

SAĞLIK

BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ARAŞTIRMALAR - II

Aralık 2022

EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA
PROF. DR. HASAN AKGÜL
PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

 SERÜVEN
YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2022

ISBN • 978-605-72852-9-4

© 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 Uluslararası Araştırmalar - II

Aralık 2022

Editörler

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

ÖLÜMSÜZLÜK VE ANASTASIS

Merih Kutman ÜSTÜNER, Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER, Mehmet Cengiz ÜSTÜNER1

Bölüm 2

EKTOPIK GEBELİK TANI VE TEDAVİSİ

Hilal ŞERİFOĞLU.....15

Bölüm 3

KANSER İMMÜNÖTERAPİ ARAŞTIRMALARINDA FARE MODELLERİNİN KULLANIMI

Feyzanur YILDIRIMTEPE ÇALDIRAN.....31

Bölüm 4

MELİSSA OFFİCİNALİS L.'NİN FİTOKİMYASAL ANALİZLERİ

Seçil KARAHÜSEYİN, Merve NENNİ51

Bölüm 5

İNSAN VÜCUDU İÇİN ÖNEMLİ MINERALLER VE BOR; TEMEL FONKSİYONLARI, TEMİN YÖNTEMLERİ VE BESLENME ÖNERLERİ

Mükerrem ŞAHİN, Ayşe Nur ŞAHİN71

Bölüm 6

KALİTE-BAKIM MODELİ

Zülfıye BIKMAZ.....87

Bölüm 7

SOĞUK PLAZMANIN ANTİKANSER ETKİSİ

Ferhat BOZDUMAN, Yusuf SEÇGİN111

Bölüm 8

KRONİK HASTALIKLARDA AĞIZ SAĞLIĞININ ÖNEMİ VE HEMŞİRENİN ROLÜ

Demet ÇELİK119

Bölüm 9

TEMPOROMANDIBULAR EKLEM ARTROSENTEZİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Aras ERDİL129

Bölüm 10

PEDİATRİ KLİNİKLERİNDE YAŞAM KALİTESİNİN ÖLÇÜMÜ VE KULLANIMI

Selin DEMİRBAĞ153

Bölüm 11

SALEBİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE İÇİLEBİLİR SALEP ÜRETİMİ Esra BİROL, Gürkan UÇAR171

Bölüm 12

RUH SAĞLIĞI VE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİNDE YARATICILIK

Ayşe Nur FİLİK, Nesibe GÜNAY MOLU197

Bölüm 13

SIVI BİYOPSİDE DOLAŞIMDAKİ TÜMÖR HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE TANIMLANMASI

Elif KAĞA213

Bölüm 14

AMİNOASİTLER VE LABORATUVAR ANALİZLERİ

Murat ARI, Recai ACI229

Bölüm 15

ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: GAUCHER VE FABRY HASTALIKLARINDA SON ÇALIŞMALAR

Ersin KARATAŞ253

Bölüm 16

HASTANE YEMEK HİZMETLERİNDE ÖN GEREKSİNİM PROGRAMLARININ YÖNETİMİ

Anıl YILDIZ271

Bölüm 17

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANISINDA YENİ BİR YÖNTEM: RAMAN SPEKTROSKOPSİ

Berna HAMAMCI, Güneş AÇIKGÖZ.....285

Bölüm 18

VİRAL GASTROENTERİTLER VE ETKENLERİ

Şebnem NERGİZ301

“

Bölüm 1

ÖLÜMSÜZLÜK VE ANASTASİS

Merih Kutman Üstüner¹

Derya Akyıldız Üstüner²

Mehmet Cengiz Üstüner³

”

1 Dr. Merih Kutman Üstüner, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Eskişehir, Türkiye, ustuner-kutman@gmail.com

2 Dr. Öğretim Üyesi Derya Akyıldız Üstüner Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı Eskişehir, Türkiye, dustuner5@gmail.com

3 Doç. Dr. Mehmet Cengiz Üstüner, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir, Türkiye, mcustuner@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-3644-2962, 0000-0002-8511-946X, 0000-0001-9802-3988

1. Giriş

Anastasis kavramı hücre ölümü ve hayatta kalmanın dengelenmesi, homeostaz ve özellikle kanser tedavisindeki yaklaşımlar için çok önemlidir. Konvansiyonel hücre ölümü yolları genel anlamda, programlanmış hücre ölümü formu olan apoptoz ve akut olarak yaralanmış hücrelerin parçalanması olan nekrozu içerir (**Gudipaty vd., 2018**) (**Canan vd., 2012**). Diğer hücre ölümleri için de eksitotoksis, paraptosis, piroptosis, nekroptosis, ferroptosis sayabiliriz (**Chen vd., 2020**) (**Tang vd., 2020**) (**Lee vd., 2016**) (**KARTLAŞMIŞ vd., 2020**) (**Coşkun vd., 2011**). Otofaji de hayatta kalmayı teşvik edebilir veya ölüme neden olabilir (**Karadağ, 2016**). Anastasis ise canlandırma süreçlerini, hücrelerin apoptoz veya nekroz eşliğinden kurtulabileceğini tarif etmektedir (**Gudipaty vd., 2018**). Anastasis kavramı, kanser anlayışımızda yeni bir paradigmayı temsil etmektedir ve temel bilinenlere meydan okumaktadır. Anastasis ölmekte olan hücrelerin geri kazanılması anlamda olup hücreleri ölümün eşliğinden kurtaran doğal bir hücre iyileşme olgusudur (**Tang vd., 2018**). Bu hücreler iyileşmeden önce, mitokondriyal parçalanma, mitokondriyal sitokrom c'nin sitozole salınması, kaspazların aktivasyonu, kromatin yoğunlaşması, DNA hasarı, nükleer parçalanma, plazma zarı kabarması, hücre küçülmesi, gibi önemli apoptoz kontrol noktalarından geçmişlerdir. Apoptotik uyaranlar ölümden önce ortadan kaldırıldığında anastasis meydana gelebilir. Böylece ölmekte olan hücrelerin apoptozu ve potansiyel olarak diğer ölüm mekanizmalarını tersine çevirmesi durumu gerçekleşir (**TEDAVİLER, 2020**). Anastasis, hasarlı hücrelerin uygunsuz bir şekilde sürdürülebilmesi ve fizyolojik iyileşme süreçlerini içermektedir.

Gelecekte anastasisi saptamaya yönelik stratejiler ve fizyolojik mekanizmalar; hastalık patolojisinde ölmeyen hücreler ile kemoterapötikler üzerine çalışmalara olanak tanıyacaktır. (**Tang vd., 2015**). Anastasis kendi yapısının yanı sıra kanser biyolojisinin anlaşılmasında ve geleneksel kemoterapötik kanser tedavisinin karmaşıklığının aydınlatılmasında da çok önemli rol oynayacaktır. Bu sayede tedaviye olan ilaç direnci daha iyi anlaşılabilir. Kişiselleştirilmiş kombinasyon tedavisi geliştirmek için de terapötik etkinliği dengeleyen stratejiler de ortaya çıkacaktır (**Chakraborty vd., 2020**) (**Raj vd., 2019**)

2. Hücre Ölümü

Prokaryot ve ökaryot organizmalarda ölüm kaçınılmazdır. Yaşam; doğum, büyüme, üreme, yaşlanma ve ölümden oluşur. Bu süreçlerde hücrelerin sayısal dengesi çok önemlidir. Bir kısım hücreler ölürken bir kısım hücreler de yeni oluşturularak denge korunur. Hücreler, programlı hücre ölümü olan apoptoz ve patolojik hücre ölümü olan nekroz gibi ölüm tipleriyle ortadan kaldırılmaktadır (**Coşkun vd., 2011**) (**BOZOK vd., 2022**).

Hücre ölüm tipleri aşağıdaki gibidir. Hücrelerde ölümün baskın olarak iki yolu bulunmaktadır:

Nekroz (Hasar yolu ile ölüm):

Hipoksi, sıcaklık değişimleri, toksinler, çevresel etkenler sebebiyle hücrede görülen hücre ölümüdür. Nekroz genel olarak hücrelerde mevcut bulunan ATP'nin tükenmesi veya azalması sonucu meydana gelirken, apoptoz enerjiye bağımlıdır. (Celepli vd., 2020) (Golstein vd., 2007).

Apoptoz (Programlı hücre ölümü):

Yaşlanmış, fonksiyon göstermeyen veya çeşitli nedenlerle organizmada ihtiyaç duyulmayan bazı hücrelerin birtakım mekanizmaların kontrolü altında programlı olarak yok edilmesidir (Canan vd., 2012). Memelilerde vücut üyelerinin oluşumunda el ve ayak parmak arasındaki dokuların ortadan kaldırılması, santral sinir sisteminin şekillenmesi, kan damarlarının azaltılması, fetusun cinsel gelişimi sırasında duktus sisteminin kaybolması, gözün lens hücreleri gelişiminde de fizyolojik apoptoz örnekleri rol oynamaktadır (Coşkun vd., 2011).

Apoptotik yollardaki yetersizlik sonucunda çeşitli hastalıklar meydana gelir. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, bağışıklık sistemi hastalıkları, foliküler atrezi, viral enfeksiyonlar, tümör oluşumu, oksidatif stres, X ışınları ve radyasyon gibi sebepler patolojik olan apoptoza neden olurlar (Coşkun vd., 2011) (Yang vd., 1998). Apoptoz aşamaları aşağıdaki gibidir:

1. Hücre ölümünün başlaması için sinyal alımı
2. Kaspaz aktivasyonu
3. Hücre ölümüne geçiş
4. Parçalanma
5. Fagositoz ile hücrelerin yok edilmesi.

Apoptoz sırasında genel anlamda mikroskobik değişikliklere bakacak olursak; hücre küçülür, sitoplazması yoğunlaşır ve büzülür. Hücre içine kalsiyum girişi sonrasında sitokrom c aktivasyon kaskatı başlar. Nükleusta kromatin yoğunlaşır ve piknozis oluşur. DNA, fragmanlara ayrılır. Hücre sitoplazması tomurcuklanarak bir parça nükleus ile birleşir ve apoptotik cisimleri meydana getirir. Apoptotik cisimler makrofajlarca trombospondin, C1q, fosfatidilserin reseptörleri ile tanınır ve makrofajların fagositoz yetenekleri tarafından ortadan kaldırılır (Canpolat vd., 2016) (Stuart vd., 2002).

2.1. Apoptoz yolları ve mekanizması

Apoptotik ölümler kaspaz adı verilen enzim sistemleri ile gerçekleşir. Kaspazlar (caspase: cysteine aspartyl protease), proteinleri aspartik rezidülerinin ardından parçalayan sistein proteazlardır (**Fan vd., 2005**) (**Boatright vd., 2003**). Kaspaz aktivasyonu aracılığıyla, mitokondriyal (intrinsik) yolak ve ölüm reseptör yolağı (extrinsik) ile apoptoz gerçekleştirilir (**TEDAVİLER, 2020**). Apoptozun intrinsik ve extrinsik yolak mekanizmaları aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 1**).

2.1.1. İntrinsik (mitokondriyal) apoptoz

İyonize radyasyon, ER stresi veya sinyal yollarına, mitokondriyal hasara, onkojene bağlı hücre ölümü ve büyüme faktörü gibi bazı uyarıcıların etkisinden kaynaklı uyarılara bağlı olarak gerçekleşir. İntrinsik yolağın ana düzenleyici proteini Bcl-2 protein ailesidir. Bu yolakta; kalsiyum, seramid, c-myc, p53 ve mitokondri başta olmak üzere moleküler mekanizmalar rol oynar. Kalsiyumun hücre içindeki miktarının artması ve yine hücre içi pH azalması apoptozu tetikler (**Celepli vd., 2020**) (**Apaydın vd., 2019**).

İntrinsik (mitokondriyal) apoptoz yolağını özetle 7 adımda inceleyebiliriz:

1. Apoptoza giden içsel yol, hücrede stres veya hasar tarafından tetiklenir. Hücreyi apoptoza götürebilecek stres ve hasar türleri arasında DNA'sının zarar görmesi, oksijen yoksunluğu ve hücrenin işlev yeteneğini bozan diğer stresler yer alır. Büyüme faktörleri veya yanlış katlanmış protein birikimi, DNA hasarı gibi apoptotik uyarana yanıt olarak tetikleyiciler, antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinden bir veya birkaçına bağlanarak onları inaktive ederler. Bu hasarlara veya streslere yanıt olarak hücre, varlığının devam etmesinin, organizma için bir bütün olarak tehlikeli olabileceğine karar verir ve BH3 proteinleri adı verilen bir dizi proteini aktive eder (**GÖKHAN vd., 2020**) (<https://biologydictionary.net/apoptosis/>, June 6, 2017).
2. BH3 proteinleri, çeşitli pro ve anti-apoptoz proteinleri içeren bir protein sınıfıdır. BH3 proteinlerinden hangisinin eksprese edildiğine bağlı olarak apoptozu uyarabilir veya engelleyebilir. Proapoptotik BH3 proteinleri BAX ve BAK'ı, tBID tarafından aktive eder. Böylelikle apoptoza giden extrinsik yolak oluşturulur.
3. Etkinleştirilmiş BAX ve BAK, MOMP olarak bilinen bir duruma neden olur. MOMP, mitokondriyal dış zar geçirgenliği anlamındadır. MOMP, apoptoz için geri dönüşü olmayan nokta olarak kabul

edilmektedir. MOMP'a giden adımlar ise inhibitör moleküller tarafından durdurulabilir ancak MOMP durumuna geçildikten sonra hücre ölüm sürecini tamamlayacaktır. MOMP, sitokrom c'nin sitoplazmaya salınmasına izin vererek apoptozda anahtar rol oynar (GÖKHAN vd., 2020) (<https://biologydictionary.net/apoptosis/>, June 6, 2017) (Peno vd., 2018).

4. Normal şartlar altında sitokrom c, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak MOMP sırasında sitokrom c mitokondriden kaçabilir ve hücre sitoplazmasında bir sinyal molekülü olarak işlev görür. Hücre sitoplazmasındaki sitokrom c, hücresel parçalanmaya başlamak için son adımı gerçekleştiren bir protein kompleksi olan apoptozomun oluşumunu tetikler (Green, 2022) (Monian vd., 2012).
5. Apoptozom, bir kez oluştuğunda, pro-kaspaz-9'u kaspaz-9'a dönüştürür. Apoptoza giden ekstrinsik yoldaki kaspaz-8 ve -10'un aktivasyonunda olduğu gibi, kaspaz-9 hücre boyunca daha fazla değişikliği tetikleyebilir.
6. Kaspaz-9, apoptozu teşvik etmek için çeşitli işlevler gerçekleştirir. En önemlileri arasında kaspaz-3 ve -7'nin aktivasyonu yer alır.
7. Kaspaz 3 ve kaspaz 7 aktive olduğunda hücresel içeriklerin parçalanması başlar. Kaspaz 3, hücrenin DNA'sını yoğunlaştırır ve parçalar (<https://biologydictionary.net/apoptosis/>, June 6, 2017).

2.1.2. Ekstrinsik (dışsal) Apoptoz

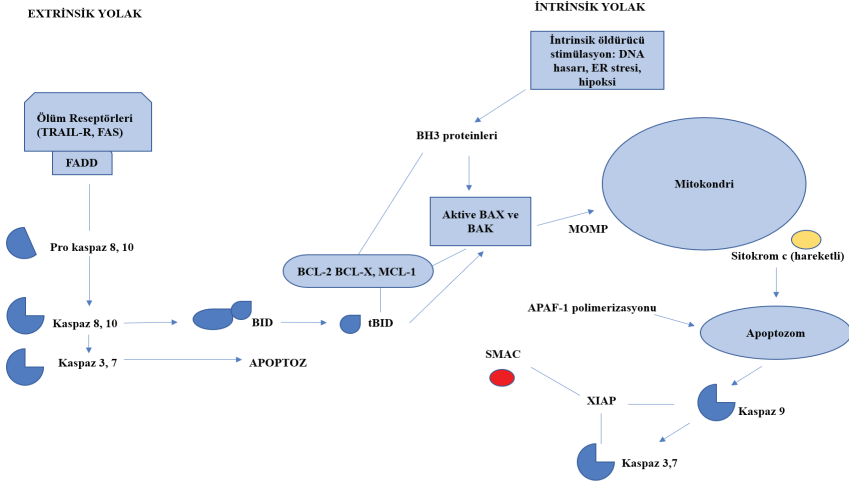
Apoptoza giden dışsal yolda, hücrenin dışından programlanmış hücre ölümü gerçekleştirmesine yönelik sinyal alınır. Bu, hücreye artık ihtiyaç duyulmadığında veya hastalık durumunda ortaya çıkar. Bir hücrede karmaşık değişiklikler meydana getirmek için birçok yol gibi, apoptoza giden dışsal yolda da her biri gen ekspresyonu veya diğer moleküller tarafından upregüle veya downregüle olabilen yolları içerir (<https://biologydictionary.net/apoptosis/>, June 6, 2017).

Ekstrinsik (dışsal, ölüm reseptör yolağı) apoptoz yolağını özetle 4 adımda inceleyebiliriz:

1. Hücreler arasındaki çoğu sinyalleşme gibi, apoptozun dışsal yolu, hücre zarının dışındaki bir reseptöre bağlanan sinyal molekülü ile başlar. Apoptoza giden dışsal yolu tetikleyen iki yaygın haberci türü FAS ve TRAIL'dir. Bu moleküller, bir hücre hasar görürse veya artık gerekli değilse, komşu hücreler tarafından atılabilir. FAS ve TRAIL'e bağlanan reseptörler, "FAS Reseptörü" için

“FASR” veya “TRAIL Reseptörü” için “TRAILR” olarak adlandırılır. Çoğu reseptör proteininde olduğu gibi, FASR ve TRAILR sinyal molekülleriyle karşılaştığında ligandlara bağlanırlar (**Walczak vd., 2000**).

2. TRAILR veya FASR’nin hücre içi alanındaki değişikliklere yanıt olarak, hücre içinde FADD adı verilen bir protein devreye girer. FADD, “FAS-İlişkili Ölüm Alanı” proteini anlamına gelmektedir. FADD, reseptördeki değişikliklerle aktive edildiğinde, hücre ölümlü sürecini başlatmak için devam eden iki ek protein ile etkileşime girer (**Zhao vd., 2020**).
3. Pro kaspaz 8 ve pro kaspaz 10, aktifleştirilmiş bir FADD ile etkileşime girene kadar aktif olmayan proteinlerdir. Ancak bu moleküllerden ikisi aktifleştirilmiş bir FADD ile karşılaşır, proteinlerin onları hareketsiz tutan kısımları kesilir. Pro kaspazlar daha sonra kaspaz 8 ve kaspaz 10 olur. Apoptozu başlatmadaki rolleri nedeniyle “sonun başlangıcı” olarak bilinmektedir. Kaspaz 8 ve kaspaz 10, sitoplazma boyunca dağılır ve kaspazlar tarafından aktive edildikten sonra DNA’nın parçalanmasını başlatan haberciler de dahil olmak üzere hücre boyunca diğer birçok molekülde değişiklikleri tetiklemektedirler (**Celepli vd., 2020**).
4. BID adı verilen başka bir inaktif molekül, aktive edilmiş kaspazlar BID’nin molekülü inaktif tutan kısmını ayırdığında tBID’ye dönüştürülür. BID, tBID’ye dönüştürüldükten sonra, tBID mitokondriye geçer. tBID, BAX ve BAK moleküllerini aktive eder (**Ke vd., 2022**). BAX ve BAK aktivasyonu, apoptoza giden hem dışsal hem de içsel (mitokondriyal) yollar tarafından paylaşılan ilk adımlardır. BAX ve BAK etkinleştirildikten sonra, sonraki adımlar her iki yol için de aynıdır.



Şekil 1. Apoptozun intrinsik ve extrinsik yolak mekanizmaları. (<https://biologydictionary.net/apoptosis/>, June 6, 2017) kaynağından Türkçeleştirilerek modifiye edilerek alınmıştır.

2.2. Diğer Hücre Ölüm Tipleri

Yapılan son çalışmalarda apoptoz ve nekroz tipine uymayan morfolojik ve biyokimyasal özelliklere sahip hücre ölüm tipleri bildirilmiştir.

Otofajik hücre ölümü; bir vakuol içine alınan hücre içi makromoleküllerin ve organellerin primer lizozomlarla parçalanması ile gerçekleşir (Karadağ, 2016) (Kocatürk vd., 2017). Bu sayede anabolik ve katabolik hücre fonksiyonları dengelenmekte ve gereksiz organeller ortadan kaldırılmaktadır. Sindirilen organel içerikleri geri dönüştürülerek, hücre büyümesi ve gelişmesinde kullanılmaktadır. Sitoplazmanın bir kısmı ya da bir organel ilk önce ER'un ekstrasellüler membranı ile sarılır. Primer lizozomlar bu yapıyla birleşir ve sekonder lizozom yani otofajik vakuol (otofagozom=otofagozom) meydana gelir ve hidrolitik enzimlerle parçalanır (Arslan vd., 2011). Apoptozdan farklı olarak ise çekirdek yoğunlaşması daha geç olur. Burada DNA kırıkları ve apoptotik cisimcik oluşumu yoktur.

Eksitotoksis; santral sinir sisteminin eksitator nöromediatörü olan glutamatın anormal artışını takiben sitozolik Ca^{+2} 'un aşırı artışına bağlı gelişen hücre ölümü olarak tanımlanır (Gündoğdu vd., 2018).

Paraptozis; morfolojik olarak programlı hücre ölümüdür ancak biyokimyasal olarak apoptozdan farklıdır. Hücre ölüm mekanizması henüz tam anlamıyla aydınlatılmamış olmasına rağmen insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) fare embriyo fibroblastlarında hücre ölümünü tetikle-

mesi paraptozise örnek olarak düşünülmüştür. Sitoplazmik vakuolizasyon ve mitokondriyal şişme dışında apoptoza benzemez, kaspaz inhibitörleri ve Bcl-2 antiapoptotik ailesinden etkilenmeyen hücre ölüm tipi olarak da tanımlanmaktadır (Lee vd., 2016) (Kim vd., 2021).

Piroptozis; inflamasyon sırasında gözlenen programlı hücre ölümüdür. Apoptozdan farklı olarak kaspaz kaskadında rol almayan kaspaz-1, inflamasyon bölgesine IL-1 ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmaktadır. Pironekrozis, kaspaz-1'e verdiği cevap yönünden piroptozisten farklıdır (KARTLAŞMIŞ vd., 2020) (Yıldız vd., 2022).

Nekroptozis; kaspazlardan bağımsız olarak tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) ve Fas ligand'ın aktivasyonu ile başlamaktadır. Programlı gerçekleşir ama morfolojik olarak nekroza benzeyen bir diğer hücre ölüm tipidir (Coşkun vd., 2011) (Akgün, 2017).

Ferroptozis; Aşırı demir birikimi, hücre ölümünün indüklenmesi de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla organizmaya zarar vermektedir. Ferroptozis, sınırsız lipid peroksidasyonu ve onu takip eden membran hasarının neden olduğu, düzenlenmiş demire bağımlı hücre ölümü şekli olarak tanımlanmaktadır (Chen vd., 2020) (Tang vd., 2020) (Bao vd., 2019).

3. Anastasis

Ölmekte olan bir hücrenin, genel olarak dönüşü olmayan noktalara ulaştıktan sonra ölümden kurtulması mümkün müdür? Eğer öyleyse, ölmekte olan bir hücre, ölüm kararını nasıl tersine çevirebilir? İşte burada anastasis kavramı ortaya çıkmıştır (Tang vd., 2018).

Anastasis, hücreleri ölümden geri çeviren, hücrenin hayatta kalmasıyla ilgili bir terimdir. Apoptoz olarak bahsettiğimiz programlı hücre ölümünün hücreleri yıkıma sokan, geri dönüşsüz bir kaskad olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan güncel çalışmalar, ölmeye yaklaşmış hücrelerin, geç aşamalarda bile geri kazanıldığını göstermiştir (Tang vd., 2018) (Mirzayans vd., 2020).

Kaspazların aktivasyonu, apoptotik stres altındaki hücreleri öldürmek için yeterli değildir. Öldürücü olmayan dozlarda radyasyon veya kimyasallarla tedavi edilen hücrelerde kaspaz 3 aktivasyonu, morfolojik değişikliklere veya ölüme neden olmadığı gösterilmiş bunun yerine hücrelerin onkojenik transformasyonu ile kaspaz bağımlı DNA hasarıyla hücrelerin hayatta kaldığı görülmüştür. Hücrelerin belirli apoptoz indükleyicilerinin öldürücü dozları ile geçici tedavisi, apoptotik morfolojik değişikliklere yeterli kaspaz 3 aktivasyonuna neden olur. Ancak hücreler, anastasis adı verilen bir süreçte indükleyiciyi uzaklaştırdıktan sonra hayatta kalabilir.

Çoğu hücre tamamen iyileşmesine rağmen, küçük bir fraksiyon mutasyon taşıyıcı ve başka bir küçük fraksiyon onkogenik dönüşüm geçirir.

Öldürücü kaspaz aktivasyonundan sonra hücre sağkalımı, geçici iskemiye yanıt veren kardiyak miyositlerde görülmüştür. Genel olarak yapılan çalışmalar hücrelerin apoptotik hücre ölümünün eşiğinden kurtulabileceğini ve geçici bir yaralanmanın neden olabileceği kalıcı doku hasarını sınırlayabileceğini düşündürmektedir (**Tang vd., 2017**).

Kanser hücrelerinde anastasis süreci, kemoterapi direnci ve kanser nüksünün nedeni hakkında bize bilgi vermektedir. Bu nedenle, ölümün eşiğinden bu olağanüstü iyileşme geçiren hücrelerde meydana gelen moleküler değişiklikleri tanımlamak, hayatta kalma mekanizmasını kanser tedavisinde fayda sağlamak için manipüle etmek kritik bir adım olacaktır (**Sun vd., 2017**) (**Raj vd., 2019**).

3.1. Anastasis ve Kanserler

Hücre ölüm mekanizmaları düzgün çalışmıyorsa hücreler kanser yönünde bir proliferasyon gösterebilir. Kanserde kullandığımız kemoterapi ve diğer modalitelerin temel amacı, hücre apoptoz ve ölümünün indüklenmesi yoluyla malign hücrelerin yok edilmesidir. Hücre ölümüne direnç, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile yaşam döngüsünün sürdürmesine izin veren kanserin temel özelliklerinden biridir (**Zaitceva vd., 2021**). Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, kanser hücrelerinin hücre ölümünü önleyebileceği çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlar arasında en iyi bilinen anti-apoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinin aşırı ekspresyonu ve bir tümör supressör gen olan p53'ün inaktivasyonudur. Bu mekanizmaların bilinmesi kanser tedavisinde başarılı adımlar atılmasını sağlamıştır (**Mohammed vd., 2022**) (**Vazquez vd., 2008**) (**Czabotar vd., 2014**). Fakat çoğu tedavi algoritmasında benzer eksiklikler görülmüş ve bunun en önemli sebebi olarak edinilmiş ilaç direnci gösterilmiştir (**Tozkoparan vd., 2007**). Anti-kanser tedavisinin etkinliği, tümörün çeşidine, diferansiyasyonuna, evresine, ilaç kombinasyonuna ve birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Bu uygulanan tedaviler nadiren tüm kanser hücrelerini öldürür. Hayatta kalan bu hücrelerin gerçekten canlı olup olmadığı veya ölüm durumundan geri dönüp dönmedikleri büyük merak konusudur. Anastasis, belirli durumlarda ölüm sürecinde olan hücrelerin, uyaran gittikten sonra hücre intihar sürecini durdurup hayata dönmelerini ifade etmektedir. Anastasis, hücreler proliferatif kapasitelerini korudukları ve hatta arttırdıkları için anti-kanser tedavisi sırasında anastasisi istenmeyen bir olay haline getirir. Geç bir aşamaya ulaştığında geri döndürülemez bir süreç olduğu düşünülen hücrelerin ölümü tersine çevirebileceği olası mekanizmaları çözerek, anastasis hakkındaki sınırlı bilgiler genişleyebilecektir (**Zaitceva vd., 2021**) (**Mohammed vd., 2022**) (**Sun vd., 2017**).

Anastasis ayrıca hücrelerin apoptotik lezyonlardan kurtulabildiği ve önceki işlevsel durumlarına geri dönebildiği bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. Hayatta kalma, metastaz ve epitelyal mezenkimal geçişin (EMT) kapsamlı rolüne ve ayrıca anastasisi teşvik etmede DNA hasar onarım mekanizmalarına odaklanmak gerekmektedir (**Jinesh vd., 2022**). Buna ek olarak, anastasisi ilaç direnci üzerindeki mekanik sonuçlarını ve bu dirençle mücadele etmek için tasarlanmış son rasyonel terapötik yaklaşımlar çok önemlidir (**Chakraborty vd., 2020**) (**Tang vd., 2022**).

4. Sonuç

Ölüm kaçınılmaz bir olgudur. Bununla beraber hücresel olayların mekanizmalarındaki programlanmış hücre ölümlerin gerçekleşmesi, apoptozu bilmemiz ve bu mekanizmaların son evresindeki ölümden kaçın kavramların oluşumu ve hatta tekrar doğuş ile hücre canlanması yani anastasis yeni başlangıçlara yol açabilecek midir? Her canlıda hücre ölümünün gerçekleştiğini bilmemize rağmen acaba anastasis, ölümsüzlüğün sırrını çözebilecek midir?

Kanser tedavisinde gelecekteki çalışmalar anastasisin bilinmeyen yönlerini ortaya çıkarabilecek ve kanserin terapötik tedavisinde yeni stratejilere hizmet edebilecektir. Sonuç olarak, anastasis hakkında daha fazla veriye ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKÇA

- Akgün, O. (2017). *Kök hücre WNT yolak inhibitörü olan niklozamidin, histon deasetilaz inhibitörü (hdac) olan valproik asit ile kombinasyonlarının akciğer kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkilerinin araştırılması* (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University).
- Apaydın, E. (2019). *Hücre içi mekanizmalara dayalı intrasellüler kalsiyum artışının apoptoz üzerine etkileri* (Doctoral dissertation, Anadolu University Turkey).
- Arslan, D. Ö., Korkmaz, G., & GÖZÜAÇIK, D. (2011). Otofaji: Bir hücrel stres yanıtı ve ölüm mekanizması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (4), 184-194.
- Bao, W., Liu, X., Lv, Y., Lu, G. H., Li, F., Zhang, F., ... & Li, Y. (2019). Nanolongan with multiple on-demand conversions for ferroptosis–apoptosis combined anticancer therapy. *Acs Nano*, 13(1), 260-273.
- Boatright, K. M., & Salvesen, G. S. (2003). Mechanisms of caspase activation. *Current opinion in cell biology*, 15(6), 725-731.
- BOZOK, Ü. G., KÜÇÜK, A., & ARSLAN, M. (2022) İskemi Reperfüzyon Hasarında Stres ve Hücre Ölümü. *Hitit Medical Journal*, 4(2), 64-73.
- Canan, K. A. Y. A., ÇALIŞKAN, Y., & Yönden, Z. (2012). Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3(11), 26-37.
- Canpolat, F. (2016). Hücre Siklüsü ve Apoptoz. *Güncel Dermatoloji Dergisi*, 1(1), 11-17.
- Celepli, S., Bigat, İ., Celepli, P., & Karagin, P. H. (2020). Apoptoz ve apoptotik yolların gözden geçirilmesi. *Ankara: Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu*.
- Chakraborty, S., Mir, K. B., Seligson, N. D., Nayak, D., Kumar, R., & Goswami, A. (2020). Integration of EMT and cellular survival instincts in reprogramming of programmed cell death to anastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39(2), 553-566.
- Chen, X., Yu, C., Kang, R., & Tang, D. (2020). Iron metabolism in ferroptosis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 590226.
- Coşkun, G., & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145-158.
- Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A., & Adams, J. M. (2014). Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(1), 49-63.
- Fan, T. J., Han, L. H., Cong, R. S., & Liang, J. (2005). Caspase family proteases and apoptosis. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 37(11), 719-727.

- Green, D. R. (2022). The Mitochondrial Pathway of Apoptosis Part I: MOMP and Beyond. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 14(5), a041038.
- Golstein, P., & Kroemer, G. (2007). Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends in biochemical sciences*, 32(1), 37-43.
- GÖKHAN, A., KILIÇ, K. D., GÜLLE, K., UYANIKGİL, Y., & ÇAVUŞOĞLU, T. (2020). APOPTOTİK YOLAKLAR VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 27(4).
- Gudipaty, S. A., Conner, C. M., Rosenblatt, J., & Montell, D. J. (2018). Unconventional ways to live and die: cell death and survival in development, homeostasis, and disease. *Annual review of cell and developmental biology*, 34, 311.
- Gündoğdu, G., TAGHİZADEHGHAEHJOUGHİ, A., Çiçek, B., Şenol, O., NALCI, K. A., DEMİRKAYA, A. K., & HACİMÜFTÜOĞLU, A. (2018). Glutamat Eksitotoksitesi Oluşturulan Primer Kortikal Nöron Kültürlerinde Parietinin Nöroprotektif Etkisinin İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(2), 165-173. <https://biologydictionary.net/apoptosis/>, June 6, 2017
- Jinesh, G. G., & Brohl, A. S. (2022). Classical epithelial-mesenchymal transition (EMT) and alternative cell death process-driven blebbishield metastatic-witch (BMW) pathways to cancer metastasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-17.
- Karadağ, A. (2016). Otofaji: Programlı hücre ölümü. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15(2), 19-26.
- KARTLAŞMIŞ, K., & DİKMEN, N. (2020) Piroptozise Biyokimyasal Yaklaşım ve Kanserdeki Rolü. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(3), 181-189.
- Ke, F. S., Holloway, S., Uren, R. T., Wong, A. W., Little, M. H., Kluck, R. M., ... & Strasser, A. (2022). The BCL-2 family member BID plays a role during embryonic development in addition to its BH3-only protein function by acting in parallel to BAX, BAK and BOK. *The EMBO Journal*, 41(15), e110300.
- Kim, E., Lee, D. M., Seo, M. J., Lee, H. J., & Choi, K. S. (2021). Intracellular Ca²⁺ imbalance critically contributes to paraptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 607844.
- Kocatürk, N. M., & Gözüaçık, D. (2017). Otofaji ve nörodejeneratif hastalıklar (Autophagy and neurodegenerative diseases). *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi (Nörodejeneratif Hastalıklarda Yeni Yaklaşımlar Özel Sayısı)*, 5(1), 11-20.
- Lee, D., Kim, I. Y., Saha, S., & Choi, K. S. (2016). Paraptosis in the anti-cancer arsenal of natural products. *Pharmacology & therapeutics*, 162, 120-133.
- Mirzayans, R., & Murray, D. (2020). Intratumor heterogeneity and therapy resistance: Contributions of dormancy, apoptosis reversal (anastasis) and cell

- fusion to disease recurrence. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1308.
- Mohammed, R. N., Khosravi, M., Rahman, H. S., Adili, A., Kamali, N., Soloshenkov, P. P., ... & Akbari, M. (2022). Anastasis: cell recovery mechanisms and potential role in cancer. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 1-9.
- Monian, P., & Jiang, X. (2012). Clearing the final hurdles to mitochondrial apoptosis: regulation post cytochrome C release. *Experimental oncology*.
- Peña-Blanco, A., & García-Sáez, A. J. (2018). Bax, Bak and beyond—mitochondrial performance in apoptosis. *The FEBS journal*, 285(3), 416-431.
- Raj, A. T., Kheur, S., Bhonde, R., Gupta, A. A., Patil, V. R., & Kharat, A. (2019). Potential role of anastasis in cancer initiation and progression. *Apoptosis*, 24(5), 383-384.
- Sun, G., Guzman, E., Balasanyan, V., Conner, C. M., Wong, K., Zhou, H. R., ... & Montell, D. J. (2017). A molecular signature for anastasis, recovery from the brink of apoptotic cell death. *Journal of Cell Biology*, 216(10), 3355-3368.
- Stuart, L., & Hughes, J. (2002). Apoptosis and autoimmunity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(5), 697-700.
- Tang, H. M., Talbot, C. C., Fung, M. C., & Tang, H. L. (2022). Transcriptomic study of anastasis for reversal of ethanol-induced apoptosis in mouse primary liver cells. *Scientific Data*, 9(1), 1-8.
- Tang, D., & Kroemer, G. (2020). Ferroptosis. *Current Biology*, 30(21), R1292-R1297.
- Tang, H. M., & Tang, H. L. (2018). Anastasis: recovery from the brink of cell death. *Royal Society open science*, 5(9), 180442.
- Tang, H. M., Talbot Jr, C. C., Fung, M. C., & Tang, H. L. (2017). Molecular signature of anastasis for reversal of apoptosis. *F1000Research*, 6.
- Tang, H. L., Tang, H. M., Hardwick, J. M., & Fung, M. C. (2015). Strategies for tracking anastasis, a cell survival phenomenon that reverses apoptosis. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (96), e51964.
- TEDAVİLER, H. Y. (2020). APOPTOTİK YOLAKLAR VE. *Med J SDU/SDÜ Tıp Fak Derg*, 27(4), 565-573.
- Tozkoparan, B., & Aytaç, S. P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (2), 139-164.
- Vazquez, A., Bond, E. E., Levine, A. J., & Bond, G. L. (2008). The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 7(12), 979-987.

- Yang, F., Sun, X., Beech, W., Teter, B., Wu, S., Sigel, J., ... & Cole, G. M. (1998). Antibody to caspase-cleaved actin detects apoptosis in differentiated neuroblastoma and plaque-associated neurons and microglia in Alzheimer's disease. *The American journal of pathology*, 152(2), 379.
- YILDIZ, D. A., Baykan, Y., & Fadime, A. Ş. I. K. (2022). Proteozom inhibitörü Carfilzomib'in multipl miyelom hücrelerinde piroptosis hücre ölüm yoluylağı üzerine olan etkisi. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*, 13(46), 132-137.
- Zaitceva, V., Kopeina, G. S., & Zhivotovsky, B. (2021). Anastasis: return journey from cell death. *Cancers*, 13(15), 3671.
- Zhao, Y., Guo, M., Lv, Z., Zhang, W., Shao, Y., Zhao, X., & Li, C. (2020). Fas-associated death domain (FADD) in sea cucumber (*Apostichopus japonicus*): Molecular cloning, characterization and pro-apoptotic function analysis. *Developmental & Comparative Immunology*, 108, 103673.
- Walczak, H., & Krammer, P. H. (2000). The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems. *Experimental cell research*, 256(1), 58-66.

“

Bölüm 2

EKTOPIK GEBELİK TANI VE TEDAVİSİ

Hilal ŞERİFOĞLU¹

”

1 Op.Dr. Hilal ŞERİFOĞLU, Artvin Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ORCID ID : 0000-0001-5787-7485

1.TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Ektopik gebelik; gebelik kesesinin uterin kavite dışında herhangi bir yerde implante olmasıdır. Tubanın normal transport mekanizmasını etkileyen herhangi bir durum embriyonun uterin kaviteye geçişini yavaşlatacağı veya tamamen durduracağı için uterin kavite dışında bir yerde implantasyona neden olabilir. Birden fazla yerde implante olmuş gebelik varsa buna heterotopik gebelik denir. Ektopik gebelikten çok daha nadir görülür.

Ektopik gebeliğin gebe kadınlar içindeki insidansı yaklaşık %1.5- 2 dir. Yardımcı üreme teknikleri ve ovulasyon indüksiyonu ile görülme sıklığı artmış olsa da teknolojinin gelişmesi ile erken ve doğru tanı imkanı doğmuştur. Görülme sıklığı tubal hasara bağlı olarak cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) neticesinde artmaktadır ancak günümüzde bu hastalıkların tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle tubal hasar da azalmaktadır. Ektopik gebelik görülme oranı yaşla birlikte de giderek artmaktadır (1).

Ektopik gebelik en sık fallop tüpünde görülür. Fallop tüpünde implante olduğu yerler ise sıklık sırasına göre ampulla, istmus, fimbria ve kornual alandır. Fallop tüpü dışında ektopik gebelik gelişme olasılığı oldukça nadirdir. Over, serviks, sezaryen skarı veya abdomende görülebilir.

2.PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Daha önce ektopik gebelik geçirmiş olmak normal populusyoya göre riski 10 kat artırır. Önceden bir ektopik gebelik geçirdiyse tekrarlama riski %10, iki veya daha fazla ektopik gebelik geçirmişse bu oranın en az %25 olduğu gösterilmiştir [1]. Yine de ektopik gebelik geçiren bir kadınların %50 den fazlasının takip eden gebeliği başarılı intrauterin gebelik olacaktır. Önceki gebeliğin tedavisine bağlı tekrarlama riski ise tez doz metot-reksat tedavisi sonrası %8 iken lineer salpingostomi sonrası %15'e kadar çıkmaktadır. Diğer risk faktörleri Tablo1' de özetlenmiştir.

Tubal hasar sıklıkla CYBH'a sekonder olarak karşımıza çıkar. Yayıgın olarak klamidy ve gonore görülür, bir tubal hasar oluşmuşsa ektopik gebelik riski en az üç kat artar. Erken yaşta cinsel aktif olmak CYBH görülme oranını artıracığından ektopik gebelik riskini de artırır. Geçirilmiş pelvik enfeksiyon sonrası risk %10 artar. Kontrasepsiyon yöntemi kullanmakla ektopik gebelik görülme riski azalır ancak kontraseptif yöntem kullanırken meydana gelen gebeliklerin ektopik olma ihtimali yüksektir. Tubal sterilizasyon sonrası gebe kalma ihtimali çok düşük olsa da bir gebelik gerçekleşiyse ektopik olma olasılığı 60 kat artar. Bu oran rahim içi araç kullanan kadınlarda 200 kat artar. Eğer rahim içi araç varken gebelik oluşur ise dış gebelik riski yaklaşık olarak %53'tür. Oral kontraseptif

kullanımı ve vazoktemi en düşük ektopik gebelik insidansı ile ilişkilidir. Tubal sterilizasyon yapılan hastalarda da bipolar koagülasyon yöntemi parsiyel salpenjektomiye göre ektopik gebelik riski açısından daha yüksek risk oranına sahiptir [2,3].

Tablo 1: Ektopik Gebelik Risk Faktörleri

Tıbbi özgeçmiş	• Geçirilmiş ektopik gebelik • Cinsel yolla bulaşan hastalıklar • Crohn Hastalığı • Genital Tüberküloz • Infertilite öyküsü
Gelişimsel	• In-utero DES maruziyeti • Salpingitis isthmica nodosa (SIN)
Çevresel	• Oral hormonal kontrasepsiyon yöntemlerine erken başlanması (< 16 yaş) • Sigara ve alkol tüketimi
Cerrahi öykü	• Tubal cerrahi (ligasyon, salpingostomi, fimbrioplasti, tubal rekanalizasyon) • Pelvik cerrahi
İyatrojenik	• Rahim içi araç kullanımı

Teorik olarak, progestinlerin tubal motiliteyi inhibe ederek ektopik implantasyona yatkınlık artırabileceği düşünülse de acil oral kontraseptif için kullanılan yüksek doz progestinlerin riski artırdığı gösterilememiştir.

İnfertilite geçirilmiş pelvik enfeksiyon ya da tubal patolojiye bağlı olabileceği için infertil kadınlarda ektopik gebelik riski 2 kat artmıştır. Bilinen herhangi bir tubal patoloji olmasa da embriyo transferi sonrasında riskin arttığı gösterilmiştir [4]. Ayrıca yardımcı üreme teknikleri ve ovulasyon indüksiyonu kullanımında heterotopik gebelik riski artar. IVF yapılacak tubal sterilizasyon öyküsü olan hastalara reanastomoz da ek olarak önerilebilir.

Günlük ortalama 1-9 adet sigara içen hafif içicilerde ve daha önce içmiş olan kadınlarda ektopik gebelik riski yaklaşık %50 artar, günlük tüketilen sigara sayısı arttıkça da bu oran artar.

Tubada hasar meydana gelmesine neden olacak Genital tüberküloz ve Crohn hastalığı da artmış ektopik gebelik riskiyle ilişkilidir. Salpinjitis isthmica nodosa (SIN), tekrarlayan ektopik gebelik görülme riskini artırır çünkü patolojide karşımıza tubanın istmik bölgesinde nodüler kalınlaşma olarak çıkar.

Tüm ektopik gebeliklerde rüptür izlenmez, pek çoğu spontan gerileyebilir ya da fimbriadan tubal abort olabilir. Ektopik gebeliği olan kadın-

larda endometriyum genellikle desidual değişim sergiler, ancak sekretuar ya da proliferatif histolojik değişiklikler de izlenebilir.

3.EKTOPIK GEBELİKTE TANI

Ektopik gebeliğin klasik triadı; adet gecikmesi, vajinal kanama ve alt kadranda ağrısıdır. Ancak bu bulgular ektopik gebelik için patognomik değildir. Klinisyenin bu bulguları gördüğünde şüphelenip ön tanıda ektopik gebelik düşünmesi ve gerekli tetkikleri yapmasıyla tanı koyulabilir. Ektopik gebeliklerin tamamında rüptür olması beklenmez. Gebelik spontan gerileyebilir ya da fimbriadan spontan abort olabilir. Aborta bağlı ya da rüptüre bağlı oluşan kanama/hematoma frenik sinir irritasyonu yapacak kadar şiddetli olursa buna bağlı omuz ağrısı, baş dönmesi veya baygınlık gelişebilir. Bu bulgular kanamanın fazla olduğunu ve şok başlangıcını düşündürür.

Tanıda ardışık serum insan koryonik gonadotropinin (β -hCG) testi ve transvajinal ultrason genelde yeterli olur. Yeterli olmadığı durumlarda uterus küretaj yapılması da düşünülebilir. Progesteron çok anlamlı olmasa da diğer testlerin yanında kullanılması fikir verebilir.

3.1.Serum β -hCG Konsantrasyonu

Sinsityotrofoblastlardan salgılanan β -hCG normal seyreden sikluslarda, fertilizasyon olduysa ovulasyon sonrası 8 veya 10. Günden itibaren serumda saptanabilir. Yalancı pozitiflik oldukça nadir olup endojen heterofilik antikorların varlığında görülebilir. Bu durumda β -hCG seviyesinin sabit kalması beklenir. Kesin tanı için idrarda β -hCG bakılabilir heterofil antikorlar idrara çıkamayacağı için yalancı pozitiflik durumu varsa idrarda β -hCG negatif çıkacaktır. Ektopik gebelikten şüphelenilen durumda ise ardışık β -hCG ölçümleri yapılır.

Klinik takipte normal gebelikte basitçe 48 saatte ikiye katlanması beklenir ancak normalde gebelik ilerledikçe β -hCG'nin artma hızı azalır. 48 saatlik takipte, başlangıç β -hCG değeri <1500 mIU/mL ise artış %49, 1500-3000 mIU/mL arasında %40, >3000 ise %33 artış olması beklenir [7].

Ektopik gebelikten şüphelenmek için β -hCG takiplerinde bahsedilen yeterli artışın olmaması, düşüş olması veya plato çizmesi gerekir. Ektopik gebelik değil abort söz konusu olduğunda β -hCG değerinde daha dramatik bir düşüş görülür. 2 günde %20'den fazla düşüş olması abortu düşündürür. %50 ve üzerinde artış olması ektopik gebelikten uzaklaştırır da heterotopik gebelik durumu da olabileceği için ektopik gebeliği ekarte ettirmez. β -hCG takipleri tek başına yeterli değildir beraberinde hastalara dikkatli transvajinal ultrason yapılması da gerekir.

3.2. Transvajinal Ultrasonografi

Erken ultrasonografi ile 5.gebelik haftasında transvajinal ultrasonografi ile intrauterin kavitede kesenin görülmesiyle gebelik tanısı kolaylaştırılabilir. Gebelik kesesinin görülebilmesi için β -hCG değerinin ortalama 1500-2000 olması gerekir. Son adet tarihinin üstünden 38 gün ya da ovulasyondan sonra 24 gün geçmesine rağmen intrauterin gebelik kesesi gözlenmiyorsa canlı olmayan gebelik akla gelmektedir. İntrauterin bir canlı gebelik ya da ektopik gebelik olabilir. Ektopik gebelikten şüphelenildiğinde overler, tubalar ve Douglas boşluğu dikkatle incelenmelidir. Uterus dışında herhangi bir yerde gestasyonel kese, embriyo ya da kardiyak aktivite görülürse ektopik gebelik tanısı kesinleşir. Kese ya da embriyo gözükme bile adnekte konglomere kitle veya douglasta sıvı/hematom görülmesi ektopik gebeliği düşündürür. Serum β -hCG değeri ve transvajinal ultrason teşhis için çoğunlukla yeterli olsa da rüptürü öngörebilmek için yeterli değildir [8].

Ektopik gebelik içeren fallop tüpünün arterlerindeki kan akışı, karşı taraftan % 20-40 daha fazladır. Ektopik gebeliklerin direnç indeksi (RI) korpus luteum kistinden daha yüksektir [9]. Bu akım farkından dolayı ektopik gebelik odağı doppler ile ateş halkası görünümü verebilir ancak korpus luteumdan ayırım için yeterli değildir.

Ektopik gebeliklerin yaklaşık %20'sinde izlenen psödo sak endometrial kavite içinde kalın desidual reaksiyon ile çevrilmiş kan ve sıvı biriktirisidir.

β -hCG değeri ayırıcı değerin altında ve intrauterin gestasyonel kese yok ise hastanın yönetimi; klinik bulgular (ağrı), hemodinamide bozulma ve diğer sonografik bulgulara (ekstrauterin gestasyonel kese, kompleks adneksiyal kitle, cul-de-sac boşluğunda sıvı) göre yapılmalıdır. 2 gün arayla tekrarlanan β -hCG ölçümü ultrason ile görülemeyecek erken intrauterin gebelik ile canlı olmayan gebeliklerin ayırımında yardımcı olur. β -hCG değeri ayırıcı değerin altında ancak normal yükselen kadınlara da ultrasonografi yapılmalı ve β -hCG değeri ayırıcı değerin üstüne çıktığında ultrasonografi tekrarlanmalıdır. β -hCG değeri azalan ve semptomu olmayan kadınlar ise altta yatan ektopik gebeliğin rüptür olma ihtimaline karşı takip edilmelidir. β -hCG değeri negatif olana kadar seri ölçümler devam etmelidir. Yavaş azalan veya anormal yükselen değerler ektopik gebelik ya da canlı olmayan intrauterin gebeliği gösterirken canlı intrauterin gebeliği ekarte ettirir. Aynı durum, β -hCG ayırıcı değerin üstüne çıktığında ve ultrasonografide herhangi bir gestasyonel kese görülmediğinde de geçerlidir. Yeri bilinmeyen gebeliklere konservatif yaklaşım ile olası bir intrauterin canlı gebelik ihtimaline karşı fazladan müdahalelerin önüne geçilmiş olunur.

