetlerinde kullanılmaktadır.

Medikal araç ve gereçlere makine öğrenmesinin entegre edilmesi son yıllarda çokça yaygınlaşmıştır. AGİD, son 10 yılda yaklaşık 510 bin kullanım izni vermiştir. Bu izinler gerçek bir onaydan çok piyasada bu ürünlerin üretilmesine müsaade edilmesini ifade etmektedir. AGİD izinleri The De Novo request ya da PMA onayı (approved) olmak üzere iki farklı şekilde verilir (Artificial Intelligence and Machine Learning, 2022).

The De Novo request risk temelli sınıflandırma sürecidir. Güvenlik ve etkin kullanım konusunda genel veya özel kontrol sağlayabilir. Araçlar, sınıf 1 ve sınıf 2 olmak üzere sınıflandırılır. AGİD’e De Novo request yapabilmek için 2 seçenek vardır: (De Novo Classification Request, 2022)

Opsiyon 1: Yeni kullanım veya farklı teknolojik özellikleri olmayan requesttir.

Opsiyon 2: Henüz piyasaya girmemiş araçlar içindir.

Genellikle bu opsiyonlara başvuru yapmadan önce ön-başvuru yapıp araçla ilgili AGİD’den geri bildirim alınabilir. De Novo request online olarak portal üzerinden veya e-posta ile başvuru yapılabilir. AGİD, yapılan başvuruları destekleyebilir ve ödenek sağlayabilir veya reddedebilir.

Reddetmesinin nedenlerine bakıldığında genel veya özel kontrollerde etkin olmayan ya da güvenliği yeterli düzeyde olmamasıdır.

PMA onayı, piyasa çıkış öncesi onay (PMA), III. Sınıf tıbbi cihazların güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için AGİD'in bilimsel ve düzenleyici inceleme sürecidir. III. Sınıf cihazlar, insan yaşamını destekleyen, insan sağlığının bozulmasını önlemede büyük öneme sahip olan veya potansiyel, makul olmayan bir hastalık veya yaralanma riski arz eden cihazlardır.

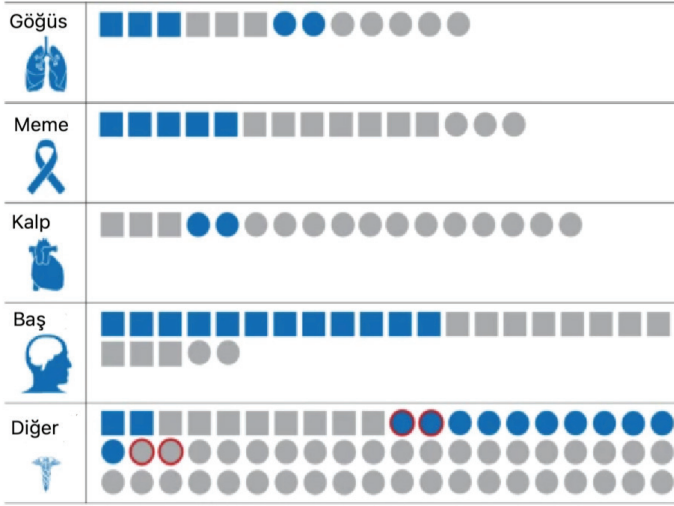
III. Sınıf cihazlarla ilişkili risk seviyesi nedeniyle AGİD, bu cihazların güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için genel ve özel kontrollerin tek başına yetersiz olduğunu belirlemiştir. Bu nedenle, bu cihazlar, pazarlama onayı almak için FD&C Yasası'nın 515. bölümü kapsamında bir pazar öncesi onay (PMA) başvurusu yapması gerekir (De Novo Classification Request, 2022).

AGİD, yapay zekâ veya makine öğrenmesi algoritmalarının sağlık hizmetlerinde hangi araç ve gereçlerde kullanılmasına izin verdiğini herkese açık kaynakların yer aldığı web sayfasında liste halinde duyurmaktadır. Bu liste AGİD'in izin verdiği söz konusu tüm AI ve ML araçlarının tamamını değil AI ve ML eklentili ve halka açık olarak duyurulan bazı araçlardaki algoritmaları göstermektedir. Dolayısıyla söz konusu AGİD onaylı ML ve AI entegreli çok daha fazla sayıda medikal araç ve gereç olduğu söylenebilir.

Ayrıca Amerikan Radyoloji Kolejinin Veri Bilimi Enstitüsü de AGİD'in onayladığı AI entegre araçlar ve kullanan profesyoneller ile hekimlerin ilgili araçlarla ilgili görüşlerini güncel olarak paylaşmaktadır. (AI Central, 2021)

Her cihazın özet belgesinden algoritmanın nasıl değerlendirildiğine bakılırsa, değerlendirme çalışmasına kayıtlı hasta sayısı; değerlendirmede kullanılan site sayısı; test verilerinin cihaz dağıtımıyla eşzamanlı olarak toplanıp değerlendirilmediği (olası) veya test setinin cihaz dağıtımından önce toplanıp toplanmadığı (geriye dönük); ve hastalık alt tiplerine göre veya demografik alt gruplara göre tabakalı performansın rapor edilip edilmediğine bakılır. Ek olarak, FDA önerisinden gelen yönergeler göre her cihaza 1'den 4'e kadar bir risk düzeyi atanır (1 ve 2 düşük riski; 3 ve 4 yüksek riski gösterir). Toplamda, inceleme kriterlerini karşılayan 130 onaylı cihaz derlenmiştir. Tablo 1'de vücut bölgesi, risk seviyesi, ileriye dönük/geriye dönük çalışmalar ve çok bölgeli değerlendirmeye göre düzenlenmiş tüm cihazların derlemesini göstermektedir.

Tablo 1: 130 FDA onaylı tıbbi AI cihazının inceledikleri vücut bölgesine göre dağılımı



(Wu, Wu, Daneshjou, & Ouyang, 2021)

AGİD, Amerika'daki AI-entegreli medikal araçların kullandığı algoritmaların güvenilirliği ve güvenliğinden sorumludur. Ancak bu konuda kabul görmüş değerlendirme uygulamaları mevcut değildir. Bu konuda güvenli ve hatalara karşı dirençli bir yol için klinik AI'nın birtakım düzenlemelere ihtiyacı vardır. Ancak bir medikal aracın gösterdiği performans tüm ilgili popülasyona genelleştirilebilir mi sorusunu akla getirmektedir. FDA kısa süre önce test veri kalitesinin iyileştirilmesi, kullanıcılarla güvenin ve şeffaflığın iyileştirilmesi, algoritmik performansın izlenmesi ve hedeflenen popülasyon üzerinde klinisyenler ile test yapılması çağrısında bulunmuştur. Bu endişelerin uygulamada ne ölçüde ele alındığını anlamak için, Wu ve diğerleri (2021) tarafından, FDA onaylı tıbbi AI cihazlarının açıklamalı bir veri tabanı oluşturulmuştur. Onaydan önce bu cihazların nasıl değerlendirildiği sistematik olarak analiz edilmiştir. Ek olarak, pnömotoraks triyaj cihazlarıyla ilgili bir vaka çalışması yürütülmüştür. Derin öğrenme modellerini genellikle yapılan tek bir tesiste değerlendirmenin, modellerdeki zayıflıkları maskeleyebileceğini ve siteler arasında daha kötü performansa yol açabileceğini gözlenmiştir.

Bir modelin performansının geniş ve çeşitli bir popülasyona nasıl genelleştirilebileceğini anlamak kritik olduğu için, farklı popülasyonları temsil eden birden fazla klinik bölgeden hastalar üzerinde değerlendirildiğinde AI modellerinin nasıl performans gösterebileceği araştırılmıştır. Bu amaçla, Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nın 510(k) bölümü uyarınca X-triyajı için onaylanmış dört tıbbi cihaz olduğundan, vaka çalışması olarak pnömotoraks (çökmüş akciğer) tespiti seçilmiştir. Pnömotoraks varlığı için

ışın görüntüleri ve pnömotoraksı bir koşul olarak içeren çok sayıda kamuya açık göğüs röntgeni veri seti olduğundan, ABD'deki farklı bir hastane sitesinden üç veri seti kullanılmıştır. Bunlar; Bethesda, Maryland'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri Klinik Merkezi (NIH); Palo Alto, California'daki Stanford Sağlık Hizmetleri (SHC); ve Boston, Massachusetts'teki Beth Israel Deaconess Tıp Merkezi (BIDMC). Göğüs hastalıklarının sınıflandırılması için en iyi performans gösteren model olduğu gösterilen bir DenseNet-121 derin öğrenme mimarisi kullanılmıştır. İlerleyen bölümlerde derin öğrenme açıklanacağı için burada ayrıca açıklanmamıştır.

AI cihazlarını farklı klinik alanlarda değerlendirmek, algoritmaların daha çok veri ile eğitilmesini sağlayarak performansını artırır. Böylece makine öğrenmesi ile ilgili karşılaşılan önemli sorunlardan biri olan aşırı uyum riski¹ de azaltılabilir.

2.4. Derin Öğrenme Nedir?

Makine öğrenmesi çeşitlerinden biri olan derin öğrenme, özellik çıkarımı ve dönüştürme işlemleri için doğrusal olmayan işlem katmanlarını (layer) kullanmaktadır. Bu katmanlar, önceki katmanlardaki çıktıları, girdi olarak alır ve öğrenme gerçekleşir (Deng & Yu, 2013).

Beyindeki sinir hücreleri olan nöronların, çalışma prensiplerinden esinlenen yapay sinir ağları gibi derin öğrenme algoritmaları öğrenmeyi gerçekleştirir. Bunlardan farklı olarak; nöronların döngüsel bağlantılarını örnek alan özyineli/tekrarlayan sinir ağları (Recurrent Neural Network/RNN) geliştirilmiştir. Özyineli sinir ağları, derin öğrenme yöntemlerinden birisidir. Yapay sinir ağları ve özyineli sinir ağları arasındaki temel fark bellek/hafıza (memory) birimidir (Topal Koç & Eren, 2021).

3. Hemşirelik ve Yönetimde Asistan olarak Yapay Zekâ Kullanımı

Sağlık çalışanlarının uğraşması gereken pek çok evrak işi vardır. Bu işler dijitalleşme ile elektronik ortama aktarılmıştır. Günümüzdeki dijital ürünler ve araçlar, yapay zekâ teknolojisi ile desteklenmektedir. Ayrıca sohbet robotları (chatbot) hastalarla ve yakınlarıyla iletişim kurmada başarılıdır. Öyle ki Amerika'nın Ohio kentindeki Cleveland Kliniğinde, Microsoft'un yapay zekâ asistanı Cortana, 2016 yılında yoğun bakım ünitesindeki hastaların potansiyel risklerini tanımlamıştır. Cortana klinikteğin ve hastanenin monitörlerine entegre edilerek 6 yoğun bakım servisindeki 100 yatak sabah 7'den akşam 7'ye kadar takip edilmiştir. Pittsburgh Üniversitesi Tıp Merkezinden bir yapay zekâ asistanı, klinikteki doktorların ve hastaların hastane odalarındaki konuşmalarını dinleyerek öğrenmiştir (Lee & Yoon, 2021).

1 Aşırı uyum (overfitting): Makine öğrenmesi algoritmalarının, eğitim sırasında veriye yüksek derecede uyum sağlaması ile ortaya çıkar. Aşırı öğrenme olduğunda algoritma yanlış çalışabilir ve bu durum sağlık hizmetleri ve yönetiminde büyük problemlere yol açabilir.

Yapay zekâ asistanlarının kullanıldığı diğer bir uygulama da John Hopkins Hastanesidir. Buradaki komuta merkezine her dakikada 500 mesaj geliyor, diğer taraftan hastanedeki dokunmatik monitörlerden de benzer şekilde çok sayıda veri girişi yapılıyor. Hastane sistemine yapay zekâ entegre edildikten sonra bu yoğunluk ile başa çıkmak kolaylaşmıştır. Acil serviste hastalar %30 daha hızlı yatak bulabilmiş, ameliyat odalarındaki transfer gecikmeleri %70 oranında azalmış, 63 dakikadan daha kısa sürede hastaları diğer hastanelerden alarak John Hopkins Hastanesine getirebilmiş ve son olarak da diğer hastanelerde yapılamayan kompleks medikal durumların kabul %60 oranında arttırılabilmektedir (The Hospital Will See You Now, 2019).

Amazon tarafından yapay zekaya sahip sanal hemşire asistanı Alexa, Los Angeles'taki Cedar Sinai Hastanesindeki odalarda kullanılmaya başlanmıştır. Alexa hemşirelerin yapması gereken hastalara ilaçlarını hatırlatma gibi tekrarlayan günlük rutinleri, doktor randevularını veya hastaların medikal sorularına yanıt verme gibi işlerini yapmıştır (Uzialko, 2019).

Güney Kore'deki Mary Hastanesinde yapay zekâ robotu Paul kullanılmıştır. Hasta ziyaretlerinde hastane çalışanlarına yardımcı olmuştur. Hekimler kartlarını okuttuktan sonra, yatan hastalar ve bu hastalara uygulanan tedaviler ve hangi hekimin, hemşirenin uygulamaları/tedavileri gerçekleştirdiğinin listesini sunabilmiştir. Paul aynı zamanda sağlık çalışanlarının seslerini işleyerek de reel zamanlı medikal kayıt oluşturabilmiştir. Ayrıca hastane sistemine de entegre olduğu için çevresindeki sağlık çalışanlarının hasta ile ilgili ihtiyaç duyabileceği medikal kayıtlara, medikal görüntülere ve yapılan testlerin sonuçlarını da gösterebilmiştir (Lee & Yoon, 2021).

Söz konusu bahsedilen uygulamalar, yapay zekanın tanılarının konulmasında ve yönetsel iş akışlarında kullanılabildiğini göstermektedir. Yapay zekanın sağlık hizmetlerine entegrasyonunun ilerleyebilmesi ve böylece hizmet sunumunun geliştirilebilmesi için sağlık hizmetleri sektörünün birtakım özelliklerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunlar, sağlık hizmetlerinde yapay zekâ entegrasyonunun avantajları ve dezavantajları olarak açıklanabilir.

3.1 Sağlık Hizmetlerinde ve Sağlık Yönetiminde Yapay Zekâ Entegre Edilmesinin Avantajları ve Dezavantajları

Avantajları

Sağlık Hizmetleri Maliyetlerinin Düşmesi

İdeal bir sağlık hizmetleri veri ile kanıt temelli hastalıktan korunma, teşhis ve tedaviyi içerirken; hasta merkezli, nitelikli ve empati duygusu yüksek sağlık çalışanları ile mümkün olan en yüksek teknolojilere de

sahip olmalıdır (Lee, 2018). Yapay zekâ, sağlıktaki birçok alana entegre edilebilirse, sağlık hizmetlerinde beşeri hatalar en aza indirilirken, aynı zamanda sağlık sektöründeki en önemli maliyet kalemlerinden olan personel maliyetleri de düşürülebilir. Bir danışmanlık firması olan ABI araştırmasına göre, sağlık hizmetlerindeki akıllı uygulamalar ile Amerika'da 2021 yılında yaklaşık 52 milyon Amerikan doları tutarındaki harcamaların azaltılabileceğini ortaya koymuştur (New Report Identifies Leading AI Applications for Healthcare, 2018). Amerika ve İsrail'de 2017-2021 yılları arasında 53 binden fazla akıllı uygulama ile yaklaşık 3,1 milyon Amerikan doları tasarruf sağlanabilmektedir.

Üretim ve Yeni İş İmkanlarının Ortaya Çıkması

İlk endüstri devriminden itibaren gelişen teknoloji bazı iş alanlarına ihtiyacı ortadan kaldırırken, yeni iş alanları da sunmuştur. Aynı zamanda yeni iş imkanları ile verimlilikte de artış sağlanabilmektedir. Örneğin matbaanın kullanımı ile kitap yazan zanaatkarlara ihtiyaç azalmıştır ancak kitap basımı ve hızı ciddi ölçüde artmıştır.

Sağlık hizmetlerinde de benzer şekilde yeni teknolojiler ile verimlilik artışları sağlanabilmektedir. Örneğin; yapay zekâ entegreli Noom uygulaması ile pek çok insan beslenmesini ve yaşam şeklini daha sağlıklı hale getirmeyi başarmıştır. Aslında bu uygulama ilk başlarda pek başarı sağlayamazken, yapay zekâ, insanların bir işi yaparken motivasyona yüksek oranda ihtiyaç duyduklarını fark edip; insanlara yalnızca sağlıklı menüler ve egzersiz programları sunmakla kalmamış, sosyal ve psikolojik varlık olan insanlara bu uygulamaları takip ederken ihtiyaç duydukları motivasyonu da vermiştir. Noom koç, bire bir destek vererek bireylerin sağlık hedeflerine ulaşmasında yüksek bir müşteri memnuniyeti ile destek olmuştur (Lee & Yoon, 2021).

Medikal Hataların Azaltılması ve Servis Kalitesinin Arttırılması

Hekimlerin kolonoskopi ile tespit edebildiği polipler 5 mm ve üzerindeki iken; yapay zekâ destekli sistem ise 5mm ve daha küçük polipleri tespit ederek, %20 oranında polip tespitini arttırmayı başarmıştır (Wang, ve diğerleri, 2019).

Tokyo Üniversitesi Tıp Fakültesinde araştırma grubu, tümör tespitinde tek bir biyolojik göstergenin (biomarker) yeterli olmadığı ve dolayısıyla yapay zekâ temelli yeni algoritma geliştirdiklerini belirtmiştir. Bu sistemde, derin öğrenme ile entegre edildiğinde, aynı hasta örnekleminde doğruluk oranı %83,5 arttırılabilmektedir. Aynı sisteme makine öğrenmesi algoritmalarından karar ağacı da eklendiğinde doğruluk oranı %87,3'e yükselmiştir (Lee & Yoon, 2021).

Dezavantajları

Yönetimsel Kontrolün Azalması

Geçmişte sağlık hizmetleri yalnızca hemşire ve hekimlerin hastaları gördüğü ve yapılabilecek tedavileri yapması şeklindeydi. Endüstri devrimi ile diğer sektörlerde olduğu gibi sağlık hizmetlerini ve yönetimini de değiştirmiştir. Günümüzde ise kaliteli sağlık hizmetlerinin yanı sıra sağlıklı olmak için egzersiz alışkanlığı edinmek ve iyi bir beslenme düzeni oluşturmak, sağlıklı olmak için yapılan ön koşullardır. Yıllar öncesinde olduğu gibi sadece hastalığın olmaması değil, fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı olmak önemlidir. Bu da koruyucu sağlık hizmetlerini gerektirmektedir. Dolayısıyla günümüzde önleyici tıp ve teknolojik destek sağlık hizmetleri için oldukça önemlidir. Yapay zekâ araçları ile zamansal ve mekânsal bariyerler aşılabilmektedir. Örneğin Robot Maria, Alexa, Aria gibi akıllı telefon uygulamaları farklı açılardan insanların yaşam kalitesini yükseltmektedir (New Report Identifies Leading AI Applications for Healthcare, 2018).

Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ entegrasyonunun ve araçlarının yaygınlaşması ile hizmet sunucularının da danışmanlık yanı sıra hem medikal alanda hem de bilgi teknolojilerinde uzmanlık gerektirmeye başlamaktadır. Bu nedenle sağlık hizmeti içsel ve dışsal uzmanlardan oluşan bir takım şeklinde sunulur. Sonuç olarak geleneksel bürokratik yönetim sistemi modern hastanelerde işlememektedir. Sağlık hizmetlerindeki yeni sistem hemen her sisteme, araçlara ve kişilere bağlanabilen dinamik, teknolojik ve hem alanda hem de teknolojiye uzmanlık gerektiren bir sistem haline gelmiştir (Lee & Lim, 2018).