3.3. Serum Progesteron Konsantrasyonu

Korpus luteumdan salınan serum progesteron seviyesi arttıkça canlı intrauterin gebelik olasılığı da artar. Serum progesteron düzeyinin >20 ng/mL olması canlı gebeliği düşündürürken <5 ng/mL olması cansız bir gebelik olduğunu gösterir ancak aradaki değerler sağlıklı veya cansız bir gebeliğe işaret edebileceği gibi ektopik gebeliğe de işaret edebilir.

Sonuç olarak, serum progesteron ölçümleri ektopik gebelikten şüphelenilen kadınların tanısına çok az katkı sağlamaktadır.

3.4. Uterin Küretaj

β -hCG pozitif olan bir hastanın uterin küretaj materyalinde koryon villus görülmemişse bu ektopik gebeliği gösterir. Küretaj materyalinde koryonik villus görülmüşse sadece intrauterin bir gebelik olabileceği gibi heterotopik bir gebelik de olabilir. Küretaj sonrası yapılan β -hCG takiplerinde 12-24 saat arasında %20 veya daha fazla düşüş varsa intrauterin gebelik lehine düşünülür. β -hCG yavaş azalıyor, azalmıyor ya da plato çiziyorsa ektopik gebelik düşünülür.

Pipelle biyopsi ile koryonik villus saptama oranı düşük olduğundan manuel vakum yöntemi tercih edilmelidir.

4. TEDAVİ

4.1. Ekspektan Yönetim

Her ektopik gebelik rüptürle sonuçlanmaz. Bazen spontan abort ya da gerileme ile sonuçlanabilir. Ancak spontan takibe bırakılan hastalarda morbidite ve mortalite ihtimali artabileceğinden ancak seçilmiş hastalar tedavisiz takip (ekspektan yönetim) edilebilir.

Kliniği stabil, semptomu olmayan, β -hCG < 1000 IU/L ve takiplerde azalma eğilimindeyse %90 kendiliğinden gerileyecektir bu yüzden tedavisiz takip edilebilir.

Takip edilecek hasta seçiminde net bir β -hCG sınır değeri olmamasına rağmen 2000IU/L ve altı değerler için uygulanması önerilir [1]. Bunlara rağmen düşük β -hCG değerlerinde de rüptür olabileceği için hasta yakından takip edilmeli ve β -hCG değeri sıfırlanana kadar ölçüm yapılmaya devam edilmelidir.

4.2. Tıbbi Tedavi

Metotreksat (MTX), potasyum klorid, hiperozmolar glukoz ve aktinomisin D ektopik gebeliğin tıbbi tedavisinde kullanılabilecek ajanlardır. Metotreksat ektopik gebelik tedavisinde cerrahi tedaviye alternatif güvenli ve etkili bir seçenektir. MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini inaktive ederek dihidrofolatın aktif form olan tetrahidrofolata dönüşmesini engel-

ler. MTX, trofoblastlar gibi hızlı çoğalan dokulara bu şekilde etki ederek çoğalmalarını durdurur veya yavaşlatır. Böbreklerden hızla atılır, IV bolus dozunun %90'ı 24 saat içinde değişmeden atılır.

Tıbbi tedavinin başarı şansı daha çok başlangıçtaki serum β -hCG düzeyi ile ilişkilidir. β -hCG düzeyi azaldıkça başarı şansı artar. MTX in kullanımı için rölatif ve kesin kontrendikasyonlar bulunmaktadır hangi hastaya medikal hangi hastaya cerrahi tedavi uygulanacağı bu maddeler göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (**Tablo 2**). Ektopik gebelik kesesinin >4 cm veya β -hCG > 5000 IU/mL olması rölatif kontrendikasyon olmasına rağmen bu durumlar MTX ile tedavi şansı oldukça düşüktür ve tubal rüptür riski artmıştır, bu yüzden cerrahi tedavi seçilmesi tavsiye edilir.

Tablo 2: Metotreksat Kullanımının Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontrendikasyonlar
Hemodinamik İstabilite	Ektopik gebelik kesesi >4 cm
Rüptüre ektopik gebelik	Kardiak aktivite izlenmesi
Eşlik eden intrauterin gebelik	Başlangıç β -hCG >5000 IU/mL olması
İmmünyetmezlik	Tedavi sonrası izlemin yapılamayacak olması
Lökopeni, Trombositopeni, Ciddi anemi	
Aktif pulmoner hastalık veya peptik ülser	
Klinik önemi olan Karaciğer ve Böbrek bozuklukları	

Hastanın semptomu yoksa veya azsa, β -hCG <5000 IU/mL ise, embriyonik kalp aktivitesi yoksa, kese <4 cm ise, karaciğer böbrek fonksiyonları normalse ve hasta acil durumlarda kan transfüzyonunu kabul ediyorsa MTX uygulaması yapılabilir. MTX uygulamasından önce mutlaka transvajinal ultrason, tam kan sayımı, kan grubu, serum kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri çalışılmış olmalıdır.

Ayrıca, hastalardan vitamin ve folik asit içeren ilaçlarını bırakmaları, MTX'in yol açabileceği dermatit riskine karşı direk güneşe maruziyetten kaçınmaları istenir. Kemik iliği baskılanması riski ve gastrointestinal toksite riskine karşı non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamaları, cinsel ilişkiden kaçınmaları ve tubal rüptür riskine karşı zorlayıcı fiziksel aktivitelerden uzak durmaları önerilir. Buna ilaveten, spontan erken abort ya da ektopik gebeliği olan Rh-negatif tüm hastalara en az $50 \mu\text{g}$ Rh immunglobulin yapılması gerekir.

Tek doz MTX tedavisi;

- 1. gün 50 mg/m² IM MTX uygulanır.
- 1.ve 4. Günler arası genelde artış görülür (%85). Takipte 4.-7. günler arasındaki serum β hCG değerinde %15 veya daha fazla azalma var ise tedavi başarılı kabul edilir ve β -hCG değeri negatifleşene kadar haftalık ölçüm yapılır.
- 4. ve 7. günler arasında artış olması ya da %15'ten daha az azalma olması 7. günde 2. doz MTX yapılmasını gerektirir. Bu kriter tedavinin devamında da uygulanır ve 11. gün tedaviye cevap değerlendirilir. 7. Gün ve 4. Gün arası gerekli düzeyde azalma olduysa negatifleşene kadar haftalık takip edilir.
- 3. doz MTX gerekli görülürse 11.gün uygulanır ve tedaviye cevap 14. Gün tekrar β -hCG ölçümü ile değerlendirilir. 14. Gün β -hCG değerinde azalma suboptimal ise 4. doz MTX uygulaması denenebilir ancak 2 haftalık başarısız tıbbi tedavi sonucu göz önüne alınarak artık cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmelidir.

İkili doz MTX tedavisi;

- 1. ve 4. günlerde 50 mg/m² IM MTX uygulanır. Tek doz tedavide olduğu gibi, 4.-7. günlerde serum β -hCG ölçümü yapılır. β -hCG değerinde %15 veya daha fazla azalma var ise β -hCG değeri negatifleşene kadar haftalık ölçüm yapılır.
- 4. ve 7. günler arasında β -hCG değerindeki azalma %15'ten az ise, 7. günde 3. doz MTX yapılır. Tedaviye cevap aynı şekilde 11. günde değerlendirilir. Eğer gerekli görülür ise 11. gün 4. doz MTX yapılır ve 14. günde β -hCG değeri ölçülür.

Tek doz tedavide olduğu gibi, iki haftalık başarısız tıbbi tedavi sonrasında cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir. Tek doz veya ikili doz protokolü ile tedavi edilen hastalarda, lökovorin (folinik asit) verilmesi gerekli değildir. Çoklu doz tedavi uygulanacaksa lökovirin de tedaviye eklenmelidir.

Çoklu doz tedavide;

- MTX (1mg/kg IM) ve lökovorin (0,1mg/kg IM); β -hCG değerinde %15 kadar azalma olana kadar en fazla 4 doz olacak şekilde ardışık günlerde uygulanır. 1 gün MTX bir gün lökovirin şeklinde tedaviye devam edilir. %15 azalma görüldüğünde tedavi kesilir ve β -hCG değeri negatifleşene kadar haftalık ölçüm yapılır.

MTX tedavisi sonrasında, hastaların yaklaşık olarak yarısında ektopik kitle muhtemelen hematoma oluşumuna bağlı olarak genişler. Hastalar

genellikle asemptomatiktir ve bu durum tedavi başarısı ile ilişkisizdir. Giderek artan tarzda ve şiddetli ağrısı olan hastalara ultrasonografi tekrarı yapılarak tubal rüptür açısından batın içi serbest sıvıdaki artış değerlendirilmelidir. Şiddetli ağrı, uterin fundus ya da over çevresine kadar uzanan serbest sıvı görülmesi ve 10g/dL'den daha düşük Hb değeri hemoperiton-yum lehine değerlendirilir. MTX tedavisi altında olsa bilse acil durum söz konusu olduğu için cerrahi müdahale gerekebilir.

MTX tedavisi sonrasında hasta ciddi ağrı duyarsa hemodinamisi kontrol edilir. Hemodinami stabilse hematokrit takibi yapılırken analjezik uygulanabilir. Hematokritte ciddi düşüş olmadıktan sonra tıbbi tedaviye devam edilebilir. MTX tedavisinin sonraki gebelik sonuçları ya da over rezervi üzerine olumsuz bir etkisi yoktur [10]. Hasta tıbbi tedaviye devam etmek istemediğinde ya da rüptüre ektopik gebelikten şüphe edildiğinde cerrahi tedavi uygulanır. Tıbbi tedavi sırasında β - hCG düzeyi düşme paterninde olsa da tubal rüptür izlenebilir ve acil cerrahi gerekebilir. Ayrıca, tubal rüptür tıbbi tedavi başlangıcından 6 hafta sonrasında bile gelişebilir. Başarılı bir tıbbi tedavi sonrasında β - hCG değerinin negatifleşme süresi başlangıç değer ile ilişkili olmakla birlikte ortalama 5 hafta kadardır [1]. İster medikal ister cerrahi tedavi uygulansın β -hCG değeri sıfırlanana kadar haftalık takip edilmelidir.

Tıbbi Tedavinin Yan Etkileri

MTX'a bağlı yan etkiler genelde hafif ve geçicidir. Beklenildiği gibi çoklu doz tedavide tek doz tedaviye göre daha fazla görülür.

İlaça bağlı yan etkiler;

- Hepatik transaminazlarda yükselme (en sık)
- Gastrit veya enterit kaynaklı bulantı, kusma ve ishal görülebilir.
- Stomatit, alopesi ve pnömonitis daha nadir izlenir.
- Kemik iliği baskılanması ve hepatotoksite gibi ciddi yan etkiler nadirdir ve bu durumlarda gerekirse iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla lökoverin tedavisi verilebilir.

4.3. Lokal Tıbbi Tedavi

MTX laparoskopik olarak ya da ultrason eşliğinde ektopik gestasyonel kese içerisine direk lokal olarak (1mg/ kg) enjekte edilebilir. Bu yöntem daha maliyetli ve invazivdir. Ayrıca deneyim gerektirmektedir. Tüm bu dezavantajların olması ve belirgin avantajının olmaması nedeniyle sistemik MTX tedavisi tercih edilir. Diğer tıbbi ajanların (potasyum klorid ve hiperoz- molar glukoz) direk lokal enjeksiyonunun fertilité üzerine uzun dönem etkisi hakkında bilgi birikimi oldukça sınırlıdır.

4.4. Cerrahi Tedavi

Endikasyonlar

- Hemodinamik olarak instabil hastalar
- Rüptüre ektopik gebelik
- Heterotopik gebelik
- Hastanın tıbbi tedavideki takiplerine uyum göstermeyecek olması
- Kalıcı sterilizasyon istemi
- Tıbbi tedavi kontrendikasyonları
- Başarısız tıbbi tedavi

β -hCG düzeyinin 5000 IU/L'nin üstünde olduğunda ya da kalp atımının izlendiği durumlarda tıbbi tedavinin başarısız olma olasılığı yüksektir. Böyle olgularda cerrahi tedavi seçeneği dikkatle değerlendirilmelidir. Ektopik gebeliğin hızlı tedavisi ve uzun takip süresine ihtiyaç duyulmaması ve sonraki gebelikler için pelvik anatomisinin değerlendirilme imkanı cerrahi tedavinin avantajlarıdır. Kanama ve yapışıklığın daha az olması, hızlı iyileşme, hastanede yatışın daha az olması gibi avantajlar nedeniyle mümkünse laparoskopi tercih edilmelidir.

Cerrahi tedavide yaygın olarak, salpenjektomi ve salpingostomi kullanılır. Salpingostomi işleminde kitlenin üzerine antimezenterik yüzeyden longitudinal insizyon açılır ve ektopik gebelik ürünü çıkartılır. Dilüye edilmiş vazopresin (1unit/ mL) ya da oksitosinin (20ünite) mezosalpinks çevresine uygulanması hemostaza yardımcı olur ve elektrokoter ihtiyacını azaltır. Ektopik kitlenin büyük kısmı genellikle serozanın hemen altında yer aldığından, endosalpingeal mukoza çoğunlukla az etkilenmektedir. Olguların %80'inde lineer salpingostomide başarılı sonuç elde edilirken, geri kalan olgularda devam eden kanama sebebiyle salpenjektomi yapılması gerekebilir. Başarısız salpingostomi işlemleri yüksek β -hCG düzeyleri ile ilişkilidir. Salpingostomi ya da salpenjektomi kararı, hastanın klinik durumuna, fertilite istemine ve tubadaki hasarın boyutuna göre verilir. Genel olarak, etkilenen tubadaki hasar ciddi ise ya da hemostaz sağlanamıyor ve belirgin kanama devam ediyor ise salpenjektomi yapılır. Karşı taraf tuba normal görünümde ise tek taraflı tubal hasarı olan ve fertilite istemi olan olgularda unilateral salpenjektomi uygulanabilir. Fertilite istemi var ancak karşı taraf tuba hasarlı ise ve etkilenen taraftaki tubanın geri kalan kısmı normal görünümdeyse salpingostomi tercih edilir. Salpingostomi tercih edildiği durumlarda ektopik trofoblastik dokunun rezolusyonunun takibi için seri β -hCG ölçümleri yapılır.

Ektopik odak fimbriada ise Milking (sağma) işlemi uygulanabilir. Başka yerde lokalize olan ektopik gebelik odaklarına uygulanırsa tubal hasar çok daha fazla olacağından tercih edilmez.

İstmik ektopik gebeliklerde segmental eksizyon uygulanıp sonrasında tuba-tubal anastomoz yapılır. İstmik kısımda lümen ampullaya göre daha dar olması sebebiyle salpingostomide hasar görme ve postoperatif obstrüksiyon riski vardır. Etkilenen kısım dikkatlice eksize edilir ve dikkatlice hemostaz sağlanır. Tüm cerrahi yöntemlerde komşu over dokusunun korunmasına özen gösterilir.

Cerrahi tedavi sonrası toplam intrauterin gebelik oranı salpingostomide salpenjektomiden daha yüksektir (%73 vs. %57). Ancak tekrarlayan ektopik gebelik oranı salpenjektomide daha düşüktür (%10 vs. %15) [1]. Tubal açıklık oranı, intrauterin gebelik oranı ve tekrarlayan ektopik gebelik oranı laparotomi ve laparoskopide benzer bulunmuştur. Ancak, salpingostomi işlemi laparoskopik olarak yapıldığında persistan trofoblastik aktivite riski laparotomiden daha yüksektir [11]. 6. Gebelik haftasından önce ya da ektopik kese <2 cm iken cerrahi uygulanırsa persiste etme riski artar. Postoperatif dönemde fark edilmeyen persistan ektopik gebelikler rüptüre olabilir. Postoperatif 1. günde, β -hCG değerinde %50'den daha az düşme olan olgularda ektopik gebeliğin persiste etme riski 3 kat artar. β -hCG değerinde artış ya da yavaş azalma olan olgulara tek doz MTX (50mg/m^2) uygulanır. Ektopik gebeliğin tekrarlama olasılığı, tek ektopik gebelik sonrasında %10, iki ya da daha çok ektopik gebelik öyküsü olanlarda %25'ten fazladır [12].

5. HETEROTOPİK GEBELİK

Heterotopik gebelik aynı anda farklı implantasyon alanlarında gebelik olmasıdır. En sık görülen kombinasyon, intrauterin ve tubal gebeliklerdir. Bilateral ektopik gebelikler de heterotopik gebeliğin bir formu olarak tanımlanmıştır. Genel insidansı 1/3900 gebeliktir fakat yardımcı üreme teknikleri sonucu elde edilen gebeliklere bakıldığında insidans artar (1,5/1000 gebelik) [1]. Heterotopik gebeliklerin yarısından fazlası tubal rüptür olduktan sonra tanı alır [13]. Bulgular ektopik gebelik ile aynıdır. β -hCG ölçümü ya da ultrasonografi takipleri doğru bilgi vermeyeceği için ekspektan yönetim yapılamaz. İntrauterin gebelik canlıysa ve isteniliyorsa sistemik veya lokal MTX tedavisi uygulanamaz. Salpingostomi ya da salpenjektomi yapılması tedavi seçenekleridir. Ayrıca, ektopik odağın içine lokal olarak potasyum klorid ya da hiperozmolar glukoz enjeksiyonu denenebilir. Ancak, bu yöntemle tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında ek cerrahi girişim gerekir.

6. ABDOMİNAL GEBELİK

Abdominal gebelikte, omentum, pelvik duvarlar, cul-de-sac boşluğu, dalak, karaciğer, uterin seroza gibi batin içine implantasyon izlenir. İnsidansı 1/10000 gebelik, 1/100 ektopik gebeliktir [1]. Bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, ağırlı fetal hareketler, abdominal gerginlik, yer değiştirmiş serviks ve anormal fetal duruş en sık görülen semptomlardır. Ultrasonografi tanıda en güvenilir metottur ve maternal mesane ile gebelik arasında myometrium görülmemesi klasik bulgudur. Tüm ektopik gebelik tipleri içinde maternal mortalite oranı en yüksek olan abdominal gebeliktir. Tedavisi cerrahidir. Plasenta; kanama, abse, sepsis, intestinal obstrüksiyon, hipofibrinogenemi gibi komplikasyonlar sebebiyle mümkünse çıkartılır. Ancak kanama riski nedeniyle çok dikkatli çıkartılmalıdır. Plasentanın çıkarılmasının daha tehlikeli olduğu durumlarda yerinde bırakabilir. Yerinde bırakıldığında sistemik MTX tedavisi ve arteriyal embolizasyon involusyonu hızlandırır.

7. OVARYAN GEBELİK

Tüm ektopik gebelikler içinde görülme sıklığı %3'tür. Bulgular tubal ektopik gebelik ile benzerdir. Tanısı genellikle cerrahi sırasında ya da patolog tarafından konulur, sıklıkla hemorajik korpus luteum ile karışır. Tedavisi cerrahidir.

8. İNTERSTİSYEL GEBELİK

Ektopik gebelik, tubanın uterus duvarı içindeki interstisyel kısmına implante olur. Tubanın bu kısmını çevreleyen myometrium dokusunun genişleyebilmesi sebebiyle bu gebeliklerde rüptürün daha geç olabileceği düşünülür. Ancak, interstisyel gebeliklerin hemen hepsi 12. gestasyonel haftadan önce rüptüre olur. Dikkatli incelendiğinde, gestasyonel kesenin alışılmışın dışındaki yerleşimi, myometriumda anormal inceleme ve anormal olarak belirginleşen interstisyel tubal segment (interstisyel çizgi) fark edilir. Ayrıca, uterin kavite boş izlenir, gestasyonel kese kavitenin lateral kenarından en az 1 cm ayrıdır ve çevresindeki myometrium dokusu incelmıştır (< 5 mm). Angular intrauterin gebelik ile ayrımında şüphe duyulursa laparoskopi yapılabilir.

Klasik tedavi kornual rezeksiyondur, rüptür ve kanama olması halinde ise histerektomi uygulanabilir. Günümüzde tanının daha erken konulmasıyla artık konservatif cerrahi (laparoskopik kornuostomi), çoklu doz MTX tedavisi, direk lokal enjeksiyon tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir. MTX tedavisi hemodinamik olarak stabil hastalara önerilebilir. Hemodinamik olarak stabil olmayan ya da tıbbi tedaviyi tercih etmeyen hastalarda ise laparoskopik rezeksiyon yapılması önerilir. Sonraki gebelikte

uterin rüptür riski olması sebebiyle, yakın izlem ve sezaryen ile doğum tercih edilmelidir.

9.SERVİKAL GEBELİK

Servikal gebelikte ektopik implantasyon endoservikal kanala gerçekleşir. İnsidansı 1/2500 ila 1/10000 civarında olup IVF gebeliklerinde ise bu oran 1/1000'dir [1]. Servikal gebeliği olan kadınların yaklaşık 2/3'ünde uterin küretaj ya da sezaryen ile doğum öyküsü mevcuttur bu durum etyolojide cerrahi travmanın etkili olduğunu düşündürür. Klasik semptom ağrısız vajinal kanamadır. Muayenede serviks genişlemiş, hiperemik ya da siyanotik ve yumuşaktır, kum saati görünümü vardır. Ultrasonografi ile erken tanı konulabilir, internal os kapalıdır ve altında endoservikal gestasyonel kese görülür. Endometriyal kalınlık normaldir, Doppler ile fokal olarak artmış kan akımı ya da kalp atımı görülebilir.

Klasik tedavi seçenekleri küretaj ve histerektomidir. Hemodinamik olarak stabil olgularda, konservatif tedavi tercih edilebilir. Konservatif tedavide amaç kanama riskini azaltmak ve uterusu korumaktır. Lokal ya da sistemik MTX tedavisi uygulanabilir. Embriyonik kalp atımı var ise direk lokal potasyum klorid enjeksiyonu denenebilir. Kanama riskini azaltmak için, servikal serklaj, intraservikal vazopresin enjeksiyonu, transvajinal olarak uterin arterin servikal dallarının bağlanması, intraservikal balon tamponad, bilateral uterin arter ya da iliak arter ligasyonu denenebilir. Ayrıca, rutin uygulama için çok az veri olmakla birlikte preoperatif ve postoperatif uterin arter embolizasyonu yapılabilir.

10.SEZARYEN SKAR GEBELİĞİ

Sezaryen skar gebeliği tüm ektopik gebelikler içinde görülme sıklığı %6'dır. Blastositlerin myometriyal skar defektine migrasyonu sebebiyle anormal implantasyon izlenir. Ayrıca skar gebeliği, dilatasyon ve küretaj, myomektomi, histeroskopi veya plasentanın manuel çıkartılması gibi durumlar sonrasında da oluşabilir. Plasental patoloji öyküsü, adenomyozis, ektopik gebelik ve IVF gebelik diğer risk faktörleridir. Sezaryen sayısı ya da tekniği ile ilişkisi net olmamakla birlikte makat geliş endikasyonuyla sezaryen risk faktörüdür.

Klinik prezantasyon, vajinal kanama, ağrı, uterin rüptür ya da hemorajik şok ile olabilir. Tanı ilk trimesterde ultrasonografide genişlemiş skar ve uterusun dışına doğru uzanan kitlenin görülmesiyle konulur. Ayrıca uterin kavite boştur, servikal kanal ile gestasyonel kese ilişkisizdir. Diğer bulgular ise uterin istmusun anterior kısmında ya da mesane ile anterior uterin duvar arasında trofoblast olması, gestasyonel kese ile mesane arasında myometriumun çok incilmesi ya da olmamasıdır.

Tedavide amaç, rüptüre olmadan önce gebeliği sonlandırmak, keseyi çıkarmak ve fertliliteyi korumaktır. Bu nedenle uterin rüptür ve kanama gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişmeden ilk trimesterde gebelik sonlandırılmalıdır. Transvajinal ya da laparoskopik yaklaşım denenebilir, ayrıca dilatasyon ve küretaj ile birlikte uterin arter embolizasyonu uygulanabilir. Lokal ya da sistemik MTX tedavisi ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği için tercih edilmez. Uterin arter embolizasyonu kanama miktarını azaltır ve hastanede kalış süresini kısaltır.

Skar gebelikte anormal plasental invazyon riski yüksektir. Sezaryen skar gebeliğinin tekrarlama riski net olarak bilinmemekle beraber sonraki gebelikte erken dönemde ultrasonografi ile değerlendirme önerilir.

KAYNAKLAR

1. Hugh Taylor LP, Emre Seli. Ectopic Pregnancy. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
2. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):50-4.
3. Ganacharya S, Bhattoa HP, Batar I. Ectopic pregnancy among non-medicated and copper-containing intrauterine device users: a 10-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):78-82.
4. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;361(4):379-87.
5. Zhang B, Cui L, Tang R, et al. Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 Embryo Transfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169837.
6. Xing W, Ou J, Cai L. Thawed embryo transfer and ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(6):1345-52.
7. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):504-11.
8. Frates MC, Doubilet PM, Peters HE, Benson CB. Adnexal sonographic findings in ectopic pregnancy and their correlation with tubal rupture and human chorionic gonadotropin levels. *J Ultrasound Med.* 2014;33(4):697-703.
9. Atri M. Ectopic pregnancy versus corpus luteum cyst revisited: best Doppler predictors. *J Ultrasound Med.* 2003;22(11):1181-4.
10. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, et al. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1579-82.
11. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD000324.
12. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril.* 2006;86(1):36-43.
13. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Larruzea A, et al. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril.* 2007;87(2):417 e9-15.

“

Bölüm 3

KANSER İMMÜNÖTERAPİ ARAŞTIRMALARINDA FARE MODELLERİNİN KULLANIMI

Feyzanur YILDIRIMTEPE ÇALDIRAN¹

”

¹ Araştırma Görevlisi Doktor, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Tokat/TÜRKİYE

Corresponding author: feyzanur.caldiran@gop.edu.tr

ORCID: 0000-0001-7778-194X

İmmün sistem, canlıları virüsler, bakteriler gibi çeşitli patojenlere ve kansere karşı koruyan biyolojik bir savunma sistemidir. Bağışıklık sistemi doğuştan ve sonradan kazanılmış olarak iki gruba ayrılır. Ayrıca, yabancı ve zararlı gördüğü sistemleri önceden yapılandırılmış yanıtlar oluşturarak korur. Beyaz kan hücrelerinden ve lenf sisteminden oluşan immün sistemin kanseri ile mücadele kısmını immünoterapi oluşturmaktadır (1). İmmünoterapi, vücut savunma sisteminde kanserin tedavi edilmesi için oluşturulan komplekslerdir. Bu sistem, anormal yapıdaki hücreleri tanıyarak ya hücreleri yok eder ya da metaztasını engeller (2).

Günümüzde tümör gelişimi ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiye dayanarak, bağışıklık sistemi antitümör yanıt olarak kullanmayı amaçlayan tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Her ne kadar immünoterapi kısmen başarılı olsa da bu süreçte gözlemlenen toksisite, hasta profilinin çeşitliliği ve immün sistemin çeşitliliği standart bir immünoterapi yöntemi belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Bu karışıklığın minimuma indirilmesinde immün profillemeye kullanılmaktadır (3). Bu şekilde, peritümör ve introtümör immün popülasyonların, sağkalımının göstergeleri ve tedavide yeni yöntemler belirlenerek, immünoterapi rejimlerine nasıl bir yanıt oluşacağı tahmin edilebilmektedir (4).

Preklinik model sistemleri, kanser heterojenliğini yansıtan ve istenilen hücre popülasyonuna göre oluşturulan ve immünoterapötikleri incelemek için kullanılan sistemlerdir. Bu model sistemleri kansere özgü spesifikite, immün profillemeye çalışmalarına katkı sağlamaktadır. Ayrıca CRISPR teknolojindeki yeni gelişmeler bu modellerin daha özgün ve hızlı bir şekilde oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Preklinik modellemelerde kullanılan yöntemlerden biri de fare modelleridir. Fare modellerinin kullanılması kısa yaşam döngüsü, düşük maliyet, yüksek tümör metastazı ve genetik değişikliklerin yapılması gibi bir çok avantajı bulunmaktadır (5,6).

Bu derleme, preklinik fare modellerinin immünoterapide kullanıma potansiyellerine dair veriler sunmaktadır.

1. Singeneik Tümör Modelleri

Singeneik tümör modelleri, en eski ve en çok kullanılan preklinik fare modelidir. 1900'lerde melez fare soylarının üretilmesi, araştırmalarda farelerin model olarak kullanılmasının temelini oluşturmuştur (7). 1970'lerde ise farelerden tümör hücre dizilerinin elde edilmesi singeneik tümör modelinin gelişmesini sağlamıştır (8). BALB/c, FVB, C57BL/6, C3H, DBA/2 ve 129S6 gibi fare soyları bu modelde kullanılmaktadır (9,10). Bu modelin en büyük avantajları arasında çabuk elde edilebilir olması, bağışıklık sistemini güvenilir bir şekilde yansıtmaması, tümör me-

taztasının hızlı olması ve maliyetinin az olmasıdır. Bu modeller tamamen immünokompetan olduğundan, karsinogenezde, immüno-onkoloji ajanlarının de novo antitümör immün yanıtlarının oluşumunu incelemek için kullanılabilirler. Singeneik tümör modellerinin avantajlarından bir diğeri de, immünoterapiye yanıtın spesifik tümör hücresi içsel duyarlılığını veya direnç biyobelirteçlerini değerlendirmek için genetik olarak manipüle edilebilmeleridir. Ek olarak, immünoterapötik etkinliği etkileyebilecek çeşitli faktörlerin kontrol noktası blokajı ile düzenlemesi mümkündür (11,12).

Yapılan çalışmalarda singeneik model kullanılarak kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücresi tedavisinin etkileri incelenmek istenmiştir. CAR T-hücresi tedavisi, hematolojik maligniteler için FDA onaylı bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, CAR T hücresi uygulaması toksisiteler, bitkinlik, immünosupresif etki, düşük T hücresi tümör infiltrasyonu ile ilişkili olduğundan, CAR T hücresi terapilerindeki iyileştirmelere acilen ihtiyaç vardır. Singeneik fare modelleri kullanılarak CAR T-hücrelerinin toksisitesinin, kimerik reseptörde hem doza hem de ko-uyarıcı alanların varlığına bağlı olarak belirlenmesine sağlamaktadır (13).

Kullanım kolaylıkları ve deneysel tekrar üretilebilirlikleri, immünoterapilerin değerlendirilmesinde bu modelin en sık kullanılan model haline gelmesine yol açmış olsa da, bu modelin kullanımının bazı dezavantajları da vardır. Bu dezavantajlardan ilki mikroçevresel heterojenliktir (14). Singeneik model ile transplante tümörlerin oluşumu, de novo köken alan tümörlerden farklıdır. İnsanlardan farklı olarak yeni mutasyonlara neden olan kanser kök hücrelerin veya progenitör hücre popülasyonlarının olmaması genomik heterojenlikten yoksun bir model oluşmasına neden olmaktadır. Tümör mikroçevresi (TME), tümörün etkileşimde olduğu stromal dokuyu ve hücre matriksini kapsamaktadır. Bu etkileşim yalnız hastalar arasında değil hastanın kendi içinde de heterojenitesine neden olmaktadır. Bu heterojenlik her hastayı ayrı ayrı değerlendirmeyi gerektirir. Bu yüzden oluşturulan bu modelde TME'nin gerçeğe yakın olması için, tümör hücreleri ilgili organlara ortotopik, intrapankreatik veya intrakranial yollarla enjekte edilebilir (15).

Singeneik modellerle ilgili diğer bir zorluk, implante edilen tümörlerin de novo az farklılaşmış maligniteler olarak gelişmesi ve premalign transformasyon, tümör gelişimi ve ilerlemeyi içeren genetik olarak tasarlanmış modellerde gözlemlenebilen tümör evriminin doğal adımlarından geçmemesidir (16). Bu durum, çoğu singeneik modelde tümör büyümesinin stabilitesini sağlayamaz ve haftalar boyunca tümörün aşırı büyümesiyle sonuçlanır. Buna karşılık, immünoterapi (sitotoksik ajanların aksine) tarafından ortaya çıkan antitümör immün yanıtlarının geliştirilmesinden ve amplifikasyonundan önce genellikle bir gecikme süresi vardır, bu ne-

denle klinik fayda, objektif klinik yanıtlarla karşılaştırıldığında genel sağ-kalımda sıklıkla artış olarak gözlenir (17).

2. Kanserojen Kaynaklı Tümör Modelleri

Fare modellerinin oluşturmada kullanılan diğer bir method ise karsinojen maddeler ile indüklenen (CI) tümör modelidir (18). CI fare modelleri, kimyasallar toksinler, fiziksel antogonistler veya radyasyon gibi kansere neden olan ajanların uygulanmasıyla oluşturulur (19). CI modelleri, tümörün başlaması ve ilerlemesinin terapötik etkilerinin incelenmesinin araştırılmasında ve immün düzenleme, immün sürveyans mekanizmalarını anlamamızda yardımcı olmaktadır (20). Bu modelde diğer modellerde olduğu gibi bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. CI modelinin avantajlarından biri mutasyonun in situ indüksiyonu, genomik kararsızlık yaratarak, ilgili tümör mikroçevresinin doğal olarak oluşmasını sağlar. Ayrıca belirli tümör tiplerinde, insan histopatolojine benzerlik gösterir (21). Tüm fare suşlarına uygulanabilir olmaları, yeni immünoterapi hedeflerinin tanımlanmasında yardımcı olmaktadır. Fakat bu modelin en büyük handikaplarından biri tümör oluşum sürecinin zaman almasıdır (22). Ayrıca, mutasyonun geniş çapta gözlemlenmesi, immünojenik neoantijenler oluşmasına neden olarak, tümörün immünojenisitesini etkiler. Oluşan bu neoantijenler nedeniyle CI modellerinde immün yanıtın tepkisini ve regülasyonunu kontrol etmek zordur. Ayrıca oluşturulan bu modelde tümörlerin yüksek heterojenite göstermesi, aday ilaçların genetik olarak terapötik etkinliğini belirlemeyi zorlaştırır (23). Bununla birlikte, DNA dizileme teknolojilerinin in silico analizlerin yardımı ile birlikte, endojen antitümör T hücresi yanıtının uyarılmasında tümörden türetilen peptitlerin tanınmasına olanak sağlanmaktadır (24). İyi çalışılmış CI modellerine, ultraviyole B kaynaklı cilt kanserleri, azoksimetan /dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolon karsinomasını, metilkolantren (MCA) ile indüklenen fibrosarkom, 7,12-dimetilbenz[a]antrasen (DMBA)/12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) kaynaklı deri papillomları veya 4-nitrokinolin 1-oksit (4NQO) kaynaklı premalign oral lezyonların fare modeli örnek gösterilebilir (25-28). Ayrıca, CI modeli immünoteröpatiklerin tümör gelişimine ve direncine etkisinin anlaşılması için, IL-23p19 eksikliği olan farelerde kullanılarak, anti-IL23p19 mAb'nin bir immünoterapi ajanı olarak kullanılmasına sağlamıştır (29).

3. Genetiği Değiştirilmiş Fare Modelleri (GEMM)

Son yıllarda, kanser çalışmalarında ilerleyen genetik mühendisliği tekniklerinin katkıları ile fare modeli çalışmaları farklı bir boyuta taşınmıştır. Bu ilerlemeler, farelerde genoma spesifik değişiklikler yaparak dokuya özgü otokron tümör modellerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Ay-

rica bu fare modelleri immüno-yetkin olup tümör oluşumuna neden olan mutasyonlarıda yapısında barındırmaktadır. GEMM'ler, tümörü başlatan ve tümörün ilerlemesine neden olan olayları belirlemek ve altında yatan mekanizmayı anlamak açısından önem taşırlar (30). GEMM ile sadece invaziv kanser gelişimini değil ayrıca, pankreas kanserinde; pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) veya prostat kanserine; prostatik intraepitelyal neoplazi gibi kanser öncesi lezyonları geliştirmek de mümkündür (31,32). GEMM'ler sayesinde, immünoterapötik çalışmalarda antitümör immün tepkisi oluşturmak veya immün bağlantılı olayları sağlıklı bir şekilde incelenmektedir.

GEMM'ler, germline ve germline olmayan şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. Germline GEMM'ler, tümör oluşum ve gelişim mekanizmalarının incelenmesi için doğru bir seçimdir fakat oldukça zahmetlidir. Tümörün başlama anı ve yeri üzerinde kontrole izin vermez. Germline GEMM'ler, malign neoplazmların spontan gelişimine yol açan mutasyonlara sahiptir. Örneğin, TP53 gen mutasyonuna sahip farelerde çok çeşitli katı ve hematolojik malignitelerin geliştiği gösterilmiştir (33). Germ hattı olmayan GEMM'ler ise tümör dönüşümün zamansal kontrolünü sağlar. Belirli bir zamanda ve belirli bir dokuda somatik mutasyonların uyarılması, çeşitli sistemler kullanılarak gerçekleştirilebilir (34). Buna örnek olarak Cre-Lox kompleksi verilebilir. Bu şekilde istenilen bölgenin insersiyonu, delesyonu sağlanarak hücre DNA'sının belirli bir bölgesininin uyarılar tarafından tetiklenmesi sağlanır. Ayrıca, germ hattı olmayan modeller oluşturmak için kısa hairpin RNA'ları (shRNA'lar) kullanarak istenilen genler baskılanır. ShRNA ile oluşturulan bir GEMM modelinde, KRAS ve TRP53 mutasyonlarının varlığında adenomatöz polipozis koli (APC) tümör supresörü shRNA aracılı baskılanmış ve kolorektal kanser metastazında gerileme gözlemlenmiş, fakat shRNA ekspresyonunun devre dışı bırakılmasıyla APC aktif hale gelerek karsinomun gelişimi indüklediği gösterilmiştir (35). GEMM'lerin kullanıldığı diğer kanser türleri meme ve prostat kanseridir. Meme kanserinde KRAS ve MYC gibi onkogenlerin sistemik veya dokuya özgü ekspresyonunu ve/veya prostat kanseri PTEN ve TP53 gibi kanser baskılayıcı genlerin delesyonunu sağlamak için transgenik teknolojiler kullanılarak GEMM fare modelleri kullanılmıştır (36,37).

Ardışık tümör gelişiminde ve immünoterapi yöntemlerini değerlendirmede, GEMM'lerin singeneik tümör modellerine kıyasla daha avantajlıdır. Genetik olarak tasarlanmış modeller, ilgili organda normal hücrelerin neoplastik dönüşümünü yönlendirdiğinden, TME'nin oluşumuna olanak sağlar. Bu yüzden de immünoterapötik modaliteleri değerlendirmede, singeneik modele göre daha avantajlıdır. Bununla birlikte, GEMM'lerin bazı sınırlamaları vardır: Birincisi, bu modellerin oluşturulması ve doğ-

gulanması zahmetli ve pahalıdır; ikincisi, bu modeller, onları geliştirmek için kullanılan yöntemlerin (örneğin, CRISPR/Cas9) içsel özelliklerinden kaynaklanan öngörülemeyen mutasyonlara (yani “hedef dışı etkiler”) sahip olabilir; üçüncüsü, bu modeller hedef bölgede bialelik mutasyonlar taşır ve bu nedenle ölümcül fenotiplere yol açabilir. Diğer bir zorluk ise, tümör gelişimini izlemek ve antitümör immün yanıtlarını değerlendirmek için ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme gibi invazif olmayan görüntüleme tekniklerinin gerekliliğidir (38).

3.1 CRISPR-Cas9 ile türetilen GEMM modeli

Geleneksel kanser fare modelleri genellikle embriyonik kök (ES) hücrelerden üretilmiş genetik homolog rekombinasyonlardan veya transgenlerden oluşmaktadır (39). Genetiği değiştirilmiş ES hücrelerinin yabani tip blastosistlere transfer edilmesiyle elde edilen mutant ve nakavt farelerin üretimi zaman ve maliyet bakımından dezavantajlıdır. Ayrıca, ES hücre dizileri her memeli türünde bulunmaması çalışmaları sınırlandırmaktadır (40).

Düzenleyici Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarlar (CRISPR) sisteminin keşfiyle birlikte fare modellerinin oluşturulmasında yenilikçi yaklaşımlar gelişmiştir. CRISPR tekniği, genom ölçeğinde tarama yapmak ve delesyonlar, insersiyon, translokasyonlar gibi yapısal varyasyonları tasarlamak için kullanılmaktadır (41). Bu amaçlar doğrultusunda kullanılan CRISPR sistemlerinden biri, CRISPR-Cas9 sistemidir ve fare modelleri genomik olarak düzenlenmek ve genetik mutasyonları indüklemek için kullanılabilir. CRISPR-Cas9, bakteri ve arkelerde adaptif bağışıklıkta görevli RNA nükleazıdır. Cas9, ilgili genden genomik diziyi barındıran single guide RNA (sgRNA) tarafından tasarlanmaktadır. Protospacer bitişik motifi (PAM), CRISPR-Cas9 gibi CRISPR sistemi tarafından bölünme için hedeflenen DNA bölgesini takip eden kısa bir DNA dizisidir. Cas9, çift sarmallı DNA kırılmalarını indüklemek için PAM dizisinin yaklaşık üç nükleotidini keser. DNA çift sarmalında oluşan küçük delesyonların veya insersiyonların tamiri için homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) ve homolojiye yönelik onarım (HDR) yolu kullanılır (42). Örneğin, bir protein kodlama bölgesini hedefleyen bir sgRNA, NHEJ aracılığıyla işlev kaybı çerçeve kayması indel mutasyonları üretebilir ve sgRNA/DNA, HDR aracılığıyla hassas genom düzenlemesi sağlayabilir (43). Böylece istenilen genomik yapıya sahip fare modeli oluşturulmuş olur. Günümüzde CRISPR fare modelleri germline ve somatik olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.

3.1.1. Germline CRISPR fare modelleri

Germline fare modelinin temelini, embriyo döneminde istenilen mutasyonların Cas9 mRNA/sgRNA ile ES hücrelerine transferi oluşturmaktadır. Bu embriyolardan gelişen farelerin, istenilen mutasyonlara sahip olup olmadığını belirlemek için genotipleme ve dizileme işlemlerine tabi tutulur. İstenilen mutasyona sahip fareler diğer nesillere de bu mutasyonları aktarırlar. Ek olarak, istenilen mutasyonları taşıyan bu farelerin soylarına daha sonra yeni mutasyonlarda eklenebilir. Böylece zaman ve maliyet açısından avantaj sağlanmış olur. JAX, BALB/cByJ, C57BL/6J, C57BL/6NJ mutant fareler germline CRISPR yöntemi kullanılarak üretilmiş ve çalışmalarda kullanılmıştır (44,45).

3.1.2. Somatik CRISPR fare modelleri

Genetik olarak aileden kalıtılmayan kanserlerin çoğu somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır. Somatik fare kanser modellerinin avantajı belirli bir genin tüm vücutta knock-down edilmesi- nin neden olduğu embriyonik ölümcüllüğü engellemesidir (46). Bu modelin oluşturulmasındaki en büyük zorluk Cas9'un büyük boyutu nedeniyle somatik hücrelere transferinin zor olmasıdır. Bu nedenle somatik fare kanser modelleri, lenti- veya adeno-ilişkili virüsleri eksprese eden Cas9 ve sgRNA'nın sistemik veya lokal enjeksiyonu ile gerçekleştirilebilir (47). Ding ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada adenovirüs tabanlı bir CRISPR-Cas9 ekspresyon sistemi, endojen PCSk9 geninde fonksiyon kaybı mutasyonları başlatmak için kullanılmış ve plazma PCSk9 seviyelerinin düşmesine, hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör seviyelerinin artmasına ve plazma kolesterol seviyelerinin düşmesine neden olmuştur (48). Ayrıca bu yöntem, nöronlarda aynı anda birden çok genin mutasyonunu ve kastaki Dmd-mdx mutasyonunu düzenlemede, böylece distrofin protein ekspresyonunu eski haline getirmede ve distrofik kasların işlevsel eksikliklerini kısmen hafifletmede başarılı olduğunu gösterilmiştir (49,50).

CRISPR/Cas9 teknolojisi ile onkogenlerin restorasyonu, tümör baskılayıcıların, apoptotik ve immün uyarıcı fonksiyonların aktivasyonunu uyarılabilir. Çalışma modeli olarak CRISPR/Cas9 fare modelinin kullanılması, immünoterapinin anlaşılmasında oldukça faydalıdır. Bu şekilde hedefe yönelik olarak tasarlanan modeller ile immünoterapinin onkogenler üzerindeki etkisi net olarak izlenebilir (51). Yapılan çalışmalardan birinde CRISPR/Cas9 platformunu kullanarak mutasyona uğramış EGFR'yi onarmak için CRISPR sistemini kullanan bir model geliştirilmiş ve HDR ve NHEJ aracılığıyla rastgele eklemeler ve delesyonların tamirini sağlanmıştır. Bu yaklaşım ile hastalığın tedavisinde ameliyatlara ve radyoterapinin yanında CRISPR aracılı immünoterapinin etkili olabileceğini göster-

rilmiştir (52). Yapılan bir diğer çalışmada, kemo-dirençli akciğer kanseri hücrelerinde NRF2 genini devre dışı bırakmak için CRISPR/Cas9'dan yararlanılmıştır. Sonuç olarak ilaçlarda direnç neden olan NRF2 geninin baskılanması ve ilaca duyarlılığına arttığını gözlemlenmiştir (53). Tüm bu bilgilere dayanarak immünoterapide model olarak CRISPR/Cas9 fare modelinin kullanılması hedefe yönelik olarak tasarlanan çalışmaların ileri dönük temelini oluşturacaktır.

4. Ksenograft Tümör Modelleri

Diğer bahsedilen modeller, temel olarak fare genomik yapısı gözetilerek oluşturulmuş modellerdir. Bu şekilde tümör progresyonu ve TME ile etkileşim konusunda bize ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır (54). Burada önemli bir nokta ise fare modellerinin insan tümörlerinde immünoterapötik etkilerinin değerlendirilmesine her zaman karşılık gelmemesidir. Sonuç olarak, prelinik fare modelleri, insan deneylerinde aynı etkileri göstermemiştir. Bu nedenle insan ksenograft modelleri geliştirilerek insan genomuna yakın bir profil elde edilmeye çalışılmıştır. Atimik çıplak veya şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) fareleri gibi bağışıklığı baskılanmış konakçılara enjekte edilen insan hücre dizilerini kullanan insan ksenograft modelleri, kansere karşı sitotoksik tedavileri değerlendirmek için kullanılan modellerdir. Bu modeller, antitümör etkinlik değerlendirilmesi için ksenograftlar oluşturmak üzere insan hücre hatlarını veya hastadan türetilen numuneleri kullanabilen kimerik antijen reseptörü (CAR) terapilerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır (55). Bu model insan kaynaklı (PDX) ve (CDX) olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

4.1. Hücre Hattından Türetilmiş Ksenograft (CDX) Modelleri

Hücre hattından türetilmiş ksenograft (CDX) modelleri, onko-immünolojide en sık kullanılan fare modellerinden biridir (56). Primer tümör dokusunun in vitro koşullar altından büyütülüp, immün yetmezliğe sahip farelere subkutan veya ortotopik olarak implante edilir (57). Bu modelleme, daha çok immünoterapide tümör immün sistem etkileşimlerinin araştırılması ve yeni teröpatiklerin keşfedilmesinde kullanılmaktadır. Bu modeller, in vivo tümör başlangıcının patofizyolojik önemini incelemek ve klinik öncesi ilaçların etkilerini değerlendirmek için yararlıdır (58). CDX modeli, kolorektal kanserinde ilaç direnç mekanizmaları ve yeni kombinasyon terapileri hakkında literatüre önemli katkılar sağlamıştır (59,60). CDX modellerinde insan türevli hücre hatlarının transplantasyonu kolay ve uygulanan terapötiklerin kanserdeki etkilerini gözlemlemek oldukça hızlıdır. Yine de bu model tam olarak immün filtrasyon farklılıklarını ve TME ile ilişkiyi tam olarak özetleyemez. Bununla birlikte, bu tür model-

ler insan kanserlerinin tümör içi ve tümörler arası heterojenliğini yansıtmaz ve tekrarlanan in vitro pasajlar yoluyla hücre hatlarında meydana gelen genomik homojenite immün yanıtın tahmin edilebilirliği zayıflatmaktadır. Bu yüzden hastadan türetilen ksenograftlar gibi insan tümörünün karmaşıklığını daha iyi koruyabilen modellerin benimsenmesine yol açmıştır (61).

4.2 İnsan kaynaklı ksenograft (PDX) Modelleri

PDX modelleri, insan kanser modeline yakın bir model oluşturmak için immün yetmezliği olan farelere insan tümör dokuların subkutan veya ortotopik yolla bir veya iki fragmanın implante edilmesiyle oluşur (62). Oluşan tümör kitleleri belli bir boyuta kadar büyütülür ve karakterize edilir. Hematolojik kanserler için, lösemili hastalardan alınan PBMC'ler veya kemik iliği örnekleri ya kan dolaşımına ya da kemik iliğine aşılanır. Primer tümör örneklerini kullanarak oluşturulan bu model ile terapötik değerlendirme de istenilen TME ve genomik heterojenite gibi özellikler sağlanmış olur (63). PDX modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, triple negatif meme kanserinde, Selinexor (KPT-330) antitümör etki gösterdiği, akciğer kanserinde, kinetokorla ilişkili protein 2 siRNA'nın antitümör bir etkiye sahip olduğu ve multikinaz inhibitörlerinin hepatoselüler karsinomada teröpatik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (64,65).

PDX modellerinde de bazı dezavantajlar bulunmaktadır. Bunlardan ilki PDX modellerinin oluşturulmasının uzun zaman alması (altı veya daha fazla ay) ve bazı tümör tiplerinin büyümeleri için gerekli olan ek faktörlere ihtiyaç duyulmasıdır.

5. Humanize Fare Modelleri

immünoterapide, son yılların en çok çalışılan konularından biride, immün kontrol noktası inhibitörleridir (ICI'ler), (66). Fakat bu inhibitörlerin preklinikte güvenilir bir sonuç verecek fare modeli olmaması çalışmaları sınırlandırmaktadır.