İş Kayıpları, Eğitim ve Uygulama İhtiyacı

Teknolojideki değişimle birlikte bazı mesleklere ihtiyaç azalmıştır. Ancak yeni teknolojiler ve yapay zekâ araçları yeni iş imkanlarını da beraberinde getirmiştir. Hatta öyle ki yeni eğitim almış personellerin dahi kısa dönem sonunda yeni teknolojiye uyum sağlayabilmesi için yeniden eğitim verilmesi gerekmektedir. Örneğin Güney Kore'deki Medan Medikal Merkezindeki Sağlık İnovasyonu Büyük Veri Merkezi yapay zekâ konusunda eğitim programlarına başlayacaklarını, yapay zekâ algoritmalarının geliştirilip ticari hale getirmeye çalışacaklarını duyurmuştur (Lee & Yoon, 2021).

Uzun dönemde de sağlık hizmet sunucuları ile hastalar arasında yapay zekâ ile daha derin iletişim kurulabileceği belirtilmektedir. Dolayısıyla tıp, hemşirelik ve diğer sağlık çalışanlarının temel eğitimlerine yapay zekâ ve teknoloji derslerinin eklenmesi gerekli hale gelecektir. İleri teknolojilerle ilgili çeşitli öğrenme fırsatları sağlayarak tüketici odaklı sağlık

hizmetleri pazarında hızla yanıt verebilen yüksek eğitimli profesyonel bir ekibin teşvik edilmesi gerekmektedir. Yeni işler yaratmak için tıp fakültesi müfredatına örneğin, teknoloji inovasyonu ve uygulaması, insan-makine yakınsaması, veri analitiği kursları, insan-makine değişimi, siber etik ve sorumluluk vb. dersler eklenebilir. Bunlar da yapay zekâ ve teknolojinin getirdiği maliyetler ve ek iş yükü anlamına gelmektedir.

4. Sonuç

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmaları yapay zekanın bir alt uygulamaları olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer sektörlerde olduğu gibi sağlık hizmetleri ve sağlık hizmetleri yönetimi de söz konusu teknolojik gelişmelerden etkilenmiştir. Öyle ki, bazı işleyiş ve uygulamalar değişmiştir. Hastalar makine öğrenmesi ve derin öğrenme ile akıllı hale getirilen diğer bir ifadeyle yapay zekâ entegreli araçlar ve uygulamalarla kısa sürede sağlık hizmeti alabilmektedir. Benzer şekilde sağlık hizmeti sunucuları da sağlık ile ilgili verileri çok daha hızlı ve ayrıntılı olarak elde ederek daha kaliteli sağlık hizmeti sunabilir hale gelmiştir. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme yalnızca akıllı uygulamalar sunmakla kalmayıp, sağlık hizmetleri ile ilgili veri analizinde de kullanılmaktadır. Böylece işinde uzmanlaşmış hekimlerin dahi yakalayamadığı polipler, tümörler ya da hastalık yaratacak anomaliler söz konusu yapay zekâ entegre edilmiş cihazlarla kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Bu bağlamda, yapay zekanın alt dalı olan makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarının sağlık hizmetlerini ve sunumunu geliştirdiği ve böylece daha kaliteli hizmet sunulabildiği söylenebilir.

KAYNAKÇA

- AI Central*. (2021). Data Science Institute American College of Radiology: <https://aicentral.acrdsi.org/> adresinden alındı
- Alpaydın, E. (2010). *Introduction to Machine Learning*. MIT Press .
- Artificial Intelligence and Machine Learning*. (2022, 05 10). U.S. Food and Drug Administration : <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices> adresinden alındı
- Charpentier, A., Élie, R., & Remlinger , C. (2021). Reinforcement Learning in Economics and Finance. *Computational Economics* , 1-18.
- De Novo Classification Request*. (2022, 04 10). U.S. Food and Drug Administration : <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/de-novo-classification-request#:~:text=The%20De%20Novo%20request%20provides,no%20legally%20marketed%20predicate%20device> adresinden alındı
- Deng, L., & Yu, d. (2013). Deep Learning: Methods and Applications. *Foundations and Trends in Signal Processing*, 197-387.
- Gareth, J., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2016). *Introduction to Statistical Learning*. New York: Springer.
- Hastie, T., Friedman, J., & Tibshirani, R. (2009). *The Elements of Statistical Learning*. Springer.
- Meskó, B., & Radó, N. (2019). *A Guide to Artificial Intelligence In Healthcare*. The Medical Futurist.
- New Report Identifies Leading AI Applications for Healthcare*. (2018, 6 4). ABI Research: <https://www.abiresearch.com/press/ai-save-healthcare-sector-us52-billion-2021/> adresinden alındı
- Lee, D. (2018). Strategies for Technology-driven Service Encounters for Patient Experience Satisfaction in Hospitals. *Technological Forecasting and Social Change*, 118–127.
- Lee, D., & Yoon, S. N. (2021). Application of Artificial Intelligence-Based Technologies in the Healthcare Industry: Opportunities and Challenges. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Lee, S., & Lim, S. (2018). Living Innovation: From Value Creation to the Greater Good. *Emerald Publishing Limited: Bingley, UK*.
- The Hospital Will See You Now*. (2019, 2 11). Forbes: <https://www.forbes.com/sites/insights-intelai/2019/02/11/the-hospital-will-see-you-now/?sh=7f22b447408a> adresinden alındı
- Topal Koç, D. (2021). Algoritmik İktisat. *İktisat ve Toplum*, 110-124.

- Topal Koç, D., & Eren, E. (2021, 08 31). Sağlık Hizmetleri Piyasasında Arz ve talebin Ajan Bazlı Modellemesi ve Makine Öğrenmesi ile Tahmini. *Yayınlanmamış Doktora Tezi*. İstanbul.
- Uzialko, A. (2019, 6 9). *Artificial Intelligence Will Change Healthcare as We Know it*. Business News Daily: <https://www.businessnewsdaily.com/15096-artificial-intelligence-in-healthcare.html> adresinden alındı
- Wang, P., Berzin, T., Brown, J., Bharadwaj, S., Becq, A., Xiao, X., . . . Zhang, D. (2019). Real-time Automatic Detection System Increases Colonoscopic Polyp and Adenoma Detection Rates: A Prospective Randomised Controlled Study. *BMJ Journals*, 1813–1819.
- Wu, E., Wu, K., Daneshjou, R., & Ouyang, D. (2021). How medical AI devices are evaluated: limitations and recommendations from an analysis of FDA approvals. *Nature Medicine*, 582-584.

“

Bölüm 22

TÜRKİYE’DE ÖZELLİKLE AKDENİZ BÖLGESİNDE SAĞLIK TURİZMİ FAALİYETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Derya GÖK¹

Şenay AKGÜN²

”

1 Hemşire, Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alanya /Antalya

2 Doç. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Alanya /Antalya

1.GİRİŞ

Sağlık Turizmi; kişilerin mevcut sıhhat durumlarını aynı düzeyde tutabilmek ya da hastalandıklarında tedavi olmak hedefiyle belli süre içinde yer değiştirme amacıyla yapmış oldukları turizm faaliyetidir (Yavuz,2018). Sağlık turizminde, bazı sağlık problemlerine sahip bireyler ile ilerleyen zamanda herhangi bir hastalığa yakalanmamak isteyen hassas kişiler hedef kitle olarak tanımlanmaktadır (Özkan,2019). Bu turizm çeşidi çok köklü bir tarihe sahiptir. Geçmişten günümüze kadar insanların hastalıklarına çare bulmak için farklı yerlere yolculuk ettiklerine ait birçok sayıda iz bulunmaktadır (Şahin ve Şahin,2018). Türkiye bulunduğu konumdan ve sahip olduğu sağlık imkanlarından dolayı mühim bir pazar durumundadır (Bozça, Kırac ve Kırac,2017). Son zamanlarda günden güne üzerine ilgiyi daha çok çektiği görülen sağlık turizminde temel sebeplerin başında alınan sağlık hizmetinin kalitesinin fazla olma durumu ve yaşadığı ülkede sigortasının yetersiz düzeyde olması ile seyahat ettiği yerde daha makul, daha nitelikli tedavi hizmetlerden faydalanma isteğidir (Şahin ve Şahin,2018). Ayrıca bireyin sıhhatini korumak için yapılan başta deniz, kaplıca kürleri gibi uygulamalar turizmi canlandırarak sağlık turizminin temelini oluşmasını sağlamıştır(Özkan,2019). Günümüzde de bir yıl içerisinde yaklaşık 30 milyon birey daha nitelikli tedavi hizmetlerinden, düşük ücretlerle ve bekleme sürelerinin az olduğu ülkelerde faydalanabilmek amacıyla sağlık turizmi çerçevesinde kendi ülkelerinden başka ülkelere seyahat etmektedir (Şahin ve Şahin,2018). Bu yapılan seyahatler ayrıca bireylerin hastalıklarıyla ilgili sorunlarından uzaklaşıp ruhsal olarak rahatlamalarını sağlamaktadır(Ağaoğlu, Karagöz ve Zabun,2019). Dünyada geneline bakıldığında toplam bu turizm çeşidi için giderler yaklaşık olarak 500 milyar dolardır. Bu sayının 2023 yılında bir trilyon dolara yaklaşacağı düşünülmektedir (Şahin ve Şahin, 2018). Türkiye; iklim, coğrafya, ücret, nitelikli personel, teknoloji ve ulaşım gibi birçok açıdan sağlık turizminde önemli avantajlara sahiptir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı sağlık turizmini üç kısımda değerlendirmektedir. Bunlar yaşlı ve engelli turizm, termal turizm ve medikal turizmdir (Şahin ve Şahin,2018).

2.DÜNYADA SAĞLIK TURİZMİ VE ÇEŞİTLERİ

Dijitalleşen dünyamızda her şeyin iletişim yoluyla insanların önüne getirilmesi ve başka bir yönden de dünyanın sunduğu nimetlerden yararlanırken bireylerin immobil olarak yaptıkları dijital eğlenceler, iş yaşamı ve monotonlaşan hayatlarında daha çok hazır gıda ağırlıklı beslenmeleri sağlıklarını etkilemiştir (Bayar,2019). Bunların sonucunda kronik rahatsızlıklar ve obezite hızlı bir şekilde artmıştır. Günümüzde ise sağlık koşullarının kötüleşmesi insanları da daha dengeli ve sağlıklı bir yaşama kavuşmaya yöneltmektedir(Bayar,2019).Bu yüzden 100 milyar dolarlık alana sahip olan bu turizm çeşidi bu gücüyle dünyanın ilgisini çekmeyi

başarmıştır. Dünya’da nüfusun giderek artmakta olması, ortalama yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfus oranının artması ile sağlık hizmetleri için ödenen rakamları günden güne arttırmaktadır. Daha kaliteli ve daha sağlıklı bir yaşam sürmek isteyen insanlar, bu amaçları için kaliteli ve daha uygun sağlık hizmetleri arayışına girmişler ve bunları karşılayabilecek ülkelere yönelmişlerdir (Şengül ve Bulut, 2019). Ayrıca hastalıklarına çare bulmak, anksiyete düzeyini azaltmak ve istediği görünüme kavuşmak için seyahat eden sağlık turisti bunları karşılayan ülkeler için önemli bir pazar alanı oluşturmuştur (Ağaoğlu, Karagöz ve Zabun, 2019). Dünyadaki sağlık turizminden önemli gelir elde etmiş ülke örneklerine bakıldığında; Hindistan, Malezya, Singapur ve Tayland’ın ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Bu ülkeler sağlık turizmi çeşitlerinden olan medikal turizm sayesinde 2,5 milyondan fazla sağlık turistini ülkelere çekmişlerdir (Şengül ve Bulut, 2019). Brunei, Hong Kong, Küba, Macaristan, Kolombiya, Filipinler, Ürdün, Litvanya ve Birleşik Arap Emirlikleri sağlık turizminde önde olan ülkelerdir. Brezilya, Arjantin, Bolivya, Türkiye, Meksika ve Kosta Rika plastik cerrahi alanında önde gelen sağlık turizmi ülkeleri arasında sayılmaktadır (Şengül ve Bulut, 2019). Bu turizm çeşidinin ülkelere göre tercih edilmede etkili olan faktörler aynı zamanda sağlık turizmini ortaya çıkaran sebeplerdir. Başlıca etkili olan faktörler; alanında uzman sağlık personellerinin olması, sıra beklemeden hem tedavilerini almaları hem de tatil yapmaları, daha ucuz tedavi yaptırabilmeleri, sıcak kaplıca suyu olan yerlerde hizmet alma istekleri, hava şartlarına bağlı gelişen rahatsızlıkların iyileştirilmesi, ömür boyu sıhhatli hayat arzusudur (Bayar, 2019). Dünya’da sağlık turizminde Meksika 57 tesisle, İspanya 47 tesisle, Tayland 46 tesisle, Hindistan 44 tesisle, Singapur 30 tesisle, Türkiye 24 tesisle, Filipinler 24 tesisle hizmet vermektedir (Çimen, 2018).

2.1. Medikal Turizm (Tıp Turizmi)

Bulundukları bölgeden başka bir bölgeye sahip oldukları rahatsızlardan dolayı tıbbi hizmet almak için giden insanları tanımlarken daha farklı bir açıdan da medikal turizm seyahat ile tıbbi tedavi alınan bir tatil olarak görülmektedir (Klimova ve Kuca, 2020). Doktorların acil veya planlı bir şekilde hastanelere gelen uluslararası hastalara uyguladığı tedavilerden oluşan sağlık turizmi çeşidi olarak tanımlanmaktadır. Medikal turizm de tercih edilen ülkede bakılan faktörler daha çok maliyeti, tıbbi teknolojisi, hızlı ve etkili tedavi yöntemleri ve alanında etkili, deneyimli doktorların olmasıdır (Bayar, 2019). Bazı ülkelerin sahip olduğu yeterli gelmeyen sağlık sigortası ve gelir durumu medikal turizme olan talebin artmasını yardımcı olmuştur (Ağaoğlu, Karagöz ve Zabun, 2019). Diğer etkili faktörler ise personellerin etkin yabancı dil bilmeleri, verilerin doğruluğu, konaklama koşulları ve sağlık kuruluşunun akredite olup olmamasıdır. Medikal turizm de dünyada başta olan bu ülkeler açısından bakacak olursak; ileri teknoloji

şartlarıyla Güney Kore, ABD, Almanya turistik şartlarından dolayı Tayland, Kıbrıs ve Singapur ucuz fiyat avantajıyla Hindistan ve Tayland ülke konumundan kaynaklı olarak da Ürdün, İran, Malezya ve Brezilyadır (Bayar,2019). Estetik cerrahi de öne çıkan dünya ülkeleri ise Arjantin, Bolivya, Brezilya, Kolombiya, Kosta, Rika, Küba, Ekvador, Meksika, Türkiye, Tayland ve Ukrayna'dır (Wikipedia, 2022). Ayrıca Singapur plastik cerrahi ve kardiyolojide, Malezya obezite tedavilerinde, Tayland cinsiyet değişimlerinde ön plana çıkmıştır(Tengilimoğlu,2021). Medikal turizmde ön planda olan ülkelerin başında gelen Hindistan'ın tercih edilme sebeplerinden biri 2019 yılında Hindistan hükümetinin uluslararası hastaların tıbbi vize başvurusunda bulunmadan tıbbi tedavi almalarını kolaylaştırmasıdır. Diğer bir nedeni ise Joint Commission İnternional (JCI) tarafından akredite edilmiş 38 hastanenin mevcut olmasıdır. Chennai Hindistan'ın sağlık şehri olarak kabul edilmektedir. Düşük fiyatlı sağlık hizmeti vermesi de tercih edilmesinde etkili olmaktadır. Özellikle Afrika'dan birçok uluslararası hasta Hindistan'da obezite cerrahisi, karaciğer nakli, kanser tedavileri, diz kapağı replasmanı, estetik cerrahiyi tercih etmektedirler. En iyi 10 medikal turizm destinasyonu arasında bulunan Tayland 2019 tarihiyle 64 adet akredite hastaneye sahip bulunmaktadır. Tayvan'ın medikal turizm için tercih edilme sebebi ise hastanelerde ve ülke genelinde sahip olunan hijyen standartlarıdır. Malezya'nın tıbbi tedavi açısından Endonezya'dan gelen hastalara ev sahipliği yaptığı bilinmektedir (Vikipedi, t.y.). Pakistan ise 4 tane Joint Commission İnternional (JCI) tarafından akredite edilmiş hastanesi vardır. Afganistan, İran, Birleşik Krallık, Orta Doğu ve Amerika Birleşik Devletleri'nden uluslararası insanlar Pakistan'a tedavi için bireyler gitmektedirler. Singapur'da ise JCI akreditasyonuna sahip birden çok hastane ve tedavi merkezi bulunmaktadır. Sırbistan kozmetik cerrahi, diş bakımı, doğurganlık tedavisi ve kilo verme gibi alanlarda medikal turistlere fayda sağlamaktadır. Sırbistan aynı zamanda cinsiyet değiştirme ameliyatı için uluslararası merkezdir (Vikipedi, t.y.)

2.2.Termal Turizm(Spa ve Wellness Turizmi)

Termal turizm sağlık turizminin 12 aya yayılmasında önemli yere sahip alternatif bir turizm çeşididir. Günümüz de termal turizme diğer bir yandan spa (sudan gelen sağlık) ve wellness (yüksek esenlik hali) adı verilmektedir. Spa ve wellness'da tek termal su kullanılmamaktadır, bunun yanında aromatik terapiler, çamur terapileri, masaj terapileri ve güzellik kürleri de uygulamaktadır (Bayar, 2019). Termal turizm sağlık turizminin temelini oluşturmaktadır. Termal tesisler insanlara faydalı olmaya çalışarak gelir elde eden kuruluşlardır. İçerdikleri termal turizm ürün ve hizmetlerle dünyada hızla büyüyen termal sağlık turizmi sektörü kavramı olarak ortaya çıkmıştır. Turizmin bir alt unsuru olan termal sağlık turizmindeki hızlı gelişmelerde dünya çapında sağlık turizmi son yıllarda insan sağlığı-

na verilen önem, turizme katılanların beklentisi rol oynamaktadır (Pessot, Spoladore, Zangiacomi ve Sacco, 2021). Günümüzde Maldivler, Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Macaristan ve Bali'nin adı bilinen termal tesisleri vardır (Bayar, 2019). Termal turist olarak 2004 yılında; İspanya'ya 400 bin, Fransa'ya 700 bin, İsviçre'ye 800 bin, Rusya'ya 8 milyon, Macaristan ve Almanya'ya 10 milyon insan tercih etmiştir. Japonya'nın Beppu şehri bir senede 12-13 milyon spa ve wellness turizmi için turist çeker (Vikipedi, 2021).