Her ne kadar kanser araştırmalarında ksenograftlanmış SCID veya CI modeller kullanılıyor olsa da bu modeller net bir hedeften ziyade transgenik bir arka plana dayandırılmaktadır. GEMM'ler, hedef odaklı tasarlanan modeller olup, immünoterapi araştırmalarında uygun TME ortamı sağlar. Bununla birlikte, bu modelin maliyetli olması, insan tümörlerinin aksine sınırlı mutasyon barındırması ve görüntülemeye invaziv olmayan tekniklere ihtiyaç duyulması gibi nedenler humanize modellerin tasarlanmasına neden olmuştur (67). Humanize fare modelinde istenilen insan hücreleri veya dokuları immün yetmezliği olan farelere enjekte edilerek

çalışma modelleri oluşturulmaktadır. Humanize modellerin temelinde transfeke edilen insan hücreleri reddetmeyecek immün yetmezliğe sahip fareler gereklidir. Bu yüzden şiddetli immün yetmezliğe sahip nude farelerin üretilmesi bu modelin oluşturulmasını kolay hale getirmiştir. SCID fareler, RAG genindeki mutasyon nedeniyle, T ve B hücrelerinden yoksundurlar. Bu yüzden SCID fare modelinde insan immün özelliklerinin veya insal fetal timus veya dalak fragmanları kolayca aşılabilir (68). Günümüzde bu yöntem immünoterapinin kanser üzerindeki etkisini incelemede kullanılan en güvenilir yöntem olarak yerini almıştır. Humanizasyon için yaygın olarak kullanılan fare suşlarına obez olmayan diyabetik (NOD), yüksek derecede bağışıklığı baskılanmış (SCID), NOD-SCID (NSG), NOD-SCID GammaCyto (NOG) ve NOD Rag2 Gamma (NRG) örnek verilebilir. Bu model kendi içerisinde dört grupta incelenmektedir (69-71).

5.1. İnsan Periferik Kan Lenfosit Modeli (hu-PBL)

Hu-PBL modeli humanize modeller arasında en kolay tasarlanan ve en az maliyete sahip olandır. İnsan periferik kan monosit hücreleri (PBMC)'nin intravenöz enjeksiyon (IV) yoluyla dalak veya lenf nodu hücrelerinin immün yetmezliği olan farelere transplantasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Dört ila oniki haftalık farelere intravenöz, intraperitoneal veya intrasplenik yollarla PBMC enjekte edilebilir. PBMC uygulamasından üç ila dört hafta sonra, fare periferik kanında yüksek seviyelerde insan immün hücreleri tespit edilebilir (72,73). Bu modelde, aşılanmış CD3+ T hücreleri bir süre sonra fare major histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I ve sınıf II molekülleri ile reaksiyona girerek farede ksenojenik aşya karşı konak hastalığına (GvHD) neden olur. Bu yüzden araştırmalarının bu dönem içerisinde tamamlanması gerekmektedir (74).

5.2. İnsan Hematopoietik Kök Hücre Modeli (hu-HSC)

Hücre yüzey markeri CD34'ün ekspresyonu ile karakterize edilen hematopoietik kök hücreler, insan göbek kordonu kanından, periferik kandan, karaciğerden veya kemik iliğinden izole edilen kök hücrelerin farelere IV enjeksiyonu ile gerçekleştirilmektedir. Bu hücreler, model farenin periferik kanında dördüncü haftada saptanabilir, onsekiz ve yirminci haftalar arasında maksimum düzeye ulaşır. hu-PBL metoduna göre daha uzun sürmesine rağmen, farelerde GvHD görülmemesi en büyük avantajıdır (75).

5.3. İnsan Fetal Kemik, Karaciğer ve Timik Doku (hu-BLT) Modeli

Bu model insan timik ortamında pro-T hücrelerinin yönlendirilmesine izin vererek, antijene özgü spesifik yanıtların incelenmesine olanak tanımaktadır. İmmün sistem araştırmalarında ideal bir yöntem olsa da teknik olarak geliştirmesi zor ve insan fetal dokular kullanıldığı için etik sıkıntılar yaşanmaktadır (76).

İmmünoterapide humanize fare modellerinin kullanıldığı çalışmalar arasında anti-programlanmış hücre ölümü 1'in (PD1), bispesifik antikorların, terapötik kanser aşısının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (77,78).

Her yıl milyonlarca insan çeşitli kanserler yüzünden hayatını kaybetmektedir. Her kanserin kendine özgü gelişimi ve metaztası olması da tedaviye giden süreci zorlaştırmaktadır. Anti-tümör ilaçların veya kemo-terapinin yanında immünoterapinin uygulanmaya başlanmasıyla birlikte bazı kanserlerde hafifleme görülmeye başlanmıştır. Fakat immünoterapide, antitümör mekanizmalarının klinik düzeyde kullanılabilmesi için öncelikle prelinik düzeyde çözüme kavuşması gerekmektedir. Her ne kadar çalışmalar singeneik tümör modellerine dayansa da, TME düzeyinde yaşanan sıkıntılar GEMM modellerinin oluşturulmasını sağlamıştır. Genetik mühendisliğinin gelişmesiyle birlikte insan türevli modellemeler ile gerçeğe yakın bir immün yanıt oluşturulmuştur. Günümüzde kişiselleştirilmiş immünoterapi ile ko-klinik çağı başlatılmış ve yeni geliştirilen fare modelleride bu doğrultuda stabilize edilmiştir. Gelecekte kullanılacak modeller, insan malignitesini en doğru şekilde yansıtarak kanser immünoterapisine ışık tutacaktır.

KAYNAKÇA

1. Medina K. L. (2016). Overview of the immune system. Handbook of clinical neurology, 133, 61–76. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00004-9>
2. Cogels, M. M., Rouas, R., Ghanem, G. E., Martinive, P., Awada, A., Van Gestel, D., & Krayem, M. (2021). Humanized Mice as a Valuable Pre-Clinical Model for Cancer Immunotherapy Research. Frontiers in oncology, 11, 784947. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.784947>
3. Wang, DR., Wu, XL. & Sun, YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. Sig Transduct Target Ther 7, 331 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01136-2>
4. Lechner, M. G., Karimi, S. S., Barry-Holson, K., Angell, T. E., Murphy, K. A., Church, C. H., Ohlfest, J. R., Hu, P., & Epstein, A. L. (2013). Immunogenicity of murine solid tumor models as a defining feature of in vivo behavior and response to immunotherapy. Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997), 36(9), 477–489. <https://doi.org/10.1097/01.cji.0000436722.46675.4a>
5. Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science. 2013;339:819–823.
6. Day, C. P., Merlino, G., & Van Dyke, T. (2015). Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. Cell, 163(1), 39–53. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.068>
7. Olson B., Li Y., Lin Y., Liu E.T., Patnaik A. Mouse Models for Cancer Immunotherapy Research. Cancer Discov. 2018;8:1358–1365. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0044.
8. Goldé A. 1970. Radio-induced mutants of the Schmidt-Ruppin strain of rous sarcoma virus. Virology 40:1022–29
9. Chulpanova, D. S., Kitaeva, K. V., Rutland, C. S., Rizvanov, A. A., & Solovyeva, V. V. (2020). Mouse Tumor Models for Advanced Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 21(11), 4118. <https://doi.org/10.3390/ijms21114118>
10. Radaelli, E., Santagostino, S. F., Sellers, R. S., & Brayton, C. F. (2018). Immune Relevant and Immune Deficient Mice: Options and Opportunities in Translational Research. ILAR journal, 59(3), 211–246. <https://doi.org/10.1093/ilar/ily026>
11. Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science (New York, N.Y.), 359(6382), 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>

12. Huang, A.C., Zappasodi, R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol* 23, 660–670 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01141-1>
13. Miliotou A., Papadopoulou L.C., Androulla M.N., Lefkothea P.C. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018;19:5–18. doi: 10.2174/1389201019666180418095526.
14. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular Aspects and Future Perspectives of Cytokine-Based Anti-cancer Immunotherapy. *Front. Cell Dev. Boil.* 2020;8:402. doi: 10.3389/fcell.2020.00402.
15. Shackleton M., Quintana E., Fearon E.R., Morrison S.J. Heterogeneity in Cancer: Cancer Stem Cells versus Clonal Evolution. *Cell.* 2009;138:822–829. doi: 10.1016/j.cell.2009.08.017.
16. Li E., Lin L., Chen C.-W., Ou D.-L. Mouse Models for Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers.* 2019;11:1800. doi: 10.3390/cancers11111800.
17. Madan RA, Gulley JL, Fojo T, Dahut WL. Therapeutic cancer vaccines in prostate cancer: the paradox of improved survival without changes in time to progression. *Oncologist* 2010;15:969–75.
18. Aliyu A., Shaari M., Sayuti N.A., Reduan M., Sithambaram S., Noordin M., Shaari K., Hamzah H. N-Ethyl-n-Nitrosourea Induced Leukaemia in a Mouse Model through Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor and Evading Apoptosis. *Cancers.* 2020;12:678. doi: 10.3390/cancers12030678.
19. Liu, Y., Yin, T., Feng, Y., Cona, M. M., Huang, G., Liu, J., Song, S., Jiang, Y., Xia, Q., Swinnen, J. V., Bormans, G., Himmelreich, U., Oyen, R., & Ni, Y. (2015). Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 5(5), 708–729. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.06.01>
20. Yafune A, Taniai E, Morita R, Akane H, Kimura M, Mitsumori K, Shibutani M. Immunohistochemical cellular distribution of proteins related to M phase regulation in early proliferative lesions induced by tumor promotion in rat two-stage carcinogenesis models. *Exp Toxicol Pathol* 2014;66:1-11.
21. Wang Z., Wu V.H., Allevato M.M., Gilardi M., He Y., Callejas-Valera J.L., Vitale-Cross L., Martin D., Amornphimoltham P., McDermott J., et al. Syngeneic animal models of tobacco-associated oral cancer reveal the activity of in situ anti-CTLA-4. *Nat. Commun.* 2019;10:1–13. doi: 10.1038/s41467-019-13471-0.

22. Vareki SM. 2018. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer* 6:157
23. Chow M.T., Sceneay J., Paget C., Wong C.S.F., Duret H., Tschopp J., Smyth M.J., Möller A. NLRP3 Suppresses NK Cell-Mediated Responses to Carcinogen-Induced Tumors and Metastases. *Cancer Res.* 2012;72:5721–5732. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0509.
24. Wang, L., Wang, N., Zhang, W. et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Sig Transduct Target Ther* 7, 48 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
25. Parang B., Barrett C.W., Williams C.S., Barret C.W. AOM/DSS Model of Colitis-Associated Cancer. *Breast Cancer.* 2016;1422:297–307. doi: 10.1007/978-1-4939-3603-8_26.
26. Beshay J., Jantscheff P., LeMarchand T., Obodozie C., Schächtele C., Weber H. Mouse-Derived Isograft (MDI) In Vivo Tumor Models II. Carcinogen-Induced cMDI Models: Characterization and Cancer Therapeutic Approaches. *Cancers.* 2019;11:242. doi: 10.3390/cancers11020242.
27. Oka M., Edamatsu H., Kunisada M., Hu L., Takenaka N., Dien S., Sakaguchi M., Kitazawa R., Norose K., Kataoka T., et al. Enhancement of ultraviolet b-induced skin tumor development in phospholipase cepsilon-knockout mice is associated with decreased cell death. *Carcinogenesis.* 2010;31:1897–1902. doi: 10.1093/carcin/bgq164.
28. Bouaoud, J., De Souza, G., Darido, C., Tortereau, A., Elkabets, M., Bertolus, C., & Saintigny, P. (2021). The 4-NQO mouse model: An update on a well-established in vivo model of oral carcinogenesis. *Methods in cell biology*, 163, 197–229. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2020.09.004>.
29. Cornelissen, F., Asmawidjaja, P. S., Mus, A. M., Corneth, O., Kikly, K., & Lubberts, E. (2013). IL-23 dependent and independent stages of experimental arthritis: no clinical effect of therapeutic IL-23p19 inhibition in collagen-induced arthritis. *PloS one*, 8(2), e57553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057553>
30. Sinn E., Muller W., Pattengale P., Tepler I., Wallace R., Leder P. Coexpression of MMTV/v-Ha-ras and MMTV/c-myc genes in transgenic mice: Synergistic action of oncogenes in vivo. *Cell.* 1987;49:465–475. doi: 10.1016/0092-8674(87)90449-1.
31. Hruban, R. H., Maitra, A., & Goggins, M. (2008). Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *International journal of clinical and experimental pathology*, 1(4), 306–316.

32. Abu El Maaty, M. A., Terzic, J., Keime, C., Rovito, D., Luttinger, R., Yanushko, D., Parisotto, M., Grelet, E., Namer, I. J., Lindner, V., Laverny, G., & Metzger, D. (2022). Hypoxia-mediated stabilization of HIF1A in prostatic intraepithelial neoplasia promotes cell plasticity and malignant progression. *Science advances*, 8(29), eabo2295. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abo2295>
33. Heyer J., Kwong L.N., Lowe S.W., Chin L. Non-germline genetically engineered mouse models for translational cancer research. *Nat. Rev. Cancer*. 2010;10:470–480. doi: 10.1038/nrc2877.
34. Donehower L.A., Harvey M., Slagle B.L., McArthur M.J., Montgomery C.A., Butel J.S., Bradley A. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*. 1992;356:215–221. doi: 10.1038/356215a0.
35. Kersten K., de Visser K.E., van Miltenburg M.H., Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol. Med*. 2016;9:137–153. doi: 10.15252/emmm.201606857.
36. Shibata H., Toyama K., Shioya H., Ito M., Hirota M., Hasegawa S., Matsumoto H., Takano H., Akiyama T., Toyoshima K., et al. Rapid Colorectal Adenoma Formation Initiated by Conditional Targeting of the Apc Gene. *Science*. 1997;278:120–123. doi: 10.1126/science.278.5335.120.
37. Dow L.E., O'Rourke K.P., Simon J., Tschaharganeh D.F., Van Es J.H., Clevers H., Lowe S.W. Apc Restoration Promotes Cellular Differentiation and Reestablishes Crypt Homeostasis in Colorectal Cancer. *Cell*. 2015;161:1539–1552. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.033.
38. Dow L.E., Fisher J., O'Rourke K.P., Muley A., Kasthuber E.R., Livshits G., Tschaharganeh D.F., Succi N.D., Lowe S.W. Inducible in vivo genome editing with CRISPR-Cas9. *Nat. Biotechnol*. 2015;33:390–394. doi: 10.1038/nbt.3155.
39. Van Dyke T, Jacks T. Cancer modeling in the modern era: progress and challenges. *Cell*. 2002;108:135–44.
40. Mou, H., Kennedy, Z., Anderson, D.G. et al. Precision cancer mouse models through genome editing with CRISPR-Cas9. *Genome Med* 7, 53 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0178-7>
41. Singh, P., Schimenti, J. C., & Bolcun-Filas, E. (2015). A mouse geneticist's practical guide to CRISPR applications. *Genetics*, 199(1), 1–15. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.169771>
42. Hsu PD, Scott DA, Weinstein JA, Ran FA, Konermann S, Agarwala V, et al. DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases. *Nat Biotechnol*. 2013;31:827–32.

43. Wang H, Yang H, Shivalila CS, Dawlaty MM, Cheng AW, Zhang F, et al. One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell*. 2013;153:910–8.
44. Shao Y, Guan Y, Wang L, Qiu Z, Liu M, Chen Y, et al. CRISPR/Cas-mediated genome editing in the rat via direct injection of one-cell embryos. *Nat Protoc*. 2014;9:2493–512.
45. Aida T, Chiyo K, Usami T, Ishikubo H, Imahashi R, Wada Y, et al. Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knock-in in mice. *Genome Biol*. 2015;16:87.
46. Aida T, Chiyo K, Usami T, Ishikubo H, Imahashi R, Wada Y, et al. Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knock-in in mice. *Genome Biol*. 2015;16:87.
47. Ding, Q., Strong, A., Patel, K. M., Ng, S. L., Gosis, B. S., Regan, S. N., Cowan, C. A., Rader, D. J., & Musunuru, K. (2014). Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circulation research*, 115(5), 488–492. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304351>
48. Swiech L, Heidenreich M, Banerjee A, Habib N, Li Y, Trombetta J, et al. In vivo interrogation of gene function in the mammalian brain using CRISPR-Cas9. *Nat Biotechnol*. 2014;33:102–6.
49. Long C, McAnally JR, Shelton JM, Mireault AA, Bassel-Duby R, Olson EN. Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA. *Science*. 2014;345:1184–8.
50. Swiech L, Heidenreich M, Banerjee A, Habib N, Li Y, Trombetta J, et al. In vivo interrogation of gene function in the mammalian brain using CRISPR-Cas9. *Nat Biotechnol*. 2014;33:102–6.
51. Azangou-Khyavy M, Ghasemi M, Khanali J, Boroomand-Saboore M, Jammalkhah M, Soleimani M and Kiani J (2020) CRISPR/Cas: From Tumor Gene Editing to T Cell-Based Immunotherapy of Cancer. *Front. Immunol*. 11:2062. doi: 10.3389/fimmu.2020.02062
52. Liu, B., Diaz Arguello, O. A., Chen, D., Chen, S., Saber, A., & Haisma, H. J. (2020). CRISPR-mediated ablation of overexpressed EGFR in combination with sunitinib significantly suppresses renal cell carcinoma proliferation. *PloS one*, 15(5), e0232985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232985>
53. Hayden A, Douglas J, Sommerlad M, Andrews L, Gould K, Hussain S, et al. The Nrf2 transcription factor contributes to resistance to cisplatin in bladder cancer. *Urol Oncol*. (2014) 32:806–14. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.02.006
54. Chulpanova, D. S., Kitaeva, K. V., Rutland, C. S., Rizvanov, A. A., & Solov'yeva, V. V. (2020). Mouse Tumor Models for Advanced Cancer Immunother-

- rapy. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4118. <https://doi.org/10.3390/ijms21114118>
55. Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. *Pharmacol Ther* 2017;178:31–47.
 56. Lallo, A., Schenk, M. W., Frese, K. K., Blackhall, F., & Dive, C. (2017). Circulating tumor cells and CDX models as a tool for preclinical drug development. *Translational lung cancer research*, 6(4), 397–408. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.08.01>
 57. Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nat Med* 2014;20:897–903. 10.1038/nm.3600
 58. .Dimitrios Voulgarelis, Krishna C. Bulusu & James W. T. Yates (2022) Comparison of classical tumour growth models for patient derived and cell-line derived xenografts using the nonlinear mixed-effects framework, *Journal of Biological Dynamics*, 16:1, 160-185, DOI: 10.1080/17513758.2022.2061615
 59. Georges, L. M. C., De Wever, O., Galván, J. A., Dawson, H., Lugli, A., Demetter, P., & Zlobec, I. (2019). Cell Line Derived Xenograft Mouse Models Are a Suitable in vivo Model for Studying Tumor Budding in Colorectal Cancer. *Frontiers in medicine*, 6, 139. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00139>
 60. Giger OT, Comtesse SCM, Lugli A, Zlobec I, Kurrer MO. Intra-tumoral budding in preoperative biopsy specimens predicts lymph node and distant metastasis in patients with colorectal cancer. *Modern Pathol.* (2012) 25:1048–53. 10.1038/modpathol.2012.56.
 61. Girotti MR, Gremel G, Lee R, et al. Application of sequencing, liquid biopsies, and patient-derived xenografts for personalized medicine in melanoma. *Cancer Discov* 2016;6:286–99. 10.1158/2159-8290.CD-15-1336.
 62. Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, Budinská E, Byrne AT, Caldas C, et al. Patient-Derived Xenograft Models: An Emerging Platform for Translational Cancer Research. *Cancer Discov* (2014) 4:998–1013. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0001.
 63. Wang D., Pham N.-A., Tong J., Sakashita S., Allo G., Kim L., Yanagawa N., Raghavan V., Wei Y., To C., et al. Molecular heterogeneity of non-small cell lung carcinoma patient-derived xenografts closely reflect their primary tumors. *Int. J. Cancer*. 2016;140:662–673. doi: 10.1002/ijc.30472.
 64. Arango, N. P., Yuca, E., Zhao, M., Evans, K. W., Scott, S., Kim, C., Gonzalez-Angulo, A. M., Janku, F., Ueno, N. T., Tripathy, D., Akcakanat, A., Naing, A., & Meric-Bernstam, F. (2017). Selinexor (KPT-330) demonstrates anti-tumor efficacy in preclinical models of triple-negative breast cancer.

- Breast cancer research : BCR, 19(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0878-6>.
65. Makita, Y., Teratani, M., Murata, S., Hoashi, Y., Matsumoto, S., & Kawamata, Y. (2018). Antitumor activity of kinetochore-associated protein 2 siRNA against lung cancer patient-derived tumor xenografts. *Oncology letters*, 15(4), 4676–4682. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7890>.
66. Darvin, P., Toor, S. M., Sasidharan Nair, V., & Elkord, E. (2018). Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & molecular medicine*, 50(12), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1>.
67. Tian H, Lyu Y, Yang Y-G and Hu Z (2020) Humanized Rodent Models for Cancer Research. *Front. Oncol.* 10:1696. doi: 10.3389/fonc.2020.01696.
68. Rongvaux A, Willinger T, Martinek J, Strowig T, Gearty SV, Teichmann LL, et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat Biotechnol.* (2014) 32:364–72. 10.1038/nbt.2858.
69. Yamauchi T, Takenaka K, Urata S, Shima T, Kikushige Y, Tokuyama T, et al. Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment. *Blood.* (2013) 121:1316–25. doi: 10.1182/blood-2012-06-440354.
70. Medyouf H, Mossner M, Jann JC, Nolte F, Raffel S, Herrmann C, et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell.* (2014) 14:824–37. doi: 10.1016/j.stem.2014.02.014.
71. Ito, M., Hiramatsu, H., Kobayashi, K., Suzue, K., Kawahata, M., Hioki, K., Ueyama, Y., Koyanagi, Y., Sugamura, K., Tsuji, K., Heike, T., & Nakahata, T. (2002). NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*, 100(9), 3175–3182. <https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0207>.
72. Ueda T, Yoshida M, Yoshino H, Kobayashi K, Kawahata M, Ebihara Y, et al. Hematopoietic Capability of CD34+ Cord Blood Cells: A Comparison With CD34+ Adult Bone Marrow Cells. *Int J Hematol* (2001) 73:457–62. doi: 10.1007/BF02994007.
73. Golfier F, Bárcena A, Cruz J, Harrison M, Muench M. Mid-Trimester Fetal Livers are a Rich Source of CD34+/++ Cells for Transplantation. *Bone Marrow Transplant* (1999) 24:451–61. doi: 10.1038/sj.bmt.1701940.
74. King MA, Covassin L, Brehm MA, Racki W, Pearson T, Leif J, et al. Human Peripheral Blood Leucocyte non-Obese Diabetic-Severe Combined Immunodeficiency Interleukin-2 Receptor Gamma Chain Gene Mouse Model of Xenogeneic Graft- Versus -Host-Like Disease and the Role of Host Major

- Histocompatibility Complex. *Clin Exp Immunol* (2009) 157:104–18. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03933.x.
75. Holyoake TL, Nicolini FE, Eaves CJ. Functional Differences Between Transplantable Human Hematopoietic Stem Cells From Fetal Liver, Cord Blood, and Adult Marrow. *Exp Hematol* (1999) 27:1418–27. doi: 10.1016/s0301-472x(99)00078-8
 76. Chung YS, Son JK, Choi B, Joo S-Y, Lee Y-S, Park JB, et al. Co-Transplantation of Human Fetal Thymus, Bone and CD34(+) Cells Into Young Adult Immunodeficient NOD/SCID Il2r γ (Null) Mice Optimizes Humanized Mice That Mount Adaptive Antibody Responses. *Clin Immunol Orlando Fla* (2015) 157:156–65. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.005.
 77. Lang J, Capasso A, Jordan KR, French JD, Kar A, Bagby SM, et al. Development of an Adrenocortical Cancer Humanized Mouse Model to Characterize Anti-PD1 Effects on Tumor Microenvironment. *J Clin Endocrinol Metab* (2020) 105:26–42. doi: 10.1210/clinem/dgz014.
 78. Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *ImmunoTargets Ther* (2020) 9:167–200. doi: 10.2147/ITT.S273327

“

Bölüm 4

MELİSSA OFFİCİNALİS L.’NİN FİTOKİMYASAL ANALİZLERİ

Seçil KARAHÜSEYİN¹

Merve NENNİ²

”

1 Seçil Karahüseyin, Dr., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3515-2974>.

2 Merve Nenni, Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3165-1060>.

MELISSA OFFICINALIS L.'NİN FİTOKİMYASAL ANALİZLERİ

Şifalı bitkiler, dünya çapında farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Sharifi-Rad ve ark., 2021). Doğal kaynaklardan yeni antibakteriyel, antiviral, antikanser ajan arayışları, konvansiyonel farmakolojik tedaviye uygun olmayan deneklerde mevcut tedavinin azalması ve ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle yoğunlaşmıştır (Sharifi-Rad ve ark., 2021). Son zamanlarda, nutrasötik alan, gıda ve bitki kaynaklı bileşiklerden türetilen yeni fitokompleksin geliştirilmesinde kilit bir rol oynayarak istismar edilmiştir (Tsoukalas ve ark., 2021). İnsan sağlığı üzerinde faydalı etkileri kabul edilen popüler şifalı bitkilere bir örnek *Melissa* cinsine aittir (Burlec ve ark., 2020).

Melissa kelimesi Yunanca "arı" anlamına gelen bir kelimedenden geldiği için "arı balsamı" olarak da adlandırılır ve arılar bu bitkiye karşı büyük bir ilgi duyduğu için bu şekilde anılır. Farsçada “Badrangboya, Taragarbha”, Arapçada “Mufarrehal qhalb, Utrajul Raihath, Warqe habaqe Rauhawi”, Hintçede “Billi lotan”, İngilizcede “Mountain balm, Sweet balm, Lemon balm” olarak adlandırılır (Basar ve Zaman, 2013).

Taksonomi

Melisa, arı otu, bal otu olarak da bilinen *Melissa officinalis* L. çok yıllık bir bitkidir (Rasmussen, 2011). Lamiaceae (nane) familyasının bir üyesidir ve melisa (*Melissa officinalis*) Avrupa, Orta Asya ve İran’a özgü 5 bitki türünü içeren bir cinse aittir. *Melisa officinalis* esas olarak Güney Avrupa’da ortaya çıkmış olsa da artık Kuzey Amerika’dan Yeni Zelanda’ya kadar dünyanın her yerinde doğallaştırılmıştır (Jastrzebska-Stojko ve ark., 2013). Melisa doğal olarak kumlu ve çalılık alanlarda bulunur ancak denizden yükseklerle kadar nemli çorak arazilerde de büyüdüğü bildirilmiştir (Schnitzler ve ark., 2008). İran’da bu bitki yerel olarak “Badranjbooye, Varangboo ve Faranjmoshk” isimleriyle bilinir (Rasmussen, 2011).

Bu bitkinin taksonomik sınıflandırması şu şekildedir:

Alem: Plantae

Bölüm: Tracheophyta

Alt bölüm: Spermatophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Üst takım: Asterales

Takım: Lamiales

Aile: Lamiaceae

Cins: *Melissa*

Tür: *Melissa officinalis* L.

Botanik Özellikleri

M. officinalis, çapraz tozlaşan bir türdür ve petalleri olan tam çiçeklere sahiptir. İki stamen ve dört loblu yumurtalıklar 1-4 arası çekirdek oluşturabilir. Tohumlar, yaklaşık 1-1,5 mm uzunluğunda, yumurtamsı koyu kahverengi veya siyah renkte çok küçüktür. Tohumların ağırlığı 0,5-0,7 g'dır ve uzun bir depolama süresi (5 yıl) çimlenme kuvvetinde azalmaya neden olabileceğinden hassas kabul edilebilirler (Moradkhani ve ark., 2010; Shakeri ve ark., 2016). Bitki, bir bitkinin mükemmel adaptif yeteneklerini garanti eden oldukça dallı bir kök sistemine sahiptir; kışın başında bitkinin üst kısımları kurur, ilkbaharda ise köklerinden yeni fidanlar çıkar (Draginic ve ark., 2021). *M. officinalis* tüm dünyada yetiştirilmekte olup, Akdeniz havzası veya Batı Asya menşei alanı olarak kabul edilmektedir (Kittler ve ark., 2015).

Bu bitkinin Güney ve Orta Avrupa, Kuzey Afrika, Kafkaslar ve Kuzey İran'ı kapsayan daha geniş bir bölgeden geldiğine dair farklı bir görüş vardır (Basar ve Zaman, 2013; Pouyanfar ve ark., 2018). *M. officinalis* kumlu ve killi verimli topraklarda doğal olarak bulunur, ancak bazen deniz seviyesinden dağlara kadar nemli çorak arazide de büyüyebilir (Basar ve Zaman, 2013; Miraj ve ark., 2017; Moradkhani ve ark., 2010). Bitki, pH aralığı 5-7 olan iyi drene edilmiş toprakları tercih eder, tam güneşte ve ayrıca kısmi gölgede büyüyebilir. Bitki yarı gölgede büyüdüğünde, güneşli duruma göre daha büyük yapraklar üretir. Bu, *M. officinalis*'in tüm büyüme mevsimlerinde en az 500-600 mm yağış gerektiren ılıman bir ortamda (15-35 °C) hemen gelişebileceği anlamına gelir. Özellikle ilk ekildiğinde kuraklıktan muzdariptir, ancak kök sistemi geliştikten sonra daha az su ister (Moradkhani ve ark., 2010). Bitkinin ekimi kolaydır ve bu nedenle yeni başlayanlar için önerilebilir. Buna ek olarak, adaptasyon kapasiteleri ve gücü göz önüne alındığında, bazı bahçıvanlar onu bir yabancı ot olarak görmektedir (Miraj ve ark., 2017).

M. officinalis; Lamiaceae üyeleri için karakteristik olan, 0,5-1,5 m yüksekliğe kadar büyüyen, kare biçimli veya dörtgen bir gövdeye sahiptir. Yapraklar çapraz çiftler halinde, yeşil oval ile kordattır ve aktif bileşen içeriği nedeniyle bitkisel ilaç olarak kullanılır (Abdel-Naime ve ark., 2020; Dragicin ve ark., 2021). Ayrıca yapraklar, uçucu bileşiklerin (mo-

noterpenler ve seskiterpenler) varlığından dolayı limon benzeri koku ve tada sahiptir. Yaz aylarında beyaz/pembe soluk çiçekler oluşurken, tüylü kök sistemi birkaç yanal kök içerir. Güney Avrupa'ya, Orta ve Batı Asya'ya, özellikle Akdeniz'e özgüdür. Aynı zamanda bahçelerde yetiştirilir ve Amerika Birleşik Devletleri'nin birçok yerinde (Doğu, orta Batı ve Pasifik Kuzeybatı eyaletlerinde) doğallaştırılmıştır (Abdel-Naime ve ark., 2020; Dragicin ve ark., 2021).

Bitkisel ilaçlar, profillerinde insanlar için esansiyel bileşikler içermesi nedeniyle insanların hastalıklarını iyileştirmek için birincil ihtiyaçlarını ve ön koşullarını karşılayabilir (Bahmani ve ark., 2014). Doğal ürünler, türevleri ve analoglarının, klinik kullanımda yer alan tüm ilaçların %50'den fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir. Bitkilerdeki doğal bileşiklerin çeşitliliği ve farklı hastalıkları önleme ve tedavi etmedeki farklı işlevleri ve doğru kullanıldıklarında yan etki yapmama özellikleri insanları tüketime teşvik etmektedir; eğitim düzeyi yüksek olan toplumlar ve sağlık profesyonelleri, bu bitkiler üzerinde yoğunlaşan çalışmalara ve bunların terapötik özelliklerine büyük ilgi duymaktadır. Ancak, bitkilerdeki bu doğal bileşiklerin tanımlanması, etkinliği, terapötik dozajı, toksisitesi, standardizasyonu ve düzenlenmesi hakkında büyük bir kafa karışıklığı vardır. Bunu başarmak adına, çiftçiler için ekonomik açıdan dikkate değer şifalı bitkilerin tanımlanmasına, uygun bir kimyasal ve farmakolojik profil oluşturmak adına bitkinin ilgili yetiştirme, hasat ve tarımsal koşullarına odaklanmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Ekonomik olarak, *M. officinalis* yetiştirmek uygun maliyetlidir ve verimli topraklarda yetiştirilen geleneksel mahsullerin ekonomik göstergeleriyle karşılaştırıldığında bu bitki çok daha yüksek kar sağlar (Miraj ve ark., 2017).

Geleneksel Kullanımı

M. officinalis'in tıbbi kullanımları 2000 yıldan daha eskilere dayanmaktadır. Avrupa Geleneksel Tıbbında *M. officinalis* “melissophyllon, balulme, melissa ve melisa” olarak bilinmektedir. Farmakolojinin babası Dioscorides (MS 40-90), *De Materia Medica* adlı eserinde bitkiye şu şekilde hitap etmiştir: “Akrep tarafından sokulan veya hasat örümcekleri ya da köpekler tarafından ısırılanlar için yaprakların kaynatılması iyidir.” Bitkiyi ayrıca amenore, dizanteri, mantar toksisitesinin neden olduğu boğulma, bağırsak ülseri, zor nefes alma, solid tümör, şişlik, artralji ve diş ağrısı tedavisi için tavsiye etmiştir. Orta Çağ'da melisa, kanamayı durdurmak, diş ağrısı, kulak ağrısı, sabah bulantısı, boyun eğikliği ve kellik tedavisinde kullanılmıştır (Shakeri ve ark., 2016). Paracelsus (1493-1541) bir reçetede, *M. officinalis* kullanımının canlandırıcı ve sinir sistemi hastalıklarını hafifletmede etkili olacağını göstermiştir (Scholey ve ark., 2014). *M. officinalis*'in yaşam süresini uzatabileceği ve hafızayı geri yükleyebilece-

ği de kaydedilmiştir (Sun ve ark., 2013). Thomas Cogan (1545–1607), öğrencileri tarafından günlük *M. officinalis* çayı tüketiminin, anlama kapasitesini ve hafızayı geliştirdiğini belirtmiştir. Ayrıca, melankoli tedavisi için böcek otu, hodan ve melisa karışımından elde edilen damıtılmış suyu tavsiye etmiştir. Evelyn (1620 –1706), salatalar üzerine kaydedilen ilk kitap olan “Asetaria, a discret of Sallets” adlı kitabında bu bitkiden “Baulm, Melissa ve Baum” olarak bahsetmiş ve onu “sıcak ve kuru”, “sammimi ve canlandırıcı”, hafızayı güçlendiren ve melankolik olmayan gibi özelliklerle tanımlamıştır. Londra Dispanseri (1696), “Her sabah Kanarya şarabı içinde verilen bir merhem özü gençliği tazeler, beyni güçlendirir, bitkin doğayı rahatlatır ve kelliği önler” demiştir. Yüksek tansiyon tedavisi için *M. officinalis*, *Tilia europaea* L., *Crataegus oxyacantha* L. ve *Achillea millefolium* L. içeren eski bir Avrupa reçetesi vardır (Shakeri ve ark., 2016).

Tarihsel olarak melisanın yatıştırıcı/sakinleştirici, gaz giderici, ateş düşürücü, antibakteriyel, spazmolitik, hipotansif, hafızayı güçlendirici, menstruasyona neden olan ve tiroitle ilgili etkilere, antiviral, antioksidan, antifungal, antiparazitik ve antispazmolitik aktivitelere, şişkinlik, astım, bronşit, amenore, kalp yetmezliği, aritmiler, ülserler ve yaralar üzerinde etkinliğe sahip olduğu söylenmiştir. Ayrıca baş ağrısı, hazımsızlık, kolik, mide bulantısı, sinirlilik, anemi, baş dönmesi, senkop, halsizlik, uykusuzluk, epilepsi, depresyon, psikoz ve histeri tedavisinde etkili olduğu söylenmiştir (Miraj ve ark., 2017; Wölbling ve Leonhardt, 1994).

Danimarka halk hekimliğinde *M. officinalis*, kalp kırıklığı, melankoli ve üzüntüden kaynaklanan uykusuzluğun tedavisinde kullanılmaktadır (Jäger ve ark., 2006). Avusturya’nın halk tıbbında, melisa çayı ve UY (uçucu yağ)’ının harici uygulaması gastrointestinal, sinirsel, hepatik ve safra rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanılır (Vogl ve ark., 2013). Hırvatistan’da *M. officinalis* boğaz ağrısı ve öksürük tedavisinde kullanılmaktadır. İslam döneminde İspanyol doktorlar *M. officinalis*’i canlandırıcı, panzehir, emenagog ve ağrı kesici olarak kullanmışlardır. Bitki yapraklarının natron ile oral uygulaması, toksik mantar tüketiminin neden olduğu bağırsak ülserini, gripleri ve kalp çarpıntısını tedavi etmek için uygulanmıştır. Ortopne tedavisinde *M. officinalis* içeren birçok bitki içeren bir pastil kullanılmıştır. Adi tuz ve *M. officinalis* yapraklarından oluşan bir lapa uygulamasının sıraca (deri veremi), şişlik, ülser, artralji ve diş ağrısını iyileştirdiği kaydedilmiştir (Shakeri ve ark., 2016). Lübnanlı şifalı bitki uzmanları, *M. officinalis* yapraklarını migren ve mide problemlerini tedavi etmek ve kalp fonksiyonları ile hafızayı geliştirmek için kullanmışlardır (Salah ve Jäger, 2005). Geleneksel Fas tıbbında *M. officinalis* sakinleştirici, antispazmodik ve kalp toniği olarak kullanılmaktadır (Bounihi ve ark., 2013). Antik İran’da *M. officinalis*, bitkinin narenciye

benzeri kokusuna atıfta bulunarak “Citron’un aroması” anlamına gelen Wadrangboy ve Watrangboy olarak biliniyordu. *M. officinalis* ayrıca İran Geleneksel Tıbbında (İGT) önemli bir şifalı bitkidir. İranlı, dahi, filozof ve hekim İbni Sina (981–1037) *Tıbbın Kanunu* adlı eserinde bu bitkiyi balgam ve kara safranın neden olduğu depresyon, anksiyete, saplantı ve psikoz dahil tüm hastalıklar için bir ilaç olarak tavsiye etmiştir (Shakeri ve ark., 2016). Ayrıca güçlü canlandırıcı etkilerinden bitkinin aromasının sorumlu olduğuna inanmıştır (Javadi ve Emami, 2015a). Kalpteki, kanda-ki aşırı kara safrayı temizlemek ve kalp çarpıntısını iyileştirmek için *M. officinalis*’i kullanmıştır. İran’ın en seçkin bilim adamlarından biri olan Jorjani (1042–1136) ve diğer İGT doktorları, *M. officinalis*’i demans, epilepsi, felç, inme, titreme, migren ve baş dönmesi gibi çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanmışlardır. Ayrıca bu bitkinin mide toniği, hafıza güçlendirici, hafif yatıştırıcı, panzehir (toksik mantarlar için) ve yara dezenfektanı olduğu bildirilmiştir. Kabusların tedavisi için bu bitki ile inhalasyon aromaterapisi önerilmiştir. *M. officinalis*, aköz tümörün opaklığından kaynaklanan şiddetli konjonktivit ve görme azlığı gibi bazı göz hastalıklarında da kullanılmaktadır. İGT farmakopelerine göre bitkinin 40 g kuru yaprağı, 80 g taze yaprağı ve 9 g kuru tohumu basit preparasyonlarla uygulanmaktadır. Bununla birlikte *M. officinalis*, bitkisel ürünler arasındaki sinerjinin bir sonucu olarak terapötik etkinliğini arttırmak için esas olarak çok bileşenli preparatlarda kullanılmaktadır. Bu müstahzarlardaki *M. officinalis*’in dozajı büyük ölçüde değişmektedir. Bu bitki kanser, senkop, kalp çarpıntısı, astım, diyabet, çeşitli ateşler, hıçkırıklar, eklem iltihabı ve ağrıları, ağız kokusu, aft, kuduz ve mide-bağırsak sorunlarının tedavisi için yaklaşık 400 İGT tıbbi preparatının önemli bir bileşenidir. Örneğin, “Zakhire Kharazmshahi Farmakopesi”ne göre *M. officinalis*’in yanı sıra *Terminalia chebula* Willd. ex Flem., *Phyllanthus emblica* L., *Anchusa italica* Retz., *Lavandula stoechas* L., *Polypodium vulgare* L., *Ipomoea turpethum* (L.) R. Br., *Cuscuta epithymum* Mur. ve kuru üzüm de dahil olmak üzere diğer birkaç bitkiyi içeren çok işlevli bir kaynatma ise krup şişlikleri, dil ve kulak kanserlerini, basuru ve menorajiyi iyileştirmede faydalıdır (Shakeri ve ark., 2016). Ayurveda’da *M. officinalis*’in hafızayı keskinleştirdiğine inanılmaktadır (Javadi ve Emami, 2015b). Türkiye’de *M. officinalis* yapraklarının infüzyonu (%2-5); sakinleştirici, gaz giderici ve antiseptik etkileri nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır (Karatoprak ve ark., 2022).

İlginç bir şekilde, bu bitkinin farklı kültürlerdeki geleneksel uygulamalarında benzerlikler bulunmaktadır. Örnekler, zihinsel bozuklukların, özellikle kaygı ve depresyonun, kalp hastalıklarının ve hafızayı güçlendirme tedavisidir. Bahsedildiği gibi *M. officinalis*, etkinliği arttırmak için genellikle bileşik bitkisel formüllerde kullanılır. Geleneksel olarak bit-

kinin sadece toprak üstü kısımlarının kullanıldığını ve köklerine daha az dikkat edildiğini belirtmekte fayda vardır. *M. officinalis* müstahzarlarının, başta UY bileşenleri olmak üzere etken maddelerin korunması ve bozunmasını önlemek için ağırlıklı olarak infüzyon ve çay formlarında olması da dikkat çekmektedir (Shakeri ve ark., 2016).

Kimyasal İçeriği

Bitki bileşenlerinin en önemli sınıfı alkaloidler, tanenler, flavonoidler, saponinler ve fenolik bileşiklerdir (Abdel-Naime ve ark., 2019; Verma ve ark., 2015). Bu biyoaktif moleküllerin çeşitliliği, onları nutrasötikler ve kozmesötiklerin gelişimi için umut verici bir aday yapmaktadır. Bu bitki ve kısımları gıda, ilaç, kozmetik ve aromatik bitkiler ve UY'larla ilgilenen diğer endüstrilerde kullanılmaktadır (Sharifi-Rad ve ark., 2021).

M. officinalis gıda, ilaç ve kozmetikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulaması özellikle hoş kokulu uçucu bileşikler (ör. neral, geranial, sitronelal), fenolik asitler (ör. rosmarinik asit), flavonoidler (ör. luteolin) vb. değerli fitokimyasalların varlığıyla ilişkilidir. 1998'de Carnat ve arkadaşları, *M. officinalis* yapraklarının %0,32 UY, %11,8 polifenol bileşikleri (hidroksisinnamik bileşikler %11,3 ve toplam flavonoid bileşikleri %0,5) içerdiğini bildirmişlerdir (Carnat ve ark., 1998). Daha sonra Shakeri ve ark., *M. officinalis*'in uçucu bileşikler, triterpenoidler, fenolik asitler ve flavonoidler içerdiğini açıklamışlardır (Shakeri ve ark., 2016).

M. officinalis'in yaprağı flavonoidler (kersitrin, ramnositrin, luteolin), polifenolik bileşikler (rosmarinik asit, kafeik asit ve protokateşik asit), monoterpenoid aldehit, monoterpen glikozitler, triterpenler (ursolik ve oleanolik asitler), seskiterpenler, tanenler ve UY (sital) içerir. Yaprığın bileşimindeki toplam yağın %89,30'unu temsil eden otuz üç bileşen tespit edilmiştir (Miraj ve ark., 2017).

Uçucu Yağlar (UY)

M. officinalis'ten elde edilen UY, ilaç ve gıda endüstrisindeki uygulamaları nedeniyle ticari öneme sahiptir. *M. officinalis* UY'ı gıdalarda, bitki çaylarında, kozmetiklerde ve süs eşyalarında katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. UY çıkarma veriminin düşük olması nedeniyle yağın üretim maliyeti ve fiyatı çok yüksektir (Sari ve Ceylan, 2002). UY'ının bitkinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinden esas olarak sorumlu olduğu düşünülmektedir (Mimica-Dukic ve ark., 2004). UY, *M. officinalis*'in taze veya kurutulmuş çiçek, yaprak ve dallarından elde edilen, taze limon kokulu ve açık sarı renklidir. *M. officinalis*'in narenciye benzeri aroması sital izomerlerinin (geranial, neral yanı sıra daha az miktarda sitronelal

ve geranil asetat) varlığından kaynaklanmaktadır (Shakeri ve ark., 2016). Genel olarak, *M. officinalis*'in UY içeriği %0,02 ile %0,30 arasında değişir ve bu, Lamiaceae'nin diğer üyeleriyle karşılaştırıldığında düşüktür (Moradkhani ve ark., 2010). UY'nin bileşimi iklimin etkisiyle değişir, ancak çalışmaların çoğu *M. officinalis* UY'nin sitral izomerler (geranial ve neral), sitronelal ve ana bileşen olarak geraniol dahil olmak üzere oksijenli monoterpenlerin varlığının baskın olduğunu göstermiştir (Meftahizade ve ark., 2010). Örneğin, Voyvodina'dan (Sırbistan) toplanan ekili *M. officinalis*'in toprak üstü kısımlarından elde edilen UY, yüksek konsantrasyonlarda geranial (%23,4), neral (%16,5) ve sitronellal (%13,7) olduğu bulunmuştur (Mimica-Dukic ve ark., 2004). Benzer şekilde, Carnat ve ark. (1998) Fransa orijinli *M. officinalis*'in yapraktan elde edilen UY'larının ana bileşenlerini sitral (neral+geranial; %48) ve sitronellal (%40) olarak belirlemiştir (Carnat ve ark., 1998). Abdellatif ve Hassani (2015), kuzeydoğu Cezayir'den toplanan *M. officinalis* yapraklarının UY'nin kimyasal bileşimi üzerindeki farklı ekstraksiyon tekniklerinin (geleneksel hidrodistilasyon, buhar damıtma, organik solvent ekstraksiyonu ve mikrodalga destekli hidrodistilasyon) etkisini değerlendirmiştir. Elde edilen tüm UY'lerde iki bileşenin baskın olduğu görülmüştür: Neral (%18,86–38,18) ve geranial (%27,79–37,91) (Abdellatif ve Hassani, 2015). Saeb ve Gholamrezaee (2012), İran'dan üç farklı aşamada (çiçeklenme aşaması öncesinde, sırasında ve sonrasında) hasat edilen *M. officinalis* yapraklarının UY'lerini araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlar, UY'nin ana bileşenlerinin çiçeklenme aşaması öncesinde; dekadienal, %29,38 ve geraniol, %25,3, çiçeklenme aşaması sırasında; dekadienal, %28,04 ve geraniol, %24,97 ve çiçeklenme aşaması sonrasında; karvakrol, %37,62 ve metil sitronellat, %32,34 olduğunu göstermiştir (Saeb ve Gholamrezaee, 2012). Başka bir çalışmada, Türkiye'den toplanan *M. officinalis*'in UY'sinde, başta β -kubeben (%15,41) ve β -karyofilen (%14,24) olmak üzere seskiterpen hidrokarbonların baskın olduğu bildirilmiştir (Allahverdiyev ve ark., 2004). Van den Berg ve ark. (1997), ekili Yunan kökenli *M. officinalis* subsp. *altissima* (*M. officinalis* ile eş anlamlıdır) yapraklarından elde edilen UY'nin ana bileşenlerini germakren D (%34,79–51,50), sabinen (%0,91–14,68), β -karyofilen (%7,27–12,66) ve β -pinen (%0,53–%8,03) olarak bildirmiştir (Van Den Berg ve ark., 1997). Yeni Zelanda kökenli bitkinin yapraklarından elde edilen UY'nin analizi, ana bileşenler olarak seskiterpen hidrokarbonlar β -kubeben (%39) ve terpinolen (%9,6) olarak tanımlanmıştır. Böylece *M. officinalis* UY'sindeki bu bileşimsel varyasyonların uygulanan damıtma tekniğinin iklimsel, mevsimsel ve coğrafi koşullarındaki farklılıklardan, hasat zamanından ve prosedür detaylarından kaynaklanabileceği ortaya konmuştur (Shakeri ve ark., 2016).

Triterpenler

Triterpenler, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan en büyük bitki doğal ürün sınıflarından biridir. Şimdiye kadar, bitkilerden 20.000'den fazla farklı triterpen tanımlanmıştır (Thimmappa ve ark., 2014). *M. officinalis*'ten izole edilen başlıca triterpenler ursolik ve oleanolik asitlerdir (Mencherini ve ark., 2007). Bu bileşikler, antifungal, sitotoksik ve hemolitik aktiviteler de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahiptir (Han ve ark., 2009). *M. officinalis*'in metanol ekstresinin biyolojik tahlil rehberliğinde fraksiyonlanması, triterpenoid ursolik asit ve oleanolik asidin sıçan beyni GABA transaminazının (GABA-T) inhibisyonundan sorumlu ana bileşikler olarak tanımlanmasına yol açmıştır (Awad ve ark., 2009). Bazı triterpenler, şekerler veya aglikonlarla bağlı farklı sayıda sülfat grupları içerir. Şeker zincirine bağlı sülfat grupları içeren triterpenler daha yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir, örneğin aglikon grubuna bağlı olanlara kıyasla hemolitik ve sitotoksik etkileri daha yüksektir (Kim ve Himaya, 2012; Park ve ark., 2014). Bir literatür ise, *M. officinalis*'te yalnızca aglikon biriminde sülfat grupları içeren triterpenlerin bulunduğunu ortaya koymuştur (Tantry ve ark., 2014). Mencherini ve ark. (2007), *M. officinalis*'in gövde ve yapraklarının polar ekstresinden (EtOH %50) beş yeni disülfatlanmış ursen veya oleanen triterpen ve yeni bir ursen glikozit izole ettiklerini göstermişlerdir (Mencherini ve ark., 2007). Başka bir çalışmada iki yeni sülfatlanmış triterpen, yani $2\alpha,3\beta$ -23,29-tetrahidroksiolean-12-en-28-oik asidin 3,23-disülfat ester, 28-O- β -D-glukopiranoz ve $2\alpha,23$ -dihidroksiurs-12-en-28-oik asit ile 3-O- β -D-glukopiranozidin 23-monosülfat esterlerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Tantry ve ark., 2014).

Flavonoidler

Flavonoidler, bir benzen halkasına bağlı bir benzopiran heterosiklik halka içeren bir bitki sekonder metabolit ailesidir (Testai, 2015). Flavonoidler için antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal, antikanser, anti-HIV, antikoagülan, immünomodülatör, antitüberküler ve anti-alerjik aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktivite bildirilmiştir (Cao ve ark., 2015). Lamiaceae familyasında flavonoidler bitkinin her yerinde bulunurken, en zengin içerik genellikle toprak üstü kısımlarında bulunmaktadır (Ulubelen ve ark., 2005). *M. officinalis*'ten izole edilen flavonoidler, flavonlar, flavanonlar, flavonoller ve flavanoller olmak üzere dört alt gruba ayrılabilir. Luteolin 3'-O- β -D-glukuronid, *M. officinalis*'te bulunan başlıca flavon olarak bildirilmiştir. Mulkens ve Kapetanidis (1986) bitkinin yapraklarından, luteolin 7-O-glikozit ve apigenin 7-O-glikozit olarak isimlendirilen iki flavon glikozit, izokersitrin olarak isimlendirilen bir flavonol glikozidi ve ramnositrin olarak isimlendirilen

bir flavonol izole etmiştir (Shakeri ve ark., 2016). Başka bir raporda Patora ve Klimek (2002) çiçeklenme zamanından önce toplanan *M. officinalis*'in yapraklarından, luteolin 7-O- β -D-glukopiranozit-3'-O- β -D-glukuronopiranozit, apigenin, luteolin 7-O- β -D-glukuronopiranozit, luteolin, apigenin 7-O- β -D-glukopiranozit ve luteolin 3'-O- β -D-glukuronopiranozit izole etmişlerdir (Patora ve Klimek, 2002). Ayrıca hesperidin, hesperetin, eriodiktol 7-O-glikozit, naringin ve naringenin dahil olmak üzere beş flavanon, *M. officinalis*'in %45 (h/h) etanolik ekstresinden izole edilmiştir (Dastmalchi ve ark., 2008). Pereira ve ark. (2014) tarafından *M. officinalis*'te kateşin ve epikateşin olarak adlandırılan iki flavanol ve rutin olarak adlandırılan bir flavonol glikozit de tanımlanmıştır (Pereira ve ark., 2014).

Fenolik Asitler

Fenolik asitler, bir karboksilik asit grubuna sahip en az bir fenol halkası içeren bir bitki sekonder metabolit sınıfıdır (Heleno ve ark., 2015). Fenolik asitler, *M. officinalis*'in ana bileşenleridir ve iki sınıfa ayrılırlar: Benzoik asit türevleri (örn. gallik asit) ve sinamik asit türevleri (örn. kafeik asit) (Dai ve Mumper, 2010). Bu bileşikler, bitkiler aleminde yaygın bulunmaktadır ve hidrojen veren veya singlet oksijen söndürücü olarak antioksidan etkilere sahiptirler (Proestos ve ark., 2005). *M. officinalis* ekstrelerinin antioksidan aktivitesi, fenolik asitlerin, özellikle rosmarinik asit (RA) gibi hidroksisinnamik asit türevlerinin varlığına bağlanmaktadır (Caniova ve Brandsteterova, 2001). Dört hidroksil grubu sayesinde RA'nın antioksidan aktivitesi, troloks veya E vitamininden bile daha güçlü olabilmektedir (Ibragić ve ark., 2014). *M. officinalis* ekstresinin asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesine yönelik fraksiyonlanması, RA türevlerini içeren fraksiyonların diğer fraksiyonlara kıyasla daha güçlü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Dastmalchi ve ark. (2009), bitki ekstresinin en güçlü anti-asetilkolinesteraz fraksiyonunun ($25,36 \pm 1,63$ μ g fizostigmin/ekstrenin mg kuru ağırlığı) RA ve iki türevini içerdiğini bulmuştur (Dastmalchi ve ark., 2009). *M. officinalis* L. esas olarak infüzyon şeklinde tüketildiğinden, Barros ve ark. (2013), *M. officinalis* L. infüzyonlarının fenolik profillerini değerlendirmiştir. 3-(3,4-dihidroksifenil)-laktik asit, kafeik asit A, litospermik asit A, salvianolik asit F, salvianolik asit A, salvianolik asit C, salvianolik asit B, sajerinik asit ve yunaneik asit F dahil olmak üzere on kafeik asit türevini dizi diyot dedektörlü yüksek performanslı bir sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (HPLC-DAD-ESI/MS) kullanarak tanımlamışlardır (Barros ve ark., 2013). *M. officinalis*'in fenolik madde içeriği, farklı bölgelerde değişiklik gösterir. Bosna Hersek'ten toplanan numunelerin, Türkiye'den toplanan numunelere kıyasla daha yüksek RA, klorojenik ve gallik asit içeriğine sahip olduğu bulunmuştur (Ibragić ve ark., 2014). Başka bir çalışmada, HPLC-DAD kullanılarak *M. officinalis* ekstresinin kalitatif ve kantitatif analizi, kafeik asit, m-kumarik asit (en az

görülen bileşik) ve RA'nın (ana bileşen) varlığını göstermiştir (Dastmalchi ve ark., 2008). Ayrıca, *M. officinalis*'in toprak üstü kısımlarından iki başka RA türeği izole edilmiştir; bunlar üç kafeik asit birimi içeren melitrik asitler A ve B'dir (Agata ve ark., 1993). Son olarak, Pereira ve ark. (2014), *M. officinalis*'in etanol ekstresinde gallik asit, klorojenik asit, kafeik asit ve ellajik asit bulunduğunu bildirmiştir (Pereira ve ark., 2014).

Diğer Bileşikler

M. officinalis dalının kimyasal bileşimi Ashori ve ark. (2011) tarafından değerlendirilmiştir (Ashori ve ark., 2011). *M. officinalis* sapının ana bileşenlerinin çeşitli miktarlarda holoselüloz, lignin ve hidrokarbonlar içerdiğini bulmuşlardır. Ek olarak, bitki nispeten yüksek oranda alfa-selüloz (%32,7) içerirken düşük oranda lignin (%25) içerir. Hemiselülozlar esas olarak glikoz ve ksilozdur (Shakeri ve ark., 2016). β -sitosterol ve palmitik asit, *M. officinalis*'in yapraklarından izole edilmiştir (Akbar, 2020). Sulu *M. officinalis* preparasyonlarının, toplam fenoller (2,9–7,8 mg/mL) ve incelenen makro elementler açısından zengin olduğu görülmüştür; Na, K ve Ca için sırasıyla 4,4–11,6, 12,2–1152 ve 200–740 $\mu\text{g/mL}$ şeklindedir (Papoti ve ark., 2019). Özetle, *M. officinalis*, bitkinin yararlı özelliklerine katkıda bulunabilecek umut verici bir fitokimyasal kaynağını temsil etmektedir.

Analiz Yöntemleri ve Standardizasyon

Bir bitkisel ilacın kimyasal kalite değerlendirmesi iki yönden oluşmalıdır (Jin ve ark., 2008). İlki, yüksek miktarlarda meydana gelen bir veya daha fazla bileşenin tanımlanması ve miktarının belirlenmesidir. Diğeri ise, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer otoriteler tarafından bitkisel ilaçların kalite değerlendirmesi için bir strateji olarak tanıtılan ve kabul edilen kimyasal parmak izinin geliştirilmesidir (Chang ve ark., 2008; Li ve ark., 2010). Ayırma yöntemleri arasında, örneğin bitkisel ilaç bileşenlerinin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için hızlı ve güvenilir bir araç olarak tanınan HPLC, yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC), gaz kromatografisi (GC) ve kapiler elektroforez (CE), en popüler yöntemlerdir ve parmak izi analizinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Arceusz ve Wesolowski, 2013).

Çalışmalar, melisanın farklı bileşenlerinin analizinin gaz kromatografisi, kütle spektrometresi, ince tabaka kromatografisi, indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrometresi (ICP-OES), endüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS), matris katı faz dispersiyon (MSPD), mor ve ötesi spektroskopi (ultra-violet spektroskopi, UV), kızılötesi spektroskopi (infrared spektroskopi, IR), ^1H nükleer manyetik rezonans spektroskopi (^1H NMR), ^{13}C nükleer manyetik rezonans spektroskopi (^{13}C NMR) ve hızlı atom bombardımanı (FAB MS) gibi yöntem-

ler kullanılarak gerçekleştirilebileceğini göstermiştir. Birçok araştırmacı herbisit kalıntılarının ve tağşişlerin özelliklerini tanımlama, belirleme için yöntemler sunmuştur (Brendler ve ark., 2005).

Melisa ile ilgili araştırmalar, yapraklardan elde edilen UY yüzdesinin bitkide 0,06-0,25 mL/100 gram arasında değişebileceğini göstermiştir. Melisadan elde edilen UY'ların içeriği ve kalitesi, bitkinin kesimi yapılan bölgesine, vejetasyon süresine ve farklı popülasyonlarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, melisadaki yağ içeriği, bitkinin üst üçte birlik kısmında en yüksek gibi görünmektedir ve bileşenlerin yüzdesi, bitki bazipetal yönde kesildiğinde en yüksek olabilmektedir. Klinik araştırma verileri, farklı müstahzarların melisayı kullanımına göre, numune hazırlama için kullanılan işleme bağlı olarak farklı özellikler sergileyen ürünlerle sonuçlanabildiğini göstermektedir (Brendler ve ark., 2005).

Güvenliği ve Olası İlaç Etkileşimleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç İdaresi listesinde yer aldığından, *M. officinalis*'in geleneksel kullanımının genellikle güvenli olduğu kabul edilmektedir. Şimdiye kadar melisa kullanımının ardından ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Yenidoğan, çocuk, hamilelik ya da emzirme döneminde melisa kullanımına ilişkin yetersiz bilgi nedeniyle, teorik olarak bu durumlarda muhtemelen güvensiz olarak değerlendirilebilir. Hastalarda, *M. officinalis*'in *oral* (ağızdan) kullanımının iyi tolere edildiği ve 8 haftadan daha kısa sürede alındığında herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir. Bugüne kadar, 1.200 mg'lık dozlarda elektroensefalografik değişiklikler, 900 mg'lık dozda araç kullanırken dikkatli olunması halinde uyanıklığın azalması, göz içi basıncında olası artış, tiroid hormonu inhibisyonu, çarpıntı, baş ağrısı, ishal ve kusma gibi minör yan etkiler bildirilmiştir (Brendler ve ark., 2005). Kalp çarpıntısı üzerindeki *M. officinalis* etkilerini araştıran bir klinik çalışmada iştah artışı da bir yan etki olarak bildirilmiştir (Alijaniha ve ark., 2015). Öte yandan, *M. officinalis* preparatlarının topikal uygulaması lokal kızarıklığa, yanma hissine veya tahrişe neden olabilmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında da gözlemlendiği gibi *M. officinalis*'in karaciğer üzerinde toksik etkisinin olmadığı düşünülmektedir (Carocho ve ark., 2015). *M. officinalis* esansiyel yağının mide, duodenum, karaciğer ve böbrekler üzerindeki toksik etkileri, *os* (kemik) başına 1 mg/kg'lık bir dozda uygulandığında tarif edilmiştir. BALB/c fareleri için hesaplanan LD50 (öldürücü doz, letal dose) 2,57 g/kg'dır ve bunun insan kullanımı için orta derecede toksik olduğu düşünülmektedir (Stojanović ve ark., 2019). Bu bulgular, *M. officinalis* UY'ının toksisitesinin 2 g/kg'a kadar olmadığını göstermiştir (Draginic ve ark., 2021).

Hastaların, kendilerine verilen farmakoterapiden bağımsız olarak tamamen güvenli olduğunu düşünerek ve şifa amacıyla bitkisel ürünleri

kullanma eğiliminde oldukları bilinmektedir. *M. officinalis*, sakinleştirici etkileri nedeniyle yaygın olarak hafif bir yatıştırıcı olarak kullanıldığından bugüne kadar *M. officinalis*'in açıklanan tek etkileşimi, yatıştırıcılar ve barbitüratlarla sinerjizme ve SSRI'ların (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) inhibisyonuna atıfta bulunmaktadır (Posadzki ve ark., 2013). *M. officinalis*, terapötik özelliklerini asetilkolinesteraz aktivitesinin ve GABA transaminazın inhibisyonu yoluyla gösterir, böylece aynı şekilde hareket eden ilaçların etkilerini güçlendirmektedir. Bu nedenle, *M. officinalis* OTC preparatlarının kullanımında dikkatli olmalı ve bu ilaçları kullanan hastalar da bir eczacı tarafından izlenmeli veya yönlendirilmelidir. Bunun nedeni, *M. officinalis*'in merkezi sinir sistemi üzerindeki depresif etkisini artırma ihtimalinin olmasıdır. Teorik olarak *M. officinalis*, tiroid hormonu reseptörlerini inhibe etme kabiliyeti nedeniyle hipotiroidizm koşullarında tiroid hormon tedavisi ile de etkileşime girebilmektedir (Brendler ve ark., 2005). Kardiyovasküler ilaçlarla *M. officinalis* etkileşimlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır, çünkü birkaç yıl önce, tehlikeli ilaç ve/veya bitki etkileşimlerine eğilimli olduğu iyi bilinen antikoagülasyon tedavisi alan kardiyopati hastalarını içeren bir çalışma, bu hastaların yüksek bir yüzdesinin kendi kendine ilaç kullandığını bildirmiştir. Bitkisel ilaçlarda *M. officinalis* kullanım sıklığı açısından üçüncü sıradadır (Leite ve ark., 2016). *M. officinalis* veya bileşenlerinin kardiyovasküler ilaçlarla olası etkileşimlerine ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. İlginç bir şekilde, *M. officinalis*'in en bol bileşeni olan rosmarinik asidin sitokrom P450 oksidaz CYP2C19 ve CYP2E1'in iki izoformunu zayıf bir şekilde inhibe edebileceği ve UGT1A1, UGT1A6 ve UGT2B7'yi orta derecede yarışmalı bir şekilde inhibe edebileceği yakın zamanda bildirilmiştir (Kim ve ark., 2019). Bu durumda, UGT1A1 (karvedilol ve simvastatin izoformları) (Marques ve Ikediobi, 2010) ve UGT2B7 substratları (dabigatran eteksilat, simvastatin ve fluvastatin izoformları) kardiyovasküler ilaçlarla olası farmakokinetik etkileşimlerini saptamada önemli olabilmektedir. Elbette bu iddialar, bu etkileşimleri değerlendiren hiçbir prelinik veya klinik çalışma olmadığından teorik olarak kalmaktadır. *M. officinalis*'in başka bir bileşeni ve flavonoid yapıdaki kersetinin digoksin ile etkileşime girerek, digoksinin zararlı etkisine yol açabilecek şekilde biyoyararlanımını artırdığı kanıtlanmıştır (Draginic ve ark., 2021).

Ekstraktların olumsuz etkileri ve özellikle polih Herbal preparasyonlarda, standart kardiyovasküler ilaçlarla potansiyel etkileşimler veya sinerjistik etkiler gibi farklı formülasyonlardaki *M. officinalis* ve aktif bileşenlerinin etkileşim tiplerine ilişkin veriler hala sınırlıdır, bu nedenle insanlarla ilgili gelecekte daha birçok çalışmaların yapılması gerekmektedir (Draginic ve ark., 2021).

KAYNAKÇA

- Abdel-Naime, W. A., Fahim, J. R., Fouad, M. A., ve Kamel, M. S. (2019). Antibacterial, antifungal, and GC-MS studies of *Melissa officinalis*. *South African Journal of Botany*, 124, 228–234. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.05.011>
- Abdel-Naime, W., Fahim, J., Fouad, M., ve Kamel, M. (2020). Botanical studies on the stem and root of *Melissa officinalis* L. (lemon balm). *Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3, 184–189. <https://doi.org/10.21608/jabps.2020.29774.1085>
- Abdellatif, F., ve Hassani, A. (2015). Chemical composition of the essential oils from leaves of *Melissa officinalis* extracted by hydrodistillation, steam distillation, organic solvent and microwave hydrodistillation. *Journal of Materials and Environmental Science*, 6(1), 207–213.
- Agata, I., Kusakabe, H., Hatano, T., Nishibe, S., ve Okuda, T. (1993). Melitric Acids A and B, New Trimeric Caffeic Acid Derivatives from *Melissa officinalis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(9), 1608–1611. Retrieved from http://www.mendeley.com/research/geology-volcanic-history-eruptive-style-yakedake-volcano-group-central-japan/%0Ahttps://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0038080620318011%0Ahttps://www.jstage.jst.go.jp/article/jjshs1925/72/6/72_6_525/_article/-c
- Akbar, S. (2020). *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae). In *Handbook of 200 Medicinal Plants* (pp. 1177–1188). https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_126
- Alijaniha, F., Naseri, M., Afsharypuor, S., Fallahi, F., Noorbala, A., Mosaddegh, M., Sadrai, S. (2015). Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: Double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.007>
- Allahverdiyev, A., Duran, N., Ozguven, M., ve Koltas, S. (2004). Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2. *Phytomedicine*, 11(7–8), 657–661. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.07.014>
- Arceusz, A., ve Wesolowski, M. (2013). Quality consistency evaluation of *Melissa officinalis* L. commercial herbs by HPLC fingerprint and quantitation of selected phenolic acids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 83, 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.05.020>
- Ashori, A., Hamzeh, Y., ve Amani, F. (2011). Lemon Balm (*Melissa officinalis*) Stalk: Chemical Composition and Fiber Morphology. *Journal of Polymers and the Environment*, 19(1), 297–300. <https://doi.org/10.1007/s10924-010-0279-8>

- Awad, R., Muhammad, A., Durst, T., Trudeau, V. L., ve Arnason, J. T. (2009). Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research*, 23(8), 1075–1081. <https://doi.org/10.1002/ptr.2712>
- Bahmani, M., Shirzad, H., Majlesi, M., Shahinfard, N., ve Rafieian-Kopaei, M. (2014). A review study on analgesic applications of Iranian medicinal plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(S1), S43–S53. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60202-9](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60202-9)
- Barros, L., Dueñas, M., Dias, M. I., Sousa, M. J., Santos-Buelga, C., ve Ferreira, I. C. F. R. (2013). Phenolic profiles of cultivated, in vitro cultured and commercial samples of *Melissa officinalis* L. infusions. *Food Chemistry*, 136(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.107>
- Basar, S. N., ve Zaman, R. (2013). An Overview of Badranjboya (*Melissa officinalis*). *International Research Journal of Biological Sciences*, 2(12), 107–109. Retrieved from www.isca.me
- Bounihi, A., Hajjaj, G., Alnamer, R., Cherrah, Y., ve Zellou, A. (2013). In vivo potential anti-inflammatory activity of melissa officinalis l. essential oil. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/101759>
- Brendler, T., Gruenwald, J., Kligler, B., Keifer, D., Abrams, T. R., Woods, J., Hackman, D. A. (2005). Catherine Ulbricht, PharmD, MBA(C), Column Editor Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.). *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 5(4), 71–114. https://doi.org/10.1080/j157v05n04_08
- Burlec, A. F., Macovei, I., Săcărescu, A., Corciovă, A., Mircea, C., Iancu, C. E., Hăncianu, M. (2020). Essential oils in wellness centers: Overview on european union legislation, potential therapeutic effects and toxicity. *Farmacia*, 68(6), 999–1010. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.6.5>
- Caniova, A., ve Brandsteterova, E. (2001). HPLC analysis of phenolic acids in *Melissa officinalis*. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 24(17), 2647–2659. <https://doi.org/10.1081/JLC-100106092>
- Cao, H., Chen, X., Jassbi, A. R., ve Xiao, J. (2015). Microbial biotransformation of bioactive flavonoids. *Biotechnology Advances*, 33(1), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.10.012>
- Carnat, A. P., Carnat, A., Fraisse, D., ve Lamaison, J. L. (1998). The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 72(5), 301–305. [https://doi.org/10.1016/S0031-6865\(97\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S0031-6865(97)00026-5)
- Carocho, M., Barros, L., Calhelha, R. C., Ćirić, A., Soković, M., Santos-Buelga, C., Ferreira, I. C. F. R. (2015). *Melissa officinalis* L. decoctions as functional beverages: A bioactive approach and chemical characterization. *Food and Function*, 6(7), 2240–2248. <https://doi.org/10.1039/c5fo00309a>

- Chang, Y. xu, Ding, X. ping, Qi, J., Cao, J., Kang, L. yuan, Zhu, D. ni, Yu, B. yang. (2008). The antioxidant-activity-integrated fingerprint: An advantageous tool for the evaluation of quality of herbal medicines. *Journal of Chromatography A*, 1208(1–2), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.054>
- Dai, J., ve Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: Extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313–7352. <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
- Dastmalchi, K., Damien Dorman, H. J., Oinonen, P. P., Darwis, Y., Laakso, I., ve Hiltunen, R. (2008). Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *LWT - Food Science and Technology*, 41(3), 391–400. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2007.03.007>
- Dastmalchi, K., Ollilainen, V., Lackman, P., Gennäs, G. B. af, Dorman, H. J. D., Järvinen, P. P., Hiltunen, R. (2009). Acetylcholinesterase inhibitory guided fractionation of *Melissa officinalis* L. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(2), 867–871. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.034>
- Draginic, N., Jakovljevic, V., Andjic, M., Jeremic, J., Srejavic, I., Rankovic, M., Milosavljevic, I. (2021). *Melissa officinalis* L. as a Nutritional Strategy for Cardioprotection. *Frontiers in Physiology*, 12, 453. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.661778>
- Han, H., Yi, Y. H., Li, L., Liu, B. S., Pan, M. X., Yan, B., ve Wang, X. H. (2009). Antifungal triterpene glycosides from sea cucumber *Holothuria scabra*. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 44(6), 620–624. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1009.2009.00346>
- Heleno, S. A., Martins, A., Queiroz, M. J. R. P., ve Ferreira, I. C. F. R. (2015). Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. *Food Chemistry*, 173, 501–513. <https://doi.org/10.1016/J.FOOD-CHEM.2014.10.057>
- Ibragić, S., Salihović, M., Tahirović, I., ve Toromanović, J. (2014). Quantification of some phenolic acids in the leaves of *Melissa officinalis* L. from Turkey and Bosnia. *Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina*, 42, 47–50.
- Jäger, A. K., Gauguin, B., Adersen, A., ve Gudiksen, L. (2006). Screening of plants used in Danish folk medicine to treat epilepsy and convulsions. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1–2), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.10.015>
- Jastrzebska-Stojko, Z., Stojko, R., Rzepecka-Stojko, A., Kabała-Dzik, A., ve Stojko, J. (2013). Biological activity of propolis-honey balm in the treatment of experimentally-evoked burn wounds. *Molecules*, 18(11), 14397–14413. <https://doi.org/10.3390/molecules181114397>

- Javadi, B., ve Emami, S. A. (2015a). Avicenna's contribution to mechanisms of cardiovascular drugs. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(8), 721. Retrieved from /pmc/articles/PMC4633453/
- Javadi, B., ve Emami, S. A. (2015b). Avicenna's contribution to mechanisms of cardiovascular drugs. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(8), 721–722. Retrieved from www.wjpps.com
- Jin, X. feng, Lu, Y. hua, Wei, D. zhi, ve Wang, Z. tao. (2008). Chemical fingerprint and quantitative analysis of *Salvia plebeia* R.Br. by high-performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48(1), 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.05.027>
- Kim, S. B., Kim, K. S., Kim, D. D., ve Yoon, I. S. (2019). Metabolic interactions of rosmarinic acid with human cytochrome P450 monooxygenases and uridine diphosphate glucuronosyltransferases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 110, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.040>
- Kim, S. K., ve Himaya, S. W. A. (2012). Triterpene Glycosides from Sea Cucumbers and Their Biological Activities. In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 65, pp. 297–319). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416003-3.00020-2>
- Kittler, J., Schrader, O., Kästner, U., ve Marthe, F. (2015). Chromosome number and ploidy level of balm (*Melissa officinalis*). *Molecular Cytogenetics*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0166-z>
- Leite, P. M., Castilho, R. O., Ribeiro, A. L. P., ve Martins, M. A. P. (2016). Consumption of medicinal plants by patients with heart diseases at a pharmacist-managed anticoagulation clinic in Brazil. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(2), 223–227. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0270-0>
- Li, Y., Wu, T., Zhu, J., Wan, L., Yu, Q., Li, X., Guo, C. (2010). Combinative method using HPLC fingerprint and quantitative analyses for quality consistency evaluation of an herbal medicinal preparation produced by different manufacturers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52(4), 597–602. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.01.018>
- Marques, S. C., ve Ikediobi, O. N. (2010). The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: Gene– environment interactions. *Human Genomics*, 4(4), 238–249. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-4-238/FIGURES/2>
- Meftahizade, H., Lotfi, M., ve Moradkhani, H. (2010). Optimization of micropropagation and establishment of cell suspension culture in *Melissa officinalis* L. *African Journal of Biotechnology*, 9(28), 4314–4321. <https://doi.org/10.4314/ajb.v9i28>.
- Mencherini, T., Picerno, P., Scesa, C., ve Aquino, R. (2007). Triterpene, antioxidant, and antimicrobial compounds from *Melissa officinalis*. *Journal of Natural Products*, 70(12), 1889–1894. <https://doi.org/10.1021/np070351s>

- Mimica-Dukic, N., Bozin, B., Sokovic, M., ve Simin, N. (2004). Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) Essential Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(9), 2485–2489. <https://doi.org/10.1021/jf030698a>
- Miraj, S., Rafieian-Kopaei, ve Kiani, S. (2017). *Melissa officinalis* L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. *Journal Evidence-Based Complementary ve Alternative Medicine*, 22(3), 385–394. <https://doi.org/10.1177/2156587216663433>
- Moradkhani, H., Sargsyan, E., Bibak, H., Naseri, B., Sadat-Hosseini, M., Faya-zi-Barjin, A., ve Meftahizade, H. (2010). *Melissa officinalis* L., a valuable medicine plant: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(25), 2753–2759. Retrieved from <http://www.academicjournals.org/JMPR>
- Papoti, V. T., Totomis, N., Atmatzidou, A., Zinoviadou, K., Androulaki, A., Petridis, D., ve Ritzoulis, C. (2019). Phytochemical content of *Melissa officinalis* L. herbal preparations appropriate for consumption. *Processes*, 7(2), 88. <https://doi.org/10.3390/pr7020088>
- Park, J. I., Bae, H. R., Kim, C. G., Stonik, V. A., ve Kwak, J. Y. (2014). Relationships between chemical structures and functions of triterpene glycosides isolated from sea cucumbers. *Frontiers in Chemistry*, 2, 77. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00077>
- Patora, J., ve Klimek, B. (2002). Flavonoids from lemon balm (*Melissa officinalis* L., Lamiaceae). *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 59(2), 139–143.
- Pereira, R. P., Boligon, A. A., Appel, A. S., Fachineto, R., Ceron, C. S., Tanus-Santos, J. E., Rocha, J. B. T. (2014). Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activity of *Melissa officinalis*. *Industrial Crops and Products*, 53, 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.12.007>
- Posadzki, P., Watson, L., ve Ernst, E. (2013). Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 603–618. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x>
- Pouyanfar, E., Hadian, J., Akbarzade, M., Hatami, M., Kanani, M. R., ve Ghorbanpour, M. (2018). Analysis of phytochemical and morphological variability in different wild-and agro-ecotypic populations of *Melissa officinalis* L. growing in northern habitats of Iran. *Industrial Crops and Products*, 112, 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.12.008>
- Proestos, C., Chorianopoulos, N., Nychas, G. J. E., ve Komaitis, M. (2005). RP-HPLC analysis of the phenolic compounds of plant extracts. Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(4), 1190–1195. <https://doi.org/10.1021/jf040083t>

- Rasmussen, P. (2011). Lemon balm: *Melissa officinalis*; also known as lemon balm, bee balm, garden balm, Melissa, melissegeist. *Journal of Primary Health Care*, 3(2), 165–166. <https://doi.org/10.1071/hc11165>
- Saeb, K., ve Gholamrezaee, S. (2012). Variation of essential oil composition of *Melissa officinalis* L. leaves during different stages of plant growth. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(2), S547–S549. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60271-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60271-8)
- Salah, S. M., ve Jäger, A. K. (2005). Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(1), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.10.023>
- Sari, A. O., ve Ceylan, A. (2002). Yield characteristics and essential oil composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) grown in the Aegean region of Turkey. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 26(4), 217–224. <https://doi.org/10.3906/tar-0110-6>
- Schnitzler, P., Schuhmacher, A., Astani, A., ve Reichling, J. (2008). *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine*, 15(9), 734–740. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.04.018>
- Scholey, A., Gibbs, A., Neale, C., Perry, N., Ossoukhova, A., Bilog, V., Buchwald-Werner, S. (2014). Anti-stress effects of lemon balm-containing foods. *Nutrients*, 6(11), 4805–4821. <https://doi.org/10.3390/nu6114805>
- Şeker Karatoprak, G., Başkal, G., ve Yücel, Ç. (2022). *Melissa officinalis* L. nanoethosomal formulation: evaluation of antioxidant, enzyme inhibitory activities and in vitro toxicity. *International Journal of Environmental Health Research*. <https://doi.org/10.1080/09603123.2022.2075834>
- Shakeri, A., Sahebkar, A., ve Javadi, B. (2016). *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 204–228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>
- Sharifi-Rad, J., Bahukhandi, A., Dhyani, P., Sati, P., Capanoglu, E., Docea, A. O., Calina, D. (2021, July 16). Therapeutic Potential of Neoechinulins and Their Derivatives: An Overview of the Molecular Mechanisms Behind Pharmacological Activities. *Frontiers in Nutrition*, Vol. 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.664197>
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Akram, M., Abbaass, W., Semwal, P., Calina, D. (2021). Phytochemical Constituents, Biological Activities, and Health-Promoting Effects of the *Melissa officinalis*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2021/6584693>
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Imran, M., Rauf, A., Nadeem, M., Gondal, T. A., Calina, D. (2021). Genistein: An Integrative Overview of Its Mode of Action, Pharmacological Properties, and Health Benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/3268136>
- Singh Verma, P. P., Singh, A., Rahaman, L., ve Bahl, J. R. (2015). Review Article Lemon Balm (*Melissa Officinalis* L .) an Herbal Medicinal Plant With

Broad Therapeutic Uses and Cultivation Practices : a Review. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research*, 02(11), 928–933. Retrieved from www.ijramr.com

- Stojanović, N. M., Randjelović, P. J., Mladenović, M. Z., Ilić, I. R., Petrović, V., Stojiljković, N., Radulović, N. S. (2019). Toxic essential oils, part VI: Acute oral toxicity of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) essential oil in BALB/c mice. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110794. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110794>
- Sun, Z. K., Yang, H. Q., ve Chen, S. Di. (2013). Traditional Chinese medicine: A promising candidate for the treatment of Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*, 2, 1–7. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-6>
- Tantry, M. A., Bhat, G. A., Idris, A., Dar, J. A., Al Omar, S. Y., Masoodi, K. Z., Shawl, A. S. (2014). Sulfated triterpenes from lemon balm. *Helvetica Chimica Acta*, 97(11), 1497–1506. <https://doi.org/10.1002/hlca.201400001>
- Testai, L. (2015). Flavonoids and mitochondrial pharmacology: A new paradigm for cardioprotection. *Life Sciences*, 135, 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.017>
- Thimmappa, R., Geisler, K., Louveau, T., O'Maille, P., ve Osbourn, A. (2014). Triterpene biosynthesis in plants. *Annual Review of Plant Biology*, 65, 225–257. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050312-120229>
- Tsoukalas, D., Zlatian, O., Mitroi, M., Renieri, E., Tsatsakis, A., Izotov, B. N., Calina, D. (2021). A novel nutraceutical formulation can improve motor activity and decrease the stress level in a murine model of middle-age animals. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/jcm10040624>
- Ulubelen, A., Topcu, G., ve Kolak, U. (2005). Labiatae flavonoids and their bioactivity. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 30, pp. 233–302). [https://doi.org/10.1016/S1572-5995\(05\)80035-3](https://doi.org/10.1016/S1572-5995(05)80035-3)
- Van Den Berg, T., Freundl, E., ve Czygan, F. C. (1997). *Melissa officinalis* subsp. *altissima*: Characteristics of a possible adulteration of lemon balm. *Pharmazie*, 52(10), 802–808.
- Vogl, S., Picker, P., Mihaly-Bison, J., Fakhrudin, N., Atanasov, A. G., Heiss, E. H., Kopp, B. (2013). Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine - An unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(3), 750–771. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.007>
- Wölbling, R. H., ve Leonhardt, K. (1994). Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine*, 1(1), 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80019-X](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80019-X)

“

Bölüm 5

**İNSAN VÜCUDU İÇİN ÖNEMLİ
MİNERALLER VE BOR; TEMEL
FONKSİYONLARI, TEMİN YÖNTEMLERİ
VE BESLENME ÖNERLERİ**

Mükerrem ŞAHİN¹

Ayşe Nur ŞAHİN²

”

1 Kurum Bilgisi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Enerji Sistemleri Müh.
Bölümü, Etlik-Ankara ORCID:0000-0002-7217-5059

Mail: mukerremshahin@gmail.com

2 Kurum Bilgisi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Enerji Sistemleri Müh.
Bölümü, Etlik-Ankara ORCID:0000-0002-7217-5059

Mail: mukerremshahin@gmail.com Mail: fztsahinaysenur@gmail.com

MİNERALLER

Mineraller vücut fonksiyonları sağlıklı bir şekilde yerine getirmek için vücudumuzda bulunan inorganik maddelerdir. Mineraller insan vücudu tarafından üretilemediği için besin yoluyla ya da takviye olarak alınmalıdır. Genel olarak toplumda mineral ve vitaminlerin aynı olduğuna dair düşünce çoklu yöndedir. Mineraller de vitaminler gibi besin yoluyla alınabilir fakat mineraller inorganik yapıdayken vitaminler organik yapıdadır. Mineraller canlıların en kalıcı parçalarıdır. Yanmazlar ama yanmış bir şeyin küllerinde bulunabilirler.

Minerallerin vücudumuzda yerine getirdiği bazı fonksiyonları vardır. Vücut birçok farklı mineral içerir. Mineraller kendi başlarına, bir tavadaki demir veya bir kayadaki kalsiyum gibi aktif olmayan kimyasal elementlerdir. Ancak vücutta kalsiyum kemikleri ve dişleri yapmak için kullanılır ve demir, kırmızı kan hücrelerinde hemoglobin yapmak için kullanılır. Vücut bu demiri hücrelerine oksijen taşımak için kullanır. Ek mineraller diğer birçok vücut işleminde yardımcı olur:

Mineraller, kemik ve dişlerde olduğu gibi doku yapısının bir parçası haline gelir.

- Mineraller, vücudun pH'ını nötr tutmamaya yardımcı olurlar. Asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olur.
- Mineraller, sinir impuls iletiminde ve vücuttaki kas kasılma sisteminde önemli işlev görür
- Mineraller yiyeceklerden enerji salınmasına yardımcı olur. Kanın pıhtılaşması, oksijen taşınması ve enzimatik aktivite gibi düzenleyici işlevlerden sorumludur.

İki grup mineral vardır, ana mineraller ve eser mineraller. Başlıca mineraller kalsiyum, fosfor, magnezyum, kükürt, potasyum, sodyum ve klorürdür ve Bazı eser mineraller demir, iyot, çinko, florür, selenyum, bakır, krom, manganez ve molibdendir.

KALSİYUM

Kalsiyum, bir yetişkinin vücut ağırlığının 920 ila 1200 gramını (vücut ağırlığının yaklaşık %1,5'i) oluşturur. Bu oranın %99'u dişler ve kemikler oluşturmaktadır. Geri kalan %1'i ise hücrelerde ve kan da depolanmaktadır. Kalsiyum; sinir sisteminin düzenli olarak çalışmasında, kas kasılma ve gevşeme mekanizmalarında, kanın pıhtılaşması, kemik, diş sağlığı için vücudumuzda bulunan önemli bir mineraldir. Kalsiyumun günlük alınması gereken miktar yaş gruplarına ve hamilelik durumuna göre farklılık gösterebilmektedir.

Kontrolü sürdürmek için mükemmel bir düzene sahiptir Bu işlevler, hayatta kalmak için o kadar hayatidir ki, vücuttan anormal kalsiyum kayıpları sırasında, küçük derecelerde hipokalsemiyi (yani, düşük plazma kalsiyumu) bile önlemek için kemiği demineralize edebilirler. Bu nedenle kemik, %50'si iyonize ve fizyolojik olarak aktif olan normal plazma kalsiyum seviyelerinin korunması için kolayca bulunabilen bir kalsiyum kaynağı sağlayan hayati bir fizyolojik doku görevi görür.

İnsan vücudunda kemik oluşum sürecinde, kalsiyumun bağırsak emilimi bozulduğunda ve aşırı kalsiyum kaybı olduğunda daha fazla kalsiyuma ihtiyaç duyarlar. Kemik oluşumu sırasında yetersiz diyet kalsiyumu varsa, doğrusal büyüme engellenir ve yeterli kemik kütlesine ulaşılamayabilir. Bağırsak emilimi bozulduğunda veya aşırı kayıplar olduğunda, kalsiyum iyonunun (Ca^{2+}) serum konsantrasyonu ancak kemik kalsiyumu phasına normal seviyelerde tutulabilir (Arnaud, 1988).

Kalsiyum eksikliğinde, osteoproz, dişlerde çürümeler ,saç ve tırnaklarda kırılım gösterme, tansiyonun normalde yüksek olması ve kaslarda ağrı veya kramp benzer hastalıklara yol açabilir. Hamilelikte ve bebeklik döneminde yeteri derecede alınmazsa gelişim bozukluklarına yol açabilmektedir. Normalden fazla alınması durumunda ise kaslarda güçsüzlük, böbrek taşı oluşumu, kireçlenme gibi sorunlara neden olabilmektedir.

Kalsiyum en fazla süt, yoğurt, peynir gibi süt ürünlerinde bilmesine rağmen ; fındık, susam, lahana, chia , ceviz, portakal, soya fasulyesi, soya sütü ,bezelye, mercimek, kuru incir ,kuru fasulye ,barbunya ,ıspanak, yumurta, tereyağı, balık gibi pek çok yiyecekte bulunmaktadır.

Çoğu yetişkinin günde 1000 mg kalsiyum alınması önerilir. Fakat bu rakamlar ergenler ,menapoz sonrası kadınlar ve yaşlı yetişkinlerde biraz daha yüksektir.

Pek çok tohum iyi bir mineral kaynağıdır ve önemli yağların alınmasını da sağlar. Bir çorba kaşığı(9 gram) haşhaş tohumu günlük ihtiyacınızın %10 nu içerir .Bir kase yoğurt (245gr) %34 oranını sağlayan en iyi kalsiyum kaynaklarından biridir. Bir kutu sardayla günlük kalsiyum miktarının %27'sini,85 gram somon konserve paketi %19'unu sağlamaktadır. Bir fincan (172 gram)pişmiş fasulye günlük kalsiyum miktarının %19'unu sağlamaktadır.28 gram badem ya da 23 fındık günlük kalsiyum ihtiyacının %6'sını sağlamaktadır.1 bardak portakal suyu (237 ml) günlük kalsiyum ihtiyacının %27'sini sağlamaktadır.40 gramlık bir porsiyon incir %5'ini karşılamaktadır. Bir bardak süt (237 ml) %24-25 sağlar.

KALSIYUM VE OSTEOPOROZ

Kemik, sürekli değişen metabolik olarak aktif bir dokudur. Bu süreç kemiği yıkıcı etkenler ve (osteoklastik) ve kemiği yapıcı etkenler (osteoblastik) hücrel aktiviteyle düzenlenir. Osteoporoz ise kemik yıkımının kemik yapımının önüne geçmesi durumudur. Net kemik kütlesini değiştirmek için itici güçler, kemik emilimini ve oluşumunu yöneten hücrel süreçlere özgüdür. Çocukluk döneminde ve özellikle ergenlik çağındaki büyüme döneminde yetersiz kalsiyum alımı sonrası, yaşamın ilerleyen dönemlerinde osteoporozla yatkın hale getirilebilir. Kemikler yoğunluğunu kaybettiğinde, kırılabilirlikleri ve gerilmelere dayanım gücü azalır; Çoğunlukla kalçada meydana gelen kırıklar, günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülebilmesine bazen de ölümle sonuçlanabilmektedir. Osteoporoz, özellikle sanayileşmiş toplumlarda postmenopozal kadınlarda oldukça yaygındır. Bunun bir kalsiyum kaynakları olan gıdalar maruz kaldığı bazı işlemler sonucunda besin değerlerini kaybetmesidir. Diğer nedenleri arasında ise postmenopozal dönemde fizyolojik olarak kalsiyum emiliminin azalmış olabileceği tartışılmaktadır. Osteoporoz sadece kalsiyum eksikliğinden meydana gelmese de, kalıttan büyük ölçüde etkilenir; yaşam boyu yeterli kalsiyum alımı sağlanarak ve düzenli egzersizleri yapılarak hastalık riskleri azaltılabilir. Unutulmamalıdır ki hiçbir hastalık sadece tek bir mineral eksikliği ya da fazlalığı nedeniyle meydana gelmeyebilir. Minerallerde birbirleriyle etkileşim halindedir ve vücutta eksiklik ya da fazlalığına göre değişik derece reaksiyon gösterebilir.

MAGNEZYUM

Vücudumuzdaki magnezyumun %60 kemikte, %40 ise kaslarda, yumuşak doku ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Vücutta en yaygın dördüncü pozitif yüklü iyonudur. Magnezyumun vücutta sahip olduğu çok sayıda işlevi vardır ve bunların başlıcaları; kemik gelişiminde ve sağlığında, Bir koenzim olarak işlev görür; ATP üretmek için karbonhidrat ve yağların metabolizmasında ve nükleik asitlerin (DNA ve RNA) ve proteinlerin sentezinde önemli rol oynar. İyonların (potasyum ve kalsiyum gibi) hücre zarları boyunca aktif taşınması ve hücre sinyali için önemlidir. Enerji üretiminde ve dengesinde, kas kasılması ve sürdürülmesinde, kan şekeri düzenlemesi ve tansiyon dengesinin korunmasında rol oynamaktadır. Magnezyum, hücre yapısı ve hormon dengesi için oldukça önemli arz etmektedir. Cildin, saçların ve tırnakların sağlıklı olmasında ve özellikle sinir sisteminin düzgün çalışmasında (anti-stres minerali) görevlidir. Vücutta; bazı minerallerin daha yararlı olarak kullanılmasında yardımcıdır. (kalsiyum, c vitamini, sodyum ve fosfor).Ayrıca Mg kan şekerinizi kaslarınıza taşımaya ve egzersiz sırasında birikip yorgunluğa neden olan laktatı

atmaya yardımcı olur. Ergenlik öncesi Mg alımı, genç kadınlarda kemik kütlesi ile pozitif olarak ilişkilidir.

Eksikliğinde beyin fonksiyon bozuklukları(zihinsel),böbrek problemleri, yorgunluk, kas krampları ve ağrıları ,bitkin hissetme yorgunluk gibi sorunlar görülmektedir. Şeker hastalığının bir türü olan Tip-2 diyabet ,kalp sağlığı ile ilgili patolojik durumlar, vücuttaki inflamasyon tetiklenmesi, nörolojik bazı problemler ve sinirlilik durumu ve anksiyeteye neden olabilmektedir. . Magnezyum; koyu yeşil sebzeler, kabak çekirdeği, soya fasulyesi, yer fıstığı, yumurta, tam tahıllı ekmek gibi pek çok yiyecekte bulunmaktadır.

MAGNEZYUM AÇISINDAN ZENGİN GIDALAR

Kabak çekirdeği 28 gram başına günlük ihtiyacın %37's,

Chai tohumu 28 gram başına günlük ihtiyacın %26'sı

Haşlanmış ıspanak ½ fincan (90 gram) başına günlük ihtiyacın %19'u

Badem 28 gram başına günlük ihtiyacın %19'u

Kaju 28 gram başına günlük ihtiyacın %18'i

Pişmiş siyah fasulye 1/1 fincan (86 gram) günlük ihtiyacın %14'ü

Fıstık ezmesi 2 yemek kaşığı(32 gram) başına günlük ihtiyacın %12'si

Somon 85 gram başına günlük ihtiyacın %6'sı

Avakado ½ fincan (75 gram) başına günlük ihtiyacın %5'ini içermektedir.

HİPOMAGNEZEMİ

Hipomagnezemi, magnezyumun barsaktan emiliminin azalmasından veya renal atılımının artmasından kaynaklanan vücuttaki magnezyumun normal değer altına düşmesi durumudur. Hastalık sadece izole bir diyet eksikliği olarak ortaya çıkması nadir görülür. Daha sıklıkla ciddi genel beslenme yetersizliği, barsak sendromları, aşırı kusma ve ishal, böbrekteki patolojik sorunlar, kontrolsüz diyabet ve uzun süreli diüretik tedavisi ile görülebilmektedir. Şiddetli hipomagnezemi sonucunda kardiyak aritmilere, koroner spazmlara, hipokalsemiye, düşük kan potasyumuna, mental durumda değişikliklere, nöbetlere, anoreksiyaya ve halsizliğe neden olabilir.

ÇİNKO

Vücudun tüm bölgelerinde bulunan çinko; yaraların iyileşmesi hızlandırır, iltihabı azaltır, büyüme ve gelişim sağlar, protein ve DNA sen-

tezinde görevlidir, bağışıklık sistemini güçlendirir, yaşa bağlı olarak gelişebilecek bazı hastalıkların oranlarını düşürebilir ve üreme fonksiyonlarının gelişimi için gerekli bir mineraldir. Ek olarak proteinlerin sentezinde, kalp ve beyin fonksiyonlarının düzenlenmesi ve devamlılığında, hücre metabolizma düzenlenmesinde ana görevleri bulunmaktadır. Çinko eksikliği; çocuklarda büyüme ve gelişmede geriliğe neden olur. Yetişkinlerde ise bağışıklık sisteminin neden olduğu hastalıklar, bazı üreme sisteminde sorunlar, saç ve bazen tırnak dökülmeleri, halsizlik, dikkat dağınıklığı gibi pek çok soruna yol açmaktadır.

Daha çok hayvansal gıdalarda bulunan çinko; tam tahıllılar, badem, mantar, fıstık, ceviz, kabak çekirdeği, susam, kaju, ıspanak, badem deniz ürünleri ve baklagiller gibi yiyeceklerde bulunmaktadır. Kabuklu deniz ürünleri de çinko açısından da zengindir. Ayrıca süt, peynir, yoğurt kırmızı ve beyaz ette de bulunur. Günlük önerilen çinko alım miktarı; 19 yaş ve üstü erkekler günde 11 mg çinko hedeflemelidir. Aynı yaş grubundaki kadınlar 9 mg çinko almalıdır. Hamilelerde 11 mg ve emziren anneler ise günde 12 mg çinkoya ihtiyacı bulunmaktadır.

ÇİNKO BAKIMINDAN ZENGİN GIDALAR

Kabuklu deniz ürünleri; İstiridye, yengeç, midye, stakoz ve istiridye

Et; sığır eti ve kuzu eti

Balık: Sardalya, somon ve dil balığı

Baklagiller; Nohut, mercimek, siyah fasulye, barbunya

Fındık ve Tohumlar: Kabak çekirdeği, kaju fıstığı, badem

Süt ürünleri; Süt, yoğurt ve peynir ve yumurta

Tam tahıllılar; Yulaf, kinoa, pirinç (kahverengi)

Bazı sebzeler: Mantar, lahana, bezelye, ıspanak

DEMİR

Beyinde ATP enerjisinin üretimi için temel kofaktör. Oksidatif metabolizma için beyinde yeterli oksijen olmasını sağlayan hemoglobinde önemli bir rol oynar. Serotonin, norepinefrin, epinefrin ve dopamin üretiminde yer alan enzim sistemindeki işlevler proteinlere bağlanmasını artırır. Vücudumuza enerji verir ve kasları güçlendirmede rol oynamaktadır. Beyin sağlığını ve gelişimi artırır, odaklanmayı güçlendirir, enerji verir, kasları güçlendirir, bağışıklık sistemini ve iyi bir uykuyu desteklemektedir. Demir içeren besinlerin yanında C vitamini içeren besinler tüketilmesi (C vitamini demir emilimini artırır) demir emilimi açısından önemlidir. Fazla miktarda alındığında vücut tarafından depolanmaktadır. Erkeklerle

göre kadınlarda eksikliği daha fazla görülmektedir. Günlük tavsiye edilen alım miktarı 18 mg'dır.

Demir eksikliği sonucunda vücutta anemi meydana gelebilir.Yeterli miktarda olmayan demir gerekli hemoglobin üretilmemektetir .Buna bağlı olarak oksijen translasyonunda yavaşlama ya da zorluk oluşabilmektedir. Demir eksikliği sonucunda ;iştahta artış, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, baş dönmesi, dikkatsizlik, senkop, saçlarda ve tırnaklarda kırılma ve dökülme gibi rahatsızlıklar görülebilir. Demir mineralinin daha etkin e emilimini için C vitamini ile birlikte alınması tavsiye edilmektedir.

Bezelye, fasulye, mercimek gibi baklagiller, yulaf, kabak çekirdeği ,çavdar, Yeşil yapraklı sebzeler, lahanası, ıspanak et ürünleri, ciğer, kurutulmuş meyveler, tahıllar, hurma, pancar, badem, , pekmez buğday gibi tahıllar, brokoli, badem, yumurta kaju fıstığı, , çam fıstığı gibi kuru yemişler demir açısından zengindir.

DEMİR İÇERİĞİNDEN ZENGİN GIDALAR

İstiridye;bir porsiyon 3 mg günlük ihtiyacın %17'sidir.

Ispanak; 100 gram çiğ 2.7 mg demir ya da günlük ihtiyacın %15'ini içerir.

Sığır karaciğeri; 100 gram 6,5 mg demir ve günlük ihtiyacın %36'sını içerir.

Mercimek; bir fincan (198 gram) 6,6 mg ve günlük ihtiyacın %37'sini içerir.

Kıyma; 100 gram porsiyonu 2.7 mg demir ve günlük ihtiyacın %15'ini içerir.

Kabak çekirdeği; 28 gram porsiyonu 2,5 mg demir ve günlük ihtiyacın %14'ünü içerir.

Kinoa; bir fincan (185 gram)2.8 mg demir ve günlük ihtiyacın %16'sını içerir.

Hindi eti; 100 gram porsiyonu 1,4 mg demir ve günlük ihtiyacın %8'ini içerir.

Brokoli; bir fincan (156 gram) porsiyonu 1 mg demir ve günlük ihtiyacın %6'sını içerir.

Bitter çikolata; 28 gramlık bir porsiyonu 3,4 mg demir ve günlük ihtiyacın %19'unu içerir.

Balık; 85 gram konserve ton balığı porsiyonu 1,4 mg demir ve günlük ihtiyacın %8'ini içerir.

FOSFOR

Kemik ve dişlerde çoğunlukla bulunan fosfor, kalsiyumdan sonra vücutta en çok bulunan minerallerdir. Kan damarlarının ve kasların sağlığı açısından da oldukça önemlidir Hücredeki DNA ve RNA'nın yapılarının bir parçasıdır. Fosfor; kemiklerin ve dişlerin güçlenmesinde, kalp ve böbreğin işleyişinde, Hücrelerde enerji depolanması ve enzimlerin sentezlenmesinde, , enerji oluşumunda, hormonal dengenin sağlanmasında önemli bir mineraldir. Fosfor mineralinin işlevini sağlaması adına kalsiyum ve D vitaminine ihtiyacı duymaktadır.