2.3. Geriatri Turizmi (3.Yaş turizmi) ve Engelli Turizmi

İleri yaş turizmi ise 65 yaş üzeri olup kronik rahatsızlığa sahip olan bakıma ihtiyacı olan kişilerin uygun eğitimler almış bireyler yardımıyla kliniklerde bakımlarının ve tıbbi hizmetlerinin karşılandığı klinikler, bakım evleri, geriatrik tedavi merkezlerini kapsamaktadır (Bayar, 2019). Küresel turizm endüstrisinin önemli bir bölümünü hem gelişmiş ülkeler hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşlılar ve sağlık turizmi oluşturmaktadır. Bu nedenle birçok ülke yaşlı hastalara özel bakım ve destek hizmetleri sunan kliniklere yatırım yapmakta, yeni turistik ürünler geliştirmekte, eksiksiz sağlık ve eğlence paketleri sunmaktadır (Dianeosis, 2019). Dünya nüfusunda 2050 yılında 65 yaş üzeri kişilerin sayısının 2 milyara ulaşacağı beklenmektedir. İleri yaş yabancılara hizmet sunulması açısından ülkemiz coğrafi olarak önemli bir konumdadır. Ilıman iklim, maliyetin ucuz olması Türkiye'yi ilgi çekici bir ülke haline getirmektedir. Avrupa'da yüksek yaş grubunun yüksek gelirlere sahip olması bu sebeple daha fazla yolculuk edip daha çok miktarda harcamaları sağlık turizmine ekonomik anlamda büyük katkı sağlamaktadır. İleri yaş turizminin yanı sıra engelli turizmi de dünyada günden güne değerlenen bir sağlık turizmi çeşididir (Bayar, 2019). Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üzeri nüfus genel nüfusun %5,6'sı Türkiye'de ise %12'sini yaşlı nüfusa sahiptir. 2050 yılında ise dünya nüfusunun %20'sini yaşlı nüfus oluşturacağı tahmin edilmektedir (İzmir Ticaret Odası, 2022). Ayrıca dünya nüfusunun %15'i engelli kişi, Türkiye'de engelli kişi sayısı ise genellikle %12 civarındadır (İzmir Ticaret Odası, 2022). Farklı araştırmalara göre, orta gelir ve üzeri sınıflardan beş milyon engelli bireyin ülkemizde tatil yapamadığı, Avrupa'daki 15 milyon engelli ve engelli yaşlının çoğunun ülkemize gelemediği tespit edilmiştir (İzmir Ticaret Odası, 2022).

3. TÜRKİYE'DE SAĞLIK TURİZMİ VE ÇEŞİTLERİ

Türkiye dünya sağlık turizmi kapsamında önemli bir paya sahiptir. Sağlık turizmi Türkiye'de son 15-20 yıl içinde gelişme göstermiştir (Şak, 2021). Sağlık turizmi ile farkındalık ta 2000'li yıllardan sonra oluşmaya başlamıştır (Şak, 2021). Dünya'da 146 ülkeden gelen uluslararası hastalar hizmet almak için Türkiye'ye tercih etmektedir. Özellikle Rusya,

Irak, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri ve Kuveyt'ten uluslararası hastalar gelmektedir (Bayar,2019). Sağlık turizminde önemli yere sahip olan Türkiye'de 2010 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Turizmi Birimini kurmuş; 2011 yılında ise Sağlık turizmi birimi Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı ismini vermişlerdir. 2015 yılında SATURK adı verilen kuruluş Sağlık Turizmi Koordinasyon Kurulu(SATURK) tarafından kurulmuş ve bu kuruluş faaliyete geçmiştir (Şak,2021). Onuncu kalkınma planında bu turizm çeşidinin ilerletilmesi için eylem planı hazırlanmış ve sağlık turizmi sektörünün gelişmesine yönelik yatırımlar planlanmıştır (Şak,2021). Türkiye'de 2019 verilerine göre toplam hizmet veren yataklı ve yataksız sağlık kurum sayısı 34 595'tir(Türkiye İstatistik Kurumu,2022). 2011 yılından itibaren de bu kurumlarda Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan yabancı hasta kayıt sistemi kullanmaya başlamıştır. Kültür ve Turizm Bakanlığının Türkiye Turizm Stratejisi 2023 planında da bu turizm çeşidi ilk olarak bakılması gereken bölümde yer almıştır (Şak,2021). Türkiye'de 2019 verilerine göre sağlık bakanlığı, özel sektör ve üniversite de çalışan sağlık personeli hekim sayısı 160 810, diş hekimi sayısı 32 925, hemşire sayısı 198 103, ebe sayısı 55 972, eczacı sayısı 33 841 ve diğer sağlık personeli sayısı 182 456'dır(Türkiye İstatistik Kurumu,2022). Türkiye'de sağlık turizmi açısından tüm branşlarda hizmet verilmektedir. Verilen hizmetler içerisinde estetik cerrahisi, üreme sağlığı, göz, kalp ve damar cerrahisi, diş tedavileri ve radyoterapi ilk sırada talep gören hizmetlerdendir (Şak,2021). Türkiye'de JCI tarafından akredite edilmiş son teknoloji tıbbi cihazlara ve yüksek eğitilmiş profesyonellere 50 sağlık tesisi bulunmaktadır. Dünya'da akredite sağlık kuruluşu sayısına sahip ülke olarak Türkiye ikinci sıradadır. Birden fazla şehir hastaneleri de ülkenin sağlık turizmi payının artmasına katkı sağlamaktadır. Avrupa ve Ortadoğu'da merkezi bir yere sahip olan Türkiye, 57 ülke ile bir milyon kişiye tedavi vermektedir. Türk Hava Yolları'nın 120 ülke, 299 şehir, 302 havalimanına ve markasıyla uçuşları bulunan 70'ten fazla ülkeden vizesiz giriş imkânı sunmaktadır. Bu da sağlık turizminde Türkiye'yi sağlık turizminde tercih edilen bir ülke yapmaktadır (Trabzon Provincial Health Directorate,2022). Sahip olduğu iklimsel koşulları, denizi, kumsalları, termal kaynakları, yaylaları, ormanları sayesinde Türkiye medikal turizm ve alternatif sağlık turizmi için en elverişli bölge haline gelmektedir. Bu özelliklerin yanı sıra THY'nin dünya da birçok noktaya uçuş yapan bir ulusal havayolu markası ile sunduğu ulaşım hizmeti de bölgeyi dikkat çeken bir hale getirmektedir. Ülkemiz medikal sağlık turizmi açısından üniversite hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri ve özel sağlık kuruluşları ile kaliteli hizmetin odak noktasını oluşturmaktadır(Kaymaz,2018). Bu kuruluşlarda ortak yabancı dil konusunda eğitilmiş olan personellerinde bulunması gerekmektedir. Yine bu kuruluşlarda uluslararası standartlara göre uygun hizmet verilmesi gerekmektedir(Uğur, Karakaş, Çelik, Zurnacı ve Öz-

nur,2018). İstanbul, Ankara, İzmir ve Antalya gibi şehirlerin dünya genelindeki tanınırlığı, turizm altyapısı ve dünya turizm pazarından aldığı pay ile Türkiye'nin iyi bir planlama sayesinde sağlık turizminde istenen noktaya ulaşacağı düşünülmektedir(Kaymaz,2018). Türkiye en çok sınır ötesi hastalarını; iç hastalıkları, ortopedi, tüp bebek, kanser tedavileri, kadın hastalıkları ve doğum branşlarından kabul etmektedir. Türkiye'nin göz ameliyatı olmak için başka ülkelere gelen hastaya hizmet veren ülke olduğunu da söylemek gerekir. Ayrıca estetik cerrahi alanında, saç ekimi ve medikal turizm konularında başka ülkelere göre üstün bir hizmet verdiği bilinmektedir. Ayrıca medikal turizm sektöründe uluslararası hastalara verdiği hizmetlerde uygun fiyatlar sunması daha çok ön planda gelen ülke olması sağlamıştır(Arı,2022). Sektörde belirlenmiş olan en büyük sıkıntı ise, Türkiye'nin medikal turizmde kamu ve özel sektör açısından bağlayıcı bir strateji geliştirmeye son birkaç yıldır başlamış olmasıdır. Ancak son 10 yıldır sağlık turizmi konulu kurulan dernek sayısı yirmileri geçmiştir. Birçok özel hastane dünya genelindeki medikal turizm fuarlarına katılım göstermeye başlamıştır. Hastaneler hastalara daha iyi ve kaliteli bir hizmet vermek için "Yabancı Hasta Departmanları" ya da "Sağlık Turizmi Departmanları" kurmaktadır(Kaymaz, 2018).

3.1. TERMAL TURİZM

Termal turizm 2019 Kültür ve Turizm Bakanlığı'nın tanımına göre; farklı tedavilerde kullanılan bu turizm çeşidinde çamur banyosu, termomineral su banyosu, içme, inhalasyongibi termal tedavi yöntemlerinin yanında ayrıca iklim kürü, fizik uygulamaları, eğlence ve rekreasyon amaçlı kullanıldığı faaliyetleri kapsayan turizm çeşididir(Özkan,2019). Kaplıcalar sağlığa olan yararlarından dolayı sağlık turizminin geniş kavramı içinde incelenmektedir. Eski çağlardan beri insanlar termal ve maden sularını sağlık ve banyo amacıyla kullanmışlardır. Başta Antik Yunanlılar, Mısırlılar olmak üzere birçok ülke su kaynakları ve hamamların tedavi edici faydaları için sağlık turizmi adı altında seyahat etmişlerdir (Tretiakova, Shmeleva ve Brankov, 2018).Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı araştırma belgesine göre termal turizmi üç başlık altında toplanmıştır. Bunlar; kaplıca tedavisi olarak ifade edilen termalizm; temiz havadan faydalanma olarak adlandırılan klimatizm;meyve ve sebze kür tedavisi olarak isimlendirilen üvalizmdir(Sezgin ve Demir,2020).Termal su alanlarının tedavi veya rahatlatmanın yanı sıra sosyal hayatın merkezinde olduğu görülmektedir. O yüzden termal turizm tarihin her döneminde insan yaşamanda önemli bir yer edinmiştir. Sağlığın geliştirilmesi ve korunması, zindelik ve zindelik arzusu termal turizm merkezlerini öne çıkarmıştır. Diğer bir yanda yaşı büyük kişiler, engelli bireyler, romatizmal, ortopedik, nörolojik ve dermatolojik problemleri olan bireyler ve her yaşta sağlıklı olan herkese

termal turizm çerçevesinde tedavi edici hizmetler sunulmaktadır. Termal turizmde terapi nedeniyle diğer turizm türlerine göre daha uzun süreli konaklamalara ihtiyaç duyulduğundan, tesis içinde ve çevresinde cazibe merkezlerinin varlığı veya oluşturulması uluslararası hastaların dikkatini çekmektedir (Summary of Thermal Tourism in Turkey, 2022)

3.2 MEDİKAL TURİZM

2010 Kültür ve Turizm Bakanlığı'nın tanımına medikal turizm, sağlık hizmeti verilen birimde bireyin rahatsızlıklarının iyileştirilmesi amacıyla sunulan tıbbi bakım ve tedavilerin hepsini kapsayan hizmetlerin bütünüdür (Özkan, 2019). Hekimler tarafından hastanelerde uygulanan birtakım tedavi hizmetleri almak adına medikal turistlerin kendi ülkelerinde eksik olan tedaviler veya bekleme zamanı fazlalığı, maliyet gibi sebeplerle erişemedikleri cerrahi ya da uzmanlık gerektiren hizmetleri almak için yaptıkları uluslararası seyahatler “medikal turizm” olarak adlandırılmaktadır (Akbolat ve Deniz, 2017). Sağlık turizminde önemli yere sahip olan Türkiye yeterli sayıda uluslararası hastalara hizmet verebilecek hemşire, doktor, hastane ve tıbbi teknoloji ve donanıma sahiptir. Türkiye'deki doktorların eğitim seviyelerinin yeterli olması, tam teşekküllü hastanelerin olması, yeterli sayıdaki sağlık çalışanları ile sağlık turizminde tercih edilen ülkelerde öne çıkmasını sağlamıştır. Türkiye'deki hastanelerin birçok bölümünde teknolojinin takip edilmesi ve bu donanımlara sahip olması ile onkolojik tedaviler, kardiyovasküler cerrahi, ortopedi, beyin cerrahisi, çocuk cerrahisi, estetik cerrahisi, göz ve diş gibi bölümlerle gelişmiş teknoloji ile sağlık hizmetleri sunulmaktadır. Bu hastanelerde ek olarak Cyberknife, robotik cerrahi, kemik iliği, organ transplantasyon hizmetleri sunulmaktadır. Sağlık hizmeti alabilmek amacıyla ülkemize gelen hastaların sağlık hizmetine kolay ulaşmaları için Uluslararası Hasta Destek Birimi Tercümanlık ve Çağrı Merkezi (UHDB) 0 850 288 38 38 çağrı numarasıyla Almanca, Arapça, İngilizce, Rusça, Farsça, Fransızca olmak üzere altı dilde yedi gün 24 saat hastalara kolaylık sağlanmaktadır (Şahin ve Şahin, 2018). Türkiye'nin başta eşsiz doğal ve tarihi zenginlikleri ile birleşen turizm işletmeciliği olmak üzere, kaliteli tıbbi hizmetleri, avantajlı fiyat imkanları, alt yapı olanakları, devlet desteği, bütün ülkeler tarafından bilinen konukseverliği ile dünyada medikal turizm alanında günden güne önemli pay sahip olmaktadır (Akbolat ve Deniz, 2017).

3.3 ÜÇÜNCÜ YAŞ VE ENGELLİ TURİZMİ

Kendi bakımını karşılayamayan insanların sağlıklarını iyileştirme amacıyla konumlarını değiştirerek rehabilitasyon ve geliştirmek için yapılan turizm çeşidine ileri yaş turizmi denilmektedir (Demir ve Sezgin, 2020). Turizm firmalarının sayesinde ileri yaş bakımı ile birleştirilerek turizmi tek bir alana getiren konaklamaların hepsini kapsamaktadır. Top-

lumdaki engeli olan bireylerin bu hastalıklarını tedavi ettirmek ve toplum içerisinde yer kazanabilmeleri amacıyla yapılan turizm çeşidine engelli turizmi denilmektedir (Demir ve Sezgin,2020). Engelli ve yaşlı bireyler için fiziksel çevre düzenlemeleri, rehberlik, özel beslenme, toplu taşıma ve trafik düzenlemeleri gibi birçok ortak durum gerekli olduğundan dolayı birlikte söylenmektedir (Aba, Gümüş ve Çakır,2019). İleri yaşa sahip bireylerin bakımlarının başka bir ülkede üstlenilmesi ileri yaş ile turizmi belli bir noktada birleştirmektedir. Türkiye turistlerin kendi ülkelerinde bulamadıkları ortamları Türk misafirpervergiliği ile birleştirerek onlara kaliteli yaşam, eğlence ve tedavi imkanları sunmaktadır (Kaymaz, 2018). Sağlık turizmi kapsamında sağlık sorunlarını tedavi ettirmeye gelen uluslar arası hastalar bununla birlikte yaşam kalitelerini arttıracak masaj, meditasyon, detoks, müzik terapi, hamam, çamur banyosu gibi diğer faaliyetlerle iyileşme sürelerine sağlayacağı katkı ile hayata bağlanmalarına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Bölüktaş,2020). Türkiye 41 ülkeden gelen 26 milyon turisti bu bağlamda ağırlamaktadır. Bundan böyle gelen turistler sadece gezip eğlenip tatil amaçlı değil hastalıklarını tedavi ettirmek ve huzurlu bir ortam bulmak için de tercih etmektedir. Avrupa'nın ve diğer ülkelerin yaşlı nüfusa karşı sergiledikleri olumsuz tutumlar, turistlerin ülkemize yönelmesini sağlamıştır (Kaymaz,2018). Engelli turizm, engelli bireylerin insan hakları ve vatandaşlık hakları kapsamında temel hizmetlere ulaşmanın yanında turistik hizmetlere ulaşımını konu alan turizm şeklidir. Engelli bireylerin bu turizm faaliyetine her zaman tek başına katılamamalarından dolayı sağlık turizmini herkes için erişebilir düzeyde olmasının gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır(Hamarat, Bağcı ve Sevinç,2017). Fiziksel koşullara ve yetişmiş personele ihtiyaç duyan bu turizm türü tüm dünyada engelli bireylerin seyahat amacı için hizmet vermektedir. Bu turizm türü, fiziksel, ruhsal ve zihinsel olarak bireylerin sağlığını bozan ve engel teşkil eden tüm unsurlara yönelik sağlık ve turizm işletmelerinin yapılandırılmalarını gerektirmektedir (Kaymaz,2018).

4.ANTALYA İLİNDE SAĞLIK TURİZMİ

Uluslararası hastalar tedavi amaçlı gittikleri yerlerdeki çevrenin, sağlık kuruluşlarının sağlığa uygun olup olmadığına önem verirler. Antalya ilimizde sağlık turizminde marka olabilme kapasitesine sahip bir şehirdir. Hem verilen sağlık hizmetleri açısından hem doğal güzellikleri bakımından uluslararası hastaların ilgisini çekmektedir. 12 aya yayılabilmesi turizmin Antalya ilinin diğer önemli avantajlarından. 2006 yılından itibaren de alternatif turizmde (kış turizmi, spor, kongre...) olduğu gibi sağlık turizminde de ilerlemeler kaydetmiştir. Son yıllarda donanımlı sağlık kuruluşlarıyla, tecrübeli sağlık personelleriyle, yabancı dil konusunda gelişmiş uzman doktorlarıyla, kaliteli sağlık hizmetleriyle tercih edilme oranını arttırmıştır. Birden çok sağlık kuruluşuna sahip olan Antalya'nın

kamu kuruluşlarından Akdeniz Tıp Fakültesi ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi son teknoloji den faydalanarak her türlü operasyon yapılmaktadır. Akdeniz Tıp Fakültesi adını organ nakli ameliyatlarındaki başarısıyla daha önemli bir konuma getirmiştir. Medikal Park, Medstar Antalya, Yaşam Hastanesi, Anadolu Hastanesi, Aspendos Hastanesi, Memorial Hospital, Medline Hastanesi, Akdeniz şifa Hastanesi, Medisu Hastanesi, OFM Hastanesi, Dünya Göz Hastanesi, Olimpos Hastanesi, AykaVital ve Antalya Tüp Bebek Merkezi bu sağlık kuruluşları da özel sektörde Antalya ilinde tercih edilen kaliteli hizmet veren kuruluşlardır (Bayar, 2019). Daha çok kişiye sağlık hizmeti vermek için yapım aşamasında olup 2023 yılında açılması planlanan Antalya Şehir Hastanesi ile de günlük 50.000 hastaya hizmet verilmek amaçlanmaktadır. Açılacak olan şehir hastanesi 1048 yataklı Antalya Şehir Hastanesinde 155 yatak kapasiteli genel hastane, 92 yatak kapasiteli çocuk hastanesi, 91 yatak kapasiteli ortopedi/nöroloji hastanesi, 100 yatak kapasiteli kadın doğum hastanesi, 100 yatak kapasiteli kvc hastanesi, 100 yatak kapasiteli onkoloji hastanesi, 30 yatak kapasiteli ftr hastanesi, 20 yatak kapasiteli psikiyatri hastanesi, 246 yoğun bakım yatak sayısı ve 114 diğer yataklar yer alacak olup toplam yatak kapasitesi olacaktır. Ayrıca hastanede; 39 ameliyathane, 301 poliklinik odası, 16 doğum salonu ile hizmet vermesi planlanmıştır (Antalya İl Sağlık Müdürlüğü, 2022). Antalya ilinde sağlık hizmeti veren 2019 verilerine göre sağlık bakanlığı, özel ve üniversite hastanesinde toplam hekim sayısı 5.410, diş hekimi sayısı 1.420, hemşire sayısı 5770, ebe 1.841, eczacı 1.378, diğer sağlık personeli sayısı da 6.022'dir (TİK, 2022). Antalya uluslararası gelen hastalar için konaklama açısından da birçok tesise sahiptir. 2014 verilerine göre ilçelerle toplam tesis sayısı işletme belgeli tesis sayısı 747 oda sayısı ise 183 551, yatırım belgeli tesis sayısı 164 oda sayısı ise 34259'dır (Kültür ve Turizm Bakanlığı, 2022). Antalya ili uluslararası hastaların ulaşımı içinde elverişli bir konumdadır. Avrupa ülkelerinden, Rusya, Kafkasya, Ortadoğu ve Kuzey Afrika'dan ortalama 2 saat uzaklıktadır. Ayrıca Türkiye'nin ikinci büyük havalimanına sahiptir (Bayar, 2019). Antalya'da Sağlık Bakanlığına bağlı Yurtdışı Hasta Birimi olan hastaneler ise Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Atatürk Devlet Hastanesi, Alanya Devlet Hastanesi, Manavgat Devlet Hastanesi, Serik Devlet Hastanesi, Kemer Devlet Hastanesi'dir. Bu birimin görevi gelişmiş seviyede yabancı dil bilen en az 3 hasta yönlendirme personeli çalıştırmak ve hastanın hastaneye gelişinden taburcu olana kadar tüm yapılan işlemlerini takip etmektir, yönlendirmelerini yapmaktır (Rahman, 2016).

4.1 ALANYA İLÇESİNDE SAĞLIK TURİZMİ

Antalya'nın 350.636 nüfusa sahip bir ilçesidir. Alanya'da yazları sıcak ve kurak, kışları ılık ve yağışlı geçen tipik bir Akdeniz iklimi hâkimdir. Kışların çoğu zaman yaz gibi geçtiği bu yörede; yaz sıcaklığının etkisi öğ-

leden sonra denizden karaya doğru esen meltem rüzgarıyla azalmaktadır. Doğal güzellikleri ve tarihi değerlerinin yanında olumlu iklimiyle tam bir turizm cenneti olmasıyla sağlık turizmin de avantajlı bir konuma da sahiptir (Antalya Valiliği, 2022). Alanya'daki sağlık kurumları 420 yataklı Alanya eğitim ve araştırma hastanesi, 120 yataklı Başkent Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Özel Yaşam Hastanesi, Özel Anadolu Hastanesi, Özel Şifa Tıp Merkezi, Alanya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Özel Alanya Lazer göz Tıp Merkezi ve poliklinik olarak ta Özel Candan Polikliniği vardır (Türkiye Kamu ve Özel Sağlık Kurumları Rehberliği, 2022).

Alanya ilinde Antalya İl Sağlık Müdürlüğü'nün 2015 verilerine göre 100.000 kişiye düşen toplam hekim sayısı 212, diş hekimi sayısı 30, eczacı sayısı 4, hemşire ve ebe sayısı 354'dür.

Tablo 1. Alanya ilinde 100.000 kişiye düşen sağlık personeli sayısı

Sağlık Personeli	Sayı
Uzman hekim	113
Pratisyen hekim	99
Toplam hekim	212
Diş hekimi	30
Eczacı	4
Hemşire ve ebe	354

Kaynak: Sağlık İstatistiği Yıllığı,2015

Sağlık çalışanları sağlık turizmi faaliyetlerinin başarılı yürütülmesinin en temelini oluşturmaktadır. Sağlık turizmi çalışanlarının kişilerarası duyarlılıklarının en üst seviyede olması, uluslararası tedaviye ihtiyacı olan birey ve yakınları ile kişilerarası ilişkileri ve etkileşimleri, sosyal işlevleri, çalışma performansı ve genel yaşam doyum algılamalarını pozitif yönde etkileyecektir. Bu durum aynı zamanda, sağlık turizmi hizmet kalitesini ve hastaların memnuniyetlerini arttıracak ve Türkiye'de sürdürülebilir sağlık turizmi faaliyetlerinin gelişmesine katkı sağlayacaktır(Çolakoğlu ve Yurcu, 2019). Sağlık sektörünün önemli parçalarından biri olan hemşireler sağlık turizminde ilerlemek için önemli bir yere sahiptir. Akdeniz bölgesinin doğal güzellikleri ile de dikkat çeken Alanya ilçesinde 100.000 kişiye düşen hemşire sayısı 2015 verileri ile 354 hemşiredir. Bu sayının arttırılması Alanya'nın sağlık turizminde önemli yol almasını sağlayacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlık turizmi tüm Dünya ülkelerinde ve Türkiye’de gittikçe önemi artan bir alandır. Sağlık turizmi, son yıllarda turizm sektöründe oldukça önemli bir konuma gelmeye başlamıştır. Türkiye’nin coğrafi konumu, donanımlı personelleri, tıbbi cihazları, ulaşım yolları, gelen uluslararası hastaların konaklama yerleri, hizmet alacakları sağlık kurumlarının çeşitliliği fazla olması yabancı hastaların dikkatini çekmektedir. 302 havalimanına sahip olan ülkemiz ayrıca 70’ten fazla ülkeden vizesiz girişi bulunması sağlık turizminde avantajlı konumdadır. Türkiye’nin doğal güzellikleri başta olmak üzere ilgi çeken bölgelerinden olan Akdeniz Bölgesi sağlık turizminde önemli yere sahiptir. Akdeniz Bölgesinde bulunan Antalya ili son zamanlarda yapılan organ nakli ile adını duyuran Akdeniz Tıp Fakültesi başta olmak üzere birden çok sağlık kurumuna sahiptir. 2023 yılında açılacak olan Antalya şehir hastanesi de Antalya’nın sağlık alanında ilerlemesini sağlayacaktır. Antalya ilçelerinde Yurtdışı Hasta Birimine sahip hastaneleri bulunmaktadır. Bu hastanelerinden biri olan Alanya Devlet hastanesi 420 yatağıyla hizmet vermektedir. Alanya ilçesindeki sağlık kurumlarının sayısının yeterince olmadığını görüyoruz. Sağlık kurumlarının sayısının artması, yeterli sayıda ve donanımlı personellerin artırılması sağlık turizmini Akdeniz Bölgesinde daha gelişmesini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Arı, H. O. (2022). Türkiye'deki Sağlık Turizmi Politikalarının, Sektörel Hedefler Bağlamında Mevcut. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 10(1), 571-588.
- Aba, G. ve Gümüş, R. ve Çakır, Y. N. (2019). Sağlık Çalışanlarının Medikal Turizme Yönelik Algılarının İncelenmesi: Özel hastane örneği, 95.
- Ağaoğlu, F. O., Karagöz, N., & Zabun, S. (2019). SAĞLIK TURİZMİ UYGULAMALARI VE TÜRKİYE'YE GETİRİLERİNE İLİŞKİN BİR DEĞERLENDİRME. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 20(2), 428-450.
- Akbolat, M. ve Deniz N. G. (2017). TÜRKİYE'DE MEDİKAL TURİZMİN GELİŞİMİ VE BAZI ÜLKELERLE KARŞILAŞTIRILMASI, 125-127
- Alp, G. (2021). MEDİKAL TURİSTLERİN TIBBİ TEDAVİ TERCİHLERİ: ANTALYA İLİ ÖRNEĞİ. *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademisi Dergisi*, (7), 1570-1586.
- Antalya İl Sağlık Müdürlüğü. T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Resmî Web Sitesi: <https://antalyaism.saglik.gov.tr/TR-211687/antalya-schir-hastanesi-insaati-basladi.html>(Erişim Tarihi: 06.04.2022)
- Antalya İl Sağlık Müdürlüğü. Sağlık İstatistiği Yıllığı 2015. T.C. Antalya ASM Resmî Sitesi: <https://www.antalyasm.gov.tr/DosyaIndir> (Erişim Tarihi: 17.04.2022)
- Antalya Valiliği. Alanya Hakkında Genel Bilgiler. T.C. Antalya Valiliği Resmî Web Sitesi: <http://www.antalya.gov.tr/alanya>(Erişim Tarihi: 07.04.2022)
- Bayar, K. (2019). Dünyada ve Türkiye'de sağlık turizminin önemi ve gelişimi: Antalya yöresi araştırması. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi.
- Bozça, R., Kırarç, F. Ç., & Kırarç, R. (2017). Sağlık turizmi SWOT analizi: Erzinan. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3), 157-163.
- Bölüktaş, R. P. (2020). Türkiye'nin yaşlı sağlığı turizmi için fırsatları. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 8(16), 1-15.
- Çimen, H. (2018). TÜRK DÜNYASINDA SAĞLIK TURİZMİ. *Karadeniz Uluslararası Bilimsel Dergi*, (40), 101-110.
- Çolakoğlu, Ü. ve Yurcu, G. (2019). Sağlık Turizmi Çalışanlarının Rekreatif Faaliyet Katılımlarına Göre Kişilerarası Duyarlılık ve Yaşam Doyum İlişkisi. *Journal of Travel and Tourism Research*, (14), 69-92.
- Dianeosis Research and Policy Institute. (2019). <https://www.dianeosis.org/en/2019/07/senior-and-health-tourism-missed-opportunities/>(Erişim Tarihi: 26.05.2022)

- Hamarat, B., Bağcı, E., & Sevinç, F. (2017). ENGELLİ TURİSTLER: TÜKENMİŞLİK, MOTİVASYON ve KISITLARININ KATILIM NİYETİNE ETKİSİ. JOURNAL OF AWARENESS, 2(Special 3), 101-116.
- İzmir Ticaret Odası. HealthTourismIn İzmir. <https://www.izto.org.tr/en/tg/health-tourism-in-izmir> (Erişim Tarihi: 26.05.2022)
- Kaymaz, Ç. (2018). 2010 SONRASINDA TÜRKİYEDE SAĞLIK TURİZMİNİN GELİŞİMİ, 53-82.
- Klímová, B. ve Kuča, K. (2020). Medicaltourism: Itsresearchandimplicationsforpublichealth. Cent. Eur. J. PublicHealth, 28, 226-229.
- Kültür ve Turizm Bakanlığı. T.C. Konaklama Tesisleri İstatistikleri. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yatırım ve İşletmeler Genel Müdürlüğü: <https://antalya.ktb.gov.tr/TR-175821/konaklama-tesisi-istatistikleri.html> (Erişim Tarihi:07.04.2022)
- Pessot, E., Spoladore, D., Zangiacomi, A., ve Sacco, M. (2021). Natural resources in healthtourism: A systematicliteraturereview. Sustainability, 13(5), 2661.
- Rahman, A. (2016). Hizmet pazarlama karmasının medikal turizme uyarlanması: Antalya örneği. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi.
- Summary of ThermalTourism in Turkey. (2022). Pamukkale UniversityResmî Web Sitesi: <https://www.pau.edu.tr/turkishdelight/en/sayfa/summary-of-thermal-tourism-in-turkey> (Erişim Tarihi: 24.05.2022)
- Sezgin, E. E. ve Demir, Ö. (2020). ELAĞIĞ İLİNİN SAĞLIK TURİZMİ AÇISINDAN SWOT ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ, 115.
- Şahin, Ö. U. ve Şahin, M. (2018). TÜRKİYEDE SAĞLIK TURİZMİNİN POTANSİYELİ VE GELECEĞİ SWOT ANALİZİ, 288-292.
- Şak, N. (2021). SAĞLIK TURİZMİ VE EKONOMİK BÜYÜMEDE ASİMETRİK ETKİLER: TÜRKİYE UYGULAMASI. Uluslararası Yönetim İktisat ve İşletme Dergisi, 17(3), 781-799.
- Şengül, H. Ve Bulut, A. (2019). SAĞLIK TURİZMİ ÇERÇEVESİNDE TÜRKİYE'DE TERMAL TURİZM; BİR SWOT ANALİZİ ÇALIŞMASI. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi, 4(1), 55-70.
- Tengilimoğlu, D. (2021). Sağlık turizmi ve devlet teşvikleri. Journal of Life Economics, 8(1), 1-10.
- TİS. İstatistik Veri Portalı. T.C. Türkiye İstatistik Kurumu Resmî Web Sitesi: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=saglik-ve-sosyal-koruma-101&dil=1> (Erişim Tarihi: 06.04.2022)
- Trabzon ProvincialHealthDirectorate. (2022). HealthTourism in Türkiye. <https://trabzonkanuniceah.saglik.gov.tr/EN-309624/health-tourism-in-turkiye.html> (Erişim Tarihi:17.05.2022)

- Tretiakova, T. N., Shmeleva, T., & Brankov, J. (2018). Thermalspringsandhealth-tourism—theanalysis of themeteorologicalparameters. Journal of theGeographicalInstitute “JovanCvijić” SASA, 68(1), 133-148.
- Türkiye Kamu ve Özel Sağlık Kurumları Rehberliği. Antalya İli Alanya İlçesi Sağlık Kurumları Listesi. Resmi Web Sitesi: <https://www.trhastane.com/alanya-hastaneleri.html> (Erişim Tarihi: 10.04.2022)
- Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistik Veri Portalı. T.C. Türkiye İstatistik Kurumu Resmi Web Sitesi: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=saglik-ve-sosyal-koruma-101&dil=1> (Erişim Tarihi: 06.04.2022)
- Uğur, A. K. D. U., Karakaş, D., Çelik, E., Zurnacı, J., & Öznur, T. A. B. U. (2018). Turizm rehberliğinde alan uzmanlığı önerisi: sağlık turizmi rehberliği. Turist Rehberliği Dergisi (TURED), 1(2), 124-138.
- Özkan, M. E. (2019). SAĞLIK TURİZMİ KAPSAMINDA TÜRKİYE'NİN MEDİKAL TURİZM POTANSİYELİNE YÖNELİK BİR DEĞERLENDİRME. Turizm Ekonomi ve İşletme Araştırmaları Dergisi, 52-53-54.
- Vikipedi, (t.y.). Trekking. https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_tourism#Africa_and_the_Middle_East (Erişim Tarihi: 17.05.2022)
- Vikipedi. (2021). Termal Turizm. https://tr.wikipedia.org/wiki/Termal_turizm (Erişim Tarihi: 26.05.2022)
- Yavuz, M. C. (2018). Türkiye’de Sağlık Turizmi Hizmetleri Algısının Hasta ve Müşteri Memnuniyeti Üzerine Etkisi: İç Anadolu Bölgesi Örneği (Master’sthesis, İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).

“

Bölüm 23

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE KEMİK SAĞLIĞI

Merve ÖZTÜRK¹

”

¹ Dr., Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü İç Hastalıkları Anabilim dalı / ORCID: 0000-0002-8500-7599

1. GİRİŞ

Kemik, yaşamın tüm evrelerinde sürekli yeniden şekillenen dinamik bir organdır. Bu yeniden şekillenme süreci, osteoklastlar ve osteoblastlar olmak üzere iki hücre tipinin koordineli hareketleri ile oluşmaktadır (1). Yaşamın ilerleyen döneminde kademeli olarak artan kemik kaybıyla birlikte kemik rezorpsiyonu lehine bir kayma meydana gelir. Osteoklastlar, kemik iliğindeki monositik öncülerden kaynaklanır ve çeşitli çalışmalar, B ve T hücreleri de dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri tarafından etkileşimini ve düzenlendiğini göstermiştir (2, 3). Farklı patolojiler, osteoblastların ve osteoklastların aktivitelerini etkileyerek kemik kaybını hızlandırabilmektedir. Örn. östrojen eksikliğinin aracılık ettiği kemik kaybı, kısmen artan inflamasyona (TNF- α , IL-1, IL-6) ve osteoklastların farklılaşmasını destekleyen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna bağlı şekillenmektedir (4, 5). Ancak, kemik iliğindeki yangı mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış ve bakterilerin, kemikte T hücresi aktivasyonunu yönlendiren bağırsaktan sinyaller ürettiği öne sürülmüştür. Sonuç olarak, immün regülasyon veya “osteoinmünoloji” terimi, bağışıklık sistemi ile kemik sağlığı arasındaki etkileşimlerin odağı olarak ortaya çıkmıştır (6). Gastrointestinal (GI) sistem, vücudun en geniş yüzey alanına sahip organdır. Ağızdan başlayıp bağırsaklardan rektuma kadar uzanan sindirim sistemi, yaklaşık 30-40 m²’lik muazzam bir yüzey alanına sahiptir. Bağırsak, sindirim, temel besinlerin emilimi, bağışıklık sisteminin adaptasyonu ve patojen istilasının önlenmesi gibi bir dizi işlevden sorumludur. Ayrıca, bağırsak yolunda meydana gelen olayların vücudun uzak bölgelerine yayılmasına izin veren kendi sinir sistemini barındırmaktadır (7).

Bağırsak mikrobiyotası ile konakçı arasındaki iletişim, bağırsağın epitel bariyeri yoluyla modüle edilmektedir. Bu işlevlerin çoğu, bağırsak yolunun farklı bölümlerinde yaşayan mikrobiyal topluluklardan büyük ölçüde etkilenmektedir. Beslenme, antibiyotik kullanımı ve hijyenimizdeki genel iyileştirmeler nedeniyle, disbiyotik mikrobiyal toplulukların hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır (8). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığındaki önemi, GI mikrobiyotasının farelerde kemik kütlelerini düzenleme potansiyeline sahip olduğunun keşfedilmesinin ardından bir odak alanı haline gelmiştir.

Kemik metabolizması, mineral absorpsiyonu, hormonal kontrol ve immünomodülasyon dahil olmak üzere çeşitli düzenlenmiş konakçı mekanizmaların bir kombinasyonu yoluyla korunmaktadır (9). Bu bölümde, bağırsak-kemik eksen ve kemik sağlığı arasındaki birbirine bağlı ilişkiyi yönlendiren olası mekanizmalar, mikrobiyota bağlamı, beyin, bağırsak ve kemiği birbirine bağlayan gelecekteki olası araştırma yolları ile birlikte sunulmuştur.

1.1. Mikrobiyom ve Kemik Sağlığı

Son zamanlarda, mikrobiyotanın iskelet sağlığındaki rolüne daha fazla vurgu yapılmaktadır (10, 11). Bunun gerekçesi, mikrobiyotanın bağışıklık sisteminin birçok yönü üzerindeki bilinen etkisinden, bağışıklık sisteminin kemiğin yeniden şekillenmesindeki öneminden ve bu iki varlık arasında bir haberci olarak hizmet eden GI yolundan kaynaklanmaktadır (12). Bağırsaktaki lokal bağışıklık tepkisini etkilemeye ek olarak, mikrobiyotanın, kemik iliği dahil olmak üzere uzak bölgelerdeki bağışıklık tepkisini ve hematopoezi düzenlediği de gösterilmiştir (13). Bağırsak mikrobiyotasını, bağışıklık sistemini ve kemik sağlığını birbirine bağlayan bu bağlantılara rağmen, bugüne kadar bu varlıklar arasındaki etkileşimleri değerlendiren çok az çalışma yapılmıştır.

Mikrobiyotanın kemik sağlığında oynadığı rolü daha iyi anlamak için erken çalışmalarda GF fare modelleri kullanıldı. GF hayvanları steril koşullarda yetiştirilir ve herhangi bir vücut yüzeyinde bir mikrobiyom barındırmaz. Bir çalışmada, C57BL/6 genetik arka planında 8 haftalık dişi GF farelerinin CONV-R hayvanlarına kıyasla %50 daha yüksek kemik yoğunluğuna sahip olduğu gösterilmiştir. GF farelerinin müteakip konvansiyonelleştirilmesi, kemiği CONV-R farelerine benzer bir seviyeye normalize etti. Akış sitometrisi ve histomorfometrik ölçümler, bir bağırsak mikrobiyotasının varlığının, kemik iliği bölmesindeki osteoklast öncü hücrelerinin (CD4+/GR1-) ve kemik yüzeylerindeki osteoklastların miktarını arttırdığını göstermiştir. Ek olarak, farelerin gelenekselleştirilmesinin ardından kemik iliğindeki CD4+ hücrelerinde ve kemik mRNA'sından inflamatuvar belirteçlerde (örn., TNF- α , IL-6) bir genişleme de sonuçlanmıştır (14). Yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde mikrobiyotanın bağışıklık sistemini modüle ettiğini ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu yönlendirdiğini göstermektedir. Bağırsak bakterilerinin kemik kütlesini düzenlemedeki rolüne yönelik daha fazla destek, farelerde antibiyotiklerin kemik sağlığı üzerindeki etkisini araştıran bir dizi çalışma etrafında dönmektedir. Sjögren ve ark. (14), yaşamın erken evrelerinde (3 hafta) antibiyotik tedavisi dişi C57BL/6 farelerinde kemik mineral yoğunluğunu arttırdı. Bununla birlikte, 7 haftaya kadar, kontrol ve antibiyotik ile tedavi edilen gruplar arasında hiçbir değişiklik gözlenmedi (15). Tersine, doğumda veya süten kesme sırasında düşük doz penisilin uygulanması, 20 haftalıkken dişi C57BL/6 farelerinin kemik mineral yoğunluğunda bir artışa yol açtığında, ancak erkek farelerde olmadığında daha uzun süreli bir etki gözlemlendi (16). Bu nedenle, hem cinsiyet hem de yaş katkıda bulunan faktörler gibi görünmektedir. Birkaç çalışma, bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığına zararlı olduğu fikrini desteklerken, daha yakın tarihli çalışmalar, mikrobiyota arasındaki etkileşimin daha karmaşık olduğunu ve mikropların azaltılmış kemik yoğunluğunu teşvik ettiği genel fikrini öne sürmektedir.