Eksikliğinde; kemik ağrıları, diş sorunları, kaslarda zayıflık ve yorgunluk, sinirsel sorunlar, kalp rahatsızlıkları görülebilmektedir. Kemiklerde depolanmış olan fosfor, fosfat olarak bilinmektedir.

Fosfor içeren besinler: Beyaz etler, yoğurt, kırmızı mercimek, fıstık, kuru incir, kabak çekirdeği, badem, ay çekirdeği, süt, fındık, susam kinoa, fasulye, soya, deniz ürünleri, kaju fıstığı ve kuru baklagiller fosfor açısından zengindir.

Fosforun günlük alım dozunda tüm yaş gruplarında 700 mg uygun görülmektedir.

HİPOFOSFATEMİ

Vücuttaki fosfat seviyesinin normalin altında olması durumudur ve birçok tıbbi bozukluğun ciddi bir komplikasyonu olabilir. Fosfat yoğunluğunun düşmesi sonucunda enerji metabolizması bozulabilir doku oksijenerizasyonundan problemler ortaya çıkabilir. Bu durum yalnızca en olumsuz beslenme koşullarında ortaya çıkabilir. Kronik orta dereceli hipofosfateminin başlıca klinik belirtisi, osteomalaziye benzeyen kusurlu bir kemik mineralizasyonudur. Şiddetli hipofosfatemi, kan hücresi, kas, hepatik ve merkezi ve periferik sinir sistemi işlev bozukluklarını içeren hayatı tehdit eden bir sendroma neden olabilir.

İYOT

Vücutta bulunan iyot; ürüme faaliyetleri, büyüme, sinir sistemi ve gelişim bakımından önemli bir mineraldir. Boynun ön tarafında yer alan tiroid bezi, tiroid hormonlarının sentezinde yer almaktadır. Tiroid, büyüme hızı, beyin gelişimi, kemik sağlığı, kas kontrolü ve sindirim faaliyetlerine gibi hayati değer taşıyan faaliyetin gerçekleşmesi için gereken hormonların üretildiği yerdir. Tiroid bezinin bu hormonu üretebilmesi için iyot mineraline ihtiyacı bulunmaktadır.

İyot eksikliği durumunda; guatr, eka geriliği, metabolizma bozukluğu, anormal kilo artışları, gelişim geriliği, metabolizma bozukluğu gibi

çeşitli rahatsızlıklar görülebilmektedir. Ayrıca gebelik döneminde alınan iyot miktarının anne ve bebeğin gelişimi açısından rolü oldukça yüksektir. İyot minerali; iyotlu tuz, , süt, yeşil yapraklı sebzeler(lahana, brokoli, karnabahar ve brüksel lahanası), maden suları, yumurta, mineralli sular, ıspanak, deniz ürünleri kabak gibi pek çok yiyecek iyot içermektedir.

Bir yetişkin için günlük alım miktarı 150 mcg(mikrogram) olarak önerilmektedir.

SODYUM VE SODYUM KLORÜR

Sodyum ve klorür “elektrolit” olarak adlandırılan minerallerdir. Vücutta su dengesini korumak ve hücreler ile onları çevreleyen sıvılar arasında doğru basıncı sağlamak için çalışırlar. Sodyum ve klorür, vücut hücrelerini çevreleyen sıvıdaki ana elektrolitlerdir.

Vücudumuzun ihtiyacı olan sodyumun çoğunluğu tuzla (sodyum klorür) ile sağlamaktadır. Sodyum klorür, vücudumuzda kas ve sinir fonksiyonlarını düzenler. En önemli görevi vücudun elektrolit dengesini düzenlemek ve korumaktır. Yetersiz alımı sonucunda elektrolit dengesini bozabilirken; fazla tüketildiği zaman tansiyon, kalp ve böbrek sorunlarına yol açabilir. Bu yüzden dengeli olarak tüketilmesi oldukça önem arz etmektedir.

Uzmanlar günlük sodyum tüketim miktarının günlük 2300 mg olduğunu belirtmişlerdir. Bu değerin üzerine çıkılmaması konusunda özellikle dikkat edilmektedir. 2300 mg yaklaşık 1 çay kaşığı sofra tuzuna eşittir.

TUZ

Tuz, insan sağlığı için önemli bir besin maddesidir. Sodyum (Na), klorür(Cl), potasyum (K) gibi iyonlar, vücudumuzun elektrolit dengesini sağlamada görevlidir ve oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu elementlerden herhangi birinin, herhangi bir nedenden dolayı insan vücudunda az veya fazla olması durumunda elektrolit dengeyi bozulur ve vücutta bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olacaktır. Saf tuz % 40'ını Na ve % 60'ını Cl ile oluşmaktadır.

Tuz sıvı ya da katı halde bulunabilir. Yeraltında çeşitli seviyelerden çıkarılabilen tuzlar kaya tuzu olarak adlandırılmaktadır. Kaya tuzlarının elde edildiği bu yataklar, jeolojik denizlerin buharlaşmaları sonucunda meydana gelmiştir. Deniz tuzlar içerik ve madde bakımından kaya tuzlarından farklıdır. Yurdumuz her çeşit tuz varlığı bakımından”Tükenmez” denilebilecek kadar Zengin durumdadır. Önemli tuz üretim merkezi olan Çankırı iline ait tuz ocaklarından kaya tuzu toplanmaktadır.

İncelenmiş olan kaya tuzu içeriklerine göre %39,2 sodyum(Na),3487 mg/kg Magzneyum (Mg),18 mg/kg Kalsiyum (Ca), Fosfor(P) 4.9 mg/kg , Molibden(Mo) 0.1 mg/kg ,Demir(Fe) 2.1 mg/kg ,Çinko(Zn) ,Mangan(Mn) ve Selenyum(Se) da bulunmaktadır. İncelenen örnekler sonucunda TGG'ya göre NaCl miktarı %98 civarındadır ve bu tanımlanan tuz minimum limitinin üzerinde bulunmaktadır. Himalaya tuzu incelenmesinde ise benzer oranlara sahip olmak ile beraber magnezyum miktarı (953 mg/kg) ile yüksekliği vurgulanabilir.

Diğer tuzlar olan göl tuzu, deniz tuzu ,yeraltı tuzlarının kaya tuzu ile içerik analizi olarak karşılaştırıldığında ise ortalama değerler ile Potasyum (3189),magnezyum(477) ve demir(9.3) oranın daha yüksek olduğu bulunmuştur.(Saruhan,2021).

Vücudumuza tuzun fazla alınması kadar az alınması da sorun oluşturmaktadır. Kaya tuzunun sağlığı açısından yeterli miktarda alınması vücut elektrolit dengesinin sağlanması, sinir ve kas fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi bir çok önemli alanda yer alan görevleri bulunmaktadır.

POTASYUM

İnsan vücudunda, PH değerini dengeleyerek sinir sisteminin ve kasların çalışması için potasyum gereklidir. Potasyum, vücut hücrelerindeki birincil elektrolittir. Kalsiyum ve fosfor mineralinden sonra en fazla miktarda bulunan mineraldir. Besinlerin hücre içine taşınmasında, kalbin düzenli ve sağlıklı çalışmasında, beyne oksijen taşınmasında, vücuttaki su ve mineral dengesinin sağlanmasında ve korunmasında, protein sentezinde ve enerji üretiminde rol oynamaktadır. Potasyum minerali gıdaların pek çoğunda bulunabilmektedir bu nedenle genel olarak eksikliği pek görülmemektedir. Ancak; yetersiz beslenme, aşırı idrar söktürücü kullanımı, ishal ve aşırı terleme gibi durumlarda potasyum eksikliğine rastlanabilmektedir.

Potasyum eksikliğinde vücutta; kas güçsüzlüğü ve krampları, kalpte aritmi, böbrek fonksiyonlarının bozulması, ödem ve çeşitli sıvıların birikimi gibi çeşitli rahatsızlıklar görülmektedir. Potasyum minerali; fasulye, ıspanak, mercimek, brokoli, muz, , kayısı, kuru meyveler, yeşil yapraklı sebzeler, kavun, portakal suyu, kabak, greyfurt, bezelye, patates balkabağı ve süt ürünleri gibi ürünlerde zengin olarak bulunmaktadır.

Yetişkinler için önerilen günlük ihtiyaç miktarı 4700 miligramdır.

SELENYUM

Selenyum antioksidan özellik gösteren mineraller arasında yer almaktadır. Kalp ve beyin sağlığını desteklemektedir ve bağışıklık sistemi-

ni güçlendirmeye yardımcı olur. Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif stresi azaltır ve tiroid bezinin düzgün çalışması için önemli bir mineraldir.

Selenyum içeren besinler: İstiridye oldukça fazla selenyum içerir. Kabuklu deniz ürünleri, beyaz ve kırmızı etler, yumurta, süt ve yoğurt ,Brezilya fıstığı, esmer pirinç, kuru fasulye, mantarlar, ıspanak, yulaf ezmesi, ay çekirdeği, mercimek ve muz selenyum açısından zengin besindir.

Yetişkinler için önerilen günlük ihtiyaç miktarı 55 mcg (mikrogram)'dır.

KÜKÜRT

Kükürt, kalsiyum ve fosfordan sonra insan vücudunda en çok bulunan üçüncü mineraldir. Vücudun oksidatif strese karşı koruyan bazı enzimlerin üretilmesinde rol oynamaktadır. Kalp sağlığı ve kan dolaşımı ve Protein üretimi için gereklidir. Saç, tırnak ve cilt sağlığı ile ilgili yakından ilişkilidir.

Kükürt içeren besinler: Yumurta, balık ve beyaz etler, lahana, roka, sarımsak, soğan, brokoli, karnabahar, turp ve tam tahıllar kükürt açısından zengin besinlerdir.

MİNERAL	KAYNAKLAR	GÜNLÜK ALIM MİKTARI (YETİŞKİNLER >19)
Kalsiyum	Süt ve süt ürünleri Kurubaklagiller, portakal, fındık,badem, ceviz, ıspanak ve lahana	1000mg
Magnezyum	Koyu yeşil sebzeler ,kabak çekirdeği, Kaju fıstığı ve badem	310-420 mg
Çinko	İstiridye, kabuklu deniz ürünleri, tam tahıllılar ve baklagiller	8-11 mg
Demir	Baklagiller, et ürünleri, kurutulmuş Meyveler badem, ceviz ve çam fıstığı	18 mg
Fosfor	Beyaz etler, deniz ürünleri ,yoğurt ve kuru baklagiller	700 mg
İyot	İyotlu tuz, deniz ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler, maden ve mineralli sular	150 mcg
Sodyum ve sodyum klorür	Tuz	2300 mg
Potasyum	Mercimek ,patates, muz, yeşil yapraklı sebzeler ve kuru meyveler	4700 mg
Selenyum	Kabuklu deniz ürünleri, beyaz ve kırmızı etler ,süt ve yoğurt	55 mcg
Kükürt	Sarımsak, soğan, yumurta ve tam tahıllılar	-

Tablo 1:Mineraller,kaynakları ve yetişkinlerde günlük alım miktarları(yetişkinler >19) Mg(miligram), mcg(mikrogram)

BOR

Bor canlı beslenmesinde gerekli önemli bir mikro besin elementidir. Dünya Sağlık Örgütü yetişkin sağlıklı bir insanın beslenme yoluyla 1-13 mg bor alabileceğini kararlaştırmıştır. Bor ve bor bileşikleri kayalar, denizler ve yeraltı-üstü suları bor içermektedirler. Sebze ve meyve türleri dahil bitkiler elementi toprak ve sudan alırlar, o yolla da hayvan ve insanlara geçer. Boru çoğunlukla gıda yoluyla günlük olarak çeşitli kaynaklardan alıyoruz. Besinlerde bulunan bor değerlerine göre ise günlük alım miktarı değişebilmektedir. Bor açısından en zengin gıdalar kabuklu meyveler, baklagiller, meyve sebzelerdir. Bunlara karşılık et, balık ve süt ürünleri daha düşük bor içeriğine sahiptir. Fakat ,bor içeriği düşük gıdalarının tüketilen miktarını arttırsak ana gelir kaynağını da temsil edebilir. Bunlara örneğin kahve, patates ve taze meyve dahildir. İçme suyu da günlük bor alımına katkıda bulunur. Bir litre musluk suyu yaklaşık 0,1 ila 0,3 mg bor içermektedir ve maden sularının litresi ortalama 0,75 mg bor içermektedir. Hatta bunlar için verilen maksimum değer litrede 4,35 mg bordur.

Türkiye sahip olduğu bor ile dünyada ilk sırada yer almaktadır. Dünyadaki bor yatak rezervlerinin %72'sine sahiptir. İnsanlar Borun Etkisine hava ve sudaki bor mineralleriyle temas ederek, bor yataklarından zengin havzalardaki yer altı ve yerüstü sularını içerek veya kullanarak, borun yoğun bulunduğu ocak veya fabrikalarda çalışarak, bor içeriği zengin yiyecek ve içecekleri tüketerek maruz kalmaktadır.

Bor beyin fonksiyonları ve zihinsel etkileşim için temel bir elementtir. Bor kalsiyum, D vitamini ve bazı vücut minerallerinin düzenlenmesinde rol almakta, kemiklerin yapısını korumak ve sürdürebilmek için Ca ve Mg'un azalmasını önlemektedir.

BORUN İNSAN ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Borun insan vücuduna yiyecek ve içeceklerle ağız yoluyla, tozlarla solunum, krem ve ilaçlarla deri yoluyla girmektedir .Vücuda hangi yollar alınırsa alınsın yaklaşık %90-95 kadarı vücutta birikmeden hemen idrar ile dışarı atılmaktadır. Yalnızca kemik, tırnak ve kıllarla, dalak ve karaciğer gibi organlarda birikebilmektedir.

Borun insan vücudu için çok yararlı etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Borun kalsiyum ve D vitamini olmak üzere minerallerinin düzenlenmesinde rol oynadığı, kalsiyum ve magnezyum azalmasını önleyerek, kemik yapısını koruduğu belirtilmiştir. (Şaylı, 2000)

Borun insan sağlığı üzerindeki etkileri çok fazla bilinmemesine rağmen; motor aktivitelerde, tepki süresinde, kısa ve uzun süreli hafıza ve

hatırlama yeteneklerinde gelişmesinde günde 3.25mg bor alınmasının yararlı olduğu belirlenmiştir. Borun insan sağlığına olumlu etkisi olduğu söylenen biyoaktif bir besin bileşeni olduğuna dikkat çekiyor. Özellikle borun beyin aktivitesini arttırdığı, kemik metabolizmasını arttırdığını, artrit semptomlarını hafiflettiği ve hatta prostat kanserine karşı koruduğu söylenmektedir.(Nielsan, 2014)

BOR VE PROSTAT KANSERİ

Borun özellikle bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterdiği yönünde bulgular mevcuttur (Korkmaz, 2007).

Yapılan bir araştırmada diyet ile bor alımı prostat kanserli hastalar üzerinde incelenmişlerdir. Çalışmaya yaklaşık olarak katılan 9000 erkek katıldı ve bunların 95 tanesi prostat kanserine sahiptir. Diyetlerinde yemeklerinde bor alımı sağladılar ve sonuçlara göre yeterli bor alımının prostat kanserine karşı konulduğu sonucu ortaya çıkmıştır [5]. Bununla beraber sayı yetersizliğinden dolayı çalışmalar yapılmış ama yeterli olmamıştır. Fakat; bor minerallerinin olduğu bölgelerde, mineralin su ve besin maddeleriyle farkında olmadan vücuda alınmasıyla bölgedeki prostat kanserli oranının düştüğü, borun prostat kanserinin önlenmesinde ve tedavisinde etken olduğu saptanmıştır.

Nielsen'in 1992 yılında yapmış olduğu çalışmalarda araştırmalar bor içeren gıdaların kemik erimesini engellemeye yardımcı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca Nielsen (1992) yüksek kemik erimesi riski taşıyan 48-82 yaşları arasındaki bayanlar üzerinde yapmış olduğu araştırmada borun Ca ve Mg metabolizmasını artırarak östrojenik katkı sağladığını tespit etmiştir.

Erkeklerde testosteron seviyesini artırarak kas doku miktarında artışa neden olduğu ortaya konmuştur (Nielsen, 1987).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesine (EFSA); yetişkinlerin günde tüm kaynaklardan 10 mg'dan fazla bor tüketmemesini önermektedir. Çünkü tolere edilebilir üst alım (UL) olarak da bilinen bu günlük maksimum alım, sürekli tüketildiğinde sağlık risklerine yol açmaz. Çocuklar ve ergenler için çok daha düşük kılavuz değerler geçerlidir (bkz. Tablo 2) [10].

Yaş	Günlük Maksimum Alım(mg bor/gün)
1-3 yıl	3 mg
4-6 yıl	4 mg
7-10 yıl	5 mg
11-14 yıl	7 mg
15-17 yıl	9 mg
Yetişkin ,emziren ve hamile kadınlar için	10 mg

Tablo2: Önerilen Maksimum Bor Alımı (EFSA,2013)

Günlük 10 mg bor almak için bor açısından zengin gıdalara ait bir diyet uygulanabilir. Ayrıca, bazı maden sularını çok içen kişiler de bora çok fazla maruz kalabilirler. Maden suyunun en yüksek bor içeriği litrede 4 mg bor ve günlük 1-2 litre bor olduğu varsayıldığında, 10 mg'dan fazla bor alımı oldukça mümkün olacaktır. İnsan sağlığı açısından borun ana kaynağını bitkisel ürünler oluşturur. Bor açısından en zengin gıdalar kabuklu meyveler, baklagiller, meyve sebzelerdir. Elma, üzüm, fındık, fasulye, pancar, vişne, biber ve baklagillerde, ceviz, yüksek oranlarda; tahıllarda, patates ve çiçekte az miktarda olduğu tespit edilmiştir. Erik kurusunun 100 gramı, vücudun günlük ihtiyacı olan 2-3 mg boru karşılar. Süt ve ürünleri düşük düzeyde bor içermelerine karşın beslenmede sıklıkla olarak yer aldıkları için bor alımına önemli düzeyde katkı sağlayabilirler.

Günlük olarak besinler yoluyla boru yeterli miktarda aldığımızdan gıda takviyeleri ile borun alınıp alınmaması konusu kesin olarak bilinmemektedir. Ama şu da unutulmamalıdır ki günlük yaşam tarzı, sıklıkla kullanılan besinler, doğmuş olunan ya da yaşanılan bölge, maruz kalınan bazı kimyasallar gibi faktörler bu durumu etkileyecektir. Genelleme yapılırken kişiye özel olarak program yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Artroz veya prostat kansinomu gibi hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için bor bileşiklerinin kullanımı bilimsel olarak kanıtlanmamıştır fakat yapılan çalışmaların olumlu yönde etkileri göz ardı edilemez.

Henüz yeterliliği kanıtlanmamış olsa da; vücudumuzun yeterli miktarda ihtiyacı olduğu bilinen bor elementinin hem hastalıklar üzerinde hem de günlük diyetlerimize eklememiz gereken doğru orandaki besinlerin bilinmesi yönündeki gelişmeler oldukça olumludur.

KAYNAKÇA

- Alevizaki, CC, DG Ikkos ve P. Singhelakis. 1973. Normal insanda yaşla birlikte gerçek bağırsak kalsiyum emiliminin ilerleyici azalması . J. Nucl. Med. 14:760-762.
- Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 41(1), 75-80, 2010 Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 41(1), 75-80, 2010 ISSN : 1300-9036
- Bonjour, J.-P., Guéguen, L., Palacios, C., Shearer, M. J. ve Weaver, C. M. (2009). Kemik sağlığındaki mineraller ve vitaminler: diyet geliştirmenin potansiyel değeri. British Journal of Nutrition, 101(11), 1581. doi:10.1017/s0007114509311721
- Besin alımı için referans değerler. Alman Beslenme Derneği, 2000, 1. baskı, Umschau/Braus Verlag
- Borik asit (E 284) ve sodyum tetraborat (boraks) (E 285)'in gıda katkı maddesi olarak yeniden değerlendirilmesi üzerine bilimsel görüş. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) Dergisi 2013;11(10):3407-3469
- Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J et al. Diyet bor alımı ve prostat kanseri riski. Oncol Temsilcisi 2004;11(4):887-892
- Crit Rev Food Science Nutrient, 2001, May; 41 (4); 251-86>.(www.hcilpflanz-weltde/science/2001/11401245.htm.)
- Dawson-Hughes, B., P. Jacques ve C. Shipp. 1987. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda diyet kalsiyum alımı ve omurgadan kemik kaybı . Am. J. Nutr. 46:685-687.
- Draper, HH ve RR Bell. 1979. Beslenme ve osteoporoz . Sf. 79-106 içinde HH Draper, editör. ed. Beslenme Araştırmasındaki Gelişmeler , Cilt. 2. Plenum Press, New York.
- <https://www.fda.gov/food/nutrition-education-resources-materials/sodium-your-diet>
- <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/zinc/>
- <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Phosphorus-HealthProfessional/>
- <https://www.webmd.com/diet/health-benefits-iodine#1>
- <https://health.clevelandclinic.org/foods-that-are-high-in-magnesium/>
- Kaplan, B.J., Crawford, S.G., Field, C.J. ve Simpson, J.S.A. (2007). Vitaminler, mineraller ve ruh hali. Psikolojik Bülten, 133(5), 747-760. doi:10.1037/0033-2909.133.5.747
- Miller, G. 1985. Magnezyum eksikliği sendromu . kompr. orada. 11:58-64.
- Nordin, BEC 1961. Osteoporozun patogenezi . Lancet 1:1011-1014
- Nilas, L., C. Christiansen ve P. Rodbro. 1984. Kalsiyum takviyesi ve menopoz sonrası kemik kaybı . Br. Med. J.289 :1103-1106

- Nielsen FH. Borun insan sağlığına etkilerine ilişkin güncelleme. J İz Elem Med Biol 2014;28(4):383-387
- Nielsen, F.H., Schuler T.R., 1992. Sıçanlarda bor ve kalsiyum arasındaki etkileşim ve bunun magnezyum ve potasyum tarafından modifikasyonu üzerine çalışmalar, Büyüme, kan, değişkenler ve kemik mineral bileşimi üzerindeki etkiler, Biol Trace Elem Res., 35; 225-237.
- Nielsen, F.H., Hunt C.D., Mullen L.M., Hunt J.R., 1987. Dikt boronun menopoz sonrası kadınlarda mineral, östrojen ve testosteron metabolizması üzerindeki etkisi. FASEB J.;1; 394-397
- Pizzorno L. Bor Hakkında Sıkıcı Bir Şey Yok. Integr Med (Encinitas) 2015;14(4):35-48
- Pennington, JA, BE Young, DB Wilson, RD Johnson ve JE Vanderveen. 1986. Gıdaların ve toplam diyetlerin mineral içeriği: Gıdalarda Seçilmiş Mineraller Araştırması, 1982 - 1984 . J. Am. Diyet. Doç. 86:876-891
- Saruhan, A. (2021). Yemeklik tuz tiplerinin mineral profili açısından karşılaştırılması (Master's thesis, Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).
- Şaylı, B. S., 2000. İnsan Sağlığı ve Bor Mineralleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi ve A.Ü.Tıp Fakültesi - Eti Holding Projeleri Yürütücüsü, Ankara, (www.bıgadic.gov.tr).
- Shah, BG, GV Krishnarao ve HH Draper. 1967. Yaşlı farelerde yetişkin yaşamı boyunca Ca ve P beslenmesi ile osteoporoz ilişkisi . J. Nutr. 92:30-42.
- Spencer, H., L. Kramer, D. Osis ve C. Norris. 1978. Fosforun insanda kalsiyum emilimine ve dengeye etkisi . J. Nutr. 108:447-457
- Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu (1997) Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, D Vitamini ve Florür için Diyet Referans Alımları . Washington, DC : Ulusal Akademi Basını .
- USDA (ABD Tarım Bakanlığı). 1986. Ülke Geneline Gıda Tüketim Araştırması . Bireylerin Besin Alımlarının Sürekli Araştırılması . Erkekler 19-50 Yaş, 1 Gün, 1985. Rapor No. 85-3. Beslenme İzleme Bölümü, İnsan Beslenmesi Bilgi Servisi, Hyattsville, Md. 94 s.
- Vitaminler ve Mineraller Uzman Grubu (EGVM) 2002, Boron Revize Edilmiş İncelemesi. EVM/99/23/P.REVISED AU2002

“

Bölüm 6

KALİTE-BAKIM MODELİ

Zülfiye BIKMAZ¹

”

¹ Dr.Öğr.Üyesi Zülfiye BIKMAZ, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

ORCID: 0000-0003-3785-968X

KALİTE-BAKIM MODELİ GİRİŞ

Hemşirelik sağlık hizmetlerinin üretiminde önemli bir meslek grubudur. Bakım sunumunun organizasyonu, ekonomik sorunlar, liderlik inançları ve personeli işe alma ve elde tutma becerisi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. İdeal olarak, bakım modellerinin kalite ve hasta güvenliği üzerindeki etkisinin kanıtları da karar vermede önemli bir faktör olmaktadır (Jenings, 2008).

Tarihsel süreçlere bakıldığında fonksiyonel hemşirelik ve ekip hemşireliği gibi görev odaklı ve farklı düzeydeki hemşirelerin hizmetinden yararlanıldığı bakım modelleridir. Bunun yanı sıra profesyonel hemşirelerin hasta odaklı bakım sağlamak için kullanılan diğer modeller ise primer hemşirelik ve total hasta bakım modelleridir (Adams, vd., 1998; Tiedeman & Lookinland, 2004).

Aslında bakım modelleri ve hasta güvenliği arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmekle birlikte, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) araştırmacıların, yöneticilerin ve politika yapıcıların kafa karışıklığını çözmelerine yardımcı olacak kanıtlara katkıda bulunabilir. Ancak, boylamsal verilere ihtiyaç duyulduğu için RKÇ'ların yürütülmesi hızla değişen sağlık hizmeti ortamının bu tür çabalara elverişli özellikte olmaması sebebi ile karşılaşılan zorluklardandır. Ayakta tedavi hizmetleri, evde bakım hizmetleri veya uzun süreli bakımda hasta güvenliğini destekleyen bakım modelleri hakkında da çok az şey bilmekteyiz. Bunlar keşfedilmeyi bekleyen alanlardır (Jenings, 2008) ve gelişmeye açıktır.

Bakım kalitesi hasta güvenliği ile ilişkilidir. Tıp enstitüsü (Institute of Medicine (IOM)), hasta güvenliğini “kaliteli sağlık hizmeti sunumundan ayırt edilemez” olarak değerlendirmektedir (akt. Aspden vd., 2004). Herteloh (2003) kalitenin birden fazla kavramsallaştırmasını gözden geçirmiş ve çok soyut bir tanımla geliştirmiştir. “Kalite, gerçekleştirilen olasılıklar ile bir normlar ve değerler çerçevesi arasındaki optimal bir dengedir” şeklinde tanımlamaktadır (Herteloh, 2003). Kalite göstergelerinden bahsedilirken genellikle olumsuz olan çıktılarla ilişkisi üzerinden değerlendirme eğilimi mevcuttur. Bu göstergeler 5D (death, disease, disability, discomfort, and dissatisfaction) (ölüm, hastalık, sakatlık, rahatsızlık ve memnuniyetsizlik) olarak adlandırılmaktadır (Lohr, 1988).

Amerikan Hemşirelik Akademisi Kaliteli Sağlık Uzman Paneli çalışması, hemşirelik girdisine duyarlı yüksek kaliteli bakımın olumlu göstergelerine odaklanmıştır. Bu göstergeler; uygun öz-bakımın başarılması, sağlığı geliştirici uygun davranışların gösterilmesi, sağlık ilişkili yaşam kalitesi, iyi bakılma algısı ve kritere göre semptom yönetimidir. Mortalite, morbidite ve advers olaylar, birden fazla sağlayıcı girdisinin

entegrasyonunu temsil eden olumsuz bakım sonuçları olarak kabul edilmektedir (Mitchell & Lang, 2004a; Mitchell vd., 1997). İkinci göstergeler, Ulusal Kalite Forumu tarafından daha kapsamlı bir şekilde ana hatlarıyla belirtilmiştir (National Quality Forum, 2004). Amerikan Hemşirelik Akademisi ve Ulusal Kalite Forumu kalite göstergelerinde güvenlik çıkarımı yapılır ancak açık ve net değildir (Mitchell, 2008). Kaliteli bakımın bileşenleri; güvenli, etkili, hasta merkezli, zamanında, verimli ve adildir. Bu nedenle güvenlik, kaliteli bakımın diğer tüm yönlerinin üzerine inşa edildiği temeli oluşturmaktadır (Committee on the Quality of Health Care in America, 2001).

Kaliteli bakımın odağında hasta güvenliği bulunmaktadır. Hasta güvenliği uygulamaları, “bir dizi tanı veya koşulda tıbbi bakıma maruz kalmaya bağlı olumsuz olay riskini azaltan uygulamalar” olarak tanımlanmıştır (Shojania vd., 2001). Bu tanım somuttur, ancak oldukça eksiktir, çünkü pek çok uygulama, zararı önleme veya iyileştirmedeki etkinlikleri açısından yeterince incelenmemiştir. Hasta güvenliği uygulamaları kategorisine alınması için yeterli kanıtı sahip olduğu düşünülen uygulamalar şunlardır (Shojania vd., 2001);

- Risk altındaki hastalarda venöz tromboembolizmi önlemek için uygun profilaksi kullanımı
- Perioperatif morbidite ve mortaliteyi önlemek için uygun hastalarda perioperatif beta bloker kullanımı
- Enfeksiyonları önlemek için santral venöz kateterler yerleştirilirken maksimum steril bariyerlerin kullanılması
- Ameliyat sonrası enfeksiyonları önlemek için cerrahi hastalarda uygun antibiyotik profilaksisi kullanımı
- Hastalardan bilgilendirilmiş onam sürecinde anladıklarını doğrulamak için kendilerine söylenenleri hatırlamalarını ve yeniden ifade etmelerini istemek
- Ventilatör ilişkili pnömoniye önlemek için subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonu
- Basınç ülserlerini önlemek için basıncı azaltan yatak malzemelerinin kullanılması
- Komplikasyonları önlemek için santral line girişi sırasında gerçek zamanlı ultrason rehberliğinin kullanılması
- Uygun antikoagülasyon sağlamak ve komplikasyonları önlemek için varfarin kullanımında hastanın öz-yönetiminin sağlanması
- Komplikasyonları önlemek için kritik hastalarda ve cerrahi

hastalarda erken enteral beslenmenin sağlanması

- Kateterle ilişkili enfeksiyonları önlemek için antibiyotik emdirilmiş santral venöz kateterlerin kullanımı vb. sıralanabilir. Bu alanda çalışmalar sürmekte her geçen gün hastaların güvenliğine yönelik farklı önleyici önerler kanıt bazlı olarak hemşirelik ve tıp literatürüne ve uygulamasına girmektedir.

Herhangi bir ortamda hemşireliğin hasta güvenliğine en kritik katkısı, doğrudan hemşirelik tarafından sağlanan bakımda ve ortamda başkaları tarafından verilen bakımda kalitenin çeşitli yönlerini koordine etme ve bütünleştirme becerisidir. Bu bütünleştirici işlev, muhtemelen, daha kaliteli personel alımının (profesyonel hemşirelerin diğer hemşirelik personeline göre daha fazla yüzdeye sahip olması) daha az komplikasyon ve daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Tourangeau, Cranley, Jeffs, 2006). Bu ilişkinin mekanizması, çeşitli görüşlere göre profesyonel hemşirelerin bütünleştirici bakımdaki rolleri (başkaları tarafından yapılan hataların yakalanması- ramak kalalar dahil) yanı sıra tehlikeleri ve hastanın kötüleşmesini hatalara ve olumsuz olaylara dönüşmeden önce tanımlayan izlem ve gözetimdeki rolleri ile ilişkilidir (Mitchell & Lang, 2004b).

Modern sağlık hizmetleri, sürekli olarak hastane merkezli bakımdan ve hastanın deneyimlerine vurgu yaparak onların sağlık hizmeti sürecine tam katılımını sağlamaya doğru ilerlemektedir (Kelly ve diğerleri, 2018). Bunu göz önünde bulundurarak, yeni hemşirelik ve bakım modelleri giderek daha belirgin hale gelmektedir. Konfor kavramı, başarılı tıp uygulamalarında çok önemlidir, çünkü bunun olmaması sağlık sonuçlarının azalmasıyla ilişkilidir.

Kolcaba'nın Konfor Teorisi, Watson'ın insan bakımı teorisinin bir türevi olarak 1994 yılında Kolcaba tarafından geliştirilmiştir. Konforu, bir hastadaki temel ihtiyaçlardan biri olarak açıklamakta, rahatlama ve ağrının ve stresli kabul edilen diğer faktörlerin aşılması ihtiyacı olarak tanımlamaktadır (Alligood, 2017). Önemi yalnızca getirdiği fiziksel ve ruhsal sağlıktan değil, aynı zamanda sağlığı iyileştiren davranışları geliştirme yeteneğinden de gelir (Alligood, 2017). Bu nedenle bütüncül bakımın bir parçası olarak hastayı rahatlatmak hemşirenin temel görevlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Kuramın Watson'ın bakım kuramıyla olan ilişkisi nedeniyle, hemşirelik paradigmasının dört ögesini de başarıyla tanımlar. Konfor, bakımın fiziksel, ruhsal, sosyo-ekonomik ve çevresel yönleri dahil olmak üzere çeşitli yönleriyle ilgili olabilir (Alligood, 2017). Bu alanlardaki gerilimi azaltmak, iyileştirilmiş sağlık sonuçları, daha yüksek hemşire-hasta güven-

ni ve zararlı sağlık etkilerinin azaltılması ile ilişkilidir (Alligood, 2017). Aynı zamanda hasta konforunun sağlanması başarılı hemşirelik girişimlerinde etkili olan faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Duffy'nin Kaliteli Bakım Modeli (Duffy & Hoskins, 2003), Kolcaba'nın Konfor Teorisi (Kolcaba, 1994) ile aynı kaynaktan gelir ve büyük ölçüde Watson'ın bakım teorisine dayanmaktadır. Modelin vurgusu, hemşireler için olumlu duygusal ödülleri yeniden teyit ederken hemşirelik sonuçlarını iyileştirdiği söylenen hastaya önemsendiğini/kendine bakıldığını hissettirmektir (Alligood, 2017). Duffy'nin Modeli, karşılıklı problem çözme, iyileştirme ortamı, güvence, saygı, cesaretlendirme, hastanın benzersizliğini takdir etme, üyelik ve temel insan ihtiyaçlarını ele alma gibi 8 bakım faktörünü içeren hemşire-hasta ilişkilerine odaklanmaktadır (Alligood, 2017). Güven ve rahatlık, hasta ve hemşire arasındaki karşılıklı deneyimler sayesinde sağlanır. Hemşirelerde doyum duygusu bu başarılarla ilişkili artan örgütsel bağlılıktan ve meslekte kalma isteğinden kaynaklanmaktadır.

Kanıtlar, profesyonel hemşirelik ve kaliteli sağlık sonuçları arasındaki ilişkileri desteklemektedir. Yine de bu bağlantıları özellikle açıklayan şey, hemşireliğin günlük pratiği içinde saklı kalmaktadır. Kalite Bakım Modeli, modern sağlık hizmetlerinin kanıta dayalı uygulama ortamında hemşireliğin değerini ortaya koymaktadır. İlişkilerin gücünü vurgulayan bir süreci veya varoluş biçimini destekler. Hemşirelik işinin doğasını ilişki merkezli olarak yeniden teyit ederek, harmanlanmış model, profesyonel karşılaşmaları oluşturan iki baskın ilişkiyi tanımlar. Bakımla karakterize edilen ilişkiler, hastalar/aileler, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve sağlık hizmetleri sistemleri için olumlu sonuçları etkilemek üzere teorize edilmiştir (Duffy & Hoskins, 2003).

Kaliteli sağlık hizmeti sunmak hem profesyonel bir sorumluluk hem de hasta beklentisidir. Geleneksel olarak Donabedian tarafından geliştirilen yapı-süreç-sonuçlar, sağlık modeli açısından tanımlanmıştır (Donabedian, 1992). Yapısal bileşen, bakım süreçlerini ve sonuçlarını etkileyebilecek hastaların, sağlayıcıların ve sağlık hizmeti ortamının özelliklerine odaklanır. Bakım süreçleri, sağlık profesyonellerinin sağladığı özel müdahaleler veya bakım uygulamalarıdır. Sonuçlar, sağlık bakım sürecinin son noktaları veya sonuçlarıdır; son zamanlarda sigortacılar, sağlık kurumları, akreditörler ve sağlayıcılar arasında en yüksek önceliği üstlenmektedirler (Donabedian, 1992). Objektif kanıtlar, hemşirelik bakımı ile hasta sonuçları arasında bağlantıların var olduğunu giderek daha fazla desteklemektedir. Hemşire istihdam seviyeleri ve seçilen hasta sonuçları ilişkilendirilmiştir (Aiken, Smith & Lake, 1994; Kovner & Gergen, 1998).

Hastalar ve ailelerle ilişkiler, hemşirelerin çalışmalarının birincil odak noktasıdır; ancak, diğer sağlık hizmeti sunucuları ile ilişkilerin kaliteli sağlık hizmetinde bir faktör haline geldiğine dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin, sağlık ekibi üyeleri arasındaki işbirliği ve koordinasyonun belirli hasta popülasyonlarında hasta sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (Knaus vd, 1986; Rich vd., 1995; Stewart vd., 1999). Modern sağlık hizmetlerinin çok disiplinli doğası, sağlık bakım hizmeti sağlayıcılarının hasta ve ailelerin yararına birlikte çalışmasını gerektirir. Hemşireler tipik olarak sağlık ekibini hasta ve ailenin yararına bir arada tutan destekleyici bir bağlantıdır (Duffy & Hoskins, 2003).

Hemşirelik işi ilişki merkezlidir. Bakım ilişkilerini başlatmak, geliştirmek ve sürdürmek için harcanan zaman, sağlık hizmetlerinin geleneksel bilimsel doğasına ters düşen, profesyonel hemşirelik hizmetlerinin genellikle gözden kaçan ve hafife alınan bir yönüdür. Ölçülebilir sonuçlara yönelik toplumsal ihtiyacı, günlük hemşirelik pratiğine gömülü benzersiz ilişki merkezli süreçlerle harmanlamak, hastalara/ailelere, sağlık ekibi üyelerine ve hemşirelerin kendilerine fayda sağlayabilecek postmodern bir yaklaşım sunar (Duffy & Hoskins, 2003).

DUFFY'NİN KALİTE-BAKIM MODELİ KALİTE-BAKIM MODELİ KAPSAMI ve VARSAYIMLARI

Bu modelin kapsamı ve ana tezi, sonuçların kalitesini etkileyen hemşirelik uygulamasının ana unsuruna odaklanır. Hemşirelerin çalışmaları ve hastalarıyla kurdukları ilişki, sağlık çıktılarının kalitesini doğrudan etkiler. Duffy'ye (2016) göre bu modelin ana fikri ilişki merkezliktir ve bu nedenle hemşirelerin hasta ve aileleri ile ilişki geliştirmeye odaklanması gerekir. Ayrıca bu, hemşirenin diğer ekip üyeleriyle olan etkileşimlerini de içerir, çünkü bunların verimliliği aynı zamanda tıbbi personel tarafından üretilen bilgi türünü ve tanı kalitesini de etkileyebilir. Bu nedenle hemşireler hastalar, diğer sağlık profesyonelleri ve sağlık sonuçları arasında bir bağlantıdır (IvyPanda, 2021). Hemşireliğin ilişki merkezli bir meslek olduğu fikrinden yola çıkan model, iletişim becerilerini geliştirmeye ve hastalar ve aileleri ile ilişki kurmaya odaklanmaya çok dikkat etmeye önem vermektedir Duffy (2018), hemşireler tarafından kurulan bakım ilişkilerinin hastaları için daha iyi sağlık sonuçları sağladığını ve bunun da sağlık hizmetlerinin kalitesini olumlu yönde etkilediğini savunmaktadır. Mesleki karşılaşmalar ve ilişkilere odaklanma, hastaları ve hemşirelerin kolaylaştırdığı bakım sürecini etkileyen temel faktördür (IvyPanda, 2021).

Bir modelin varsayımları, kuramcının gelişimi için öncül olarak kullanılan temel değerlerini ve inançlarını içerir.

Duffy ve Hoskins (2003) ilk belirttiğine göre modelin varsayımları;

- Bakım ilişki içinde yapılmalıdır,
- Bakım günlük hemşirelik işlerinin içinde yer alır,
- Bakım ilişkileri ölçülebilen somut kavramlardır,
- Bakım ilişkileri bilgisi hemşirelik ve sağlık bakım hizmetleri için önemli bir konudur,
- Hemşire bakımının artan kullanımı ve araştırılması, hemşireliğin sağlık hizmetlerine katkısını belirleyecektir, şeklinde belirtilmektedir.

Duffy (2013) yayında ise modelin değişkenleri göz önüne alınarak varsayımlar genişletilmiştir. Bu varsayımlar;

- İnsanlar büyüme ve değişme yeteneğine sahip çok boyutlu varlıklardır.
- İnsanlar kendileriyle, başkalarıyla, topluluklarla veya gruplarla, doğayla (veya çevreyle) ve evrenle ilişki içinde var olurlar.
- İnsanlar uzay boylam ve zaman içinde gelişir.
- İnsanlar doğası gereği değerlidir.
- Bakım, tek tek veya kombinasyon halinde ve sıklıkla eşzamanlı olarak kullanılan süreçlerden oluşur.
- Bakım koruyucudur.
- Bakım, hemşireliğin günlük işlerinin içine yerleştirilmiştir.
- Bakım, ölçülebilen somut bir kavramdır.
- Bakım ilişkileri hem bakım veren hem de bakım hizmeti alana yarar sağlar.
- Bakım ilişkileri topluma fayda sağlar.
- Bakım “ilişki içinde” yapılır.
- “Önemsendiğini/kendine bakıldığını” hissetmek olumlu bir duygudur.
- Profesyonel hemşirelik işi insan ilişkileri bağlamında yapılır, şeklinde belirtilmektedir.

Modelin ana önermesi, bakımla karakterize edilen ilişkilerin hastalar/aileler, sağlık hizmeti sunucuları ve sağlık hizmetleri sistemleri için olumlu sonuçlara katkıda bulunduğu (Duffy & Hoskins, 2003). Bu modelin önemli bir önermesi, ilişkilerin bakım için önemli olduğu ve hastalar,

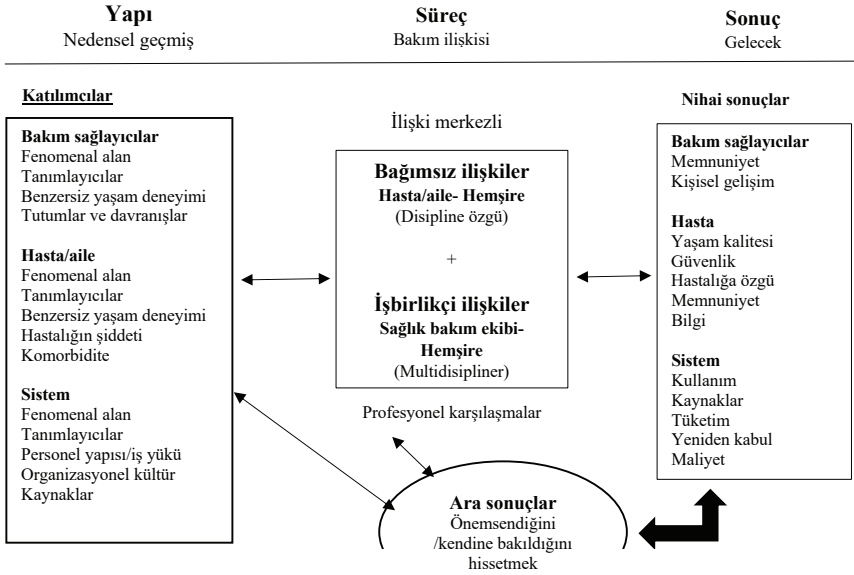
aileler, bakım sağlayıcılar ve nihayetinde sağlık sistemindeki sonuçlara olumlu katkıda bulunduğudur (Laureiro vd., 2022).

Kalite-Bakım Modeli'nin önemli bir ilkesi, yapı-süreç-sonuç bileşenlerinin zamanın ve koşulların bir fonksiyonu olduğu ve basit bir doğrusal olaylar zinciri olmadığı anlayışıdır. İnsanoğlunun ve insan etkileşiminin doğası, özelliklerdeki çeşitliliği, devam eden geri bildirimi ve sonuçta ortaya çıkan değişiklikleri ifade eder. Model, dinamik bir olasılık döngüsünde üç ana bileşeni etkileyen sınırsız sayıda birbiriyle ilişkili faktörü tasvir eder ve sürekli mükemmellik arayışıyla tutarlıdır. Bu tür fikirler, tanımları gereği postmoderndir, çünkü belirsizdirler, öngörülemezler ve çoklu yorumlar önermektedir. Bazıları için bir istikrarsızlık ve algılanan kontrol kaybı kaynağı olsa da modelin uygulamada ve araştırmada kullanılması birçok sağlık hizmeti sağlayıcısı için heyecan verici ve özgürleştirici olabilir (Duffy & Hoskins, 2003). Kalite-Bakım Modeli'nde yer alan kavramlar ve ilişkisi aşağıda açıklanmıştır.

KALİTE-BAKIM MODELİ

Sağlık hizmetlerinin sonuçlarını ölçmek için sürekli olarak “kanıt” arayan bir ortam olması sebebi ile anlaşılır bir şekilde veri odaklıdır. Yapı-süreç ve sonuçlara ilişkin sürekli veri toplanması ve elde edilen verilerin, klinik etkinliği göstermenin, zamanlamayı iyileştirmenin, güvenliği sürdürmenin ve sağlık hizmetlerinin maliyetlerini azaltmanın yollarını aramaya ilişkin önemli bir araçtır. Yüksek kaliteli sağlık hizmetinin boyutlarından biri olan hasta merkezlilik; yüksek kaliteli bakım, bireysel hasta tercihlerine, gereksinimlerine ve değerlerine saygılıdır ve bunlara duyarlıdır ve hasta değerlerinin tüm klinik kararları yönlendirmesini sağlamayı taahhüt eder (Institute of Medicine (IOM), 2001). Hizmetin sunucuları ve alıcıları açısından yüksek kaliteli sağlık hizmetine yönelik bakış açılarında ortak noktalar ve farklılıklar mevcuttur. Klinisyenler ve hastalar klinik beceri, yakınlık ve sağlıkla ilgili iletişim davranışları “kaliteli bakımın” temel unsurları olduğu konusunda hemfikirken, hastalar empati, nezaket, saygı ve bakım alma süreçleri için «yeterli zamanın ayrılmasının» sağlık bakım sunucularından daha önemli olduğu görüşüne sahiptirler (Bortoli vd., 2014; Nadi vd., 2016). Kaliteli sağlık bakımı için hastalara saygı ve ilgi önemli noktalar olarak vurgulansa da önemi üzerinde yeterince durulmamaktadır. Hemşirelik pratiğine dahil olan bakım süreçleri aslında sağlık bakımı sonuçlarının iyileştirilmesinde anahtar bağımsız bir faktör olabilir. Kalite-Bakım Modeli, kanıta dayalı uygulamaya yönelik eğilimi yansıtırken aynı zamanda hemşireliğin kaliteli sağlık hizmetlerine verdiği benzersiz katkısını temsil eder (Duffy & Hoskins, 2003).

Model, kaliteli sağlık bakımıyla ilişkili biyomedikal ve psikosos-yospiritüel faktörleri bütünleştirir. Modelin altında, kişilerin daha geniş çoğulcu dünyayla bağlantılı çok bağlamli varlıklar olduğuna dair felsefi inanç yatmaktadır. Kişiler başkalarıyla ilişkili olarak görülür ve bu nedenle birbirlerine bağımlıdır. Hemşireler, hastalar ve aileler ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları, olumlu değişiklikleri etkilemek için işbirliği içinde çalışır (Duffy & Hoskins, 2003). Modelin doğasında, sağlanan bakımın aslında hastalara ve ailelere fayda sağladığına dair sürekli kanıt arayışı vardır. Bu kanıt, iyileştirme için sonsuz olasılıklarla dinamik olarak incelenir (Duffy, 2003). Model, Donabedian (1992) ve Watson (1986)'nın çalışmalarına dayanmaktadır ve King (1981) Mitchell ve diğerleri (1998) ve Irvine ve diğerlerinin (1998) katkılarından etkilenmiştir. Ağır basan yapı-süreç-sonuç bileşenleri (Donabedian, 1992), İnsan Bakım Modeli'ndeki (Watson, 1986) ana yapılarla harmanlanmıştır ve modelin merkezi bileşenlerini sağlamaktadır (Duffy & Hoskins, 2003).



Şekil 1: Kalite-Bakım Modeli (Duffy & Hoskins, 2003).