Günümüze kadar yapılan araştırmaların çoğunda yayınlanmış topluluk analizi sonuçları bulunmadığından, çalışmaları mevcut mikrobiyal toplulukların bileşimi açısından karşılaştırmak mümkün olmamıştır (18). Ancak, değişen fenotiplerde incelenen kemik sağlığı, belirli mikrobiyal üyelerin kemik metabolizmasını farklı şekillerde etkilediğini düşündürmektedir. Son olarak, bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığı üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışma, bir *Lactobacillus plantarum* suşu ile monokolonizasyonun kemik büyümesini de desteklediği gösterilmiştir. Li ve ark. (17), bu, mikrobiyotanın varlığının kemik sağlığına zararlı olmadığı bildirilmiştir. Mekanik olarak, hipotalamik hipofiz ekseninin, GF koşulları ile karşılaştırıldığında CONV-R veya tek kolonize hayvanlarda serum büyüme hormonu önemli ölçüde arttığı için mikrobiyal kolonizasyondan etkilendiği görülmüştür. Bu durumda, nöroendokrin işleyişinin, kemik sağlığını iyileştirmek için bağırsak mikrobiyotasının varlığından etkilendiği görülmektedir.

1.2. Beyin-Bağırsak-Kemik Ekseni Potansiyeli

Kemik kaybının gelişimi, bağışıklık hücreleri ve osteoklastlara farklılaşabilen monositler arasında büyük ölçüde etkilendiğinden, bağışıklık sistemi tarafından osteoklastogenezin düzenlenmektedir (19). Son zamanlarda ivme kazanan bir araştırma alanı, beyin tarafından kemik metabolizmasının düzenlenmesini içermektedir (20). Enterik sinir sistemi, beyin ve gastrointestinal sistem arasında var olan iletişimden sorumlu tutulmaktadır (21). Çift yönlü sinyalizasyon, beynin GI yolunun ne ile temas ettiğini algılamasına ve gastrointestinal motilite, iştah ve merkezi metabolizma dahil olmak üzere bir dizi yolu düzenlemesine izin vermektedir (22). Hipotalamus, büyüme, stres tepkileri, cinsel gelişim ve kan basıncı kontrolü gibi birçok fizyolojik süreçte yer alan endokrin hormonların salgılanmasıyla ilgili beynin çok önemli bir parçasını oluşturmaktadır (23). Hipotalamus, kan-beyin bariyerine yarı geçirgen olan ve beynin sistemik sinyalleri algılamasına izin veren bir kılcal sistem ile çevrilidir. Bu bölgede hormonların üretimi ve sistemik dolaşıma salgılanmasıyla beyin ve vücudun geri kalanı arasındaki iletişim mümkün olur. Örneğin, hipotalamus, enerji homeostazını ve kemik kütlelerini düzenlemek için kan dolaşımındaki nöropeptid Y (NPY) veya leptin gibi bağırsaktan türetilen hormonların seviyelerindeki değişikliklere yanıt vermektedir (24). Özellikle, ince bağırsakta üretilen önemli bir nörotransmitter olan serotoninin de kemik kütlelerini düzenlediği gösterilmiştir (25). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar kemik metabolizması ile nöral sinyalleşme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Son on yılda, bağırsak mikrobiyotasının çeşitli nöropeptidler üzerindeki etkisini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Örnekler, obezite ve metabolik hastalığın, bağırsak mikrobiyotası tarafından NPY ve leptinin

düzenlenmesi yoluyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (26). Bağırsak mikrobiyomuna ek olarak, probiyotiklerde, nörotransmitterlerin ve peptitlerin düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (27). Örneğin, *L. reuteri* 6475'in bir murin fare modelinde yara iyileşmesini ve saç büyümesini desteklediği gösterilmiştir (28). Bu gözlemler, her ikisi de beyindeki hipotalamik-hipofiz eksenini tarafından düzenlenen hormonlar olan oksitosin ve testosterondaki artışla bağlantılı olduğunu göstermektedir (29). Bir murin modelinde *Lactobacillus rhamnosus* tedavisinin sağladığı anksiyolitik etkiler için vagal innervasyonun da çok önemli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların birincil odak noktası kemik sağlığı olmamasına rağmen, mikroplar, bağırsak hormonları, beyin ve kemik arasında kurulan yerleşik bağlantılar, yeni bir bağırsak-beyin-kemik düzenleyici eksen olasılığını desteklemektedir. Gerçekten de, oksitosinin kemik sağlığı üzerindeki etkileri artık hayvan modellerinde iyi bir şekilde belgelenmiştir ve kadınlarda da yüksek oksitosin seviyeleri, yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

1.3. Bağırsak Kemik Sinyalinde Epitel Bariyer İşlevi

Gastrointestinal (GI) epiteli, besinleri sindirme yeteneği ile konakçı sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, zararlı maddelerin yanı sıra patojenlerin ve ürünlerinin dış ortamdan kan dolaşımına geçişini önleyen seçici bir bariyer sağlamak için de gereklidir. Bağırsak epitel tabakası, transselüler ve paraselüler yollar yoluyla materyallerin epitelin mukozal taraftan serozal yöne doğru hareketine izin verir. Özel epitel hücreleri (goblet hücreleri) tarafından salgılanan bir mukus tabakası, epitelin yüzeyinde bulunur ve bağırsak bakterilerinin ve patojenlerin konakçı hücrelere erişme yeteneğini sınırlamak için önemlidir. GI yolunun lümeni ayrıca, vücuttaki hücrelerin %90'ını, yaklaşık 1014 toplam bakteriyi oluşturan bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan çeşitli ortak mikroorganizmaları barındırır. Bağırsak ayrıca sağlıklı bir ortamın korunmasına katkıda bulunan immünoglobulinler, defensinler ve diğer antimikrobiyal ürünleri salgılar. Epitel tabakasının altında bağırsıklık hücreleri, fibroblastlar ve plazma hücrelerini içeren lamina propria bulunur. Epitel bariyerinin bozulması (1) verimli besin emilimini etkileyebilir, (2) patojen translokasyonunu kan dolaşımına kolaylaştırabilir ve sistemik inflamasyona neden olabilir ve (3) bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirebilir (31). Sonuç olarak, bariyer bozulması, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), çölyak hastalığı ve kolon kanseri gibi GI hastalıklarının gelişimini tetikleyebilir (32). Tip I diyabet gibi diğer sistemik ve metabolik hastalıklar da bariyer değişikliklerinden etkilenebilir (33). Ancak bariyer disfonksiyonunun bu sistemik ve metabolik hastalıkların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Yapılan son çalışmalar, GI bariyer düzensizliğinin kemik sağlığını kritik olarak etkileyebileceğini göstermektedir.

Mukus tabakası, epitel bariyer bütünlüğü ölçümleri, hastalık süreçleriyle ilişkili bariyer değişiklikleri ve yaşlanma, disbiyoz ve disbiyoz sırasında bariyer düzensizliğine bağlı kemik kaybı ilişkili olduğu bildirilmektedir (34).

Bağırsak mikrobiyotası, bakteriler için bir enerji kaynağı olarak hizmet eden mukus tabakasına bağlıdır. Mukus tabakası aynı zamanda, fırsatçı patojenik bakterilerin mukus içinde bağlanması/büyümesini nihai olarak önleyen kommensal bakteri tutunması ve kolonizasyonu için bir matris görevi görür. Bağırsak mikrobiyotası ve mukus tabakası arasında goblet hücreleri tarafından düzenlenmiş müsin üretimine katkıda bulunur (35). Mikropsuz farelerde yapılan çalışmalar, mikrobiyota eksikliğinin, geleneksel olarak büyütülmüş farelere kıyasla daha az goblet hücresine ve daha ince mukus tabakasına yol açtığını ve mikrobiyota ve/veya mikrobiyal ürünlerin müsin sentezi ve salgılanmasının modülasyonundaki rolünü desteklediğini göstermektedir (36). Buna uygun olarak, bağırsak epitel hücrelerinin (HT-29) probiyotik *Lactobacillus plantarum* ile tedavisi, MUC2 ve MUC3 mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir (37)]. Benzer şekilde, kommensal mikrobiyota, sindirilemeyen karbonhidratları asetat, propiyonat ve özellikle bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA'lar) parçalar ve bunlar düşük konsantrasyonda mukus üretimini ve salgılanmasını artırabilir (38). Lipopolisakkaritler ve flagellin gibi diğer mikrobiyal ürünler de müsin sentezini arttırmaktadır (39). Müsin üretimi kronik olarak uyarılırsa, goblet hücreleri müsin tükenir ve mukus salgısının olmaması, geçirgenliğin artmasına ve hastalığa neden olabilir (40). Birlikte ele alındığında, mukus salgılanması çeşitli koşullar/faktörler tarafından yüksek oranda düzenlenir ve sıkı bağlantılarla birlikte bağırsak bariyeri bütünlüğüne katkıda bulunur. Spesifik olarak, bağırsak geçirgenliği ve kemik kaybı arasındaki en güçlü bağlantı, yetişkin hayvan modellerinde bariyer bozulmasının kilo kaybı olmadan bile kemik kaybına yol açtığı kolit çalışmalarından gelmektedir (41). Böylece hayvanlar ve insanlar yaşlandıkça bağırsak geçirgenliği artış göstermektedir (42). Ayrıca,, artan geçirgenlik muhtemelen "iltihaplanma" (43) olarak adlandırılan düşük dereceli kronik inflamasyonu teşvik etmekte ve birçok çalışma düşük dereceli inflamasyonu kemik kaybıyla ilişkilendirmektedir (41). Gelecekte, yeni terapötikler için umut verici bir hedef olabileceğinden, yaşlılarda bariyer fonksiyonu ile kemik sağlığı arasında doğrudan bir bağlantı olup olmadığını test etmek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.4. Disbiozis Bağırsak-Kemik İlişkisi

Bağırsak mikrobiyal bileşimini değiştiren pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar, antibiyotikler, psikolojik ve fiziksel stres, radyasyon, değişen peristalsis ve diyet değişiklikleri gibi ilaçlardır (44). Bu faktörler, bakteri metabolizmasında değişikliklere ve ayrıca potansiyel patojenik bakterile-

rin aşırı büyümesine yol açabilmektedir (45). Disbiyoz sırasında bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler artık IBD, irritabl bağırsak sendromu (IBS), obezite ve romatoid artrit gibi sayısız hastalıkla ilişkilendirilmiştir (46). Önemli olarak, disbiyoz, istenmeyen sonuçlara yol açan epitel bariyerinin bozulmasına da yol açabilmektedir (47). Değişen bağırsak mikrobiyotası, bağırsak epitel hücreleri üzerindeki reseptörler aracılığıyla sinyal verebilir, NF- κ B yolunu aktive eder ve bağırsak homeostazında değişikliklere yol açar. Epitelyal hücre NF- κ B aktivasyonu, TNFa, IL-1 ve INF γ gibi proinflatuar sitokinleri artırır. Bağırsak INF γ ve TNFa protein seviyelerindeki bir artışın bağırsak geçirgenliğini arttırdığı bildirilmiştir (48). Bu değiştirilmiş protein bileşimi, bariyer özelliklerini azaltır ve sızdıran bağırsak özelliklerine yol açar. Bu etkilerin arkasındaki kesin mekanizma iyi tanımlanmamıştır (49). Ek olarak, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, aynı zamanda, bağırsak bariyer fonksiyonunu etkileyen müsin üretimi gibi diğer adaptasyonları da etkiler. Müsinleri parçalama kabiliyetine sahip olan mukolitik bakteri bolluğunun, IBD'de gözlenen disbiyoz sırasında 100 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, disbiyoz altında patojenler, ana müsin bileşeni olan MUC2'yi parçaladığı ve böylece müsin düzeylerini düşürdüğü gösterilen proteazları salgılayabilmektedir. Müsin tabakalarındaki azalmaların, bağırsak geçirgenliğinde ve mikrop penetrasyonunda artışa yol açan bağırsak bariyer fonksiyonunu tehlikeye attığı gösterilmiştir (50). Disbiyozun bağırsak bariyer işlevi üzerindeki tüm etkileri, vücutta kemik kaybı da dahil olmak üzere sistemik değişikliklere de yol açabilir. Bağırsak disbiyozunun da kemik yoğunluğunu etkilediği gösterilmiştir (51). Mikrobiyomun kemiğin yeniden şekillenmesini düzenlemedeki rolü, geleneksel olarak büyütülmüş farelere kıyasla femur kemik yoğunluğunun (hem trabeküler hem de kortikal) arttığı mikropsuz farelerde (C57BL/6 arka planında) gösterilmiştir. Kemik yoğunluğundaki bu artış, geleneksel olarak büyütülmüş farelere kıyasla mikropsuz farelerde kemik ve kemik iliğindeki inflammatuar sitokinlerin yanı sıra osteoklasttaki bir azalmaya bağlı olduğu belirtilmektedir. Disbiyozun bariyer fonksiyonunu bozarak inflamasyonda artışa yol açtığı ve T hücrelerini aktive ederek kemik iliğinde TNFa ekspresyonunun artmasına yol açtığı hipotezi öne sürülmüştür (52). TNFa'daki artış, osteoklastogenezi uyarmakta ve/veya osteoblast apoptozunu arttırmaktadır. Böylece normal kemik homeostazını bozarak kemik kaybına yol açmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere yanıt olarak kemik iliğinde aktive edilmiş T hücrelerinin artmasının mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır; T-hücre aktivasyonu, bağırsak antijenlerinin disbiyoz sonucu bağırsak bariyerini geçmesine bağlı olabilir (53). Disbiyozun kemik yoğunluğunu değiştirebileceği bulgusu, hem prebiyotiklerin hem de probiyotiklerin kemik sağlığındaki rolünü araştıran çalışmalara yol açmıştır. Prebiyotikler, faydalı mikroorganizmaların büyümesini destekleyen sindirilemeyen fermente edilebilir besinlerdir (54).

In vitro çalışmalar, prebiyotiklerin bağırsak epitelyal bariyer fonksiyonunu geliştirebildiğini ve sıkı bağlantı protein ekspresyonunu artırabildiğini göstermektedir (55). Sağlıklı ve östrojen eksikliği olan koşullar altında, prebiyotikler (frukto-oligosakkaritler (FOS) ve inülin gibi) kemik sağlığı parametrelerini de artırdığı belirtilmektedir (56). Ayrıca probiyotiklerin (konakçı üzerinde faydalı etkisi olan canlı mikroorganizmalar) bariyer fonksiyonunu ve kemik sağlığını arttırdığı gösterilmiştir (57). Probiyotik *Lactobacillus reuteri*, anti-TNF α özelliklerine sahiptir, bağırsak iltihabını azaltır ve in vitro bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirir (58). Farelere verildiğinde, *L. reuteri* tedavisinin hem dişi yumurtalıkları alınmış farelerde hem de tip 1 diyabetik erkek farelerde kemik kaybını önlemeye ek olarak sağlıklı erkek farelerde kemik yoğunluğunu arttırdığı bulundu (59). Birlikte ele alındığında, bu veriler mikrobiyomun ve bağırsağın kemik yoğunluğunun korunmasındaki rolünü göstermektedir.

2. SONUÇLAR

Günümüzde, mikrobiyotanın sağlığı ve hastalıkları düzenlemedeki öneminin keşfedilmesiyle, kemik sağlığının bağırsak bakterileri tarafından nasıl düzenlendiğine daha fazla vurgu yapılmaktadır. Bağırsak bakterilerinin varlığı, probiyotiklerin kullanımı ve kemik sağlığı üzerindeki koruyucu etkileri halen araştırılmaktadır. Son on yılda dizileme teknolojisinin (örneğin, metagenomik, metatranskriptomik, metabolomik) ilerlemesi, hastalık sürecini daha iyi karakterize etmeye ve bu değişikliklerle ilişkili mikrobiyal topluluk üyelerinin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Nihayetinde bu, kontrollü ve hastalığa özgü bir bağlamda kullanılabilecek yeni nesil probiyotiklerin ve tanımlanmış mikrobiyal topluluk terapötiklerinin tanımlanmasına olanak sağlayacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Riggs BL, Melton Iii LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):1945–54.
2. Nakashima T, Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. *J Clin Immunol.* 2009;29(5):555–67.
3. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone.* 2007;40(2):251–64.
4. Most W, Van der Wee-Pals L, Ederveen A, Papapoulos S, Löwik C. Ovariectomy and orchidectomy induce a transient increase in the osteoclastogenic potential of bone marrow cells in the mouse. *Bone.* 1997;20(1):27–30.
5. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens: the role of the androgen receptor. *J Clin Invest.* 1995;95(6):2886–95.
6. D’Amelio P, Sassi F. Osteoimmunology: from mice to humans. *Bonekey Rep.* 2016;5:802.
7. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract – revisited. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(6):681–9.
8. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
9. Sharan K, Yadav VK. Hypothalamic control of bone metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Ltd. 2014;28(5):713–23.
10. McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(6):363–71.
11. Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(2):69–74.
12. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(3):266–300.
13. Khosravi A, Yáñez A, Price JG, Chow A, Merad M, Goodridge HS, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe [Internet].* 2014;15(3):374–81.
14. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res.* 2012;27(6):1357–67.

15. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012;488(7413):621–6.
16. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705–21.
17. Li J-Y, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2049–63.
18. Ericsson AC, Davis JW, Spollen W, Bivens N, Givan S, Hagan CE, et al. Effects of vendor and genetic background on the composition of the fecal microbiota of inbred mice. *PLoS One*. 2015;10(2):1–19.
19. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A, Athanasou NA. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1232–9.
20. Zofková I, Matucha P. New insights into the physiology of bone regulation: the role of neurohormones. *Physiol Res*. 2014;63(4):421–7.
21. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol*. 2016;417(2):182–7.
22. Cluny NL, Reimer RA, Sharkey KA. Cannabinoid signalling regulates inflammation and energy balance: the importance of the brain-gut axis. *Brain Behav Immun*. Elsevier Inc. 2012;26(5):691–8.
23. Cavadas C, Aveleira CA, Souza GFP, Velloso LA. The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus – from obesity to ageing. *Nat Rev Endocrinol*. Nature Publishing Group. 2016;12(12):723–33.
24. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept*. 2000;92(1–3):73–8.
25. Quiros-Gonzalez I, Yadav VK. Central genes, pathways and modules that regulate bone mass. *Arch Biochem Biophys*. Elsevier Inc. 2014;561:130–9.
26. Federico A, Dallio M, Tolone S, Gravina AG, Patrone V, Romano M, et al. Gastrointestinal hormones, intestinal microbiota and metabolic homeostasis in obese patients: effect of bariatric surgery. *In Vivo*. 2016;30(3):321–30.
27. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050–5.