Kalite-Bakım Modeli'nde ana bileşmelerden bir olan yapı, nedensel geçmiş ile harmanlanmıştır ve katılımcıları kapsamaktadır. Bu merkezi bileşen, sağlık hizmetlerinin sunumundan önce mevcut olan önemli faktörleri ifade eder. Bu tür faktörler modelin katılımcılarında, yani hasta/aile, çeşitli sağlık hizmeti sağlayıcıları ve sağlık hizmeti sisteminde mev-

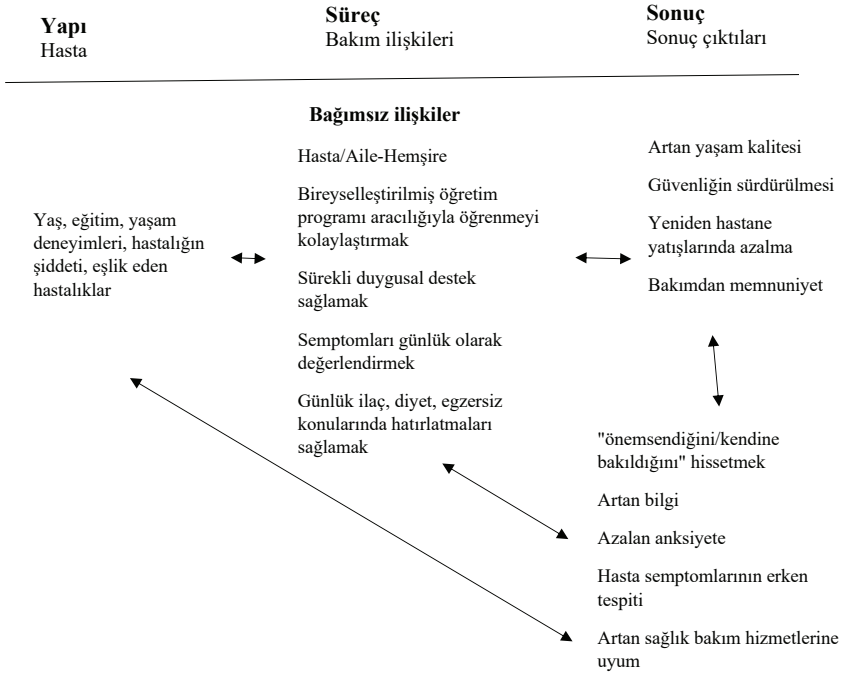
cuttur. Katılımcıların her birinin içinde, nedensel geçmişlerini oluşturan benzersiz nitelikler ve özellikler belirgindir. Benzersiz yaşam deneyimleri alt kavramları; demografik bilgiler gibi tanımlayıcılar, çeşitli fizyolojik, psikososyokültürel ve manevi faktörler, sağlayıcılara ve hastalara özel özellikleri içermektedir. Yalnızca kişinin kendisinin bildiği benzersiz bir referans çerçevesi veya bağlam olan alt kavram “fenomenal alan” da modele dahil edilmiştir (Duffy & Hoskins, 2003). Watson’un İnsan Bakım Modeli’nde, hemşire ve bir başkası, egonun ötesinde, benzersiz yaşam öyküleri ve insandan insana bir bağlantıda fenomenal alanlarla bir araya geldiklerinde, bir bakım olayı ortaya çıkacağı belirtilmektedir (Watson Caring Science Institute, 2022). Sağlık sistemi ile ilgili olarak, personel seçme yöntemleri, organizasyon kültürü, mevcut kaynaklar ve ortama özgü diğer faktörler modele dahil edilir. Sistemler benzersiz bağlamlar içinde işlev gördüğünden, fenomenal alan da bu alt kavrama entegre edilmiştir. Yapı bileşeninde yer alan kavram ve alt kavramlar, bakım sürecini etkiler ve bakımın sonuçlarını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilme özelliği gösterebilmektedir. İnsan söz konusu olması sebebi ile birçok değişkenden etkilenmekte ve çeşitli varyasyonlarla sürece giriş yapabilmektedir. Bu çerçevede tek başına yaşayan birden fazla ek hastalığı olan bir hasta, bakım sürecinden bağımsız olarak, ek hastalığı olmayan ve destekleyici bir eşle yaşayan bir hastadan farklı sonuçlara sahip olabilecektir (Duffy & Hoskins, 2003).

İkinci ana bileşen olan süreç, sağlık hizmeti sunucularının sunduğu müdahaleleri veya uygulamaları içerir ve bu modelin odak noktasıdır. Donabedian’a göre süreç, teknik performansı ve kişilerarası etkileşimi içerir (Donabedian, 1992; Donabedian, 1988). Watson kişilerarası bakım ilişkilerinin işin temeli olduğunu beyan eder ve hemşirelik uygulamasının karmaşık ve çok boyutlu yönünü vurgulamaktadır (Watson Caring Science Institute, 2022). King (1981), herhangi bir sayıda insanın oluşturduğu kişilerarası sistemleri, değerler, algılar, iletişim, işlemler, roller ve streslen etkilenen karmaşık ilişkiler ağı olarak görmektedir. King’in kişilerarası sistemlere odaklanması, modelin süreç yönünün başkalarıyla ilişkiler içinde olduğunu ve hedef odaklı olduğunu desteklemektedir (King, 1981). Irvine ve diğerleri (1998) bakım sağlayıcıların, birbirine bağlı roller ve işlevler sistemi içinde çalıştığı ve kaliteli bakım ortak hedefine ulaşmak için işbirliği yaptıklarını belirtmektedir. Belirli sonuçlara ulaşılmasını hemşirelerin bağımsız, bağımlı ve karşılıklı bağlı rolleri ve işlevleriyle ilişkilendiren bir model sunmuşlardır. Bu rollerin uygun şekilde canlandırılmasının hasta bakımının sonuçlarını etkilediğine düşünmektedirler (Irvine vd., 1998). Mitchell ve ark. (1998) ise klinik süreçlerin doğrudan ve dolaylı olduğunu ileri sürmüştür. Yapı, süreç ve sonuç yapıları arasındaki dinamik, karşılıklı ilişkileri, hastalar ve ailelerle etkileşim içinde

sağlık hizmeti sağlayıcı ekiplerini dikkate alma ihtiyacıyla birlikte görürler (Duffy & Hoskins, 2003). Hastalar, sağlığı çok boyutlu faktörlerden etkilenen karmaşık varlıklar olarak görülmelidir. Daha spesifik olarak, insanlar sağlık uzmanları da dahil olmak üzere diğer bireylerle bağlantılıdır ve sağlıkları bu etkileşimlerin bir sonucudur (Duffy, 2016).

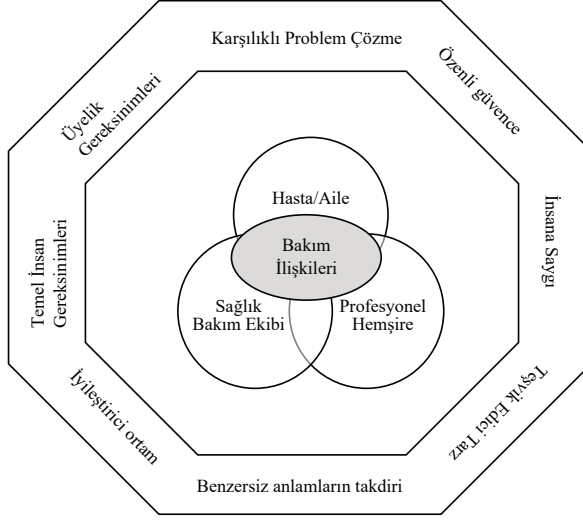
Kalite-Bakım Modelinde, bakım ilişkileri sürece hakimdir. Hemşireler, öncelikle hastalar ve aileleri ile ilişkiler içinde işlev görürler, bunun yanı sıra daha geniş sağlık bakım ekibinin üyeleri ile ilişkiler içindedirler. Modelde süreç bileşeni içinde bazı kavramların tanımlanması gerekmektedir. Bakım ilişkileri, klinik bakım süreçlerine dayanan insan etkileşimlidir. Fiziksel çalışmayı (yapmayı), etkileşimi (birlikte olmak) ve ilişkiyi (bilmeyi) içerirler (Duffy & Hoskins, 2003).

Hemşirelik işini oluşturan iki baskın ilişki vardır: bağımsız ilişkiler (disipline özgü) ve işbirlikçi ilişkiler (multidisipliner). Bağımsız ilişkiler, hemşirelerin özerk olarak uyguladıkları ve yalnızca sorumlu tutuldukları hasta/aile-hemşire etkileşimlerini içerir. Bu ilişki birincildir ve hemşirelerin hastalar ve ailelerle ortaklaşa yürüttükleri değerleri, tutumları ve davranışları içerir. Bağımsız ilişkiler, ağrı yönetimi gibi disipline özgü müdahaleleri kolaylaştırır ve hemşirelik açısından hassas hasta sonuçlarına yol açar. Bakımın diğer sonuçlarını da etkileyebilirler. (Hasta/aile-hemşire bağımsız ilişkisinin nasıl olabileceğine dair Şekil 2’de klinik bir duruma uyarlanmış örneğe bakın) İşbirlikçi ilişkiler, hemşirelerin sağlık ekibinin diğer üyeleriyle paylaştığı faaliyetleri ve sorumlulukları içerir. İlaçların uygulanması, grup danışmanlığı ve evde oksijen ekipmanının kullanımının koordine edilmesi gibi müdahaleler, sonuçta ortak bakım sonuçlarına yol açan işbirlikçi ilişkiler içinde birlikte çalışan birçok sağlık hizmeti disiplinini temsil ettiği hizmetin ortak alanıdır. Birlikte ele alındığında, bağımsız ve işbirlikçi ilişkiler, hemşirelik işinin büyük bir bölümünü oluşturan ilişki merkezli profesyonel karşılaşmaları oluşturur. Profesyonel karşılaşmalar sırasında hemşireler, hastalar ve ailelerle bağımsız olarak (disipline özgü) ve belirlenmiş bir sağlık ekibiyle (multidisipliner) işbirliği içinde bakım ilişkileri başlatır, geliştirir ve sürdürür. Profesyonel karşılaşmalar bu nedenle hastalar, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri arasında var olan bakım ilişkileri ile üç boyutludur. Hemşireler, sağlık ekibinin birçok üyesiyle hem bağımsız hem de işbirliği içinde çalıştıkları için, hasta sonuçlarına katkıları aynı anda benzersizdir ve süreçten kaynaklı paylaşıldır (Duffy & Hoskins, 2003). Klinik bakım süreçlerine dayanan ilişkiler bu dengenin anahtarıdır (Watson, 1994). İstendik hasta sonuçlarına ulaşmak multidisipliner bakım sürecinin iyi yönetilmesiyle doğrudan ilişkilidir ve hemşire bu açıdan anahtar bir role sahiptir.



Şekil 2: Kalite-Bakım Modeli, Hasta/Aile-Hemşire Bağımsız İlişkiler (Duffy & Hoskins, 2003).

Sağlık bakımı durumlarında, sağlık ihtiyacı olan kişiler, kendileriyle bağımsız ve işbirliği içinde çalışan sağlık hizmeti sağlayıcıları ile ilişkilidir (bkz. Şekil 3). Bağımsız ilişkiler, hastalar ve aileler ile bir sağlık hizmeti sağlayıcısı arasındaki ilişkilerdir. İşbirlikçi ilişkiler, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastalar arasında üçlü karşılaşmalar olarak ortaya çıkan ve gerekli hizmetleri tutarlı bir şekilde sunmak için gerekli olan ilişkilerdir. Sağlık hizmeti sunucuları hastalar ve aileleri ile uyum içinde çalıştıklarında ve karşılıklı ortak olduklarında, bu tür işbirlikçi ilişkiler belirli sağlık hedeflerine ulaşmada etkili olabilir (Duffy, 2013).



Şekil 3: *İlişki merkezli profesyonel karşılışmalar (Duffy, 2013)*

Ayrıca, ilişkiler bakım faktörlerine dayandığında, kişiler arası ve dahil olan herkes için dönüştürücü olma potansiyeline sahip bir insan ilişkileri ağı oluşur. Karşılıklı problem çözme, özenli güvence, insana saygı, teşvik edici tarz, iyileşme ortamı, benzersiz anlamların takdir edilmesi, bağlılık/üyelik ihtiyaçları ve temel insan ihtiyaçları gibi belirli faktörler, modeli anlamak ve uygulamak için kılavuz olarak kullanılmıştır (bkz. Tablo 1). Teoriden türetilmiş olmasına rağmen, bu faktörler bir arada bulunur (Duffy, Brewer ve Weaver, 2010) ve genellikle belirli klinik duruma göre eşzamanlı olarak sunulur. Bununla birlikte, ustalıkla ve zamanında uygulandığında, hizmet alıcısında “önemsendiğini/kendine bakıldığını” hissetmesine yol açmaktadır. Bu tepki, bakım sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan olumlu bir duygudur (Bunkers, 2004). Ayrıca, “önemsendiğini/kendisine bakıldığını” hissetmek, risk alma, öğrenme, takip etme, açığa çıkarma ve hasta katılımı, rahatlık, kendini güvende hissetme ve kişinin haysiyetini korumak gibi çok spesifik ara sonuçlarla sonuçlanabilecek gelecekteki etkileşimler için gerekli bir öncüdür (Duffy, 2013).

İş literatüründe hızlı bir şekilde güven inşa etme stratejileri önerilmektedir. Tüketicilerde güven oluşturmaya yönelik öneriler, akılda kalıcı ilk izlenimler oluşturmak gibi mikro faaliyetlerden manipülasyondan kaçınmak, tutarlı olmak ve gerçek diyaloga girmek gibi kapsayıcı ilişki kurma uygulamalarına kadar uzanmaktadır (Acuff, 2011). Kanıta dayalı güven oluşturma davranışlarına ilişkin koçluk, hastalarla ilişki kurmak için yeterli zamanı olmayan hemşirelere fayda sağlayabilir (Thomas vd., 2019).

Tablo 1: Bakım Faktörlerinin Tanımları (Duffy, 2013)

Bakım faktörleri	Tanımlar
Karşılıklı problem çözme	Hastaların ve bakıcıların sağlıkları ve hastalıkları hakkında nasıl yüzleşeceklerini, öğreneceklerini ve düşüneceklerini anlamalarına yardımcı olan davranışlardır. Bilgi sağlama, yeniden çerçeveleme, öğrenmeyi kolaylaştırma, alternatifleri keşfetme, birlikte beyin fırtınası yapma, sorulacak sorulara karar verme, onaylama, hastalardan gelen geri bildirimleri kabul etme ve farklı yaklaşımları denemenin tümü hem hastaların hem de sağlık uzmanlarının karşılıklı girdi ve katılımını gerektirir. Bu faktör, sağlık profesyonellerinin bilgilendirildiğini, aktif olarak dinlediğini, sürekli öğrendiğini ve meşgul olduğunu ima eder.
Özenli Güvence	Sağlık profesyonellerine güven veren davranışlar güvenilirdir. Bulunabilirlik, umutlu bakış açısı, güven, olasılıkları iletme, mevcudiyet, dikkat etmeyi içerir. Sağlık profesyonellerinin eylemi, o anda tamamen hastaya dikkatine yönelmek, aktif olarak dinlemek, odaklanmak ve konsantre olmak için otantik olarak erişilebilir olacak kadar uzun süre ertelediğini ima eder.
İnsana Saygı	Koşulsuz kabul, insan vücudunun nazik ve dikkatli kullanımı, hakların ve sorumlulukların tanınması ve tüm insan kişiliğinin (beden-zihin-ruh) takdir edilmesi yoluyla insanların değerini onurlandırmayı ifade eder.
Teşvik Edici Tarz	Sağlık profesyonelinin tavır veya tutumundan oluşan ve sözlü ve sözlü olmayan destek mesajları, olumlu düşünce ve duygular, başkalarına açıklık, sağlık sistemine inanç, olumlu ve olumsuz duygulara tolerans, “güvenli alan” yaratma ve cesaret vermek yoluyla ifade edilen duygusal bir faktördür.
Benzersiz Anlamaların Takdiri	Bir kişinin bağlamı veya dünya görüşü ile ilgilidir. Ayırt edici sosyokültürel bağlantıları da dahil olmak üzere hastalar için neyin önemli olduğunu bilmek; varsayımlardan kaçınma, kişilere, durumlara veya olaylara verilen öznel değeri kabul etmek; hastanın referans çerçevesinin öneminin farkına varmak ve bunu bakım sunumunda kullanmaktır.
İyileştirici Ortam	Mahremiyet, güvenlik, estetik, gizlilik ve kaliteyi korumak için çevre, alanlar, stres faktörleri (gürültü, aydınlatma vb.), kültür, iş akışı ve yapılar dahil olmak üzere bakımın yapıldığı ortamı ifade eder.
Temel İnsan Gereksinimleri	Maslow (1954) tarafından tanımlanan fiziksel ihtiyaçlar, emniyet ve güvenlik ihtiyaçları, sosyal ve ilişkisel ihtiyaçlar, benlik saygısı ve kendini gerçekleştirme gibi ihtiyaçların önceliğini tanımak ve bunlara yanıt vermek.
Üyelik Gereksinimleri	Kişilerin ailelere veya diğer sosyal bağlamlara ait olma ve üye olma gereksinimleridir. Karar verme de dahil olmak üzere sağlık bakımı durumunda ailenin/bakıcıların takdirini ve katılımını içerir.

“Kendine bakıldığını/önemsendiğini” hissetmek önemli bir kavramdır çünkü hemşirelik işleriyle bağlantılıdır. “Kendine bakıldığını/önemsendiğini” hissetmek hastanın kendisini; güçlendirilmiş, muktedir, kendine güvenen, yetenekli, «bütün» hisseden, değerli, saygı değer, insani, desteklenmiş, teşvik edilmiş, takdir edilmiş, rahat, güvenli, emniyette, korunan, anlaşılmış, bilinen, umutlu, bağlı, ilgili hisseden bir birey olarak hissetmesini kapsamaktadır. Bakım ilişkileri bu tepkiyi doğurur ve kişilerin, grupların ve sistemlerin değişme, öğrenme ve gelişme ya da kendini geliştirme yeteneklerini uyandırır. Başka bir deyişle, katılımcılar arasında paylaşılan ilişkisel enerji tarafından beslenen bu çoklu karmaşık etkileşimler yoluyla yeni, benzersiz tutumlar ve davranışlar yavaş yavaş ortaya çıkar. İster bireysel davranışlar ister insan gruplarının davranışları (mikro sistem performansı) veya kurumsal performans olsun, ilerleme olarak tezahür ederler ve kendi başlarına ortaya çıkmalarına izin verildiği için, doğal olarak kendi kendilerine ilerlerler (Duffy, 2013).

Kendi kendine ilerleyen sistemler, refahı artıran ve dış kontrol olmadan doğal olarak gelişen dinamik pozitif ilerlemeyi yansıtır. Bu süreç doğrusal değildir, inişleri ve çıkışları vardır ve zaman içinde ve uzay boy- lamda kademeli olarak ortaya çıkar. Kendi kendine ilerleyen sistemler, uygulama değişiklikleri için sürekli kanıt sağlamak için kullanılan ampi- rik göstergeler aracılığıyla değerlendirilebilir. Kendini geliştiren sistemler için çok önemli olan, ilgiye dayalı ve ara sonuçlara ulaşılmasını sağlayan ilişki merkezli profesyonel karşılaşmalardır (Duffy, 2013).

Klinik bakım süreçleri birleştirici özelliğe sahiptir ve ilişkiler bu sürecin en önemli unsurudur. Karşılıklı saygı, inanç, umut, güven ve ihtiyaçlara duyarlılığa dayalı ilişkiler, insani bağ için gerekli temeli oluşturur. Watson (1985) bu tür bir bağlantıyı kişilerarası olarak adlandırır çünkü yalnızca bireylerinkinden daha kapsayıcı yeni bir ilişki oluşur. Bu yeni ilişki, alıcılarda “önemsenme/kendine bakıldığı” duyguları uyandı- ran gerçek, özgün bir ilişkidir. Kişi kendisini “önemsendiğini/kendine ba- kıldığını” hissettiğinde yeni şeyler öğrenmeyi, davranışları değiştirmeyi, risk almayı ve yönergeleri izlemeyi kolaylaştıran güvenlik duygusu geli- şir (Duffy & Hoskins, 2003). Sağlık hizmetlerinin sağlanması, yalnızca hemşireler gibi tıp uzmanlarının çabalarını, kaynakların mevcudiyetini ve çeşitli tedavi seçeneklerini değil, aynı zamanda bir kişinin bakım sağlayı- cısının tavsiyesine güvenme konusundaki istekliliğini de içeren karmaşık bir konudur (Duffy, 2018).

Hastalar/aileler ile bağımsız ilişkiler birincil iken, kaliteli bakım için işbirlikçi ilişkiler esastır. Hasta/aile ihtiyaçlarını merkezde tutarken bu tamamlayıcı profesyonel ilişkileri uygun şekilde dengelemek, uzman hemşirelerin iyi bildiği bir hemşirelik işlevidir. İlişki merkezli profesyo- nel karşılaşmalar hasta, bakım sağlayıcı ve sağlık sistemi için istenilen

sonuçları geliştiren çıktılardır (Duffy & Hoskins, 2003). Bağımsız ve iş-birlikçi profesyonel karşılaşmalar aracılığıyla bakım ilişkileri başlatılır, geliştirilir ve sürdürülür. Etkileşim, bağlantı ve diğerini tanıma aşamaları araştırılır ve tasvir edilir. Kişisel faktörler, zaman ve klinik bakım süreçlerinin etkili kullanımı, bakım ilişkileri geliştirme üzerindeki etkileri söz konusudur (Duffy, 2003). Hemşirenin rolü, hasta, sağlık ekibi ve sonuçlar olarak bilinen görünmeyen olasılıklar arasında bağlantı kurmaktır (Duffy & Hoskins, 2003).

Hasta ilişkilerinin değeri sorulduğunda, hemşireler belirli hasta bilgilerini öğrenmek için zaman ayırmanın, vurgulanmayan anacak hasta çıktıları ile ilgili hasta ipuçlarını kullanmanın ve hastaların görüşlerini anlamının onlara hangi yaklaşımların işe yarayacağını bilmelerine, sonuçları tahmin etmelerine ve önemli klinik kararlar almalarına yardımcı olmaktadır (Ebright vd, 2003). Hastalarla bakım ilişkileri kurmak ve sürdürmek, hemşirelerin yerine getirdiği sayısız görev arasında varsayılabılır ve sürece entegre edilir. Bununla birlikte, son kanıtlar, hemşire bakımı ve hasta sonuçları arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Hemşire bakımı ile hasta memnuniyeti arasında anlamlı pozitif ilişkiler olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Wolf vd., 1998; Yeakel vd., 2003; Azizi-Fini, 2012; Khomami, 2018; Kibret vd., 2022). Swan'ın (1998) çalışmasında spesifik olarak, ameliyat sonrası hasta tarafından algılanan hemşire bakım davranışları, ameliyat sonrası 1., 4. ve 7. günlerde fonksiyonel durumu iyileştirmede ve ameliyat sonrası 7. günde semptom sıkıntısını azaltmada rol oynadığı belirtilmektedir. Hemşire bakımı yalnızca klinik ve hizmet sonuçlarıyla ilişkilendirilmenin yanı sıra mali açıdan da faydalı görülmektedir. (Issel & Khan, 1998). Compton ve diğerleri (2019) hastaların bir hemşire tarafından sağlanan bakıma değer verdiğini ve hizmetlerin kalitesine ilişkin algılarını etkilediğini öne sürmektedir.

Kalite Bakım Modeli'nin üçüncü ana bileşeni olan sonuçlar, İnsan Bakım Modeli'nin (Watson, 1985) gelecekteki yapısına karşılık gelir ve sağlık hizmetlerinin nihai sonuçlarını ifade eder. İki tür sonuç göze çarpmaktadır. Ara sonuçlar, “hastanın/ailesinin davranışında, duygularında veya bilgisinde, nihai sonuçları etkileyebilecek bir değişikliği” temsil eder (Huethner, 1998). Ara sonuçlar sıklıkla bakım planları ve klinik yollardaki hedefleri içerir, ancak aynı zamanda sağlık bakım süreci hakkındaki duyguları da içerebilir. Nihai sonuçlar, yaşam kalitesi, maliyetler, hastalığa özgü değişkenler ve bakımdan memnuniyet gibi geleceği etkileyen ana nihai sonuç kavramlarıdır. Sonuçlarla ilişkili alt kavramlar, modelin yapı bileşenini oluşturan paydaşlarla aynıdır. Her iki sonuç biçimi de hasta/aile, sağlayıcı ve sistemde farklı zamanlarda ve sıralarda etkilenebilir. Ayrıca, ara sonuçlar ile nihai sonuçlar arasında karşılıklı etkileşimler vardır (Şekil 2). Sistem sonuçlarının dikkate alınması önemlidir, çünkü bun-

lar bir sağlık kurumunun mevcut istikrarını ve gelecekteki rekabetçi bir pazarda başarılı olma kabiliyetini yansıtır. Sonuçlar dinamik ve sürekli olarak geliştirilebilir. Sonuçların gerçekleştirilmesindeki başarı, büyük ölçüde profesyonel karşılaşmaları oluşturan dinamik ve dengeli bağımsız ve işbirlikçi ilişkilere bağlıdır (Duffy & Hoskins, 2003).

Hastalar ve aileleri için yüksek kaliteli bir hasta deneyimi sunmayı önemli kılan doğal bir değer olsa da olumlu bir hasta deneyimi aynı zamanda iyileştirilmiş klinik sonuçlar, artan gelir ve hastane itibarının daha az somut sonucu ile ilişkilidir (Johnson, 2014). Kanıtlar, iyi bir hasta deneyiminin, daha düşük yeniden kabul ve ölüm oranları dahil olmak üzere istenen klinik sonuçlarla olumlu bir şekilde ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir (Bardach vd., 2012; Boulding vd., 2011). Ek olarak, hastaların bakım deneyimi, özellikle bakım sağlayıcıları ile iletişim kurmaları, özellikle kronik rahatsızlıkları olan hastalarda bakım tavsiyelerine ve tedavi planlarına bağlılığın artmasına yol açmaktadır (Beach vd., 2006; DiMatteo, 1994). Finansal açıdan, Medicare'in Hastane Değere Dayalı Satın Alma programı ile daha iyi hasta deneyimi puanlarına sahip hastaneleri doğrudan ödüllendirmekte ve hastaneler için daha düşük tıbbi uygulama hatası riskleri ve daha düşük personel devri ile ilgili dolaylı gelir artışları olduğu belirtilmektedir (Rave vd., 2003). Bu uygulama hem hemşirelik uygulamalarının değerli kılınması hem de kaliteli sağlık hizmeti sunumunun ödüllendirilerek sağlık kurumlarını bu konuda motive etmesi açısından önemli bir örnektir.

KALİTE-BAKIM MODELİ'NE GÖRE HEMŞİRENİN ROLLERİ

Bu modelde profesyonel hemşirenin genel rolü, kendisinin ve diğerlerinin “önemsendiğini” hissetmesi için bakım veren ilişkilere girmektir. Bu tür eylemler, hemşireliğe duyarlı olanlar da dahil olmak üzere, orta ve son sağlık sonuçlarını (ilerleme) olumlu yönde etkilemektedir. Profesyonel hemşirenin özel sorumlulukları şunları içerir (Duffy, 2013):

- Bakım süreçlerinde bilgi ve uzmanlık elde etmek ve sürekli olarak ilerlemek
- Hastalar ve aileleri ile bakım ilişkileri başlatmak, geliştirmek ve sürdürmek
- Diğer hemşireler ve sağlık bakım ekibinin tüm üyeleri ile bakım ilişkileri başlatmak, geliştirmek ve sürdürmek
- Hastanın ailesinin bakış açısı hakkında sürekli bir farkındalık sağlamak

- Kişisel ve mesleki gelişim de dahil olmak üzere kişisel bakım faaliyetlerini sürdürmek
- Sağlık sonuçlarını olumlu yönde etkilemek için bakım ilişkilerini belirli kanıta dayalı hemşirelik müdahaleleriyle bütünleştirmek
- Sürekli öğrenme ve uygulamayı geliştirme faaliyetlerine katılmak
- Profesyonel çalışma ortamını geliştirmek için bakım ilişkilerini kullanmak
- Topluluk gruplarına aktif olarak katılmak için hemşirelikte yer alan bakım ilişkileri uzmanlığını kullanmak
- Bakım bilgisine ve nihayetinde sağlık sistemlerine araştırma da dahil olmak üzere her türlü bilme biçimini kullanarak katkıda bulunmak
- Açık, esnek bir yaklaşım sürdürmek
- Mesleki uygulamayı değerlendirmek için bakım ölçütlerini kullanmak.

MODELİN RİSKLERİ ve FAYDALARI

Bu modele göre profesyonel hemşirelerin, görevlere, ekipmana veya en son teknolojiye odaklanmalarından daha ziyade, mevcut bilgi/kanıtların, insanları ilişkilendirmenin benzersiz özellikleri ve bağlamlarıyla bütünleştirilmesi beklentisi mevcuttur. Hastalar, sağlık sorumluluğunu paylaşan bilgili ortaklar olarak görülürken, profesyonel hemşireler ilişki yoluyla sağlığı kolaylaştırır. Örneğin, bir hastanın yeni bir ilacı öğrenmesine yardım ederken, hemşire (bu bilgiye sahip olmayabilir) ve hasta ile birlikte bunu internetten arayabilir. Bu modelde hemşirenin rolü, hastanın kaliteli Web sitelerini erişimine sağlamak, doğru bilgi içerenleri diğerlerinden ayırabilmek gerekli bilgilendirmeyi sağlamak, ne okuduğunu anlamasına ve birlikte uyum için bir plan oluşturmaya yardımcı olmaktır. Hem hemşire hem de hasta, kazanılan yeni bilgiler, uyum ve/veya kişisel bakım için artan potansiyel ve süreçten memnuniyet açısından bu etkileşimden yararlanmaktadır (Duffy, 2005).

Kaliteli Bakım Modeli'nin pratikte uygulanmasını engelleyebilecek ya da hemşirelikte başarılı bir şekilde kullanılması için tartışılması gereken bazı sınırlamaları ve zayıflıkları vardır. Temel olarak, zamana dayalı kaynaklara ve paraya yatırım yapılması gereksinimi mevcuttur (Utley, 2017). Modelin tam olarak uygulanmasını sağlamak, zaman, kaynak yatırımı ve tüm bakım sağlayıcıların katılımını içerir. Hemşirelik personelinin, organizasyon liderliğinden ve doktorlardan “kabul” alamama, başkalarından tavsiye almadan tek başına hareket etme ve sorumluluk ata-

mama ve zaman çerçeveleri oluşturmama gibi başarının önündeki ortak engellerden kaçınmak önemlidir (Duffy, 2005). Bu, belirli bir hastanede çalışan tüm profesyonelleri, örneğin tüm hemşirelik personeli, bu modele uygun olarak farklı ekipler arasında yeterli iletişimin kurulabilmesini sağlamak için eğitime ihtiyacıyla bağlantılıdır. Bu nedenle, Kalite Bakım Modeli'nin uygulanmasında öngörülebilecek temel sorun, ilkelerin uygulanması sürecine diğer bakım sağlayıcıların da dahil edilmesi gerektiğidir (IvyPanda 2021). Paylaşılan yönetim modelinden ve klinik hemşire uzmanlarından tam olarak yararlanılması, sık iletişim, etkili ödül sistemleri ve devam eden değerlendirme gibi kolaylaştırıcılar modelin tam olarak uygulanmasını geliştirebilir (Duffy, 2005).

Uygulanmasıyla ilgili riskler olsa da potansiyel faydalar mevcuttur. Hasta memnuniyeti artabilir (literatürde belgelendiği gibi) ve hemşirelerin hastalarla “birlikte olmak”, gözlemlemek, savunmak ve tahmin etmek için daha fazla zaman harcamasıyla olumsuz sonuçlar (ve bunlarla ilişkili maliyetler) azalabilir. Profesyonel hemşirelerin yapmak üzere eğitildikleri şeyi yapmak için daha fazla çalışma zamanı harcadıkça hemşire memnuniyeti ve hemşireleri elde tutma oranları artabilir (Duffy, 2005). Hemşirelerin hastalar ve sağlık bakım ekibi üyeleri ile ilişkilerini geliştirirken hemşire memnuniyeti ve azalan işten ayrılma oranları arasında da pozitif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Winsett & Hauck, 2011). Tersine, “bakım faktörleri” kullanılmadığında veya uygun olmayan şekilde kullanıldığında, hastaların memnuniyetinin azalmasına ve daha az olumlu sonuçlara ve sağlık hizmeti sağlayıcısının iş tatmininin azalmasına yol açabilmektedir (Duffy, Hoskins ve Seifert., 2007; Riley, 2004).

Modelin iyi bir şekilde kliniğe uyarlanması için bazı ön gereksinimlere ihtiyaç bulunmaktadır. Öncelikle modeli uygulayabilecek yetişmiş hemşire iş gücü, ekip çalışmasına uyumlu diğer sağlık meslek mensupları (birçok sağlık profesyoneli lisans ve üzeri eğitime dayalı bir süreç sonrası hizmet vermeye başlaması ve her disiplinin kendi alanının sağlık için vazgeçilmez olduğu yönündeki görüşlerinin varlığı sebebiyle ekip çalışması ve dolayısıyla çalışma yaşamındaki profesyonel karşılaşmaları olumsuz etkileyebilmektedir) ve en önemlisi de sağlık hizmeti alıcılarının olumlu sağlık bakım çıktılarının elde edilmesinde sürece kendilerinin tam katılımının (verilen sağlık önerilerine uyum, sağlık bakım hizmeti sunucularına yönelik karşılıklı saygı, sevgi ve olumlu tutum içerisinde olma, sağlık okuryazarlığına sahip olma vb.) olması gerektiğinin farkındalığına erişmiş olması gerekmektedir. Modelin paydaşlarının dinamik yapısı sebebi ile girdilerdeki değişkenliğe uygun olarak süreç ve sonuçlara ilişkin durumsallığın kullanımını gerektirmektedir.

KAYNAKÇA

- Acuff, J. (2011). *The relationship edge: the key to strategic influence and selling success*. hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- Adams, A., Bond, S., & Hale, C.A. (1998). Nursing organizational practice and its relationship with other features of ward organization and job satisfaction. *J Adv Nurs*. 27:1212–22.
- Aiken, L.H., Smith, H.L., Lake, E.T. (1994). Lower mortality among a set of hospitals known for good nursing care. *Med Care*. 32:771–787.
- Alligood, M. R. (2017). *Nursing theorists and their work*. Elsevier Health Sciences.
- Aspden, P., Corrigan, J., Wolcott, J., Ericson, S.M. & Committe on Date standards for Patient Safety (2004). *Patient safety: achieving a new standard for care*. Washington, DC: National Academies Press.
- Azizi-Fini, I., Mousavi, M.S., Mazroui-Sabdani, A., Adib-Hajbaghery, M. (2012). Correlation between nurses' caring behaviors and patients' satisfaction. *Nurs Midwifery Stud*. 1(1),36-40. DOI: 10.5812/nms.7901
- Bardach, N.S., Asteria-Penaloza, R., Boscardin, W.J., & Dudley, R.A. (2012). The relationship between commercial websites ratings and traditional hospital performance measures in the USA. *BMJ Qual Saf*. 22:194-202.
- Beach, M.C., Keruly, J., & Moore, R.D. (2006). Is the quality of the patient provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV? *J Gen Intern Med*. 21:661-5.
- Bortoli, A., Daperno, M., Kohn, A., Politi, P., Marconi, S., Monterubbianesi, R., Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) (2014). Patient and physician views on the quality of care in inflammatory bowel disease: results from SOLUTION-1, a prospective IG-IBD study. *J Crohns Colitis*, 8(13), 1642-1652. doi: 10.1016/j.crohns.2014.07.004.
- Boulding, W., Glickman, S.W., Manary, M.P., Schulman, K.A., Staelin, R. (2011). Relationship between patient satisfaction within inpatient care and hospital readmission within 30 days. *Am J Manag Care*. 17:41-8.
- Committee on the Quality of Health Care in America. (2001). *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century*. Washington, DC: National Academy Press.
- Compton, E., Gildemeyer, K., Reich, R., & Mason, T. (2019). Perceptions of caring behaviours: A comparison of surgical oncology nurses and patients. *Journal of Clinical Nursing*, 28(9-10):1680-1684. doi: 10.1111/jocn.14773.
- DiMatteo, M.R. (1994). Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA*. 271:79-83.

- Donabedian, A. (1988). The quality of care: How can it be assessed? *JAMA*, 260 (12), 1743-1748. doi: 10.1001/jama.260.12.1743.
- Donabedian A. (1992). The role of outcomes in quality assessment and assurance. *Q Rev Bull*. November 356–360.
- Duffy, J.R. (2003). Caring relationships and evidence-based practice: can they co-exist?. *International Journal of Human Caring*, 7(3), DOI:10.20467/1091-5710.7.3.46.
- Duffy, J. R. (2005). Implementing the Quality-Caring Model© in acute care. *JONA: The Journal of Nursing Administration*, 35(1), 4-6. doi:10.1097/00005110-200501000-00002
- Duffy, J. R. (2013). *Quality caring in nursing and health systems: Implications for clinicians, educators, and leaders* (2nd Ed.). Springer Publishing Company. New York.
- Duffy, J. R. (2016). *Professional practice models in nursing: Successful health system integration*. Springer Publishing Company.
- Duffy, J. R. (2018). *Quality caring in nursing and health systems: Implications for clinicians, educators, and leaders* (3th ed.). Springer Publishing Company. New York.
- Duffy, J.R., & Hoskins, L.M. (2003). The Quality-Caring Model©; Belnding dual paradigm, *Advances in Nursing Science*, 26(1), 77–88.
- Duffy, J.R., Hoskins, L., & Seifert, R.F. (2007). Dimensions of caring: psychometric evaluation of the Caring Assessment Tool. *Advances in Nursing Science*, 30(3), 235-245.
- Ebright, P., Patterson, E.S., Chalko, B.A., Render, M.L. (2003). Understanding the complexity of nurse work in acute care set tings. *J Nurs Adm*. 33(12):630-638.
- Harteloh, P.P.M. (2003). The meaning of quality in health care: a conceptual analysis. *Health Care Analysis*. 11(3):259–67.
- Huethner, C. (1998). *Toward a safer 21st century: aviation safety research baseline and future challenges*. Washington, DC: National Aeronautics and Space Administration.
- Institute of Medicine (IOM) (2001). *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century* National Academy Press, Washington, D.C.
- Irvine, D., Sidani, S., & Hall, L.M. (1998). Linking outcomes to nurses' roles in health care. *Nurs Econ*. 16(2):58–64.
- Issel, L.M., & Kahn, D. (1998). The economic value of caring. *Healthc Manage Rev*. 23(4):43-53
- IvyPanda. (2021). *Mid-Range Nursing Theory Analysis*. <https://ivy panda.com/essays/mid-range-nursing-theory-analysis/> ET: 19.12.2022.

- Jenings, B.M. (2008). Care Models. Ed. R.G. Hughes. In. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Johnson, K. (2014). The link between patient experience and hospital reputation. Lincoln, NE: National Research Corporation, 1. <https://nrchealth.com/wp-content/uploads/2016/11/Link-Between-Patient-Experience-and-Hospital-Reputation.pdf> ET:20.12.2022.
- Kelly, M., Dowling, M., & Millar, M. (2018). The search for understanding: The role of paradigms. *Nurse Researcher*, 25(4), 9-13.
- Khomami, H. M. (2018). The dataset for relationship between the nurses to patients ratio and patients satisfaction with nursing care. Data in Brief. doi:10.1016/j.dib.2018.11.026.
- Kibret, H., Tadesse, B., Debella, A., Degefa, M., Regassa, L.D. (2022). The association of nurses caring behavior with the level of patient satisfaction, Harari Region, Eastern Ethiopia. *Nursing: Research and Reviews*, 12, 47–56. DOI <https://doi.org/10.2147/NRR.S345901>.
- King, I.M. (1981). A theory for nursing: system, concepts, process. New York: Wiley.
- Knaus, W.A., Wagner, D.P., & Zimmerman, J.E. (1986) An evaluation of outcomes from intensive care and major medical centers. *Ann Intern Med*. 104:410–418.
- Kolcaba, K.Y. (1994). A theory of holistic comfort for nursing. *J Adv Nurs*. 19(6):1178-84. doi: 10.1111/j.1365-2648.1994.tb01202.x.
- Kovner, C.T., & Gergen, P.J. (1998). Nurse staffing levels and adverse events following surgery in US hospitals. *Image J Nurs Sch*. 30:315–121.
- Laureiro, F., Antunes, V., & Charepe, Z. (2022). Adaptation of the Quality-Caring Model to hospitalized school aged children and their parents. *Research Square*, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1313812/v1>.
- Lohr, K.N. (1988). Outcome measurements: concepts and questions. *Inquiry*. 25(1):37–50.
- Mitchell, P.H., Ferketich, S., Jennings, B.M. (1998). Quality health outcomes model. *Image J Nurs Sch*. 30(1):43–46.
- Mitchell, P.H. (2008). Defining patient safety and quality care. Ed. R.G. Hughes. In. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Mitchell, P.H., & Lang, N.M. (2004a). Nurse staffing: a structural proxy for hospital quality? *Med Care*. 42(1):1–3.
- Mitchell, P.H., & Lang, N.M. (2004b). Framing the problem of measuring and improving healthcare quality: has the Quality Health Outcomes Model been useful. *Med Care*. 42:II4–11.

- Mitchell, P.H., Heinrich, J., Moritz, P., Hinshaw, A.S. (1997). Outcome measures and care delivery systems: Introduction and purposes of the conference. *Medical Care*. 35(11):NS1–5.
- Nadi, A., Shojaei, J., Abedi, G., Siamian, H., Abedini, E., Rostami, F. (2016). Patients' expectations and perceptions of service quality in the selected hospitals. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg*, 70 (2),135-139.
- National Quality Forum. (2004). National consensus standards for nursing-sensitive care: an initial performance measure set. Washington, DC: National Quality Forum.
- Rave, N., Geyer, M., Reeder, B., Ernst, J., Goldberg, L., Barnard, C. (2003). Radical systems change: innovative strategies to improve patient satisfaction. *J Ambul Care Manage*. 26:159-74.
- Rich, M.W., Beckham, V., Wittenberg, C., Levin, C.L., Freedland, K.E., Carney, R. M. (1995). A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *Neth J Med*. 333(18):1190–1195. doi: 10.1056/NEJM199511023331806.
- Riley, J.B. (2004). Communication in nursing. St Louis, Missouri: Mosby.
- Shojania, K.G., Duncan, B.W., McDonald, K.M., Markowitz, A.J. (2001). Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment, 43;i-x, 1-668.
- Stewart, S., Marley, J.E., & Horowitz, J.D. (1999). Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomized controlled study. *Lancet*. 354:1077–1083.
- Swan, B.A. (1998). Postoperative nursing care contributions to symptom distress and functional status after ambulatory surgery. *MedSurg Nurs*. 7:148-158.
- Thomas, D., Newcomb, P., Fusco, P. (2019). Perception of caring among patients and nurses. *Journal of Patient Experience*, 6(3) 194-200. <https://doi.org/10.1177/2374373518795713>.
- Tiedeman, M.E., & Lookinland, S. (2004). Traditional models of care delivery. What have we learned? *J Nurs Adm*. 34(6):291–7.
- Tourangeau, A.E., Cranley, L.A., Jeffs, L. (2006). Impact of nursing on hospital patient mortality: a focused review and related policy implications. *Qual Saf Health Care*.15(1):4–8.
- Utley, R. A. (2017). Care and caring frameworks. In K. Henry, L. Smith, & R. A. Utley (Eds.), *Frameworks for advanced nursing practice and research: Philosophies, theories, models, and taxonomies*. Springer Publishing Company.
- Watson Caring Science Institute (2022). Watson's Caring Science & Human Caring Theory. <https://www.watsoncaringscience.org/jean-bio/caring-science-theory/> ET: 19.12.2022.

- Watson, J. (1985). *Nursing: human science and human care*. Connecticut: Appleton-Century-Crofts.
- Watson, J. (1999). *Postmodern nursing and beyond*. Edinburgh, Scotland, UK: Churchill Livingstone.
- Winsett, R.P., & Hauck, S. (2011). Implementing relationship-based care. *The Journal of Nursing Administration*, 41(6), 285-290.
- Wolf, Z.R., Colahan, M., & Costello, A. (1998). Relationship between nurse caring and patient satisfaction. *MedSurg Nurs*. 7(2):99-105.
- Yeakel, S., Maljanian, R., Bohannon, R., Coulombe, K. (2003). Nurse caring behaviors and patient satisfaction: improvement after a multifaceted staff intervention. *J Nurs Adm*. 33(9):434-436.

“

Bölüm 7

SOĞUK PLAZMANIN ANTİKANSER ETKİSİ

Ferhat BOZDUMAN¹

Yusuf SEÇGİN²

”

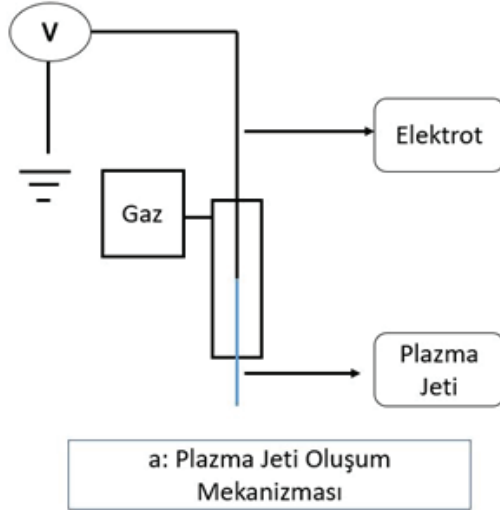
1 Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, ferhatbozduman@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-2669-021X

2 Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, yusufsecgin@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0118-6711

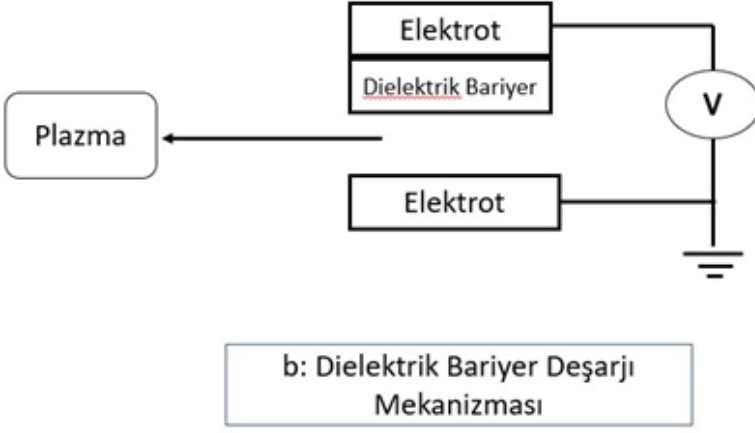
Soğuk Plazmanın Tanımı ve Genel Bilgisi

Soğuk Plazma ısı kaynağı barındırmayan güncel bir yöntemdir. Plazma manyetik alanda ışın oluşturabilme özelliğine sahip gaz ve elektronlardan oluşan maddenin dördüncü haline verilen addır. Soğuk plazmanın temel oluşum prensibi iletken elektronlar arasından gaz geçirilir ve gaz elektrik akımı vasıtasıyla iyonlaşarak plazma adı verilen maddenin dördüncü hali ortaya çıkar. Plazmayı günlük rutin yaşantımızda sıkça kullanmaktayız. Bunun en bariz örneği evlerimizde, iş yerlerimizde, araçlarımızda, sokak aydınlatmalarında sıkça kullandığımız floresan ve neon lambalardır. Ayrıca plazma, içerisinde bulunduğumuz evrenin %1'i hariç geri kalanının temel bileşimini meydana getirmektedir. Örneğin güneş ve yıldızlar plazma yapısındadırlar.

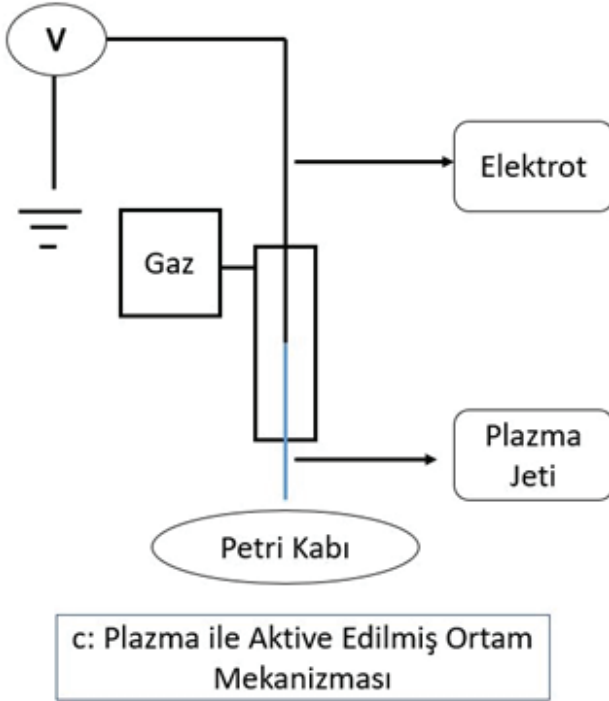
Soğuk plazmalar üretildikleri ortamın basıncına göre yüksek basınçlı soğuk plazmalar, düşük basınç soğuk plazmalar ve atmosfer basıncındaki plazmalar olmak üzere üçe ayrılmaktadırlar. Bunlar içerisindeki atmosfer basıncındaki soğuk plazmalar biyomedikal alanda sıkça tercih edilmektedirler. Soğuk plazma hedef yapılara direkt ya da indirekt yolla uygulanabilmektedir. Direkt olarak jet (Şekil 1) halinde ya da dielektrik bariyer deşarjı (Şekil 2) yöntemi ile indirekt olarak ise plazma ile aktive edilmiş ortam (Şekil 3) vasıtasıyla uygulanabilmektedir. Plazma ile aktive edilmiş ortam plazma jetinin distile su, serum fizyolojik gibi bazı sıvılara penetre edilmesi ile meydana getirilmektedir.



Şekil 1: Plazma jeti oluşum mekanizması



Şekil 2: Dielektrik bariyer deşarjı mekanizması



Şekil 3: Plazma ile aktive edilmiş ortam mekanizması

Soğuk plazma bileşimi tam olarak ortaya konulmаса da içerisinde serbest radikallerin, reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri, fotonların, negatif iyonların, uyarılmış atomların ve ultraviyole fotonların bulun-

duğu bilinmektedir. Bu bileşim sayesinde hedef yapılarda etkinlik meydana gelmektedir. Soğuk plazmanın etkinliğini farklı durum ve koşullardan etkilenmektedir. Bunlardan bazıları iyonlaşan gaz ya da gazların çeşidi, bileşimi, akış hızı, ortam nemi, uygulanan güç miktarı, ortam nemi, ortam ısıdır.

Kanser Hakkında Genel bilgi ve Soğuk Plazmanın Antikanser Etkinliği

Kanser dünya üzerindeki en ölümcül hastalıklar arasında görülen 277'den fazla türü olan genomik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinemese de ana faktörün DNA replikasyonundaki hatalar ve yenilenme hatalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu patogenezin meydana gelmesinde bazı kimyasalların, stresin, radyasyonun, bazı virüslerin ve bazı gıda katkı maddelerin etkisi çok büyüktür. Kanserli bölgede hücreler anormal olarak büyümeye başlar ve süresiz bölünür. Vücut kontrol mekanizmalarından kanser hücreleri kaçarak bölgedeki etkinliğini artırır. Bu aşamada “genom koruyucusu” olarak bilinen p53 proteinin rolü çok önemlidir. p53 proteini hücre bölünmesinde, farklılaşmasında, ölümünde angiogeneze ve DNA metabolizmasında önemli yer tutmaktadır.

Soğuk plazmanın tedavi amaçlı kullanımının onaylanması 2013 yılına dayanmaktadır. 2013 yılında Schlegel ve ark. soğuk plazmanın antikanser etkinliğini bildirmişlerdir. Bu yıllarda soğuk plazmanın antikanser etkinliği melanoma, akciğer, glioblastoma meme, pancreas, colon, baş-boyun, lösemi, adenokarsinom hücre hatları üzerinde denenerek ortaya konulmuştur.