28. Poutahidis T, Kearney SM, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin. *PLoS One*. 2013;8(10):e78898.
29. Ferrini M, Wang C, Swerdloff RS, Sinha Hikim AP, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Aging-related increased expression of inducible nitric oxide synthase and cytotoxicity markers in rat hypothalamic regions associated with male reproductive function. *Neuroendocrinology*. 2001;74(1):1–11.
30. Breuil V, Panaia-Ferrari P, Fontas E, Roux C, Kolta S, Eastell R, et al. Oxytocin, a new determinant of bone mineral density in post-menopausal women: analysis of the OPUS cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):634–41.
31. Ma TY, Anderson JM, Turner JR. Tight junctions and the intestinal barrier. *Physiol Gastrointest Tract*. 2012; doi:10.1016/B978-0-12-382026-6.00038-5.
32. Soler AP, Miller RD, Laughlin KV, Carp NZ, Klurfeld DM, Mullin JM. Increased tight junctional permeability is associated with the development of colon cancer. *Carcinogenesis*. 1999;20:1425–31.
33. Gong J, Hu M, Huang Z, Fang K, Wang D, Chen Q, Li J, Yang D, Zou X, Xu L, Wang K, Dong H, Lu F. Berberine attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in type 2 diabetic rats. *Front Pharmacol*. 2017;8:42. doi:10.3389/fphar.2017.00042.
34. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mulle JG, Gewirtz AT, Jones RM, Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016;126:2049–63. doi:10.1172/JCI86062.
35. Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J*. 2009;420:211–9. doi:10.1042/BJ20082222.
36. Hasnain SZ, Tauro S, Das I, Tong H, Chen AH, Jeffery PL, McDonald V, Florin TH, McGuckin MA. IL-10 promotes production of intestinal mucus by suppressing protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in goblet cells. *Gastroenterology*. 2013;144:357– 368.e9. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.043.
37. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Phys*. 1999;276:941–50. doi:10.1136/gut.35.4.483.
38. Barcelo A, Claustre J, Moro F, Chayvialle JA, Cuber JC, Plaisancié P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut*. 2000;46:218–24. doi:10.1136/gut.46.2.218.

39. Li JD, Feng W, Gallup M, Kim JH, Gum J, Kim Y, Basbaum C. Activation of NF-kappaB via a Src-dependent Ras-MAPK-pp90rsk pathway is required for *Pseudomonas aeruginosa*-induced mucin overproduction in epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:5718–23. doi:10.1073/pnas.95.10.5718
40. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:319–30. doi:10.1007/s11894-010-0131-2.
41. Irwin R, Raetz S, Parameswaran N, McCabe LR. Intestinal inflammation without weight loss decreases bone density and growth. *Am J Phys Regul Integr Comp Phys*. 2016;311:R1149–57. doi:10.1152/ajpre-gu.00051.2016.
42. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal physiology and function. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; doi:10.1007/164_2016_118.
43. Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1045–56. doi:10.1093/gerona/glt106.
44. Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, Le Vacon
45. F, de La Cochetière MF. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis – current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:409–421. n/a-n/a. doi:10.1111/apt.12878.
46. Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis. *Altern Med Rev Altern Med Rev*. 2004;99:180–97.
47. Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, Kamada N, Sakuraba A, Yajima T, Higuchi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Nomoto K, Tanaka R, Hibi T. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol*. 2008;298:463–72. doi:10.1016/j.ijmm.2007.07.016.
48. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006;55:1512–20. doi:10.1136/gut.2005.085373.
49. Youakim A, Ahdieh M. Interferon-gamma decreases barrier function in T84 cells by reducing ZO-1 levels and disrupting apical actin. *Am J Phys*. 1999;276:G1279–88.
50. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:569. doi:10.1038/nrrheum.2011.121.
51. Sun J, Shen X, Li Y, Guo Z, Zhu W, Zuo L, Zhao J, Gu L, Gong J, Li J. Therapeutic potential to modify the mucus barrier in inflammatory bowel disease. *Forum Nutr*. 2016; doi:10.3390/nu8010044.

52. Collins FL, Irwin R, Bierhalter H, Schepper J, Britton RA, Parameswaran N, McCabe LR. *Lactobacillus reuteri* 6475 increases bone density in intact females only under an inflammatory setting. *PLoS ONE*. 2016;11:e0153180. doi:10.1371/journal.pone.0153180.
53. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med*. 2000;191:275–86.
54. Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116:360–75. doi:10.1196/annals.1402.068.
55. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco M-J, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104(Suppl):S1–63. doi:10.1017/S0007114510003363.
56. Wu RY, Abdullah M, Määtänen P, Pilar AVC, Scruten E, Johnson-Henry KC, Napper S, O'Brien C, Jones NL, Sherman PM. Protein kinase C δ signaling is required for dietary prebiotic-induced strengthening of intestinal epithelial barrier function. *Sci Rep*. 2017;7:40820. doi:10.1038/srep40820.
57. Ohta A, Uehara M, Sakai K, Takasaki M, Adlercreutz H, Morohashi T, Ishimi Y. A combination of dietary fructooligosaccharides and isoflavone conjugates increases femoral bone mineral density and equol production in ovariectomized mice. *J Nutr*. 2002;132:2048–54.
58. Liu H-Y, Roos S, Jonsson H, Ahl D, Dicksved J, Lindberg JE, Lundh T. Effects of *Lactobacillus johnsonii* and *Lactobacillus reuteri* on gut barrier function and heat shock proteins in intestinal porcine epithelial cells. *Physiol Rep*. 2015;3:e12355. doi:10.14814/phy2.12355.
59. Zhang J, Motyl KJ, Irwin R, MacDougald OA, Britton RA, McCabe LR. Loss of bone and *Wnt10b* expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Endocrinology*. 2015;156:3169–82. doi:10.1210/EN.2015-1308.

“

Bölüm 24

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZ HASTALARINDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Kübra CANARSLAN DEMİR¹

Burak TURGUT²

”

1 Uzman Tabip, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Su Altı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Ankara / Türkiye, e-mail:drcanarslan@hotmail.com, Orcid No: 0000-0001-6911-2375

2 Uzman Tabip, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Su Altı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Ankara / Türkiye, e-mail:burakturgutdr@gmail.com, Orcid No: 0000-0002-9638-6221

TANIM

Esas olarak kemiğe yetersiz kan akımının neden olduğu femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) aynı zamanda atravmatik nekroz veya femur başı osteonekrozu olarak da isimlendirilmektedir (Barney, Piuizzi, & Akhondi, 2019; Jones, 2000).

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10.000 ila 20.000 kişiye yeni femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) tanısı konmaktadır. Dünya çapında FBAVN prevalansı 300.000 ile 600.000 arasında değişmekte ve bu sayı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun gerçek bir artış mı yoksa daha iyi farkındalık ve tanısal ilerlemelerin bir sonucu mu olduğu belirsizdir (Kang et al., 2009; Lieberman et al., 2003; Petek, Hannouche, & Suva, 2019)

Hastalık tedavi edilmezse, eklem destrüksiyonunun eşlik ettiği kalçanın aktif ve pasif hareketinde ağrılı bir kısıtlılığa ilerler. Yapılan tüm kalça protezlerinin %5 ila %18'inden FBAVN sorumludur (Urbaniak & Jones, 1997).

FBAVN genellikle 35-50 yaş arasındaki erişkinleri etkiler. Erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. Sıklıkla bilateral tutulum gözlenir. Daha önce avasküler nekroz öyküsü olan hastalar bilateral FBAVN açısından gözlenmelidir (Barney et al., 2019). İlgili yaş grubu nedeniyle, bu patolojinin ayrıca çeşitli sosyo-ekonomik etkileri vardır (Assouline-Dayan, Chang, Greenspan, Shoenfeld, & Gershwin, 2002). Tedavi edilmemiş FBAVN'nin, femur başı kollapsı, kalça eklemde dejeneratif lezyonlar ile sonuçlanması durumunda uzun süreli iş göremezlik hali ortaya çıkar (Shah, Racine, Jones, & Aaron, 2015).

ETİYOLOJİ

FBAVN'nin etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Asıl nedeni tam olarak bilinmemektedir. FBAVN hem de atravmatik faktörlerden kaynaklanabilir. Kemik iliği hücrelerinin ve osteositlerin ölümü ile karakterizedir. Radyasyon uygulanan, kemik iliği nakli yapılan veya metastatik malignitesi olan kişilerde FBAVN meydana geldiği bildirilmiştir. Sigara içmek, geçirilmiş kalça yaralanması, o eklemde geçirilmiş ameliyat öyküsü veya düşük kemik kütlesi gibi birçok başka risk faktörü tanımlanmıştır (Gangji et al., 2018). Diğer potansiyel nedenler ve durumlar arasında hiperlipidemi, hiperürisemi, pankreatit, lösemi veya lenfoma, hipertrigliseridemi, disbarizm, sarkoidoz, HIV/AIDS, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve orak hücreli anemi bulunur, ancak bunların arkasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır (R. Aaron, Gray, & Wilkins, 2007; Arbab & König, 2016; Guerado & Caso, 2016).

Tablo 1. FBAVN Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler (Assouline-Dayan, Chang, Greenspan, Shoenfeld, & Gershwin, 2002; Babis, Sakellariou, Parvizi, & Soucacos, 2011)

İdiyopatik	Kırıklar	Dislokasyonlar	Osteomiyelit	Alkol tüketimi
Gebelik	Tromboflebit	HIV enfeksiyonu	Yağ embolisi	Hiperlipidemi
Konjenital kalça dislokasyonu	Femur başı epifiz kayması	Gaucher Hastalığı	Dev hücreli arterit	İnflamatuvar barsak hastalığı
Hemodiyaliz	Polisitemi	Cushing hastalığı	Radyasyon	Hiperkolesterolemi
Fabry hastalığı	Gut hastalığı	Kortikosteroidler	Lazer cerrahi	Hemoglobinoopatiler
Legg-Calve-Perthes hastalığı	Kronik böbrek yetmezliği	Sjögren sendromu	Kienböck hastalığı	Kollajen tip II gen mutasyonu
Kemik iliği infiltrasyonu yapan hastalıklar	Diabetes (Obezitenin eşlik ettiği)	Disbarizm (Caissson hastalığı)	Dissemine intravasküler koagülasyon	Organ transplantasyonu
Pankreatit	Meningokoksemi	Yanıklar	Hemofili	Hiperparatiroidizm
Vasküler travmalar	Polimiyalji romatika	Polimiyozit	Ankilozan spondilit	Orak hücreli anemi
Hereditör dizostoz	Sigara içimi	Sistemik lupus eritematozus	Raynaud hastalığı	Talasemiler
Alkol metabolizması enzimleri polimorfizmi	İlaç transport proteini p-glikoprotein polimorfizmi	Ehler-Danlos Sendromu		

PATOGENEZ

Birçok çalışma, FBAVN’de kemik hücre apoptozisine neden olan temel faktörün yetersiz kan akımı olduğunu göstermiştir. Yetersiz kan akımı ayrıca kırıklara, eklem yüzeyinin çökmesine ve femur başı fonksiyon kaybına da neden olmaktadır. FBAVN mikroskobik olarak tipik bir hücrel nekroz paternine, kemik rezorpsiyonuna ve neoformasyona sahiptir. Bu değişiklikler eklem yüzeyinin çökmesi ile sonuçlanabilir. Hem hematopoietik hem de adiposit hücrelerin nekrozu interstisyel ilik ödemeine neden olur. Osteosit nekrozu, anoksiden yaklaşık iki ila üç saat sonra ortaya çıkarsa da, histolojik belirtiler oksijen yoksunluğunun ardından 24 ila 72 saat sonra görülebilir (R. Aaron et al., 2007; James & Steijn-Myagkaya, 1986).

Nekrotik alanın periferinde reaktif hiperemi ve kapiller revaskülarizasyon meydana gelir. Kemik rezorpsiyonu ve üretimi, ölü kemiği canlı kemikle tam olarak değiştiremediğinde bir onarım süreci başlar (R. K. Aaron et al., 2007). Ölü kemik kısmen emilir ve yeni canlı kemik ölü trabeküllerin üzerine lamine edilir. Kemik rezorpsiyonu genellikle subkondral trabeküllerde kemik oluşumunu aşar (Glimcher & Kenzora, 1979a, 1979b). Bu nedenle, aşırı kemik rezorpsiyonu trabeküllerin yapısal bütünlüğünün kaybına, subkondral kırıklara ve eklem uyumsuzluğuna yol açar (Brown, Baker, & Brand, 1992).

Vaskülarizasyonun azalması, lümen içi veya lümen dışı kaynaklı olabilir (R. K. Aaron et al., 2007). Kan akışında önemli bir azalmanın, oksijenin intraosseöz kısmi basıncını (pO_2) düşürmesi beklenir. Sabit bir oksijen tüketim oranı varsayarsak, histolojik olarak nekroz saptanan kemikteki pO_2 ortalama 44 mmHg düzeyinde iken, nekroz olmayan kemikte ortalama 71 mmHg'dır (R. K. Aaron et al., 2007; Kiaer, Pedersen, Kristensen, & Starklint, 1990; Shah et al., 2015).

Üç ana patojenik mekanizma, femur başına kan akışının azalmasına yol açarak iskemiye ve sonuç olarak FBVN'ye neden olabilir (E. Camporesi et al., 2017; Drenjančević, 2018);

Kapsül içi kırık veya femur boynunun yerinden çıkmasıyla vasküler yapıda meydana gelen zarar (subkondral kemiği besleyen vasküler yapılara doğrudan travma)(Shah et al., 2015) ;

Endoluminal obstrüksiyon (orak hücre agregasyonları, pıhtılar veya lipid trombüsleri, genetik kusur ve pıhtılaşma faktörü anormallikleri ve hastaların yaşamları boyunca maruz kaldıkları tekrarlayan vasküler hasarlar) (Kim, Baek, Lim, Lee, & Kim, 2015; Solacoff, Mont, & Krackow, 1993);

Ekstra-osseöz venöz obstrüksiyon

SEMPTOMLAR

Hastalığın ilk evreleri genellikle asemptomatiktir. Ancak dize veya ipsilateral kalçaya yayılan hafif ağrı, kalçada sınırlı hareket açıklığı, özellikle zorlu iç rotasyon sırasında bıçak saplanması tarzında ağrı olabilir (Babis, Sakellariou, Parvizi, & Soucacos, 2011). Ayrıntılı bir görüşme sonucu hastanın tıbbi geçmişinin sorgulanmasıyla hastalıkla ilişkili risk faktörleri belirlenebilir. Hastalar kalçalarında ağrı hissediyorsa ve tıbbi öykülerinde herhangi bir risk faktörü varsa FBVN düşünülmelidir (Babis et al., 2011).

FBVN'nin erken teşhisi, klinik başarı için kesinlikle gereklidir. Histolojik çalışmalar, sintigrafi, fonksiyonel kemik değerlendirmeleri, radyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayar destekli tomografi (CAT) mevcut en güncel tanı yöntemleridir.

Orta-geç dönem osteoartrit, asetabular displazi sekonder osteoartrit, kalçayı tutan ankilozan spondilit, kalçanın idiyopatik geçici osteoporozu, femur başında kondroblastom, subkondral yetmezlik kırığı, pigmente villonodüler sinovit, , kemik enfarktüsü ve femoroasetabular sıkışma sendromu FBVN'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardır('Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults', 2017; Vande Berg, Malghem, Lecouvet, Jamart, & Maldague, 1999; Zhao et al., 2020).

EVRELEME

FBAVN'yi evrelemek için Ficat-Arlet ve Steinberg sınıflandırma sistemleri kullanılır (Hindoyan, Lieberman, Matcuk Jr, & White, 2020; D. R. Steinberg, Steinberg, Garino, Dalinka, & Udupa, 2006; M. E. Steinberg & Steinberg, 2004).

Tablo 2. *Ficat-Arlet Evreleme Sistemi (Arslanoğlu, Hakyemez, & Öztürk, 2020)*

Evre Tanımlaması	Direk grafi	MRI	Klinik
Evre I	Normal veya minör osteopeni	Ödem	Kasıkta tipik ağrı
Evre II	Mixed osteopeni, ve/veya skleroz ve/veya subkondral kistler, subkondral lusensi yok	Coğrafi defekt	Ağrı ve katılık
Evre III	Femur başının konturunda bozulma, subkondral çökme, Hilâl bulgusu ve sonunda kortikal kollaps	Düz grafi ile aynı	Ağrı ve katılık +/- dize yayılım ve topallama
Evre IV	Eklem aralığında daralma, sekonder dejeneratif değişikliklerle beraber geç evre hastalık	Düz grafi ile aynı	Ağrı ve topallama

Tablo 3. *FBAVN'de kullanılan Steinberg evreleme sistemi (Hegmann et al., 2016)*

Evre Tanımlaması	Klinik Özellikler	X-Ray bulguları	Kemik Tutulumu (Sintigrafi)
0	0	Normal	Normal
I	0	Normal	Anormal
II	+	Skleroz ve/veya kistik formasyon	Anormal
III	++	Düzleşme olmadan subkondral çökme (Hilal bulgusu)	Anormal
IV	++	Eklem aralığı darlığının eşlik etmediği femur başı düzleşmesi veya asetabular etkilenim	Anormal
V	+++	Eklem aralığı darlığının eşlik ettiği femur başı düzleşmesi ve/veya asetabular etkilenim	Anormal
VI	+++	İlerlemiş dejeneratif değişiklikler	Anormal

TANI

Tanı için kalça radyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. MRG tanı koymada altın standart olarak kabul edilir (Pierce, Jauregui, Cherian, Elmallah, & Mont, 2015; Zhang et al., 2018; Zibis et al., 2007). Subkondral kırığın varlığı, hastalığın ilerlediğini gösterir ve tedavi sürecini belirlemeye yardımcı olabilir. Bilgisayarlı tomografi subkondral kırığı saptamada MRG'den üstündür ancak rutin kullanımı için ek maliyet ortaya çıkarması ve radyasyona maruz bırakma gibi dezavantajlarından dolayı daha ileri çalışmalar gereklidir. Kemik iliği basıncı ölçümleri, venografi ve kor biyopsisi AVN tanısında nadiren kullanılır (Stevens et al., 2003; Yeh, Chen, Huang, Pan, & Yang, 2009).

TEDAVİ

Ne yazık ki, bugüne kadar FBAVN tedavisi için benzersiz bir algoritma tanımlanmamıştır. Cerrahi (eklem koruyucu ve eklem değiştirme operasyonları) şu anda en yaygın yaklaşımdır. Ancak bazı hastalara fiziksel egzersizi azaltmanın yanı sıra farmakolojik ajanlar ve fizik tedaviden oluşan konservatif tedaviler uygulanmaktadır.

Genel olarak, FBAVN tedavisinde konservatif tedavi özellikle hastalığın erken evrelerinde faydalı olabilir. Medikal tedavi ağrı kontrolünü ve fonksiyonel sonuçları iyileştirebilse de tedavinin etkinliğini belirlemek için uzun süreli takipli randomize klinik çalışmalar gereklidir.

FBAVN için medikal tedavi hastalığın ilerlemesini engellemek için erken aşamalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. FBAVN için birçok potansiyel medikal tedavi yöntemi vardır (Fessel, 2013). Lipid düşürücü ajanlar, antikoagülanlar, vazoaaktif maddeler ve bifosfonatların tümü, FBAVN'yi farmakolojik olarak yönetmek için kullanılabilir.

Dolaşan yağ hücrelerinin sayısındaki ve boyutundaki artışlar, kalça FBAVN'sinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, statinler gibi lipid düşürücü ajanlar, adipogenez oranını azaltmak için avantajlıdır. Statinlerin, steroid alan hastalar üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Ajmal, Matas, Kuskowski, & Cheng, 2009; Jiang et al., 2014; Pritchett, 2001).

Enoksaparin ve asetilsalisilik asit gibi antiplateletler ve antikoagülanlar trombosit agregasyonunu inhibe ederek etki eder, Böylece kemiğin iskemik bölgelerine kan akışını artırır. Bu ajanlar, trombofili veya hipo fibrinolitik gibi altta yatan pıhtılaşma bozuklukları olan hastalara yarar sağlar (Albers, Carli, Routy, Harvey, & Séguin, 2015; Glueck, Freiberg, Wissman, & Wang, 2015; Guo et al., 2017).