Metelmann ve ark. lokal ve ileri baş-boyun kanser hastası 6 hastaya uyguladığı soğuk plazma ile kanser tedavisinde olumlu sonuçlar almışlardır. Hastalar dekontaminasyon azalmasına bağlı kötü kokunun azaldığını, tedaviye bağlı ağrı kesici ilaçlara olan ihtiyacın azaldığını, yorgunluk, bulantı ve kusma da azalma meydana geldi. Tümör odaklarında da gözle görülebilir bir iyileşme meydana geldiğini bildirmişlerdir. Baniya ve ark. in vitro olarak gerçekleştirdikleri çalışmada soğuk plazmanın normal hücreleri etkilemeden doğrudan kanserli hücreleri etkilediğini ve kanser hücrelerini apoptoza sürüklediğini bildirmişlerdir. Sanz ve ark. osteosarkom hücre hatları üzerine yaptıkları çalışmada plazma ile aktive edilmiş ortam kullanmışlar ve plazmanın kanserli hücre de Ki-67 eksprese eden hücrelere, metabolik aktiviteye, çekirdek sayısına etki ederek proliferasyonu ve canlılığı azalttığını bildirmişlerdir. Kaushik ve ark. soğuk plazmanın kanser hücrelerine etkinliğini inceledikleri çalışmada soğuk plazmanın sitotoksik makrofajları toplayarak TNF- a'yı serbest bıraktığını bundan dolayı da antikanser etkinliğin ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Jo ve ark. A549

hücre hattı üzerine soğuk plazmanın etkinliğini inceledikleri çalışmada plazmanın A549 üzerine sitotoksik etkisinin olduğu, normal hücreye ise minimal düzeyde etkilediği ortaya konulmuştur. Attri ve ark. plazma ile aktive edilmiş ortamın antikanser etkinliğini incelediği çalışmada argon ve azot gazının birlikte kullanılmasını önermişler ve plazma ile aktive edilmiş ortamında sadece kanser hücrelerini etkilediğini bildirmişlerdir. Ahn ve ark. soğuk plazmanın kanser hücrelerinde mitokondriyal membran depolarizasyonuna, p38 bozulmasına sebep olarak kanser dokusuna etki ettiğini bildirmişlerdir. Dubuc ve ark. plazma ve kanser üzerine yapılan 190 çalışmayı inceledikleri derlemede soğuk plazmanın çok farklı kanser türleri üzerinde kullanıldığını ve etkinliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Fakat bu yaptıkları derlemede soğuk plazma uygulamalarının çok farklı çeşitte ekipmanlarla, farklı dizaynlarla oluşturulduklarını görmüşler ve bunların arasından en uygununu seçip, standardize edip geleneksel tedavi protokolüne ek olarak verilmesini önermişlerdir. Limanowski ve ark. soğuk plazmanın in vitro kanser hücre hatlarında apoptoza, seçici hücre ölümüne, DNA hasarına, hücre içi reaktif oksijen türlerinin artışına, kanserli hücrelerde yaşlılığa, ilaçlara duyarlılığa, mitokondriyal hasara, hücre döngüsünü durdurmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir. İn vivo olarak adenokarsinom, baş ve boyun kanseri, nöroblastoma, glioblastoma, melanoma, kolorektal tümör, pancreas kanseri, meme kanseri türlerinde soğuk plazmanın kullanıldığını ve kanserli dokuda azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Terefinko ve ark. MCF7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı üzerine soğuk plazma uyguladıkları çalışmada kanser hücre hattına karşı plazmanın hücre göçünü azalttığını, canlılığı azalttığını, yaşam süreçlerini bozduğunu ve apoptoza yol açtığını bildirmişlerdir. Bu özelliklerinden dolayı soğuk plazmanın meme kanseri için terapötik bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir. Golpour ve ark. açlık ve soğuk plazmanın melanoma üzerine etkinliğini inceledikleri çalışmada soğuk plazmanın tek başına tümör yükünü azalttığını fakat açlık ve soğuk plazma ile uygulamanın farklılık oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Soğuk plazma ve kanser üzerine yapılan çalışmalar açıkça göstermektedir ki plazma kanser tedavisinde önemli bir yöntemdir. Ayrıca plazmanın normal dokulara zarar vermeden kanser hücreleri üzerine etkinlik göstermesi diğer tedavi protokollerine göre ciddi bir avantaj oluşturmaktadır. Soğuk plazma sadece bir kanser türüne değil çoğu kanser türüne etkileme yönüyle de birçok terapötik ajanın önüne çıkmaktadır. Literatür ışığında söyleyebiliriz ki yakın zamanda soğuk plazma kanser tedavisinde geleneksel tedavi prosedürlerine alternatif olarak kliniklerde yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahn, H. J., Kim, K. I., Hoan, N. N., Kim, C. H., Moon, E., Choi, K. S., . . . Lee, J.-S. (2014). Targeting cancer cells with reactive oxygen and nitrogen species generated by atmospheric-pressure air plasma. *Plos one*, 9(1), e86173.
- Atmaca, B., & Evrendilek, G. A. (2020). Tohum Dezenfeksiyon Yöntemleri. *Tarım Makinaları Bilimi Dergisi*, 16(3), 18-25.
- Attri, P., Park, J. H., Ali, A., & Choi, E. H. (2018). How does plasma activated media treatment differ from direct cold plasma treatment? *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18(6), 805-814.
- Baniya, H. B., Khadka, P., Panday, S., Nepal, A., Guragain, R. P., Lamichhane, T. R., . . . Subedi, D. P. (2021). Characterization of Cold Atmospheric Pressure Plasma Technology and Its Anticancer Properties. *Plasma Medicine*, 11(4).
- Bilal, Y., Uzel, E. G. U., & Chakmakchi, S. Restoratif Diş Hekimliğinde Plazma Uygulamari: Derleme. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 26(4).
- Cha, S., & Park, Y.-S. (2014). Plasma in dentistry. *Clinical plasma medicine*, 2(1), 4-10.
- Dubey, S. K., Dabholkar, N., Pal, U. N., Singhvi, G., Sharma, N. K., Puri, A., & Kesharwani, P. (2022). Emerging innovations in cold plasma therapy against cancer: a paradigm shift. *Drug Discovery Today*.
- Dubuc, A., Monsarrat, P., Virard, F., Merbahi, N., Sarrette, J.-P., Laurencin-Dallicieux, S., & Cousty, S. (2018). Use of cold-atmospheric plasma in oncology: A concise systematic review. *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, 1758835918786475.
- Golpour, M., Alimohammadi, M., Sohbatzadeh, F., Fattahi, S., Bekeschus, S., & Rafiei, A. (2022). Cold atmospheric pressure plasma treatment combined with starvation increases autophagy and apoptosis in melanoma in vitro and in vivo. *Experimental dermatology*.
- Jo, A., Joh, H. M., Chung, T. H., & Chung, J. W. (2020). Anticancer effects of plasma-activated medium produced by a microwave-excited atmospheric pressure argon plasma jet. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
- Kaushik, N. K., Kaushik, N., Adhikari, M., Ghimire, B., Linh, N. N., Mishra, Y. K., . . . Choi, E. H. (2019). Preventing the solid cancer progression via release of anticancer-cytokines in co-culture with cold plasma-stimulated macrophages. *Cancers*, 11(6), 842.
- Kaushik, N. K., Kaushik, N., Min, B., Choi, K. H., Hong, Y. J., Miller, V., . . . Choi, E. H. (2016). Cytotoxic macrophage-released tumour necrosis fac-

- tor-alpha (TNF- α) as a killing mechanism for cancer cell death after cold plasma activation. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 49(8), 084001.
- Kim, C.-H., Kwon, S., Bahn, J. H., Lee, K., Jun, S. I., Rack, P. D., & Baek, S. J. (2010). Effects of atmospheric nonthermal plasma on invasion of colorectal cancer cells. *Applied physics letters*, 96(24), 243701.
- Köritzer, J., Boxhammer, V., Schäfer, A., Shimizu, T., Klämpfl, T. G., Li, Y.-F., . . . Zimmermann, J. L. (2013). Restoration of sensitivity in chemo—resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *Plos one*, 8(5), e64498.
- Küçük, D., Ercan, U. K., & Köseoğlu, S. (2018). Maddenin dördüncü hali: Plazma ve atmosferik basınçlı soğuk plazmaların dış hekimliğinde kullanımı. *7tepe Klinik*, 14(3), 125-136.
- Limanowski, R., Yan, D., Li, L., & Keidar, M. (2022). Preclinical Cold Atmospheric Plasma Cancer Treatment. *Cancers*, 14(14), 3461.
- Mateu-Sanz, M., Tornín, J., Brulin, B., Khlyustova, A., Ginebra, M.-P., Layrolle, P., & Canal, C. (2020). Cold plasma-treated ringer's saline: A weapon to target osteosarcoma. *Cancers*, 12(1), 227.
- Metelmann, H.-R., Seebauer, C., Miller, V., Fridman, A., Bauer, G., Graves, D. B., . . . Bekeschus, S. (2018). Clinical experience with cold plasma in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Clinical plasma medicine*, 9, 6-13.
- Niemira, B. A. (2012). Cold plasma decontamination of foods. *Annual review of food science and technology*, 3, 125-142.
- Özdemir, A. Soğuk Atmosferik Plazma ve Kanser. *Researcher*, 1(02), 6-18.
- Pankaj, S. K., Wan, Z., & Keener, K. M. (2018). Effects of cold plasma on food quality: A review. *Foods*, 7(1), 4.
- Tamer, A. (2014). *Plazma Tip: Ürün Yayıncılık*.
- Terefinko, D., Dzimitrowicz, A., Bielawska-Pohl, A., Klimczak, A., Pohl, P., & Jamroz, P. (2021). The influence of cold atmospheric pressure plasma-treated media on the cell viability, motility, and induction of apoptosis in human non-metastatic (MCF7) and metastatic (MDA-MB-231) breast cancer cell lines. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 3855.
- Thiyagarajan, M., Waldbeser, L., & Whitmill, A. (2012). THP-1 leukemia cancer treatment using a portable plasma device. In *Medicine Meets Virtual Reality 19* (pp. 515-517): IOS Press.
- Walk, R. M., Snyder, J. A., Srinivasan, P., Kirsch, J., Diaz, S. O., Blanco, F. C., . . . Sandler, A. D. (2013). Cold atmospheric plasma for the ablative treatment of neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*, 48(1), 67-73.
- Yüksel, Ç. Y., & Karagözlü, N. (2017). Soğuk atmosferik plazma teknolojisi ve gıdalarda kullanımı. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 14(2), 81-86.

“

Bölüm 8

KRONİK HASTALIKLARDA AĞIZ SAĞLIĞININ ÖNEMİ VE HEMŞİRENİN ROLÜ

Demet ÇELİK¹

”

1. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

demet_yan6@hotmail.com ORCID: 0000-0002-4838-0714

Ağız yapısı diş etlerini ve destek dokularını, damak, ağzı, dili, dudakları, tükürük bezlerini, çiğneme kaslarını, sinirleri ve üst ve alt çene kemiklerini içermektedir (Benjamin, 2010). Ağız sağlığı, gülümsememizi, konuşmamızı ve çiğnememizi sağlayan dişlerin, diş etlerinin ve tüm ağız-yüz sisteminin sağlığını ifade etmektedir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2018). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağız ağıllığını ‘Kronik ağız ve yüz ağrısı, ağız ve boğaz kanseri, ağız yaraları, yarık dudak ve damak gibi doğum kusurları, periodontal (diş eti) hastalığı, diş çürüğü, diş kaybı ve diğer hastalıklardan arınmış olmak olarak ifade edilmektedir. Sağlıklı bir ağızda, dil; pembe ve nemli, dudaklar; pürüzsüz ve nemli, dişler temiz veya iyi takılmış protezler olmalıdır (World Health Organization [WHO], 2007). Ağız sağlığının değerlendirilmesinde gerekli müdahaleler tanımlanarak kapsamlı bir değerlendirme yapılmalı ve belgelenmelidir (Malkin, 2009).

Çoğu düşük ve orta gelirli ülkede olmak üzere artan kentleşme ve yaşam koşullarındaki değişikliklerle birlikte ağız hastalıklarının yaygınlığı artmaya devam etmektedir (WHO, 2022). Küresel Hastalık Yüklü Çalışması (2019) ağız hastalıklarının dünya çapında 3,5 milyara yakın insanı etkilediğini ve kalıcı diş çürüğünün en yaygın durum olduğunu tahmin edilmektedir. Hastalıklı ağız yapısı, beslenme, zihinsel sağlık ve fiziksel sağlık, benlik imajı, sosyal olmak üzere sağlıkla ilgili yaşam kalitesi etkilemektedir (ASTDD, 2018). En yaygın ağız hastalıkları içerisinde diş çürüğü, periodontal (diş eti) hastalığı, diş kaybı ve ağız kanserleridir (WHO, 2020).

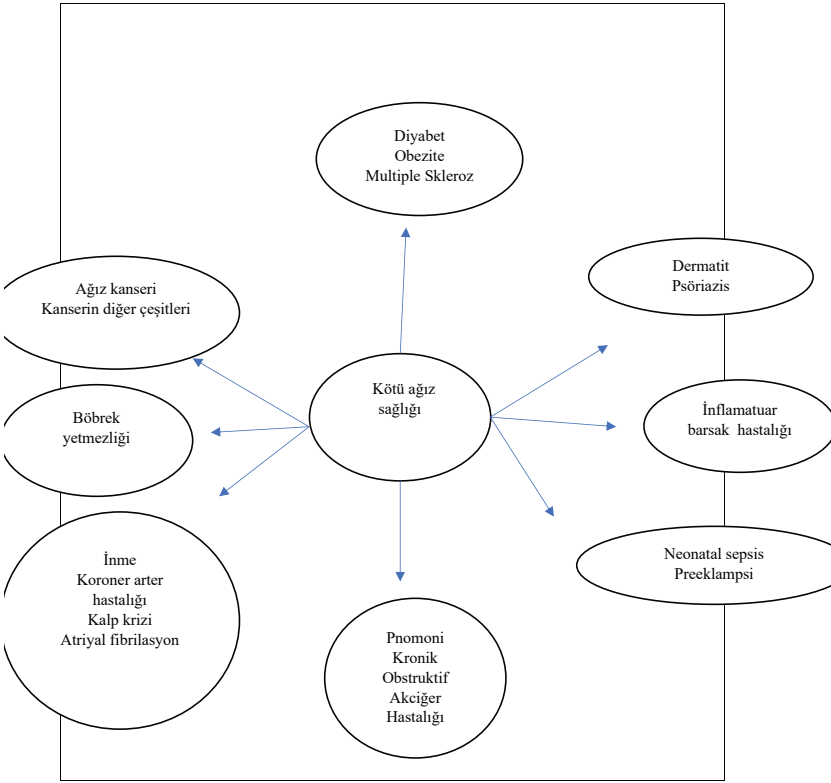
Kronik Hastalıklar ile Ağız Sağlığı Arasındaki İlişki

Ağız ve genel sağlık bir ilişki vardır (Griffin ve diğerleri, 2009). Ağız sağlığı sistemik sağlıkla yakından ilişkilidir. Sistemik hastalıklar ağız sağlığını ya doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemektedir. Ağız sağlığındaki değişiklikler de sistemik sağlığı etkilemektedir. (Dörfer ve diğerleri, 2017). Sağlıklı İnsan 2030 hedeflerinde 45 yaş ve üzeri bireylerde orta ve şiddetli perionditisin kronik hastalıklarla (diyabet, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, romatoid artrit gibi) bağlantısı olduğu bildirilmektedir (CDC, 2018).

Kronik hastalıklar ve ağız hastalıklarının çoğu ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır (Petersen ve Yamamoto, 2005). Ağız sağlığının bozulması ile yaş arasında mevcut bir ilişki bulunmaktadır. Yaş ilerledikçe diş çürükleri, diş kayıpları, ağız kuruluğu ve enfeksiyonların prevalansı da artış göstermektedir (FDI World Dental Federation, 2015). Şeker, diş çürüğü için öncelikli bir risk faktörüdür. Alkol kullanımı, ağız kanseri ve periodontal hastalıklar da dâhil olmak üzere iki yüzden fazla ağız hastalığına yol açmaktadır. Sigara içmek, diş lekelerine, diş eti hastalıklarına, diş ka-

yıplarına ve daha ciddi vakalarda ağız kanserine neden olmaktadır (FDI World Dental Federation, 2015; Oral Health Foundation, 2020). Kullanılan ilaçların birçoğu, içerikleri nedeniyle diş çürüğü, ağız kuruluğu, tükürük akış hızında azalma gibi problemlere yol açmaktadır (Oral Health Foundation, 2020). Ayrıca ağız hastalıkları, “insanların doğup büyüdüğü ve yaşlandığı koşullar” olarak tanımlanan sosyo-ekonomik, politik koşullardan etkilenmektedir (FDI World Dental Federation, 2015).

Ağız sağlığının bozulduğu durumlarda genel sağlık bozulmakta ve hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Dörfer ve diğerleri, 2017). Literatürde de ağız sağlığı ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkiyi belirten birçok makale yer almaktadır (Dörfer ve diğerleri, 2017; Godha ve diğerleri, 2015; Tavares ve diğerleri, 2014).



Şekil 1: Kötü ağız sağlığı ile kronik hastalıklar arasındaki ilişki

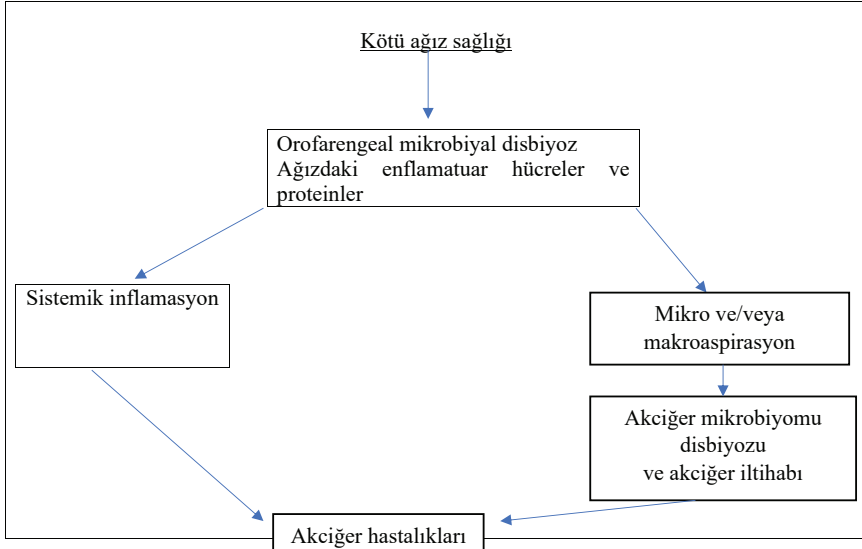
Bazı Kronik Hastalıklar ile Ağız Sağlığı Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) yirminci yüzyıldan itibaren özellikle sanayileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir (Kaynak, 2022). Kardiyovasküler hastalıklar ve periodontal

hastalıkların orta yaşlı, düşük eğitimli kişilerde geliri yetersiz, sigara içen, stresli, yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir.

KVH ile ağız-diş sağlığı, daha doğrusu ağız enfeksiyonları arasındaki ilişkinin önemi, özellikle bu hastalıkların toplumda görülme sıklığının oldukça yaygın olması nedeniyle artmaktadır. KVH ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki arterotrombogenez artan sitokin, C- reaktif Protein ve fibrinojen seviyeleri ile olduğu tahmin edilmektedir (Kaynak, 2022).

Kötü ağız sağlığı, uzun süreli akciğer enfeksiyonlarının gelişmesi için klinik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Görselde akciğer hastalıkları ile ağız sağlığı arasındaki ilişki şematize edilmiştir:



Şekil 2: Akciğer hastalıkları ile ağız sağlığı arasındaki ilişki (Gaeckle ve diğerleri, 2020).

Periodontal hastalıklar DM'nin bilinen komplikasyonları içerisinde yer almamasına rağmen diyabetin altıncı komplikasyonu olarak bildirilmektedir (Thayumanavan ve diğerleri, 2015).

Tablo 1: *Diyanette Ağz Bulgu ve Belirtileri (Türk Diyanet Vakfı [TDV], 2015; TDV, 2019)*

Ağızda kuruma	Tat alma bozukluğu
Yara iyileşmesinde gecikme	Diş çürüklerinde artış
Periodontal hastalıklarda artış	Nefeste aseton kokusu
Ağız yanma sendromu	Oral kandidiyazis
Tükürük bezi büyümesi	Tat alma bozukluğu

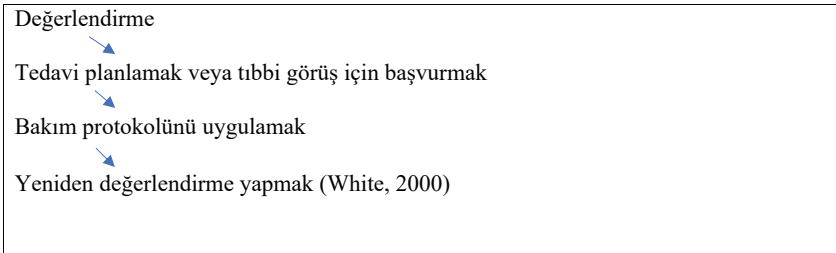
Ağız sağlığı ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkileri anlamak sağlığı geliştirme, hastalık önleme ve erken müdahale stratejilerinin iş birliği içinde nasıl geliştirilip uygulanabileceğini anlamak, halk sağlığı yaklaşımlarında verimliliği ve etkinliği kolaylaştırabilmektedir. Bu yaklaşımlar yalnızca kronik hastalık programlarının stratejilerini uygulama becerisini geliştirmekle kalmayacak, aynı zamanda ağız sağlığı programlarının daha yaygın halk sağlığı çabalarına entegre edilmesine de yardımcı olacaktır (Association of State & Territorial Dental Directors [ASTDD], 2018). Ağız hastalığının önlenmesi göz ardı edildiğinde veya ilerlemesi ele alınmadığında, kronik hastalıkları olan kişilerde tedavi edildiğinde ciddi olumsuz sağlık sonuçları ortaya çıkabilir (ASTDD, 2018).

Hemşirelerin Ağız Sağlığını Değerlendirme ve Geliştirmeye Yönelik Roller

Hemşireler, kötü ağız sağlığı ile ilişkili risk faktörlerinin farkında olmalı, hastaların ağız hijyenini sürdürmelerini değerlendirebilmeli ve onlara yardım edebilmelidir.

Ağız sağlığını geliştirmeye yönelik hemşirelerin rolleri

- Ağız sağlığı değerlendirme kriterleri ve standartları kullanılmalıdır.
- Ağız sağlığına yönelik eğitim programları düzenlenmelidir.
- Ağız bakımının sağlanması için multidisipliner ekip olmalıdır. (hemşire, diş hekimi, diyetisyen gibi)
- Hastaya yönelik geri bildirim mekanizmaları geliştirilmelidir.

**Şekil 3:** *Ağız sağlığı değerlendirme süreci (White, 2000).*

Tablo 2: Hemşireler İçin Ağız Sağlığına Yönelik Uygulama Önerileri (RNAO, 2008)

Uygulama Önerileri	Kanıt düzeyleri
Hemşireler bireylerin ağız bakımı inanç ve uygulamalarının farkında olmalıdır.	III
Hasta kabul değerlendirmesinin bir parçası olarak, hemşireler ağız bakımı inançlarını, uygulamalarını ve ağız sağlığının mevcut durumunu içeren bir ağız sağlığı öyküsü almalıdırlar.	IV
Hemşireler, ilk ve devam eden ağız değerlendirmelerini yapmak için standart, geçerli ve güvenilir bir ağız değerlendirme aracı kullanmalıdırlar.	III
Hastaların ağız sağlığı durumu bilgileri, sağlık ekibinin tüm üyeleriyle düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Bireyselleştirilmiş bir bakım planının geliştirilmesini kolaylaştırmalıdır.	IV
Hemşireler, hastalara rutin olarak günde en az iki kez ağız bakımı sağlamalı ve denetlemelidir. Bu durum özellikle aşağıdaki durumlar içindir: ■ sağlık durumunun kötüleşmesi; ■ azalmış bilinç düzeyine sahip olmak ve ■ dişleri olan (dişli) veya diş kaybı olanlar.	IV
Aspirasyon riski taşıyan hastaların ağız bakımını sağlamalı veya denetlemelidir.	III
Hemşireler, hastanın ve/hastanın bakım vericilerine ağız bakımı konusunda sürekli eğitim vermelidir.	III
Hemşireler, hastaların ağız sağlığını etkileyen tedavilerin ve ilaçların farkında olmalıdır.	IV
Hemşireler, hastalara ağız bakımı verirken uygun teknikleri kullanmalıdır.	IV
Hemşireler, bir ağız sağlığı uzmanına (örneğin diş sağlığı uzmanı, protez uzmanı, diş hekimi) danışılması gereken hastaların sevk edilmesini sağlamalıdır.	IV
Hemşireler ağız sağlığı ile ilgili tüm öykü, değerlendirme ve bakımın belgelenmesini sağlamalıdır.	IV
Eğitim Önerileri	
Hemşireler, işyeri oryantasyon programları ve mesleki gelişim fırsatları yoluyla edinilen uygun ağız sağlığı bilgi ve becerileri ile ilgili eğitim almalıdır.	IV

Hastalarına doğrudan veya dolaylı olarak ağız bakımı sağlayan hemşireler, uygun ağız hijyeni eğitimi ve öğretimi içinde olmalı ve tamamlamalıdır.	IV
Organizasyon ve Yönetim Önerileri	
Sağlık kuruluşları, ağız sağlığı değerlendirmesi, ağız bakımı ve tedavisinin bileşenlerini tanıyan ağız sağlığı bakım politikaları ve programları geliştirmelidir.	IV
Sağlık kuruluşları, ağız bakımını iyileştiren işbirlikçi uygulama modelleri sunmak için ortaklık geliştirmelidir.	IV
Sağlık kuruluşları, hemşireler için sürekli eğitim fırsatları sunmalı ve uygun eğitim ve öğretimini tamamlamaları için onları desteklemelidir.	IV
Sağlık kuruluşları, mevcut en iyi kanıtlara dayanan ağız bakım standartları geliştirmeli ve kaliteli ağız sağlığı bakımı ve hizmetleri sağlama taahhüdünün bir parçası olarak uygulamalı ve izlenmelidir.	III
Sağlık kuruluşları, hemşirelerin ağız hijyeni araştırmalarına katılmaları için zaman ve kaynaklar dahil olmak üzere destek vermeli ve teşvik etmelidir.	IV
Ağız bakımı, çeşitli nicel ve nitel yaklaşımlar kullanılarak kuruluşun kalite yönetim programının bir parçası olarak izlemeli ve değerlendirmelidir.	IV
Kuruluşlar, en iyi uygulama kılavuzu önerilerinin uygulanması için bir plan geliştirmelidir: ■ Örgütsel hazırlık ve engeller/kolaylaştırıcıların değerlendirilmesi, ■ Tüm üyelerin katılımı (doğrudan veya dolaylı destekleyici bir işlevde) uygulama sürecine kimlerin katkıda bulunacağı, ■ İyi uygulamaların önemini pekiştirmek için tartışma ve eğitim için devam eden fırsatlar, ■ İyi uygulamaların önemini pekiştirmek için tartışma ve eğitim fırsatları, ■ Kılavuzların uygulanmasında kişisel ve kurumsal deneyim üzerine düşünme fırsatları, ■ Sürdürülebilirlik için stratejiler geliştirmelidir.	IV

Ağız Sağlığı Değerlendirme Araçları

Ağız ve genel sağlık ile ilgili sorunların önlenmesi, risklerin azaltılması için ağız yapısı düzenli olarak incelenmelidir. Hemşirelerin ağız sağlığını koruması, ağız sağlığını doğru bir şekilde değerlendirebilmesi; uygun değerlendirme araçlarını ve ağız bakım protokollerini kullanmasına,

hastanın ağız sağlığını değerlendirme bilgi ve yeterliliğine sahip olmasına bağlıdır. Ağız sağlığının incelenmesi, ağız içerisinde yer alan yapıların fiziksel özelliklerinin, gelişimsel değişikliklerinin ve hijyenik uygulamaların değerlendirilmesini kapsamaktadır (Görgülü, 2015; RNAO, 2008). Ağız sağlığını, yapısını değerlendirmek için oluşturulan ve diş hekimleri, hemşireler gibi sağlık çalışanları için tasarlanan çeşitli rehberler bulunmaktadır (Everaars ve diğerleri, 2020; RNAO, 2008).

Klinikte kullanılan değerlendirme araçları, ağız hijyeninin korunmasında yardıma ihtiyaç duyan hastalara doğru bakımın verilmesine de yol göstermektedir. Değerlendirmede sunulan öneriler mevcut kanıtlara dayanmaktadır (Yavuz Karamanoğlu ve Yavuz, 2015; Singapore Ministry of Health Nursing Clinical Practice Guidelines, 2004).

Değerlendirmede araçların/kılavuzların dayandığı temel ilkeler şunlardır:

- a. İyi bir ağız hijyeni/bakımın sağlanmasında hemşirelik girişimlerinin belirlenmesini sağlar.
- b. Ağız sağlığını değerlendirme ve erken müdahaleler ile hastanın ağız sağlığı kalitesinin artırılmasını sağlar (Singapore Ministry of Health Nursing Clinical Practice Guidelines, 2004).

Sağlık kurumlarında bakım ve tedavi sağlayan sağlık çalışanları ağız sağlığını değerlendirmek için farklı kılavuzlardan yararlanmaktadır (RNAO, 2008; Singapore Ministry of Health Nursing Clinical Practice Guidelines, 2004). Kliniklerde hemşireler tarafından sıklıkla ADR, Ağız Sağlığı Derecelendirme Ölçeği, Bütüncül ve Güvenilir Ağız Değerlendirme Aracı gibi rehberler kullanılmakta olup diş hekimleri/teknisyenler Plak İndeksi, Mukozal Plak İndeksi, Modifiye Gingiva İndeksi gibi rehberlerden yararlanmaktadırlar (RNAO, 2008). Ağız değerlendirme araçları şunlardır:

- Ağız Değerlendirme Rehberi
- Kısa Ağız Sağlığı Muayene Durumu
- Ağız Sağlığı Değerlendirme Aracı
- Bütüncül ve Güvenilir Ağız Değerlendirme aracı
- Mukozal Plak İndeksi
- Ulusal Kansere Enstitüsü Ölçeği
- Dünya Sağlık Örgütü Derecelendirme Ölçeği (RNAO, 2008).

KAYNAKLAR

- Benjamin, R. M. (2010). Oral health: The silent epidemic. *Public Health Reports*, 125(2), 158-159. <https://doi.org/10.1177/003335491012500202>
- Dörfer, C., Benz, C., Aida, J. ve Campard, G. (2016). The Relationship of Oral Health with General Health and Ncds: A Brief Review. *International Dental Journal*, 67 (Suppl 2), 14-18. doi: 10.1111/idj.12360.
- FDI World Dental Federation. (2015). *The challenge of oral disease/A call for global action*. <https://www.fdiworlddental.org/oral-health-atlas> adresinden erişildi.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Chronic Disease Public Health Research, Practice and Policy. (https://www.cdc.gov/pcd/collecti-ons/pdf/oral-health-behaviors_508.pdf).
- Görgülü, R. S. (2015). *Fiziksel muayene yöntemleri* (1.bs.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Gaeckle, N.T., Pragman, A. A, Pendleton, K.M., Baldomero, A. K. and Criner, G. J. (2020). The oral-lung axis: The impact of oral health on lung health. *Respiratory Care*, 65(8) 1211-1220. doi: <https://doi.org/10.4187/respcare.07332>
- Kaynak, A. B. (2022). Kardiyovasküler sistem hastalıklarında ağız ve diş sağlığının önemi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(1), 202-207.
- Mozos, I. ve Stoian, D. (2019). Oral health and cardiovascular disorders, <https://www.intechopen.com/chapters/6554>
- Global Burden of Disease Study 2017. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017. *Lancet*, 392(10159), 1789–8583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Godha, S., Dasar, P.L., Sandesh, N., Mishra, P., Kumar, S., Balsaraf, S., ... Vyas, S. (2015). Oral health: A window to your overall health. *International Journal of Oral Health Medical Research*, 2(3), 105-108.
- Griffin, S. O., Jones, J. A., Brunson, D., Griffin, P. M., Bailey, W. D. (2012). Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities. *American Journal of Public Health*, 102(3), 411–418. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300362>
- White, R. (2000). Nurse assessment of oral health: A review of practice and education. *British Journal of Nursing*, 9(5).
- Petersen, P.E. ve Yamamoto, T. (2005). Improving the oral health of older people: The approach of the WHO global oral health programme. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 33(2), 81-92. doi: 10.1111/j.1600-0528.2004.00219.x.

- World Health Organization [WHO]. (2020). Achieving better oral health as part of the universal health coverage and noncommunicable disease agendas towards 2030. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB148/B148_8-en.pdf.
- Association of State & Territorial Dental Directors [ASTDD]. <https://www.astdd.org/chronic-disease/>.
- Oral Health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
- Oral Health Conditions. <https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/index.html>.
- Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). (2008). Nursing best practice guideline oral health: Nursing assessment and interventions. Report No.: 978092016625. https://rnao.ca/sites/rnao/files/Oral_Health__Nursing_Assessment_and_Interventions.pdf (E.T:08.12.2022).
- Tavares, M., Lindefjeld Calabi, K. A., San Martin, L. (2014). Systemic diseases and oral health. *Dental Clinics of North America*, 58(4), 797-814. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.07.005>. Epub 2014 Aug 7
- Türk Diyabet Vakfı. [TDV]. (2015). Diyabette dişhekimi klinik rehberi, 2015. Türk Diyabet Vakfı. https://www.turkdiab.org/Diyabet_DH_klinik_rehberi_102459.pdf.
- Türk Diyabet Vakfı. [TDV]. (2019). Diyabet tanı ve tedavi rehberi. Türk Diyabet Vakfı. https://www.turkdiab.org/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf.
- Singapore Ministry of Health Nursing Clinical Practice Guidelines. (2004). *Nursing Management*. <https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider4/guidelines>.
- International Diabetes Federation. [IDF]. (2017). *Oral health for people with diabetes*. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/83-oral-health-for-people-with-diabetes.html>.
- Yavuz Karamanoğlu, A. ve Yavuz, M. (2015). Ağız sağlığı hemşirelik değerlendirmesinde kanıtlar ve uygulama önerileri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 31(1), 131-143.
- Thayumanavan, B., Jeyanthikumari, T., Dakir, A., Vani, N. (2015). Diabetes and oral health-an overview of clinical cases. *International Journal of Medical and Dental Sciences*, 4(2), 901-905. <https://doi.org/10.19056/ijmdsjss-mes/2015/v4i2/79864>

“

Bölüm 9

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSENTEZİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Aras ERDİL¹

”

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD., Diş Hekimliği Fakültesi,
Uşak Üniversitesi

GİRİŞ

Temporomandibular düzensizlikler (TMD) dental kaynaklı olmayan orofasiyal bölge ağrılarının en yaygın sebebidir (Daniele Manfredini ve ark., 2011). Temporomandibular düzensizlikler, temporomandibular eklemi (TME), çiğneme kaslarını ve okluzyonu etkileyen düzensizlikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu düzensizlikler, TME ağrısı, kısıtlı çene hareketleri, çiğneme kasları hassasiyetleri ve fonksiyon esnasında eklem seslerine sebep olmaktadır (Bonjardim ve ark. 2009). Düzensizliklerin tedavileri için konservatif ve cerrahi olmak üzere çeşitli tedaviler önerilmiştir. Başlangıç olarak, cerrahi olmayan, konservatif tedaviler önerilirken (Wright ve North, 2009), bu tedavilerin başarısız olmaları halinde cerrahi müdahaleler gündeme gelmektedir (Jerjes ve ark., 2008). Ancak, cerrahi müdahalelerin riskleri de mevcuttur. Ayrıca literatürde TMD için uygulanacak tedavi yaklaşımlarının, semptomları hedef alan, konservatif, geri dönüşlü ve maliyet-fayda açısından verimli olmaları konusunda görüş birliği bulunmaktadır (Stohler ve Zarb, 1999).

Temporomandibular eklem artrosentezi uzun süredir TMD'lerin tedavisinde kullanılan bir yaklaşımdır. Artrosentez işlemi direk görüş olmadan, anatomik belirteçler rehber alınarak uygulanan, TME'nin üst boşluğunun steril enjektör uçları ve irrigasyon maddeleri kullanılarak hidrolik basınç altında yıkanmasıdır. Yıkama işlemi ile eklem boşluğu içerisinde birikmiş enflamatuar medyatörlerin uzaklaştırılması ve oluşan basınç ile eklem içi yapışıklıkların uzaklaştırılması ile mandibula hareketlerinin arttırılması hedeflenir. Bu tedavi yaklaşımı genellikle konservatif tedavi yöntemlerine yanıt alınamayan TMD vakalarında önerilmektedir (Barkin ve Weinberg, 2000; Dıraçoğlu ve ark., 2009).

Literatürde günümüze kadar birçok çalışma TME artrosentezi yaklaşımının çeşitli yönlerini ve etkinliğini araştırmıştır. Mevcut bölümde, yaklaşım ile ilgili literatür bilgileri ışığında tekniğin değerlendirilmesi, güncel uygulama yöntemleri, başarıda etkili olan faktörler, olası endikasyonlar ve teknikle ilişkili komplikasyonlar değerlendirilecektir.

Cerrahi Yaklaşımlara Alternatif Olarak TME Artrosentezi

Hastaların başvurdukları şikayetlere göre çok çeşitli tedavi seçenekleri olmakla birlikte cerrahi seçenekler genellikle son seçenek tedaviler olarak düşünülmektedir. Yine de, bazı şartlar altında tek tedavi seçeneği cerrahi yöntem olabilmektedir (Dimitroulis, 2005; M F Dolwick ve Dimitroulis, 1994). Cerrahi yaklaşıma karar vermede semptomların öyküsünün, klinik belirtilerin ve radyolojik bulguların bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir (Dimitroulis, 2005). Bazı durumlarda cerrahi yaklaşım kaçınılmazdır:

- a. Hasar görmüş dokuları restore ve tamir etmek veya geri dönüşüm-süz hasar görmüş dokuları çıkarmak,
- b. Kronik olarak deplase olmuş veya dejenere olmuş eklem diski ve eklem normal-ağrısız hareketlerini engelleyen osteofit benzeri oluşumların yer aldığı vakalarda greftler kullanarak kaybolan dokuların devamlılığını sağlamak
- c. TME'yi etkileyen ciddi hastalıkların varlığı, gibi durumlar kaçınılmaz cerrahi endikasyonları olarak değerlendirilebilir.

Klinik açıdan TME cerrahisi için en sık gözlenen endikasyonlar; intacı eklem düzensizlikleri, cerrahi olmayan tedavilere yanıt vermeme (Dimitroulis, 1998) veya ağrı ve fonksiyon kaybının TME bölgesine lokalize olduğu durumlardır. Bu bağlamda TME cerrahisi için spesifik endikasyonlar şunlardır (M F Dolwick ve Dimitroulis, 1994):

- Kronik, şiddetli ağız açıklığında kısıtlanma, TME artrosentezi, artroskopisine yanıt vermeyen ağrılı eklem sesleri ve krepitus gibi mekanik engeller
- Klinik olarak tolere edilemeyecek düzeyde ağrı ve eklem fonksiyon kaybı ile bir arada, radyolojik olarak doğrulanmış dejeneratif eklem hastalıkları temel ölçütler olarak kabul edilir.

Yine de, TME'de fonksiyon kaybı ve ağrı için cerrahinin rolü tartışmalıdır. Temporomandibular eklem bölgesinde gerçekleştirilecek cerrahiler sıklıkla morbiditelerle ve rahatsız edici risklerle ilişkilidir. Dahası, cerrahi yöntemlerin sonuçları her zaman beklenen sonuçları sağlamamaktadır (Soni, 2019). Bu gibi nedenlerle cerrahi yöntemler sıklıkla son başvuru seçeneklerdir. TME artrosentezi ise cerrahi yöntemler ile konservatif tedavi yöntemleri arasındaki boşluğu doldurmaktadır (Singh ve ark., 2011). Artrosentezin asıl amacı tolere edilemeyen bir durumu katlanılabilir hale getirmektir. Artrosentez genellikle normal ağız açıklığını ve çene fonksiyonlarını sağlamak için büyük oranda etkili bir yöntemdir (Soni, 2019).

Artrosentez Etki Mekanizması

Enflamatuvar kökenli olsun veya olmasın TMD'ler ile kıkırdak dejenerasyonu, eklemdaki yük artışına bağlı subkondral kemik değişiklikleri gibi eklem yapısal değişiklikleri arasında ilişki vardır. Enflamatuvar sebeplere bağlı TMD'lerde enflamasyon medyatörleri, kısmen sitokinler, matriks yıkımının sorumlusu olabilmektedirler. Matriksin markomoleküller düzeyde yıkılması çevre dokuların fiziksel ve biyolojik bozulmasına neden olmakta, bozulma sonucu oluşan ve eklem sıvısı içine salınan proteoglikanlar, kollajen gibi parçacıklar enflamatuvar ağrıya sebep olarak hastalığın ilerlemesine sebep olmaktadır (De Riu ve ark., 2013). Farklı

türlerdeki enflamatuar ve antienflamatuar sitokinler arasındaki denge dejeneratif ve enflamatuar değişikliklerin gelişimini etkilemektedir. Enflamatuar sitokinler arasında interlökin -1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) varken, antienflamatuar sitokinler arasında IL-4, metalloproteinaz doku inhibitörleri -1 ve -2 (TIMP-1 ve TIMP-2), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) bulunmaktadır (Nishimura ve ark., 2004). Enflamasyon sürecinde makrofaj ve monositler tarafından hızlıca IL-1 ve IL-6 salınmaktadır. Fibroblastlar ve kondrositler de IL-1 ve IL-6 salgılayabilecek özelliklere sahipken IL-6 etkisi ile TIMP salınımı da yaparlar. Dahası, kan damarlarının çeperlerine infiltre olan sinoviyal ve mononükleer hücreler de sinoviyal dokularda ve sıvıda IL-6 salınımına sebep olur. Yüksek miktarda IL-6 ise ilerlemiş akut sinovit tablosu ortaya çıkarır (R Emshoff ve ark., 2000). Bunlara ilaveten güncel klinik veriler, eklemdeki basınç değişikliklerinin (negatif eklem içi basınç) ve sinoviyal sıvının biyokimyasal içeriğinin değişmesinin (lubrikasyon azalmasına bağlı eklem sesleri ve TME dejenerasyonu oluşumu) TME ağrısı ve fonksiyon kaybına neden olabileceğini işaret etmektedir (Alpaslan ve ark., 2000; M F Dolwick, 1995; Nishimura ve ark., 2004).

Sonuçta artrosentez, eklem boşluğundaki enflamatuar hücreleri uzaklaştırarak ağrıyı azaltabilir, eklem-içi yapışıklıkları ortadan kaldırarak mandibular hareketlerde artış sağlayabilir, eklem içindeki negatif basıncı yok ederek anterior disk deplasmanı gibi eklem diski ve fossa arasındaki ilişkinin bozulduğu mekanik engelleri ortadan kaldırabilir (Nishimura ve ark., 2004; D W Nitzan ve ark., 1991; Sembronio ve ark., 2008).

Artrosentez Teknikleri

Literatürde tarif edilmiş çeşitli artrosentez uygulama yöntemleri mevcuttur ve bu yöntemler zamanla değişim göstermektedir. Teknik ilk olarak, Murakami ve ark. (1987) tarafından üst eklem boşluğuna irrigasyon sıvısının pompalanması ile hidrolik basınç oluşturulması ve sonrasında mandibulanın manipülasyonu şeklinde tarif edilmiştir. Nitzan ve ark. (1991) ise üst eklem boşluğuna iki iğne ile girilerek eklem boşluğunun etkili bir şekilde yıkanmasını önermişlerdir. Bu önerilen teknikte üst eklem boşluğuna girilmesi için kullanılan noktalar; McCain ve ark. (1991) tarafından TME artroskopisi için kullanılan, cilt üzerinde işaretlenen noktalardır.

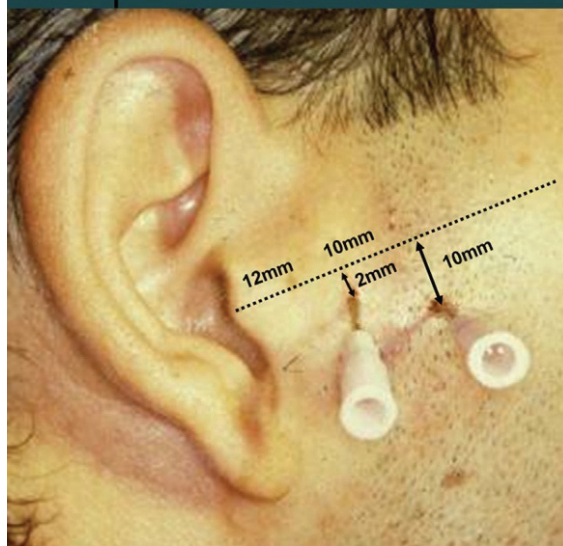
Yöntem minimal girişimsel bir işlemdir (Monje-Gil ve ark., 2012; Dorrit W Nitzan, 2006) ve lokal, genel anestezi veya intravenöz bilinçli sedasyon altında gerçekleştirilebilmektedir. Seçilecek anestezi yönteminin belirlenmesinde hasta konforu ve cerrahın tercihleri ön plana çıkmaktadır. Uygulamadan önce şu noktalar göz önüne alınmalıdır:

- Cerrahi saha uygun şekilde izole edilmeli ve özellikle kulak ve preaurikular bölge povidon iyodin veya benzeri bir madde ile temizlenmelidir.
- Kan veya irrigasyon sıvısı birikimini önlemek için dış kulak yolu uygun bir şekilde kapatılmalıdır.
- Aurikulotemporal sinir ve iğnelerin giriş yapacağı noktalar anestezi altına alınmalıdır.

Çift İğne Tekniği

Eklem boşluğuna çift iğne ile giriş yapılmasını amaçlayan klasik yöntemdir. Teknikte kullanılan iğnelerin bir tanesi eklem boşluğu için irrigasyon sıvısının enjeksiyonu, diğeri ise aspirasyonu için kullanılır (Tozoglu ve ark., 2011).

İğnelerin giriş yerlerinin belirlenmesi için hastanın ilgili yüz bölgesinde Holmlund-Hellsing hattı (lateral kantus-tragus hattı) belirlenir. Belirlenen hat tragusun medial orta noktası ile ilgili taraftaki gözün lateral kantus noktalarını birleştirecek şekilde bir kalemle çizilir. İğne girişleri için hat üzerinde iki nokta işaretlenir. Bu noktalardan ilki tragus üzerinde işaretlenen noktanın 10 mm önünde ve hattın 2 mm altında kalacak şekilde belirlenir. İkinci giriş noktası ise tragus noktasının 20 mm önünde ve hattın 10 mm altında belirlenir (D W Nitzan ve ark., 1991). (Şekil 1)



Şekil 1: Üst eklem boşluğuna giriş için kullanılan noktalar (Dorrit W. Nitzan ve Naaman, 2022)

Glenoid fossa kalınlığı 0,5-1,5 mm arasında değişen, ince bir yapıdır (Warnke ve ark., 1996) ve hemen üzerinde dura mater ve beyin temporal lobu yer alır. Ayrıca, semptomatik eklemlerde eklem yüzeyleri geçirilmiş enfeksiyonlar veya dejeneratif değişikliklerden ötürü aşınabilmektedir. Bu nedenle, işlem sırasında fossanın perfore edilebileceği ihtimali akılda tutulmalıdır. Cerrah, eklem içine yerleştirilen iğne uzunluğunu kontrol etmeli ve fazla derine ilerlemekten kaçınmalıdır. Üst eklem boşluğuna ulaşmak için genellikle 25 mm'lik derinlik yeterli olmaktadır (Dorrit W Nitzan, 2006).

İşlem müddetince eklem boşluğunu genişletmek için hastaya ağzını açabildiği kadar açması ve kondili glenoid fossadan uzaklaştırmak için alt çenesini müdahale edilen tarafın karşı yönüne kaydırması istenir. Nagori ve ark. işlem boyunca mandibulayı karşı tarafta tutabilmek için hastaya özgü üretilmiş ağız açacaklarının kullanılmasının faydalı olabileceğini bildirmiştir (Nagori ve ark., 2017). Hasta ağzını açık tutarken ilk iğne ile en geride işaretlenmiş olan noktadan yukarı, ileri ve içeri yönlendirilerek yaklaşık 20-25 mm derinliğinde, artiküler eminensin arka duvarı ile temas hissedilene kadar ilerlenir (Tvrđy ve ark., 2015). İlk iğne uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra üst eklem boşluğunu genişletmek amacı ile irrigasyon solüsyonu (Ringer Laktat solüsyonu veya fizyolojik salin) enjekte edilir (Grossmann, 2012). Üst eklem boşluğu yaklaşık 5 ml sıvı hacmindedir (Luca Guarda-Nardini ve ark., 2008). Sonrasında, genişletilmiş olan üst eklem boşluğuna ikinci işaret noktası üzerinden diğer iğne ile giriş yapılır. Bu sayede, irrigasyon solüsyonunun üst eklem boşluğunu terk etmesi ve çıkan solüsyonun takip edilmesi sağlanır (Grossmann, 2012). (Şekil 2)

İrrigasyon solüsyonunun drenajı için yerleştirilen iğnenin ilkinde göre daha anteriorda konumlandırılmasının güç olduğu iddia edilmiştir (Laskin, 1998). Bu güçlüğü üstesinden gelebilmek için ikinci iğnenin ilk iğnenin 3-4 mm anteriorundan, üst eklem boşluğunun posterior boşluğuna yerleştirilmesi önerilmiştir (Laskin, 1998). Ancak bu şekilde ilk iğnenin anteriorunda drenaj için yerleştirilen iğne, daha dar bir sahaya girmekte ve eklem kıkırdığına zarar vererek solüsyonun drenajına engel olabilmektedir. Bu nedenle, Alkan ve Etöz (2010) tarafından yeni bir teknik önerilmiştir. Önerilen teknikte ilk iğnenin giriş noktası aynı kalırken ikinci iğnenin 7 mm anteriorda ve Holmlund-Hellsing hattının 2 mm altından ilerletilmesi önerilmiştir. Bu sayede, ikinci iğne ile kemik teması alındığında üst eklem boşluğu içinde ilk iğneye paralel olarak ve 3 mm posteriorunda yer alacağı ve boşluğun nispeten daha geniş bir bölgesinde solüsyonun drenajının daha rahat sağlanabileceği iddia edilmiştir. Araştırmacılar önerdikleri teknik ile birçok artrosentez müdahalesinde başarı elde ettiklerini ve bu tekniğin konvansiyonel yöntemde doğru pozisyonla-

rı bulabilmek için tekrarlanan girişleri azaltarak hastaların konforunu ve kooperasyon oranlarını arttırdığını belirtmişlerdir.