Prostasiklin, terminal damar seviyesindeki vazodilatör potansiyelinin aracılık ettiği bir etki olan kan akışını iyileştiren vazoaaktif bir ajandır. Kullanımı, erken evre FBAVN'nin hem klinik hem de radyolojik sonuçlarında önemli iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, olası uzun vadeli faydalar hala değerlendirme aşamasındadır. Diğer çalışmalar vazodilatörlerin etkinliğini değerlendirmiştir (Claßen et al., 2016). İloprost, vücutta farklı yerleri içeren kemik iliği ödemi ve FBAVN'nin tedavisi için etkili bir terapötik seçeneği temsil eder.

Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesinin baskılanması nedeniyle osteonekrotik kalçalarda femur başının kollaps insidansını önemli ölçüde azaltır. Alendronat, bazı prosedürlerde yardımcı tedavi olarak kullanılmıştır ve FBAVN'nin erken evrelerinde ağrıyı ve kollaps riskini azalttığı bulunmuştur (Agarwala, Banavali, & Vijayvargiya, 2018; Agarwala & Shah,

2011; Chen et al., 2012; Lee et al., 2015; D. Li, Yang, Wei, & Kang, 2018; Yuan, Guo, & Yan, 2016);.

Prostasiklin, vazodilatasyon yaparak kan akışını artırır. Kullanımı, erken evre FBAVN'nin hem klinik hem de radyolojik sonuçlarında önemli iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, olası uzun vadeli faydalar hala değerlendirme aşamasındadır(Claßen et al., 2016).

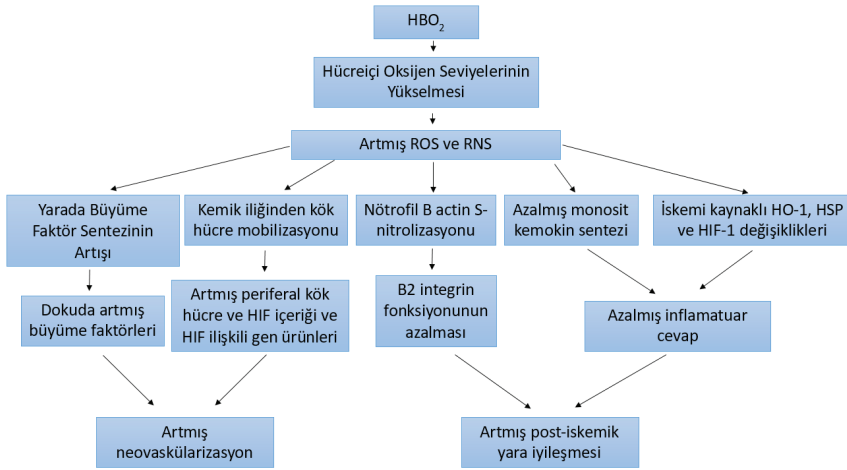
FBAVN'yi tedavi etmek için açıklanan biyofiziksel yöntemler arasında şok dalgası tedavisi (ESWT), atımlı elektromanyetik alan tedavisi (PEMF) ve hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) bulunur. ESWT'nin doku oksijenasyonunu arttırdığı, ödemi azalttığı ve anjiyogenezi indüklediği gösterilmiştir (Ding et al., 2019, p. 201; Hao et al., 2018). ESWT, FBAVN için farklı aşamalarda uygulanabilir ve invaziv cerrahi modalitelere göre daha iyi bir alternatif sunabilir. Yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, PEMF'nin osteogenezi ve anjiyogenezi uyararak işlev gördüğü düşünülmektedir (Al-Jabri et al., 2017; Massari, Fini, Cadossi, Setti, & Traina, 2006). Bununla birlikte, erken evre FBAVN tedavisi olarak rolü henüz belirlenmemiştir.

FBAVN'yi tedavi etmek için açıklanan biyofiziksel yöntemler arasında şok dalga tedavisi (ESWT), atımlı elektromanyetik alan tedavisi (PEMF) ve hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) bulunur. Yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, PEMF'nin osteogenezi ve anjiyogenezi uyararak işlev gördüğü düşünülmektedir (Al-Jabri et al., 2017; Massari et al., 2006).

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU'NDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT), kapalı bir odada 1 mutlak atmosfer basınçtan (1 ATA) daha yüksek bir basınçta aralıklı olarak saf oksijen verilmesini ifade eder. Klinik olarak etkili olması için basınçlandırmanın 1,4 ATA veya daha yüksek olması gerekir. Kullanılan basınç aralığı yaygın olarak 2 ile 2,8 ATA arasındadır (Moon, 2019). HBOT, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) üretimini artırarak, hücre büyümesini sağlar ve inflamatuvar yanıtı düzenler. Sonuç olarak, vaskülarizasyon ve iskemik doku sonrası sağ kalım önemli ölçüde iyileşir. ROS, hipoksi ile indüklenebilir faktörlerin (HIF) aracılık ettiği neoanjiyogenezi ve vaskülogenezi sağlayan birçok yolda anahtar bir rol oynar (E. M. Camporesi & Bosco, 2014; Thom, 2011).

İn vitro olarak oluşturulmuş kronik inflamatuvar modellerinde HBOT'un mezenkimal kök hücrelerde osteojenik belirteçlerin ekspresyonunu iyileştirdiği ve mineral birikimini artırdığı gösterilmiştir (Gardin et al., 2020).



Şekil.1: HBOT etki mekanizması (ROS: Reaktif Oksijen türleri, RNS: Reaktif Azot Türleri, HIF: Hipoksi ile İndüklenen Faktörler, HO-1: Hemoksijenaz HSP: Isı şok proteinleri)(Thom, 2011)

HBOT, osteosentez, neoanjiyogenez ve vaskülogenezi arttırarak kemik rejenerasyonunu destekler (E. M. Camporesi & Bosco, 2014). FBAVN, diz osteonekrozu, osteoradyonekroz, mandibular osteomyelit ve diş implantları gibi osteonekrozlarla karakterize patolojilerde HBOT başarıyla kullanılmıştır (Bosco, Vezzani, Enten, et al., 2018; Bosco, Vezzani, Mrakic Sposta, et al., 2018; Gardin et al., 2020; Giacon et al., 2021).

FBAVN’li hastalarda HBOT’un, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlekin (IL)-6 gibi inflammatuar belirteçleri azalttığı ve uygun bir osteojenik ortam yarattığı gösterilmiştir (Bosco, Vezzani, Mrakic Sposta, et al., 2018).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), FBAVN’nin erken evrelerinde olan hastalar için güvenli ve etkili bir seçenektir. Yapılan çalışmalarda HBOT verilen FBAVN’li hastalarda radyografik iyileşmenin yanı sıra kişinin bildirdiği ağrı skorlarında azalma, hareket açıklığında artış ve hastanın yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir (Bennett, 2011; E. Camporesi et al., 2017; E. M. Camporesi, Vezzani, Bosco, Mangar, & Bernasek, 2010; Hsu et al., 2010; W. Li et al., 2017).

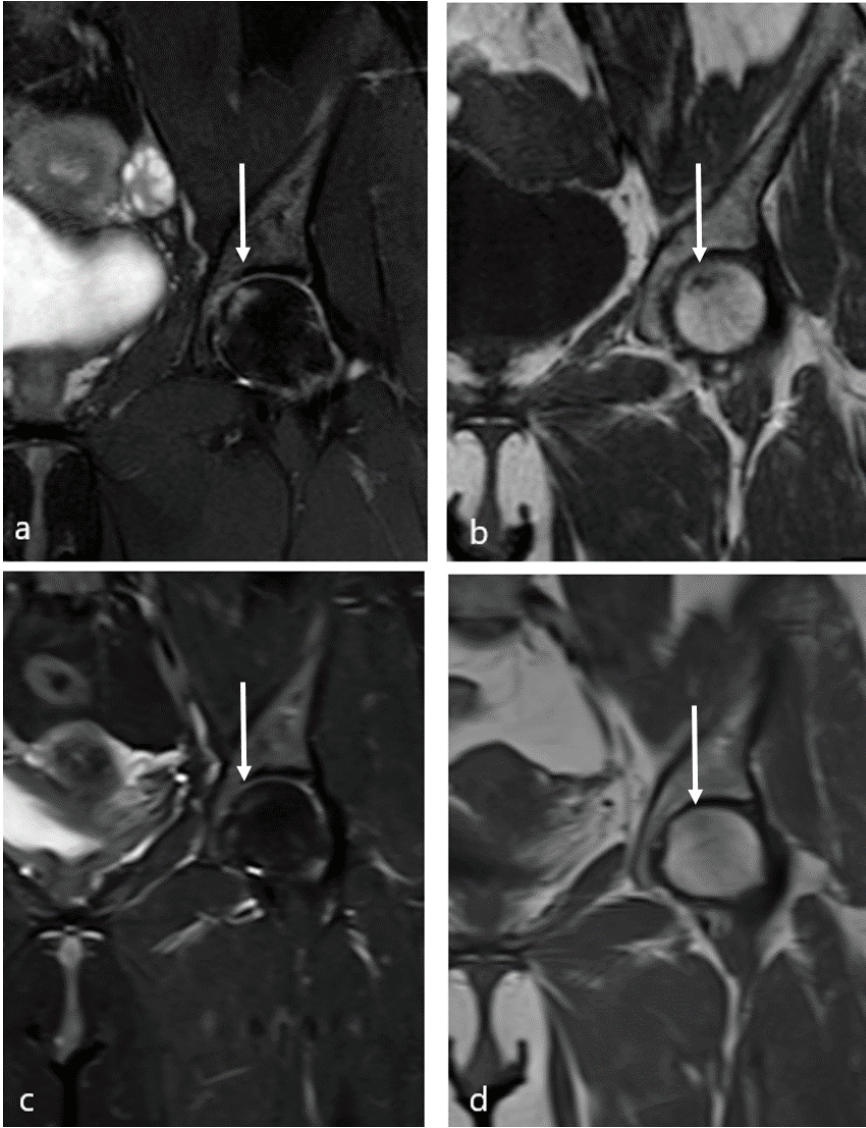
Klinik etkilere ek olarak, HBOT maliyet açısından cerrahiye geçerli bir alternatif olabilir (Evans et al., 2019; Leekha, Sampathkumar, Berry, & Thompson, 2010; Mufarrih et al., 2019; Padilla et al., 2020). FBAVN’de HBOT kullanımı European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesinde kuvvetle önerilen ve kanıt düzeyi B¹ olan bir hastalık olarak yer almaktadır (Mathieu, 2017).

1 Kanıt düzeyinin B olması, uzmanların büyük çoğunluğunun femur başı avasküler nekrozu için HBOT kullanılması yönünde fikir birliğine vardığını ifade etmektedir.

HBOT'un fizyolojik etkileri, basıncın yükselmesinin direkt etkisi ve PaO_2 'nin yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkiler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Basıncın direkt etkisine bağlı olarak Boyle Kanunu'na göre basınç arttıkça gazların hacmi küçülür. Dekompresyon hastalığı, arteriyel gaz embolisi gibi dokularda gaz kabarcıklarının olduğu hastalıklarda HBOT'un bu etkisi önemlidir. Basınç arttıkça gaz kabarcığı küçülerek absorbe olur ve patofizyolojisinde gaz kabarcığı olan hastalıklar bu şekilde tedavi edilir.

HBOT ile PaO_2 'nin yükselmesi etkisiyle endotelial progenitör hücre proliferasyonunu, neoanjiyogenez ve neovaskülarizasyonu artırır (Giuliano Vezzani et al., 2017). HBOT, hücre dışı oksijen konsantrasyonunu artırarak vazokonstriksiyon yapar, hücrel iske mi ve ödemi azalır (Bosco et al., 2007). HBOT, kemik iliği basıncını düşürür ve iskemik hücrelere oksijen iletimini artırır, kompartman sendromunu hafifletir ve daha fazla hücrenin nekrozunu önler.

Kemik iliği basıncının azalması, ağrıyı önemli ölçüde azaltır. Camporesi ve arkadaşları, 20-30 tedaviden sonra hastaların büyük ölçüde ağrılarının azaldığını göstermiştir (E. M. Camporesi et al., 2010). Yapılan bir çalışmada tam iyileşmenin olması için ortalama 83,3 ($\pm 24,8$) HBOT gerektiği sonucuna varılmıştır (Giuliano Vezzani et al., 2018). Benzer şekilde, Koren ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise tam iyileşme olması için önerilen ortalama tedavi sayısı 78.3 (± 24.2) olarak tespit edilmiştir (Koren et al., 2015).



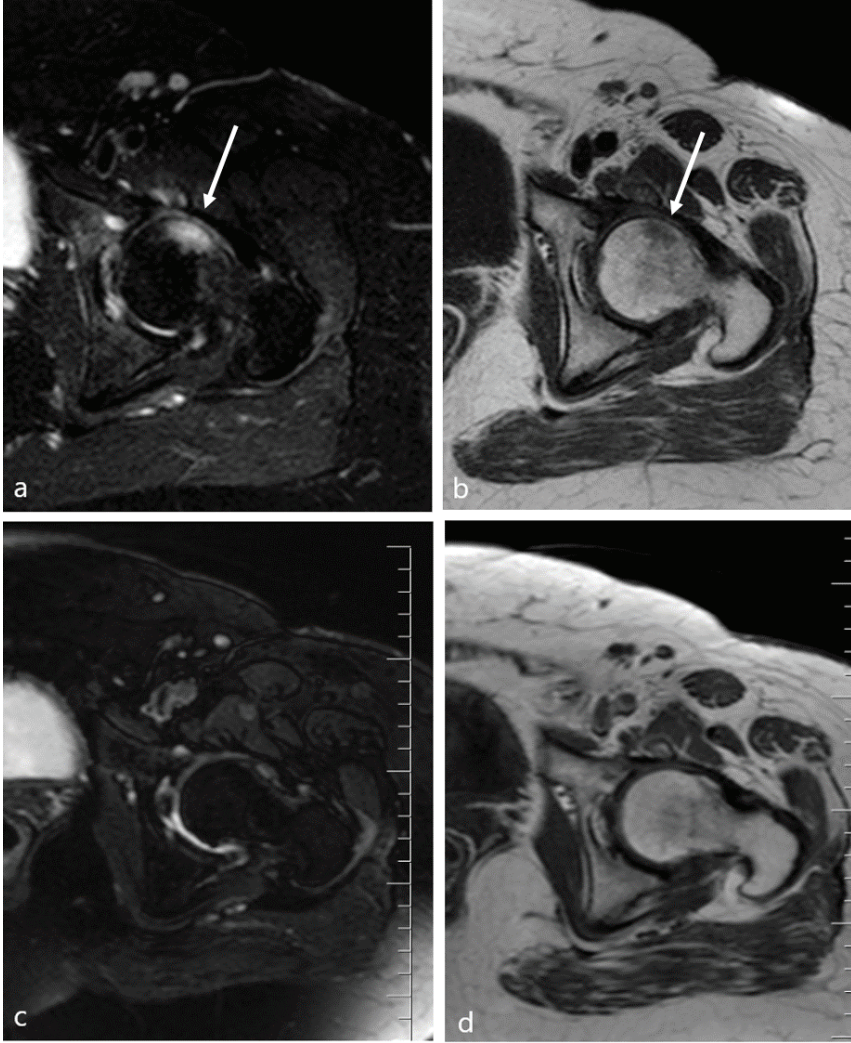
Şekil 2. Kalça MRG’de yağ baskılı T2A ve T1A koronal kesitlerde, HBOT öncesi femur başında ödemle uyumlu sinyal değişiklikleri (a,b), 30 seans HBOT sonrası femur başında ödem alanlarında belirgin gerileme izlenmektedir (c,d).

Çalışmalar, Steinberg sınıflamasına göre FBAVN Evre I’de radyografik iyileşme saptamıştır. Ayrıca Ficat evre I-II’de FBAVN’de daha iyi ağrı kontrolü, kompliyans ve hareket açıklığı (ROM) olduğu sonucuna varılmıştır (Bosco, Vezzani, Mrakic Sposta, et al., 2018; Uzun et al., 2016; G Vezzani, Zanon, Manelli, Camporesi, & Bosco, 2016).

Hiperbarik oksijen tedavisi ayrıca kemiğin remodeling ve onarı-

mı için osteoklast ve osteoblast fonksiyonunu artırır, kemik iliğindeki fibroblastları uyarır ve osteogeneze yardımcı olur (E. M. Camporesi & Bosco, 2014; E. M. Camporesi et al., 2010; Thom, 2011; Giuliano Vezzani et al., 2018).

Osteoblastların farklılaşmasına ve osteoklast aktivitesinin baskılanmasına odaklanan son çalışmalar, hiperbarik oksijen tedavisinden fayda elde edilebileceğini göstermektedir. HBOT, kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu arasındaki dengeyi değiştirerek kemik rejenerasyonu arttırmıştır (Al Hadi, Smerdon, & Fox, 2013; Giuliano Vezzani et al., 2018).



Şekil 3. Kalça MRG’de yağ baskılı T2A ve T1A aksiyal kesitlerde, HBOT öncesi femur başında ödemle uyumlu sinyal değişiklikleri (a,b), 60 seans HBOT sonrası femur başında ödem alanları tamamen kaybolmuştur (c,d).

Osteoprotegerin (OPG)/Nükleer Faktör κ -B'nin (RANK) /nükleer faktör κ -B ligand (RANKL) üçlüsünün reseptör aktivatörü, kemik apozisyon/rezorpsiyon dengesinin en önemli modülatörüdür (Theoleyre et al., 2004). Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 1 (IL-1) gibi sitokinler, RANK-RANKL bağlanma sinyal yollarına doğrudan müdahale eder ve osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu indükler (Hadi, Smerdon, & Fox, 2015; Kwan Tat, Padrines, Théoleyre, Heymann, & Fortun, 2004; Liu & Zhang, 2015; Giuliano Vezzani et al., 2017). Birçok çalışma, HBOT'un hastalıklar üzerindeki anti-inflamatuar etkisini araştırmıştır (Arslan, Satar, Serdar, Ozler, & Yilmaz, 2012; Jiang et al., 2014; Yang, Bosco, Montante, Ou, & Camporesi, 2001). Sonuç olarak, bu etki FBAVN iyileşmesi için de önemlidir. OPG/RANKL/RANK bir osteo-immünomodülatör kompleksi olarak düşünülebilir. HBOT pro-inflamatuar sitokinleri “anti-osteoklastik” bir şekilde modüle etmede de etki edebilir.

Hiperbarik oksijen tedavisi ayrıca çeşitli dokularda reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretimini artırır (Thom, 2011a). Birkaç çalışma, endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) farklı gen bazı polimorfizmlerinin FBAVN etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (Gagala, Buraczynska, Mazurkiewicz, & Ksiazek, 2013; Glueck, Freiberg, Oghene, Fontaine, & Wang, 2007; Koo et al., 2006; Zheng, Wang, Ni, Li, & Xiao, 2014; Zhou, Gu, Wu, & Liang, 2015). Nitrik oksitin (NO) azaltılmış üretimi, anjiyogenez ve kemik oluşumunu tehlikeye atan trombositlerin alımını, agregasyonunu ve yapışmasını destekler. eNOS polimorfizmi, FBAVN'nin çok yönlü bir nedenini gösterir.

eNOS polimorfizmi, idiyopatik osteonekrozun bağımsız bir nedeni olabilir ve diğer osteonekroz etyopatolojileri ile sekonder FBAVN'nin sinerjistik bir nedeni olabilir. eNOS polimorfizmleri ile idiyopatik veya sekonder FBAVN arasındaki ilişkiyi kurmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir meta-analiz vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) VE eNOS polimorfizmlerinin (SNP'ler) FBAVN gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu hipotezini desteklemektedir (Zhou et al., 2015).

Femur başı avasküler nekrozunun ilk evrelerinde tanı alan hastaların, haftada 5-6 gün ve günde 90-120 dakika olacak şekilde 2,4 ATA basınç altında HBOT aldıkları takdirde klinik ve radyolojik açıdan iyileşecekleri öngörülmektedir. Hastaların HBOT sonrası değerlendirmeleri, son HBOT seansından 3-4 hafta sonra radyolojik ve klinik yönden yapılır. Hastanın Hiperbarik oksijen tedavisine ek olarak ekleme binen yükü azaltması, kilo vermesi ve eğer kullanıyorsa sigarayı bırakması gerekmektedir (Mathieu, 2017).

KAYNAKLAR

- Aaron, R., Gray, R. %J T. adult hip. P. L. W., & Wilkins. (2007). Osteonecrosis: etiology, natural history, pathophysiology, and diagnosis, 465–76.
- Aaron, R. K., Dyke, J. P., Ciombor, D. M., Ballon, D., Lee, J., Jung, E., & Tung, G. A. (2007). Perfusion abnormalities in subchondral bone associated with marrow edema, osteoarthritis, and avascular necrosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1117, 124–37. Retrieved from <https://doi.org/10.1196/annals.1402.069>
- Agarwala, S., Banavali, S. D., & Vijayvargiya, M. (2018). Bisphosphonate Combination Therapy in the Management of Postchemotherapy Avascular Necrosis of the Femoral Head in Adolescents and Young Adults: A Retrospective Study From India. *J Glob Oncol*, 4, 1–11. Retrieved from <https://doi.org/10.1200/jgo.17.00083>
- Agarwala, S., & Shah, S. B. (2011). Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. *J Arthroplasty*, 26(7), 1128–34. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.11.010>
- Ajmal, M., Matas, A. J., Kuskowski, M., & Cheng, E. Y. (2009). Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *Orthop Clin North Am*, 40(2), 235–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jocl.2009.01.004>
- Al Hadi, H., Smerdon, G. R., & Fox, S. W. (2013). Hyperbaric oxygen therapy suppresses osteoclast formation and bone resorption. *J Orthop Res*, 31(11), 1839–44. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/jor.22443>
- Albers, A., Carli, A., Routy, B., Harvey, E. J., & Séguin, C. (2015). Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study. *Can J Surg*, 58(3), 198–205. Retrieved from <https://doi.org/10.1503/cjs.016814>
- Al-Jabri, T., Tan, J. Y. Q., Tong, G. Y., Shenoy, R., Kayani, B., Parratt, T., & Khan, T. (2017). The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, 18(1), 319. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1663-5>
- Arbab, D., & König, D. P. (2016). Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. *Dtsch Arztebl Int*, 113(3), 31–8. Retrieved from <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0031>
- Arslan, H. H., Satar, B., Serdar, M. A., Ozler, M., & Yilmaz, E. (2012). Effects of hyperbaric oxygen and dexamethasone on proinflammatory cytokines of rat cochlea in noise-induced hearing loss. *Otol Neurotol*, 33(9), 1672–8. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31826bf3f6>
- Arslanoğlu, F., Hakyemez, Ö. S., & Öztürk, A. (2020). Avasküler nekrozda radyolojik değerlendirme. *TOTBID Dergisi*, 19(6). Retrieved 19 October 2022 from <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2020.106>

- Assouline-Dayana, Y., Chang, C., Greenspan, A., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2002). Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*, 32(2), 94–124.
- Babis, G. C., Sakellariou, V., Parvizi, J., & Soucacos, P. (2011). Osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedics*, 34(1), 39. Retrieved from <https://doi.org/10.3928/01477447-20101123-19>
- Barney, J., Piuze, N. S., & Akhondi, H. (2019). Femoral head avascular necrosis.
- Bennett, M. (2011). Hyperbaric oxygen therapy improved both pain scores and range of motion in patients with early idiopathic femoral head necrosis (Ficat stage II). *Diving Hyperb Med*, 41(2), 105.
- Bosco, G., Vezzani, G., Enten, G., Manelli, D., Rao, N., & Camporesi, E. M. (2018). Femoral condylar necrosis: treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Arthroplast Today*, 4(4), 510–515. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.artd.2018.02.010>
- Bosco, G., Vezzani, G., Mrakic Sposta, S., Rizzato, A., Enten, G., Abou-Samra, A., ... Camporesi, E. (2018). Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 33(1), 1501–1505. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1485149>
- Bosco, G., Yang, Z. J., Nandi, J., Wang, J., Chen, C., & Camporesi, E. M. (2007). Effects of hyperbaric oxygen on glucose, lactate, glycerol and anti-oxidant enzymes in the skeletal muscle of rats during ischaemia and reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34(1–2), 70–6. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04548.x>
- Brown, T. D., Baker, K. J., & Brand, R. A. (1992). Structural consequences of subchondral bone involvement in segmental osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res*, 10(1), 79–87. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/jor.1100100110>
- Camporesi, E. M., & Bosco, G. (2014). Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*, 41(3), 247–52.
- Camporesi, E. M., Vezzani, G., Bosco, G., Mangar, D., & Bernasek, T. L. (2010). Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty*, 25(6 Suppl), 118–23. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.05.005>
- Camporesi, E., Vezzani, G., Zanon, V., Manelli, D., Enten, G., Quartesan, S., & Bosco, G. (2017). Review on hyperbaric oxygen treatment in femoral head necrosis. *Undersea Hyperb Med*, 44(6), 497–508. Retrieved from <https://doi.org/10.22462/11.12.2017.1>
- Chen, C. H., Chang, J. K., Lai, K. A., Hou, S. M., Chang, C. H., & Wang, G. J. (2012). Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 64(5), 1572–8. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/art.33498>

- Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults. (2017). *Orthop Surg*, 9(1), 3–12. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/os.12302>
- Claßen, T., Becker, A., Landgraeber, S., Haversath, M., Li, X., Zilkens, C., ... Jäger, M. (2016). Long-term Clinical Results after Iloprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis. *Orthop Rev (Pavia)*, 8(1), 6150. Retrieved from <https://doi.org/10.4081/or.2016.6150>
- Ding, H., Wang, S., Feng, H., Xu, Y., Yan, J., Duan, X., & Xing, G. (2019). Clinical efficacy of individual extracorporeal shockwave treatment. *Orthopade*, 48(7), 610–617. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00132-018-03682-6>
- Drenjančević, I. (2018). *Hyperbaric Oxygen Treatment in Research and Clinical Practice: Mechanisms of Action in Focus*. BoD—Books on Demand.
- Evans, J. T., Evans, J. P., Walker, R. W., Blom, A. W., Whitehouse, M. R., & Sayers, A. (2019). How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet*, 393(10172), 647–654. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31665-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31665-9)
- Fessel, J. (2013). There are many potential medical therapies for atraumatic osteonecrosis. *Rheumatology (Oxford)*, 52(2), 235–41. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes241>
- Gagala, J., Buraczynska, M., Mazurkiewicz, T., & Ksiazek, A. (2013). Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*, 37(7), 1381–5. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1892-7>
- Gangji, V., Soyfoo, M. S., Heuschling, A., Afzali, V., Moreno-Reyes, R., Rasschaert, J., ... Hauzeur, J. P. (2018). Non traumatic osteonecrosis of the femoral head is associated with low bone mass. *Bone*, 107, 88–92. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.11.005>
- Gardin, C., Bosco, G., Ferroni, L., Quartesan, S., Rizzato, A., Tatullo, M., & Zavan, B. (2020). Hyperbaric Oxygen Therapy Improves the Osteogenic and Vasculogenic Properties of Mesenchymal Stem Cells in the Presence of Inflammation In Vitro. *Int J Mol Sci*, 21(4). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms21041452>
- Giacon, T. A., Giancola, F., Paganini, M., Tiengo, C., Camporesi, E. M., & Bosco, G. (2021). Hyperbaric Oxygen Therapy and A-PRF Pre-Treated Implants in Severe Periodontitis: A Case Report. *Int J Environ Res Public Health*, 18(2). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijerph18020413>
- Glimcher, M. J., & Kenzora, J. E. (1979a). The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint. *Clin Orthop Relat Res*, (139), 283–312.

- Glimcher, M. J., & Kenzora, J. E. (1979b). The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae; comments on treatment. *Clin Orthop Relat Res*, (140), 273–312.
- Glueck, C. J., Freiberg, R. A., Oghene, J., Fontaine, R. N., & Wang, P. (2007). Association between the T-786C eNOS polymorphism and idiopathic osteonecrosis of the head of the femur. *J Bone Joint Surg Am*, 89(11), 2460–8. Retrieved from <https://doi.org/10.2106/jbjs.F.01421>
- Glueck, C. J., Freiberg, R. A., Wissman, R., & Wang, P. (2015). Long term anti-coagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia. *Adv Orthop*, 2015, 138382. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2015/138382>
- Guerado, E., & Caso, E. (2016). The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. *Injury*, 47 Suppl 6, S16-s26. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(16\)30835-x](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(16)30835-x)
- Guo, P., Gao, F., Wang, Y., Zhang, Z., Sun, W., Jiang, B., ... Li, Z. (2017). The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 96(16), e6646. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006646>
- Hadi, H. A., Smerdon, G., & Fox, S. W. (2015). Osteoclastic resorptive capacity is suppressed in patients receiving hyperbaric oxygen therapy. *Acta Orthop*, 86(2), 264–9. Retrieved from <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.964621>
- Hao, Y., Guo, H., Xu, Z., Qi, H., Wang, Y., Lu, C., ... Yuan, P. (2018). Meta-analysis of the potential role of extracorporeal shockwave therapy in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Surg Res*, 13(1), 166. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0861-7>
- Hegmann, K. T., Biggs, J. J., Hughes, M. A., McKenzie, J. G., Jacobs, J. J., & Caruso, G. M. (2016). Contributors to the Hip and Groin Disorders Guideline, 380.
- Hindoyan, K. N., Lieberman, J. R., Matcuk Jr, G. R., & White, E. A. %J T. J. of A. (2020). A precise and reliable method of determining lesion size in osteonecrosis of the femoral head using volumes, 35(1), 285–290.
- Hsu, S. L., Wang, C. J., Lee, M. S., Chan, Y. S., Huang, C. C., & Yang, K. D. (2010). Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip. *Arch Orthop Trauma Surg*, 130(1), 23–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00402-009-0918-5>
- James, J., & Steijn-Myagkaya, G. L. (1986). Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia. *J Bone Joint Surg Br*, 68(4), 620–4. Retrieved from <https://doi.org/10.1302/0301-620x.68b4.3733842>
- Jiang, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Zhu, B., Li, P., Lu, C., ... Lin, N. (2014). Pravastatin prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by suppress-

- sing PPAR γ expression and activating Wnt signaling pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*, 239(3), 347–55. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/1535370213519215>
- Jones, J. P. (2000). [Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis]. *Orthopade*, 29(5), 370–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s001320050458>
- Kang, J. S., Park, S., Song, J. H., Jung, Y. Y., Cho, M. R., & Rhyu, K. H. (2009). Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea. *The Journal of Arthroplasty*, 24(8), 1178–1183. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.022>
- Kiaer, T., Pedersen, N. W., Kristensen, K. D., & Starklint, H. (1990). Intra-osseous pressure and oxygen tension in avascular necrosis and osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br*, 72(6), 1023–30. Retrieved from <https://doi.org/10.1302/0301-620x.72b6.2246284>
- Kim, T., Baek, S., Lim, J. O., Lee, S., & Kim, S. %J M. M. R. (2015). Genetic variation in the coagulation factor V gene and risk of femoral head osteonecrosis, 12(3), 4434–4440.
- Koo, K. H., Lee, J. S., Lee, Y. J., Kim, K. J., Yoo, J. J., & Kim, H. J. (2006). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res*, 24(8), 1722–8. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/jor.20164>
- Koren, L., Ginesin, E., Melamed, Y., Norman, D., Levin, D., & Peled, E. (2015). Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis. *Orthopedics*, 38(3), e200-5. Retrieved from <https://doi.org/10.3928/01477447-20150305-57>
- Kwan Tat, S., Padrines, M., Théoleyre, S., Heymann, D., & Fortun, Y. (2004). IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*, 15(1), 49–60. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2003.10.005>
- Lee, Y. K., Ha, Y. C., Cho, Y. J., Suh, K. T., Kim, S. Y., Won, Y. Y., ... Koo, K. H. (2015). Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. *J Bone Joint Surg Am*, 97(14), 1142–8. Retrieved from <https://doi.org/10.2106/jbjs.N.01157>
- Leekha, S., Sampathkumar, P., Berry, D. J., & Thompson, R. L. (2010). Should national standards for reporting surgical site infections distinguish between primary and revision orthopedic surgeries? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(5), 503–8. Retrieved from <https://doi.org/10.1086/652156>
- Li, D., Yang, Z., Wei, Z., & Kang, P. (2018). Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials. *Sci Rep*, 8(1), 1450. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19884-z>

- Li, W., Ye, Z., Wang, W., Wang, K., Li, L., & Zhao, D. (2017). Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis : A systematic review and meta-analysis. *Orthopade*, 46(5), 440–446. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00132-016-3360-8>
- Lieberman, J. R., Berry, D. J., Mont, M. A., Aaron, R. K., Callaghan, J. J., Rajadhyaksha, A. D., & Urbaniak, J. R. (2003). Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instructional Course Lectures*, 52, 337–355.
- Liu, W., & Zhang, X. (2015). Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep*, 11(5), 3212–8. Retrieved from <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3152>
- Massari, L., Fini, M., Cadossi, R., Setti, S., & Traina, G. C. (2006). Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 88 Suppl 3, 56–60. Retrieved from <https://doi.org/10.2106/jbjs.F.00536>
- Mathieu, D. (2017). Recommendations for Accepted and Non-accepted Clinical Indications and Practice of Hyperbaric Oxygen Treatment. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 47(1), 24-32. <https://doi.org/10.28920/dhm47.1.24-32>.
- Moon R. E. (2019). *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications 14th Edition* Hyperbaric oxygen therapy: A comittee report. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Florida: Best Publishing Company.
- Mufarrih, S. H., Ghani, M. O. A., Martins, R. S., Qureshi, N. Q., Mufarrih, S. A., Malik, A. T., & Noordin, S. (2019). Effect of hospital volume on outcomes of total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*, 14(1), 468. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1531-0>
- Padilla, J. A., Gabor, J. A., Ryan, S. P., Long, W. J., Seyler, T. M., & Schwarzkopf, R. M. (2020). Total Hip Arthroplasty for Femoral Neck Fracture: The Economic Implications of Orthopedic Subspecialty Training. *J Arthroplasty*, 35(6s), S101-s106. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.01.047>
- Petek, D., Hannouche, D., & Suva, D. (2019). Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Reviews*, 4(3), 85–97. Retrieved from <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180036>
- Pierce, T. P., Jauregui, J. J., Cherian, J. J., Elmallah, R. K., & Mont, M. A. (2015). Imaging evaluation of patients with osteonecrosis of the femoral head. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 8(3), 221–7. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12178-015-9279-6>
- Pritchett, J. W. (2001). Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res*, (386), 173–8. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/00003086-200105000-00022>

- Shah, K. N., Racine, J., Jones, L. C., & Aaron, R. K. (2015). Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 8(3), 201–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12178-015-9277-8>
- Solacoff, D., Mont, M., & Krackow, K. %J O. T. (1993). Uncemented total hip arthroplasty in patients less than 45 years with avascular necrosis, 17(1085), 1993–1994.
- Steinberg, D. R., Steinberg, M. E., Garino, J. P., Dalinka, M., & Udupa, J. K. (2006). Determining lesion size in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 88 Suppl 3, 27–34. Retrieved from <https://doi.org/10.2106/jbjs.F.00896>
- Steinberg, M. E., & Steinberg, D. R. (2004). Classification systems for osteonecrosis: an overview. *Orthop Clin North Am*, 35(3), 273–83, vii–viii. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2004.02.005>
- Stevens, K., Tao, C., Lee, S. U., Salem, N., Vandevenne, J., Cheng, C., ... Lang, P. (2003). Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 180(2), 363–8. Retrieved from <https://doi.org/10.2214/ajr.180.2.1800363>
- Theoleyre, S., Wittrant, Y., Tat, S. K., Fortun, Y., Redini, F., & Heymann, D. (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev*, 15(6), 457–75. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.06.004>
- Thom. (2011). Hyperbaric oxygen—its mechanisms and efficacy. *Plastic reconstructive surgery*, 127(Suppl 1), 131S.
- Urbaniak, J. R., & Jones, J. P. (1997). *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment* (1st ed). Rosemont, Ill.: American Academy of Orthopaedic Surgeons.
- Uzun, G., Mutluoglu, M., Ersen, O., Yildiz, S. %J U., Undersea, hyperbaric medicine: journal of the, & Hyperbaric Medical Society, I. (2016). Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a review of the current literature, 43(3), 189–199.
- Vande Berg, B. C., Malghem, J. J., Lecouvet, F. E., Jamart, J., & Maldague, B. E. (1999). Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology*, 212(2), 527–35. Retrieved from <https://doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527>
- Vezzani, G., Zanon, V., Manelli, D., Camporesi, E., & Bosco, G. (2016). Report on HyperBaric Oxygen (HBO2) in femoral head necrosis (pp. 15–16). Presented at the Proceedings of the 10th ECHM Consensus Conference of Hyperbaric Medicine, Lille, France.
- Vezzani, Giuliano, Camporesi, E. M., Mangar, D., Bernasek, T., Yang, Z., Quaratesan, S., & Bosco, G. %J Gazz. medica I. A. per le S. mediche. (2018).

Beneficial effect of hyperbaric oxygenation in avascular necrosis of the femoral head, 177, 72–78.

- Vezzani, Giuliano, Iezzi, M., Rizzato, A., Quartesan, S., Mangar, D., Camporesi, E. M., ... Bosco, G. %J A. Med. M. (2017). Effects of hyperbaric oxygen exposure on mobilization of endothelial progenitor cells in healthy volunteers, 33, 801–805.
- Weaver, L. K. %J T. H. O. T. C. R. (2014). Hyperbaric oxygen therapy indications, 13.
- Yang, Z. J., Bosco, G., Montante, A., Ou, X. I., & Camporesi, E. M. (2001). Hyperbaric O₂ reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequestration. *Eur J Appl Physiol*, 85(1–2), 96–103. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s004210100391>
- Yeh, L. R., Chen, C. K., Huang, Y. L., Pan, H. B., & Yang, C. F. (2009). Diagnostic performance of MR imaging in the assessment of subchondral fractures in avascular necrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol*, 38(6), 559–64. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00256-009-0659-0>
- Yuan, H. F., Guo, C. A., & Yan, Z. Q. (2016). The use of bisphosphonate in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis of randomized control trials. *Osteoporos Int*, 27(1), 295–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3317-5>
- Zhang, Y. Z., Cao, X. Y., Li, X. C., Chen, J., Zhao, Y. Y., Tian, Z., & Zheng, W. (2018). Accuracy of MRI diagnosis of early osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res*, 13(1), 167. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0836-8>
- Zhao, D., Zhang, F., Wang, B., Liu, B., Li, L., Kim, S. Y., ... Qin, L. (2020). Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Translat*, 21, 100–110. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.12.004>
- Zheng, L., Wang, W., Ni, J., Li, Z., & Xiao, T. (2014). The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head. *PLoS One*, 9(2), e87583. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087583>
- Zhou, Z. C., Gu, S. Z., Wu, J., & Liang, Q. W. (2015). VEGF, eNOS, and ABCB1 genetic polymorphisms may increase the risk of osteonecrosis of the femoral head. *Genet Mol Res*, 14(4), 13688–98. Retrieved from <https://doi.org/10.4238/2015.October.28.31>
- Zibis, A. H., Karantanas, A. H., Roidis, N. T., Hantes, M. E., Argiri, P., Moraitis, T., & Malizos, K. N. (2007). The role of MR imaging in staging femoral head osteonecrosis. *Eur J Radiol*, 63(1), 3–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.03.029>