Özellikle hastaların ilk artrosentez müdahalelerinde çift iğne ile eklem boşluğuna giriş yapmak bir miktar huzursuzluk oluşturmaktadır. Konvansiyonel çift iğne kullanılarak beş hafta boyunca haftalık olarak uygulanan artrosentez ve sonrasında hyalüronik asit enjeksiyonunun etkinliğini araştıran bir çalışmada hastaların süreç boyunca işleme olan toleranslarının yükseldiği bildirilmiştir. Bu durumun sebebinin düzenli aralıklarla uygulanan artrosentez müdahaleleri ile katabolitlerin uzaklaştırılmasının ve yapışıklıkların kırılmasının iğne girişlerini kolaylaştırması ve sonuçta postoperatif süreç kalitesinin artması olabileceği iddia edilmiştir (L Guarda-Nardini ve ark., 2005).

Tek İğne Tekniği

Son zamanlarda irrigasyon solüsyonunun hem enjeksiyonu hem de drenajı için tek giriş ve tek iğnenin kullanıldığı bir teknik bildirilmiştir (Luca Guarda-Nardini ve ark., 2008). Kısa süreçte, bu tekniğin ilginç sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (D Manfredini ve ark., 2009). Teknik, hastanın ağzı açık pozisyonda pozitif basınçla gönderilen irrigasyon solüsyonunun yapışıklıkları etkili şekilde kırması ve hastanın ağzını kapatması ile solüsyonunun aynı iğneden drene olması mantığı ile çalışmaktadır (L Guarda-Nardini ve ark., 2012). Tek iğne girişli teknikte solüsyon, üst eklem boşluğunu genişletecek oranda pozitif basınçla enjekte edilir (Luca Guarda-Nardini ve ark., 2008) ve kondilin translayon hareketini engelleyen yapışıklıklar bu sayede kırılır. Birbirlerini takip eden enjeksiyon ve drenaj uygulamaları 10 tekrar olacak şekilde uygulanır ve işlem müddetince toplam 40 ml irrigasyon solüsyonu kullanılır. Bu tekniğin, güçlü yapışıklıklar nedeni ile hipomobil olan veya dejeneratif değişikliklerden ötürü ikinci iğne girişinin güç olduğu vakalarda kullanılabileceği iddia edilmiştir (Luca Guarda-Nardini ve ark., 2008).

Tek iğne kullanılan tekniğin konvansiyonel, çift iğne tekniğine göre çeşitli üstünlükleri bildirilmiştir (Luca Guarda-Nardini ve ark., 2008):

- Basit, daha kolay uygulanan ve daha az invaziv bir yöntemdir.
- İkinci iğnenin yerleştirilmesi sırasında ilk iğnenin pozisyonunun değişebileceği veya stabilizasyonunun bozulabileceğinden ötürü tek iğne kullanılan yöntem eklem boşluğuna daha stabil ulaşım sağlar.
- Tek iğne yönteminde daha az miktarda anestezi kullanıldığı için hastaların postoperatif ağrı ve huzursuzluk miktarı daha düşük olmaktadır. Ayrıca, postoperatif fasiyal sinir parestezisi riski daha düşüktür.

- Konvansiyonel yöntemde anteriorda konumlandırılan ikinci iğne, glenoid fossanın antero-medialinde seyreden fasiyal sinire temas ederek hasar oluşturabilir.
- Müdahale tek iğne yöntemi ile daha kısa sürede tamamlanmaktadır.
- Artrosentez sonrası eklem boşluğuna enjekte edilebilecek hyalüronik asit gibi ajanların tek iğne yönteminde drene olamayacakları için eklem boşluğunda tamamen kalabilecekleri öngörülmektedir.

Ancak bu teknikle ilgili bazı sınırlamalar da mevcuttur (Grossmann, 2012):

- Eklem boşluğuna enjekte edilen irrigasyon solüsyonu miktarı çok düşük olduğu için, ağrı kaynağı olan, kemik ve fibrokartilogenöz değişikliklere neden olan sinoviyal sıvı içindeki aljezik maddelerin tamamı uzaklaştırılamayabilir.
- Enjektör üzerine solüsyon enjeksiyonu için yüksek basınç uygulanırsa da hastalar ağızlarını kapatarak bir miktarını tahliye edebilmektedirler. Eklem boşluğunda kalan bir miktar solüsyon ise cilde doğru sızarak lokal ödeme ve intra- veya postoperatif ağrıya sebep olabilmektedir.

Tek iğne ve konvansiyonel girişli yöntemlerin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Sindel ve ark.'ları (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada tek iğne yönteminin kolay uygulama avantajı ile çift iğne yönteminin kullanılmadığı hallerde iyi bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. İki tekniğin etkinliklerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise her iki teknik de başarılı bulunmuştur (Mehmet Fatih Şentürk ve ark., 2016). Tek iğne yönteminin uzun dönem etkilerini inceleyen bir çalışmada da tekniğin etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (M F Şentürk ve ark., 2018). Ancak, çift iğne ve tek iğne girişli yöntemlerin karşılaştırıldığı ve benzer sonuçların gözlemlendiğini bildiren çalışmalar da vardır (Grossmann ve ark., 2017; Mehmet Fatih Şentürk ve ark., 2016).

Artrosentez Tekniklerinin Modifikasyonları

Zaman içerisinde artrosentez uygulamasını daha basit ve daha az invaziv hale getirebilmek için çeşitli modifikasyonlar önerilmiştir.

Tek Kanül İçinde Çift İğne

Modifikasyon, Alkan ve Baş (2007) tarafından önerilmiştir. Yöntemde aynı cihaz ile istenilen basınç oranında tek kanül içine yanyana yerleştirilmiş enjeksiyon ve drenaj tüpleri kullanılmıştır. Oldukça güvenli ve konvansiyonel teknik gibi çift iğne kullanılmadan tek girişle etkili irrigas-

yon yapılabilceğı bildirilmiştir. Ancak yöntemin en büyük kısıtlaması, azalmış eklem boşluğu ve osteofit varlığı gibi majör dejeneratif değışikliklerin olduğı vakalarda kanül yerleştirilmesinin güçlüğüdür.

Shepard'ın Tek Kanülü

Rehman ve Hall (2009), iki iğneyi bir arada tutabilen Shepard kanülü isminde bir aygıtın kullanımını önermişlerdir. Aygıt, iki iğneyi bir arada tutabilse de çalışılan bölgeye oranla kalın olması sinir hasarı riskini ortaya çıkarmaktadır. Talaat ve ark. (2016) tarafından redüksiyonsuz disk deplasmanı teşhisi olan vakalarda Shepard kanülü ve konvansiyonel çift iğne teknikleri ile artrosentez etkinliğini karşılaştırmıştır. Sonuçlarına göre, Shepard kanülü kullanmak işlem süresini kısaltmış, uygulamayı kolaylaştırmıştır. Bu sayede konvansiyonel tekniğe alternatif olabileceğı belirtilmiş ancak Shepard kanülünün işlem maliyetini arttırdığını da belirtmişlerdir.

Yüksek Basınç Altında Otomatik İrrigasyon Tekniğı

Alkan ve Kılıç (2009), Nitzan ve ark. (1991) tarafından tarif edilen tekniğe bir modifikasyon önermişlerdir. Tekniklerinde irrigasyon için kullanılan ilk iğneyi dental implant cerrahisinde kullanılan fizyodispenser cihazının irrigasyon pompasına bağlayıp yüksek basınç ile otomatik irrigasyon gerçekleştirmişlerdir. Bu modifikasyonun en yüksek hidrolik basıncı sağladığını ve 2 dakika içinde üst eklem boşluğunun 300 ml solüsyon ile irriye edilebildiğini bildirmişlerdir. Ancak, drenaj için kullanılan ikinci iğnenin pozisyonunun doğrulanmadan uygulama yapılması, irrigasyon pompasının yüksek basıncı nedeni ile çevre dokularda komplikasyon oluşturabilmektedir. Ayrıca, uygulama sırasında drenaj iğnesinin aniden tıkanması halinde cerrah irrigasyonu hemen durdurmalıdır.

Eşmerkezli İğneler Sistemi

Öreoğlu ve ark. (2011) tek girişli artrosentez uygulaması için iki farklı çapa sahip kanülü eş merkezli olarak yerleştirerek üst eklem boşluğu irrigasyonu gerçekleştirmişlerdir. Modifikasyonun artrosentez uygulamaları arasında en az travmatik, en kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli yöntem olduğunu iddia etmişlerdir.

Artrosentezde Kullanılan İrrigasyon Solüsyonları

Uygulamalar sırasında irrigasyon için kullanılan solüsyon hacminin çok önemli olduğu belirtilmiştir. Farklı basınçlarla, değışik miktarlarda, farklı irrigasyon solüsyonları ile çalışmalar yapılmıştır (Kaneyama ve ark., 2004; Yura ve Totsuka, 2005). Mevcut çalışmalarda kullanılan solüs-

yon hacimleri 50-500 ml arasında değişmektedir (Al-Belasy ve Dolwick, 2007). Tedavi amaçlı TME artrosentezi için yaklaşık 100 ml solüsyon kullanılması gerektiği Zardeneta ve ark. (1997) tarafından bildirilmiştir. Ancak, başka bir çalışmada ideal irrigasyon hacminin 300-400 ml arasında olması gerektiği de belirtilmiştir (Kaneyama ve ark., 2004).

Mevcut literatürde, üst eklem boşluğu artrosentezinde çoğunlukla Ringer laktat ve ya fizyolojik salin solüsyonlarının kullanıldığı görülmektedir (Sanromán, 2004). Eklem diskinin fibröz dokusu Ringer laktat solüsyonunu fizyolojik saline kıyasla daha iyi tolere etmektedir (Shinjo ve ark., 2002; Tozoglu ve ark., 2011). Diğer solüsyonlara kıyasla Ringer laktat insan serumuna daha yakın özellikte olduğu için dokular tarafından daha iyi tolere edildiği iddia edilmektedir (Ebenezer ve ark., 2015; Shinjo ve ark., 2002).

Irrigasyon solüsyonunun basınç altında eklem boşluğuna enjeksiyonu, kondil translasyonunu engelleyen, eminense, fossaya veya her ikisine de olabilen disk yapışıklıklarını kırmak ve bu sayede ağız açıklığında ani artış sağlamak için etkili bir yöntemdir (M Franklin Dolwick, 2007; Luca Guarda-Nardini ve ark., 2008). Ciddi yapışıklıkların olduğu hastalarda düşük basınçlı (6,7 kPa) artrosentez uygulamalarının başarısız olurken yeterli basınç (40 kPa) altında yapılan uygulamaların yapışıklıkları etkili olarak kırabildiği bildirilmiştir (Yura ve ark., 2003). Sonuçta, yeterli basınç kullanılan uygulamalar ile yapışıklıkların kırılarak eklem boşluğunun genişletilebildiği ve tekniğin kapalı kilitlenme ve adezyon vakalarında faydalı olabileceği bildirilmiştir.

Adezyonların gözleendiği vakalarda artrosentez uygulaması sırasında hastanın ağzını açmaya ve lateral yönde kaydırmaya çalışırken drenaj sağlanan iğnenin manuel olarak kapatılarak enjeksiyon basıncının artırılması önerilmiştir (L Guarda-Nardini ve ark., 2012). Uygulanan manevra ile yeterli miktarda fonksiyon gözlenmezse manevranın en az 35 mm ağız açıklığı ve 4 mm protrüziv hareket sağlanana kadar yapışıklıkları kırmak için tekrarlanabileceği belirtilmiştir. Dolwick (2007) benzer şekilde drenaj iğnesinin aralıklı olarak manuel tıkanması ile eklem boşluğunun genişletilerek yapışıklıkların kırılabileceğini bildirmiştir. Yöntem hakkında gerçekleştirilen prospektif bir klinik çalışmada, TMD semptomları olan 30 hastaya uygulanan salin ve sodyum hyalüronat enjeksiyonlarının ağrıda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (De Riu ve ark., 2013). Ağrıdaki anlamlı azalmanın, enflamatuar medyatörlerin yüksek basınçlı irrigasyonla uzaklaştırılarak anında rahatlama sağlanabilmesine bağlı olduğu iddia edilmiştir. Ancak, olası komplikasyonları önlemek için enjektör üzerine uygulanan basıncın işlem boyunca kontrol altında tutulmasına dikkat edilmelidir.

Artrosentez Sonrası Uygulamalar

Artrosentez sonrası kapsül içi enflamasyonu önlemek için eklem boşluğuna steroid veya sodyum hyalüronat enjekte edilmesi önerilmiştir (Ohnishi, 1990). Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının antienflamatuar etkileri ağrıyı, postoperatif şişliği ve enflamatuar kaynaklı olan veya olmayan TME hastalıklarında fonksiyon kaybını hafifletmede etkilidir (Wenneberg ve ark., 1991). Birçok glukokortikoid ajanlar olmasına rağmen, metilprednizolon ve triamkinolon uzun etki süreli dirler ve artrosentez sonrası tercih edilebilirler (Soni, 2019).

Artrosentez sonrası hastalara birkaç gün boyunca yumuşak beslenme tavsiye edilmelidir. Hareket aralığında eklem egzersizleri hemen başlanmalı ve birkaç gün boyunca devam edilmelidir. Ağrı için gerekli olduğu hallerde analjezikler reçete edilmelidir (M Franklin Dolwick, 2007; Dorrit W Nitzan, 2006).

Artrosentez sonrası ağrı üzerine farklı ajanların etkinliklerini inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. Brennan ve Ilankovan (2006) TME'lerinde devamlı ağrıları olan hastalarda uzun süreli analjezik etki için eklem içi morfin (10 mg 1 ml) enjeksiyonu yapılmasını önermişlerdir. Eklem içi morfin enjeksiyonunun uzun süreli etkilerinin incelendiği bir çalışmada 405 artrosentez uygulaması sonrası 10 mg 1 ml dozunda morfin enjeksiyonunun 10 yıl sonunda 298 hastanın ağrı skorlarında anlamlı düşüş gösterdiği ve 269 hastanın uygulamayı yararlı bulduğu gösterilmiştir (Kunjur ve ark., 2003). Furst ve ark. (2001) ise bupivakain enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında sadece bupivakain enjeksiyonunun tek başına morfin ve morfinle kombine bupivakain enjeksiyonlarından daha iyi analjezik etki sağladığını iddia etmişlerdir. Ayrıca, hasarlı dokularda rejeneratif potansiyelleri bulunan plateletten zengin plazma veya insan amniyotik membranı gibi bileşenlerin de eklem içi uygulanabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (Bousnaki ve ark., 2018; Luca Guarda-Nardini ve ark., 2017).

TME Artrosentezi Endikasyonları

1. Uygulama konservatif tedavilere yanıt alınamayan internal TMD vakalarında endikedir.
2. Redüksiyonlu veya redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı olan vakalarda endikedir (Grossmann, 2012). Artrosentezin redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı vakalarının tedavilerinde %91 oranında etkili olabileceği bildirilmiştir (Rüdiger Emshoff, 2005; Kaneyama ve ark., 2004; Dorrit W Nitzan ve Price, 2001).
 - a. Artrosentezin internal düzensizlik bulunan TME'lerde ağrı ve fonksiyon kaybını uzun süreli hafifletebileceğini gösteren

çalışmalar mevcuttur (Alpaslan ve ark., 2003; Carvajal ve Laskin, 2000). Akut ve kronik kilitlenmeli internal düzensizliği olan TME'lerde artrosentezin ilk basamak tedavi olarak uygulanması önerilmiştir (Frost ve Kendall, 1999). Benzer şekilde, akut kilitlenme öyküsü olan TME'lerde artrosentezin faydalı bir uygulama olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Thomas ve ark., 2012).

3. Artrosentez, eklem diski ile fossa ve/veya artiküler tüberkülün superior kısımları arasında yapışıklıkların olduğu, ağız açıklığının ise kısıtlı olmadığı vakalarda da uygulanabilir.
 - a. Kapalı kilitlenme vakalarında eklem diskinin kenarları eminens yüzeyine yapışık halde iken diskin orta kısmı ile fossa arasında boşluk bulunmaktadır. Disk ile fossa arasında oluşmuş bu çevresi yapışıklıklarla kapalı boşluk negatif basınç oluşumuna sebep olur. meydana gelen negatif basınç ise eklem diskinin fossaya yapışık kalmasına sebep olmaktadır (vantuz etkisi) (Dorrit W Nitzan, 2006; Soni, 2019). Artrosentez ile bu negatif basınç ortadan kaldırılıp yapışık haldeki disk serbestleştirilebilir ve diskin serbest kayma hareketi tekrar sağlanabilir. Ayrıca, eklem içi basınç farkları giderildiği için eklem hareketleri normale dönmekte bu sayede de uygulanan terapötik ajanların eklem içine daha iyi dağılması sağlanmaktadır. Bahsedilen nedenlerden ötürü disk yapışıklıklarının olduğu vakalarda ağız açıklığında belirgin artış ve mandibula deviasyonunda azalma gözlemlenmektedir (Singh ve Varghese, 2013).
4. Cerrahi olmayan tedavilere yanıt vermeyen sinovit veya kapsülit olguları (Grossmann, 2012).
 - a. Ağrı ile birlikte fonksiyon kaybının gözlemlendiği TMD vakalarında sinoviyal sıvı içerisinde ağrı ile ilişkili enflamatuar medyatörlerin olduğu gösterilmiştir. Üst eklem boşluğunun artrosentez ile irrigasyonu bu medyatörlerin eklem dışına atılmasını sağlamaktadır (Tvrdy ve ark., 2015).
5. Dejeneratif osteoartrit tedavilerinde artrosentez hastalığın seyrini hafifletici etkiler gösterebilir.
 - a. Temporomandibular eklem osteoartriti bulunan hastalar TME'lerinde sabah katılığı, ciddi artralji ve ilgili bölgede şişlikle birlikte fonksiyon kaybı ve ağız açıklığında kısıtlanmadan şikayetçidirler (Dorrit W Nitzan, 2006). Subkondral kemik sklerozuna sebep olan eklem gelen yüklerde ve eklem içi basınç artışı (Alpaslan ve ark., 2000), ağrı nedeniyle lokal kan akı-

mında bozulma ve eklem normal hareketleri ile uzaklaştırılabilen enflamatuvar medyatörlerin atılamaması bahsedilen belirtilere sebep olmaktadır (Dorrit W Nitzan, 2006). Artrosentez uygulaması eklem bileşenlerini birbirinden ayrılmaya zorlayıp aynı zamanda enflame sinoviyal sıvıyı ortamdaki uzaklaştırarak TME'ye gelen yükleri azaltıp ağız açıklığında artış sağlayabilir (R Emshoff ve ark., 2000; Rüdiger Emshoff ve Rudisch, 2003).

6. Ağız açılması ve/veya kapanması sırasında ağırlı eklem seslerinden şikayetçi hastalarda artrosentez uygulanabilir (Grossmann, 2012). Disk deplasmanı sonucu oluşan 'klik' benzeri sesler aralıklarla veya sürekli olabilir. Artrosentez, üst eklem boşluğunun genişlemesine neden olarak kondil ve eklem diskinin normal ilişkisini sağlayıp senkronize halde hareket etmelerine imkan verebilir (R Emshoff ve ark., 2000).

TME Artrosentezi Kontrendikasyonları

Artrosentez uygulamasının kesin ve göreceli kontrendikasyonları bildirilmiştir (Tvrđy ve ark., 2015).

Kesin kontrendikasyonlar

Uygulama için iğnelerle giriş yapılacak noktaları içeren bölgede bir apse veya selülit tarzında enflamatuvar odak olması genellikle kesin kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir.

Göreceli Kontrendikasyonlar

Bakteriyemi, koagulopatiler, maligniteler ve çevre kemik dokularda osteomyelit tabloları göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Artrosentez Uygulamasının Komplikasyonları

Uygulama ile bazı postoperatif komplikasyonlar ve sekeller bildirilmiştir. Bu komplikasyonları şiddeti TME'nin ve çevre dokuların anatomisine, ayrıca uygulama için kullanılan tekniğe de bağlıdır. Literatürde artrosentez ile ilişkili komplikasyonların frekansı %2-10 arasında bildirilmiştir (Tvrđy ve ark., 2015). Gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada oluşan komplikasyonların gneelde geçici karakterde olduğu belirtilmiştir (Vaira ve ark., 2018).

- Fasiyal sinir hasarı (%0,6-0,7) (González-García ve ark., 2006). Sinirde oluşabilecek hasar çoğunlukla birinci, irrigasyon yapılacak iğnenin pozisyonunun yanlış belirlenmesinden sonra tekrarlayan iğne girişleri nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Bu gibi vakalarda tek

iğne girişleri tekniklerin kullanılmasının daha uygun olabileceği bildirilmektedir (Rahal ve ark., 2009; Rehman ve Hall, 2009).

- Trigeminal sinir hasarı (%0,1-2,4) (McCain ve ark., 1992).
- Otolojik hasarlar (%0,5-8,6) (McCain ve ark., 1992; Tsuyama ve ark., 2000). Bu komplikasyonlar TME'nin orta kulak boşluğuna ve dış kulak yolunun kıkırdak duvarına anatomik olarak komşu olmasından ötürü ortaya çıkmaktadır. Bu hasarlar arasında; dış kulak yolu perforasyonu, dış kulak yolunda kan pıhtıları, timpanik membran perforasyonu, kısmi duyma kaybı, kulakta dolgunluk hissi ve vertigo sayılmaktadır (Soni, 2019).
- Eklem dışı boşluklara irrigasyon solüsyonu sızıntısı nedeni ile ödem (Tozoglu ve ark., 2011; Tvrdy ve ark., 2015).
- Eklem içinde iğne kırılması (%0.1) (McCain ve ark., 1992).
- Akut eklem enflamasyonu. Periaurikular ödem, kızarıklık, ağrı ve ağız açıklığında kısıtlılıkla teşhis edilebilir (Tvrdy ve ark., 2015).
- Anestezik ya da uygulama sonunda enjekte edilen ilaçlara karşı alerjik reaksiyon (Soni, 2019).
- İntrakraniyal perforasyon. Ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle, cerrah eklem içine iğne ile giriş sırasında oldukça dikkatli olmalı ve uyguladığı basıncı kontrol etmelidir (Tozoglu ve ark., 2011; Tvrdy ve ark., 2015).
- Tekrarlayan iğne girişleri nedeni ile lokal çene travması (Grossmann, 2012).
- Duyma bozukluğu olmadan şiddetli vertigo (Vaira ve ark., 2017).
- Diğer bildirilen komplikasyonlar: Preaurikular hematoma, ekstrakranial hematoma, anevrizmaya neden olan süperfisiyal temporal arter hasarı, arteriyovenöz fistül oluşumu nedeni ile eklem içine kanama (Tvrdy ve ark., 2015).

Artrosentez Başarısı ve Prognozu

Çeşitli çalışmalarda artrosentezin normal ağız açıklığını arttırabildiği, ağrı ve fonksiyon düzensizliklerini azaltabildiği bildirilmiştir. Artrosentezin konservatif tedavi yöntemleri ile azaltılamayan ağrı şikayetlerinde göreceli olarak basit bir işlem olduğu belirtilmiştir (Brennan ve Ilankovan, 2006). Bu amaçla gerçekleştirilen prospektif bir klinik çalışmada TME ağrısı şikayeti olan 45 hastada hem artrosentezin hem de kon-

servatif tedavilerin TME fonksiyon bozuklukları üzerine etkili oldukları ancak artrosentezin daha üstün etkileri olduğu gösterilmiştir. Konservatif tedavilerin başarı oranı %55,9, artrosentez için %87,1 başarı oranı bildirilmiştir (Saeed ve Al-Kamali, 2014). Benzer şekilde literatürde de artrosentez işleminin başarı oranları değişkenlik göstermektedir (Soni, 2019).

Hasta yaşının, semptomların sürelerinin ve oral alışkanlıkların artrosentez işleminin prognozu üzerine etkili oldukları düşünülmektedir (Kim ve ark., 2014). Nitzan ve ark. (1997) artrosentez sonrası 40 yaş ve üzeri hastaların derlenme süreçlerinin daha uzun sürdüğünü iddia ederken Guarda-Nardini ve ark. (2012) hyalüronik asit kullanılarak uygulanan artrosentez işleminin 45 yaşın altındaki bireylerde daha az etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bruksizmin TMD etiyolojilerine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Diş sıkma ve bruksizmin artrosentezin tedavi etkinliğini azalttığı bu nedenle benzer oral alışkanlıkları olan hastalarda işlemin başarı oranının düşük olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2014). Ayrıca, artrosentezin bruksizmi olmayan hastalarda daha etkili olabileceği de iddia edilmiştir (Alpaslan ve ark., 2003).

SONUÇ

Artrosentez uygulaması basit, düşük maliyetli ve minimal invaziv olmasına rağmen oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. Yöntemin komplikasyon oranları düşük seviyede kalırken klinik faydaları anlamlı oranda daha fazladır. Bu özellikleri ile cerrahi olmayan, konservatif tedavilerle cevap alınamayan TMD'lerde uygulanabilecek geçerli bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

- Al-Belasy, F. A., & Dolwick, M. F. (2007). Arthrocentesis for the treatment of temporomandibular joint closed lock: a review article. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(9), 773–782.
- Alkan, A., & Kilic, E. (2009). A new approach to arthrocentesis of the temporomandibular joint. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(1), 85–86.
- Alkan, Alper, & Baş, B. (2007, July). The use of double-needle canula method for temporomandibular joint arthrocentesis: clinical report. *European Journal of Dentistry*, Vol. 1, pp. 179–182. Germany.
- Alkan, Alper, & Etöz, O. A. (2010). A new anatomical landmark to simplify temporomandibular joint arthrocentesis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 48(4), 310–311.
- Alpaslan, C., Bilgihan, A., Alpaslan, G. H., Güner, B., Özgür Yis, M., & Erbaş, D. (2000). Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 89(6), 686–690.
- Alpaslan, C., Dolwick, M. F., & Heft, M. W. (2003). Five-year retrospective evaluation of temporomandibular joint arthrocentesis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(3), 263–267.
- Barkin, S., & Weinberg, S. (2000). Internal derangements of the temporomandibular joint: the role of arthroscopic surgery and arthrocentesis. *Journal (Canadian Dental Association)*, 66(4), 199–203.
- Bonjardim, L. R., Lopes-Filho, R. J., Amado, G., Albuquerque, R. L. C. J., & Gonçalves, S. R. J. (2009). Association between symptoms of temporomandibular disorders and gender, morphological occlusion, and psychological factors in a group of university students. *Indian Journal of Dental Research : Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 20(2), 190–194.
- Bousnaki, M., Bakopoulou, A., & Koidis, P. (2018). Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(2), 188–198.
- Brennan, P. A., & Ilankovan, V. (2006). Arthrocentesis for temporomandibular joint pain dysfunction syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 64(6), 949–951.
- Carvajal, W. A., & Laskin, D. M. (2000). Long-term evaluation of arthrocentesis for the treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal*

- of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 58(8), 852–857.
- De Riu, G., Stimolo, M., Meloni, S. M., Soma, D., Pisano, M., Sembronio, S., & Tullio, A. (2013). Arthrocentesis and temporomandibular joint disorders: clinical and radiological results of a prospective study. *International Journal of Dentistry*, 2013, 790648.
- Dimitroulis, G. (1998). Temporomandibular disorders: a clinical update. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 317(7152), 190–194.
- Dimitroulis, G. (2005). The role of surgery in the management of disorders of the Temporomandibular Joint: a critical review of the literature. Part 1. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(2), 107–113.
- Diraçoğlu, D., Saral, I. B., Keklik, B., Kurt, H., Emekli, U., Özçakar, L., ... Aksoy, C. (2009). Arthrocentesis versus nonsurgical methods in the treatment of temporomandibular disc displacement without reduction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 108(1), 3–8.
- Dolwick, M F. (1995). Intra-articular disc displacement. Part I: Its questionable role in temporomandibular joint pathology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 53(9), 1069–1072.
- Dolwick, M F, & Dimitroulis, G. (1994). Is there a role for temporomandibular joint surgery? *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 32(5), 307–313.
- Dolwick, M Franklin. (2007). Temporomandibular joint surgery for internal derangement. *Dental Clinics of North America*, 51(1), 195–208, vii–viii.
- Ebenezer, V., Balakrishnan, R., Vivek, M., & Elumalai, M. (2015). Usage of Ringer's lactate treatment in temporomandibular joint disorder. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 5(2), 345–349.
- Emshoff, R, Puffer, P., Rudisch, A., & Gassner, R. (2000). Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 90(4), 442–449.
- Emshoff, R, Puffer, P., Strobl, H., & Gassner, R. (2000). Effect of temporomandibular joint arthrocentesis on synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha: implications for treatment outcome. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(3), 176–182.
- Emshoff, Rüdiger. (2005). Clinical factors affecting the outcome of arthrocentesis and hydraulic distension of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 100(4), 409–414.

- Emshoff, Rüdiger, & Rudisch, A. (2003). Are internal derangement and osteoarthritis linked to changes in clinical outcome measures of arthrocentesis of the temporomandibular joint? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(10), 1162–1170.
- Frost, D. E., & Kendell, B. D. (1999). Part II: The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 57(5), 583–587.
- Furst, I. M., Kryshchak, B., & Weinberg, S. (2001). The use of intra-articular opioids and bupivacaine for analgesia following temporomandibular joint arthroscopy: a prospective, randomized trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 59(9), 974–979.
- González-García, R., Rodríguez-Campo, F. J., Escorial-Hernández, V., Muñoz-Guerra, M. F., Sastre-Pérez, J., Naval-Gías, L., & Gil-Díez Usandizaga, J. L. (2006). Complications of temporomandibular joint arthroscopy: a retrospective analytic study of 670 arthroscopic procedures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 64(11), 1587–1591.
- Grossmann, E. (2012). Arthrocentesis techniques applied to arthrogenic temporomandibular joint disorders. *Revista Dor*, 13, 374–381.
- Grossmann, E., Guilherme Vargas Pasqual, P., Poluha, R. L., Iwaki, L. C. V., Iwaki Filho, L., & Setogutti, Ê. T. (2017). Single-Needle Arthrocentesis with Upper Compartment Distension versus Conventional Two-Needle Arthrocentesis: Randomized Clinical Trial. *Pain Research & Management*, 2017, 2435263.
- Guarda-Nardini, L, Ferronato, G., & Manfredini, D. (2012). Two-needle vs. single-needle technique for TMJ arthrocentesis plus hyaluronic acid injections: a comparative trial over a six-month follow up. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(4), 506–513.
- Guarda-Nardini, L, Masiero, S., & Marioni, G. (2005). Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. *Journal of Oral Rehabilitation*, 32(10), 729–734.
- Guarda-Nardini, Luca, Manfredini, D., & Ferronato, G. (2008). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a proposal for a single-needle technique. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 106(4), 483–486.
- Guarda-Nardini, Luca, Olivo, M., Ferronato, G., Salmaso, L., Bonnini, S., & Manfredini, D. (2012). Treatment effectiveness of arthrocentesis plus hyaluronic acid injections in different age groups of patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Oral and Maxillofaci-*

- al Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 70(9), 2048–2056.
- Guarda-Nardini, Luca, Trojan, D., Paolin, A., & Manfredini, D. (2017). Management of temporomandibular joint degenerative disorders with human amniotic membrane: Hypothesis of action. *Medical Hypotheses*, 104, 68–71.
- Jerjes, W., Upile, T., Abbas, S., Kafas, P., Vourvachis, M., Rob, J., ... Hopper, C. (2008). Muscle disorders and dentition-related aspects in temporomandibular disorders: controversies in the most commonly used treatment modalities. *International Archives of Medicine*, 1(1), 23.
- Kaneyama, K., Segami, N., Nishimura, M., Sato, J., Fujimura, K., & Yoshimura, H. (2004). The ideal lavage volume for removing bradykinin, interleukin-6, and protein from the temporomandibular joint by arthrocentesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62(6), 657–661.
- Kim, Y. H., Jeong, T. M., Pang, K. M., & Song, S. Il. (2014). Influencing factor on the prognosis of arthrocentesis. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(4), 155–159.
- Kunjur, J., Anand, R., Brennan, P. A., & Ilankovan, V. (2003). An audit of 405 temporomandibular joint arthrocentesis with intra-articular morphine infusion. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 41(1), 29–31.
- Laskin, D. M. (1998, July). Needle placement for arthrocentesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol. 56, p. 907. United States.
- Manfredini, D, Guarda-Nardini, L., & Ferronato, G. (2009). Single-needle temporomandibular joint arthrocentesis with hyaluronic acid injections. Preliminary data after a five-injection protocol. *Minerva Stomatologica*, 58(10), 471–478.
- Manfredini, Daniele, Guarda-Nardini, L., Winocur, E., Piccotti, F., Ahlberg, J., & Lobbezoo, F. (2011). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 112(4), 453–462.
- McCain, J. P., de la Rua, H., & LeBlanc, W. G. (1991). Puncture technique and portals of entry for diagnostic and operative arthroscopy of the temporomandibular joint. *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 7(2), 221–232.
- McCain, J. P., Sanders, B., Koslin, M. G., Quinn, J. H., Peters, P. B., & Indresano, A. T. (1992). Temporomandibular joint arthroscopy: a 6-year multicenter retrospective study of 4,831 joints. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 50(9), 926–930.

- Monje-Gil, F., Nitzan, D., & González-Garcia, R. (2012). Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 17(4), e575-81.
- Murakami, K. I., Iizuka, T., Matsuki, M., & Ono, T. (1987). Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by mandibular manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *Cranio : The Journal of Craniomandibular Practice*, 5(1), 17-24.
- Nagori, S. A., Chattopadhyay, P. K., Kumar, S., & Kamalpathey, K. (2017). Custom-made mouth prop for TMJ arthrocentesis: a technical note. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 21(1), 75-77.
- Nishimura, M., Segami, N., Kaneyama, K., Sato, J., & Fujimura, K. (2004). Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62(3), 284-288.
- Nitzan, D W, Dolwick, M. F., & Martinez, G. A. (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 49(11), 1163-1170.
- Nitzan, D W, Samson, B., & Better, H. (1997). Long-term outcome of arthrocentesis for sudden-onset, persistent, severe closed lock of the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 55(2), 151-158.
- Nitzan, Dorrit W., & Naaman, H. L. (2022). Athrocentesis: What, When, and Why? *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 30(2), 137-145.
- Nitzan, Dorrit W. (2006). Arthrocentesis--incentives for using this minimally invasive approach for temporomandibular disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 18(3), 311-328, vi.
- Nitzan, Dorrit W, & Price, A. (2001). The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 59(10), 1154-1159.
- Ohnishi, M. (1990). Arthroscopy and arthroscopic surgery of the temporomandibular joint (T.M.J.). *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 91(2), 143-150.
- Öreroğlu, A. R., Özkaya, Ö., Öztürk, M. B., Bingöl, D., & Akan, M. (2011). Concentric-needle cannula method for single-puncture arthrocentesis in temporomandibular joint disease: an inexpensive and feasible technique. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 69(9), 2334-2338.

- Rahal, A., Poirier, J., & Ahmarani, C. (2009). Single-puncture arthrocentesis--introducing a new technique and a novel device. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67(8), 1771–1773.
- Rehman, K.-U., & Hall, T. (2009). Single needle arthrocentesis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 47(5), 403–404. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.09.014>
- Saeed, S. H., & Al-Kamali, R. K. (2014). Arthrocentesis versus conservative treatments for TMJ dysfunctions: A preliminary prospective study. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)*, 18(2), 739–745.
- Sanromán, J. F. (2004). Closed lock (MRI fixed disc): a comparison of arthrocentesis and arthroscopy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33(4), 344–348.
- Sembronio, S., Albiero, A. M., Toro, C., Robiony, M., & Politi, M. (2008). Is there a role for arthrocentesis in recapturing the displaced disc in patients with closed lock of the temporomandibular joint? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 105(3), 274–280; discussion 281.
- Şentürk, M F, Yıldırım, D., Bilgir, E., Fındık, Y., & Baykul, T. (2018). Long-term evaluation of single-puncture temporomandibular joint arthrocentesis in patients with unilateral temporomandibular disorders. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(1), 98–102.
- Şentürk, Mehmet Fatih, Tüzüner-Öncül, A. M., & Cambazoğlu, M. (2016). Prospective short term comparison of outcomes after single or double puncture arthrocentesis of the temporomandibular joint. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 54(1), 26–29.
- Shinjo, H., Nakata, K., Shino, K., Hamada, M., Nakamura, N., Mae, T., ... Ochi, T. (2002). Effect of irrigation solutions for arthroscopic surgery on intraarticular tissue: comparison in human meniscus-derived primary cell culture between lactate Ringer's solution and saline solution. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 20(6), 1305–1310.
- Sindel, A., Uzuner, F., Sindel, M., & Tozoğlu, S. (2017). Comparison of the efficiency of irrigation of single and double-needle techniques of temporomandibular joint arthrocentesis: A cadaver study. *Cranio : The Journal of Craniomandibular Practice*, 35(6), 405–409.
- Singh, S., Shivamurthy, D. M., & Varghese, D. (2011, January). Re: Rahal A, et al: Single-puncture arthrocentesis--introducing a new technique and a novel device. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol. 69, pp. 311; author reply 312. United States.

- Singh, S., & Varghese, D. (2013). Single puncture arthrocentesis of temporomandibular joint; introducing a novel device: A pilot study. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 4(2), 193–197.
- Soni, A. (2019). Arthrocentesis of Temporomandibular Joint- Bridging the Gap Between Non-Surgical and Surgical Treatment. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 9(1), 158–167.
- Stohler, C. S., & Zarb, G. A. (1999). On the management of temporomandibular disorders: a plea for a low-tech, high-prudence therapeutic approach. *Journal of Orofacial Pain*, 13(4), 255–261.
- Talaat, W., Ghoneim, M. M., & Elsholkamy, M. (2016). Single-needle arthrocentesis (Shepard cannula) vs. double-needle arthrocentesis for treating disc displacement without reduction. *Cranio : The Journal of Craniomandibular Practice*, 34(5), 296–302.
- Thomas, H., Neelakantan, R. S., & Thomas, T. K. (2012). Role of Arthrocentesis in the Management of Acute Closed Lock of TM Joint: A Pilot study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 11(4), 390–393.
- Tozoglu, S., Al-Belasy, F. A., & Dolwick, M. F. (2011). A review of techniques of lysis and lavage of the TMJ. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 49(4), 302–309.
- Tsuyama, M., Kondoh, T., Seto, K., & Fukuda, J. (2000). Complications of temporomandibular joint arthroscopy: a retrospective analysis of 301 lysis and lavage procedures performed using the triangulation technique. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 58(5), 500–506.
- Tvrđy, P., Heinz, P., & Pink, R. (2015). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 159(1), 31–34.
- Vaira, L. A., Raho, M. T., Soma, D., Salzano, G., Dell’aversana Orabona, G., Piombino, P., & De Riu, G. (2018). Complications and post-operative sequelae of temporomandibular joint arthrocentesis. *Cranio : The Journal of Craniomandibular Practice*, 36(4), 264–267.
- Vaira, L. A., Soma, D., Meloni, S. M., Dell’aversana Orabona, G., Piombino, P., & De Riu, G. (2017). Vertiginous crisis following temporomandibular joint arthrocentesis: a case report. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 21(1), 79–81.
- Warnke, T., Carls, F. R., & Sailer, H. F. (1996). A new method for assessing the temporomandibular joint quantitatively by dental scan. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 24(3), 168–172.
- Wenneberg, B., Kopp, S., & Gröndahl, H. G. (1991). Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and

- radiographic 8-year follow-up. *Journal of Craniomandibular Disorders : Facial & Oral Pain*, 5(1), 11–18.
- Wright, E. F., & North, S. L. (2009). Management and treatment of temporomandibular disorders: a clinical perspective. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 17(4), 247–254.
- Yura, S., & Totsuka, Y. (2005). Relationship between effectiveness of arthrocentesis under sufficient pressure and conditions of the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 63(2), 225–228.
- Yura, S., Totsuka, Y., Yoshikawa, T., & Inoue, N. (2003). Can arthrocentesis release intracapsular adhesions? Arthroscopic findings before and after irrigation under sufficient hydraulic pressure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(11), 1253–1256.
- Zardeneta, G., Milam, S. B., & Schmitz, J. P. (1997). Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 55(7), 707–709.

“

Bölüm 10

**PEDİATRİ KLİNİKLERİNDE YAŞAM
KALİTESİNİN ÖLÇÜMÜ VE KULLANIMI**

Selin DEMİRBAĞ¹

”

¹ Selin DEMİRBAĞ, Dr. Arş. Gör., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, ORCID:
0000-0002-4606-5171

Pediatric Kliniklerinde Yaşam Kalitesinin Ölçümü ve Kullanımı

Yaşam Kalitesi Kavramı

Yaşam Kalitesi (YK) kavramı literatürde birkaç ana düşünce yaklaşımı ile tanımlanmaktadır. Birincisi, bireylerin mevcut yaşam tarzına, geçmiş deneyimlere, geleceğe yönelik umutlara, hayallere ve hırslara bağlı olan yaşam kalitesine ilişkin kendi benzersiz bakış açılarına sahip olduğu düşüncesidir (Eiser ve Morse, 2001a).

İkincisi, YK'nin birkaç alanını kapsayan çok boyutlu bir yapı olarak kavramsallaştırılmasıdır (Eiser ve Morse, 2001a). Bu alanlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ileri sürdüğü “yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması değil, tam fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik durumu” tanımındaki alanları içermektedir (DSÖ, 1947). DSÖ, yaşam kalitesini “bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemleri ile amaçları, beklentileri, standartları ve kaygıları ile ilişkili olarak yaşamdaki konumlarına ilişkin algısı” olarak belirtmektedir (Üneri ve Memik, 2007).

Üçüncüsü ise, YK'nde, bu alanların her birinde hem objektif hem de sübjektif bakış açılarını içereceğini öne sürmektedir. Objektif değerlendirme, bireyin neler yapabileceğine odaklanmaktadır. Sübjektif değerlendirme, bireyin YK algısını veya değerlendirmesini içermektedir. Değerlendirmedeki farklılıklar, aynı objektif sağlık statüsüne sahip bireylerin çok farklı sübjektif YK bildirebilmesi gerçeğini açıklamakta ve desteklemektedir (Eiser ve Morse, 2001a).

Yaşam kalitesi özetle bireyin yaşamdan ve kişisel iyilik hali olarak adlandırılan unsurun sağladığı doyumun bir bütün içinde ifade edilmesi olarak tanımlanmaktadır (Üneri ve Memik, 2007).

Genel olarak, çeşitli tanımların kapsadığı kavramların, aile, arkadaş ve yaşam koşulları gibi sağlıkla ilgili olmayan unsurlar ile fiziksel, işlevsel, duygusal ve zihinsel iyilik gibi sağlıkla ilgili faktörlerin bir kombinasyonunu içerdiği görülmektedir (Loonen ve ark., 2001).

Ancak çocuk ve ergenlerde YK, çocuk ve ergenin ve aynı zamanda ailesinin sosyal, fiziksel ve duygusal işleyişini içermektedir, ancak bunlarla da sınırlı değildir. Çocuğun ve ergenin gelişim süreci boyunca meydana gelen değişikliklere karşı duyarlılığı da ifade edilmektedir (Jenney ve Campbell, 1997). Gill ve Feinstein (1994) “bireysel hastaların sağlık durumları ve/veya yaşamlarının tıbbi olmayan yönleri hakkında hissettiklerini ifade eden benzersiz bir kişisel algı” olarak tanımlamıştır. Bu tanımlardan hastalığın etkisinin ölçülmeye de çalışıldığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle yaşam kalitesinin sağlıkla ilgili yönlerinde değerlendirilmeye çalışıldığı görülmektedir.

YK değerlendirilmesinde amaç; bireyi tüm özellikleriyle bir bütün olarak ele almaktır. Bireye kendi yaşamı ile ilgili ne hissettiği sorulmaktadır. Yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilen Yaşam Kalitesi Ölçekleri (YKÖ) bireyin çevresi ile dinamik bir etkileşim içinde olduğu varsayımıyla hareket etmekte ve bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halini derecelendirmeye yardımcı olmaktadır. Yaşam Kalitesi Ölçekleri, YK kavramının standardize edilmesini ve verilerin karşılaştırılabilir hale dönüştürülmesini sağlamaktadır (Eiser ve Morse 2001b; Üneri ve Memik, 2007).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

Günümüzde hastalığın etkisinin ve müdahalenin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik ilgi artmıştır. Hastanın bakış açısını belirlemek için “Yaşam Kalitesi” (YK) kavramı sıklıkla kullanılmaktadır. YK değerlendirmesinin sonucuna atfedilen değerlere bağlı olarak bir müdahalenin diğerine tercih edilmesi dahi söz konusu olabilmektedir. Bununla birlikte, YK kavramı, ilişkili ama çok farklı kavramlar için kullanılabilir. Hasta temelli sonuçların sıklıkla kullanılan yönleri, tüm yaşamın fiziksel, psikolojik ve sosyal yönlerini içeren çok boyutlu kavram olan Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi (SİYK) yani “algılanan sağlık durumu” dur (Hamming ve De Vries, 2007).

SİYK’ni tanımlamak pek kolay değildir ve literatürde SİYK’nin dört tanımı yer almaktadır (Karimi ve Brazier, 2016).

İlk olarak, SİYK, “bir kişinin yaşamlarında ne kadar iyi işlev gördüğü ve sağlığın fiziksel, zihinsel ve sosyal alanlarında algılanan refahı” olarak ifade edilmektedir. İşlevsellik, bir bireyin önceden tanımlanmış bazı aktiviteleri gerçekleştirme becerisini ifade ederken, refah bir bireyin öznel duygularını ifade etmektedir (Karimi ve Brazier, 2016).

İkinci tanım, SİYK’ni doğrudan YK ile ilişkilendirmektedir: Yaşam Kalitesi, bir bireyin yaşamını etkileyen tüm faktörleri içeren bir kavramdır. Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi, yalnızca bir yaşam biçiminin parçası olan faktörleri içermektedir. YK’nin sağlık dışında yer alan unsurları (örneğin ekonomik ve politik koşullar), SİYK’ne dahil edilmemektedir (Torrance, 1987).

Üçüncü tanım, YK’nin sağlıktan etkilenen yönlerine odaklanmaktadır. Örneğin, SİYK, “hastalık veya tedavinin varlığından etkilenen veya bunlarla ilişkili olan, kendi kendine algılanan iyilik halinin tüm yönleri” olarak tanımlanmaktadır (Ebrahim, 1995). Bu tanım bazen özetle “sağlık veya sağlık hizmetlerinin refahını etkilediği önemli veya en yaygın yolların alt kümesini tanımlamak için kullanılır” (Karimi ve Brazier, 2016).

Dördüncü ve son tanım, “sağlığın değerine” odaklanmaktadır. Örneğin, SİYK “farklı sağlık durumlarına atanan değerlere” atıfta bulunmaktadır. Bu değerler veya yardımcı araçlar, Kaliteye Ayarlı Yaşam Yılları (QALY)’nı hesaplamak ve sağlık teknolojilerinin faydalarını ölçmek için kullanılmaktadır. QALY’nı hesaplamak için kullanılan değerler, sıfırın ölüme ve birin tam sağlığa eşit olduğu bir ölçeklendirmeden oluşmaktadır. Birden düşük değerler, sağlıksız yaşamaktan dolayı yaşam kalitesindeki kaybı yansıtmaktadır (Karimi ve Brazier, 2016).

Bu dört tanımda SİYK’nin, fiziksel iyilik halinin yanı sıra zihinsel durum, sosyal ve duygusal işlevsellik, kültürel olarak belirlenmiş değerler, sosyal destek ve bir hastalığın veya varsa tedavisinin etkileri veya komplikasyonlarından etkilendiği görülmektedir. Bu nedenle SİYK’nin, üç geniş işleyiş alanını içeren çok boyutlu bir kavram olduğu belirtilmiştir. Bunlar; Fiziksel, Psikolojik (Bilişsel ve Duygusal) ve Sosyal boyutlardır (Loonen ve ark., 2001).

Sonuç olarak, yaşam kalitesinin hastalıklardan etkilenen yönünü içeren ve çok boyutlu bir kavram olan Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi, bir hastalığın ve/veya tedavinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanmaktadır (Üneri ve Memik 2007).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümü

Literatürde SİYK ölçümünün en ideal olanı, çocuk hasta ile bağımsız bir görüşmeci arasında uzun, ayrıntılı görüşmeler ile gerçekleştirilebileceği yer almaktadır. Ancak bu yöntem günlük klinik bakımda pratik olmayan prosedürü içermektedir. Bu nedenle çocuk hastanın SİYK’nin tüm önemli yönlerini kapsayan, anlaşılması ve doldurulması kolay, kendi kendine uygulanan bir anket, SİYK’yi değerlendirmenin daha gerçekçi bir yolu olarak görülmektedir (Loonen ve ark., 2001).

Anket, SİYK’nin ilgili tüm alanları içermelidir. Bu alanlar, fiziksel, işlevsel, duygusal ve bilişsel esenliği ve hastalık durumunda hastalıkla ilgili unsurlardan oluşmaktadır. Anket uygulamasında tam bir değerlendirme yapılabilmesi için hem yeterli sayıda unsuru içermesi hem de çocuk hastanın doldurmasını zorlaştıracak kadar uzunlukta olmaması gerekmektedir. Anket oluşturma, bu iki ihtiyaç arasında dengenin bulunması ile sağlanmalıdır (Loonen ve ark., 2001).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümü Veri Kaynakları

SİYK ölçümleri için elde edilen verilerin kaynakları bazı durumlarda farklılık gösterebilir. Bu bağlamda SİYK ölçekleri öz bildirime ve proxy/ vekil bildirimine dayalı olarak ayrılmaktadır.

Öz bildirim

Araştırmalar çocukların kendi sağlıklarının değerlendirilmesine gidecek daha fazla oranda katılım gösterdiklerini bildirmektedir. Ancak küçük çocuklarda SİYK'yi ölçerken lojistik zorluklar bulunmaktadır. Örneğin yazılı alınan anketler okul çağı döneminden önceki yaş grubu için uygulanması oldukça zor uygulamalardır (Lemmon and Huffstetler, 2020). Ayrıca çocukların bilişsel, duygusal ve fiziksel gelişimi genellikle zaman içinde hızla değişim göstermektedir. Küçük çocuklar ayrıca, hastalığın etkisini ergenlerden veya yetişkinlerden farklı şekilde anlayabilmekte veya deneyimleyebilmektedir (Karimi ve Brazier, 2016).

Proxy/vekil bildirimi

Vekil tarafından bildirilen sonuçların kullanılması, kendi kendine bildirimde bulunamayan ergenlerde ve çocuklarda SİYK'nin değerlendirilmesiyle ilgili zorluğun üstesinden gelmede yardımcıdır. Vekaleten bildirilen sonuçlarda, kişi ölçümü hastanın kendisiymiş gibi yanıtlamaktadır (Lemmon and Huffstetler, 2020). Ancak vekil değerlendirmesinde de bazı sınırlılıklar mevcuttur. Bunlardan ilki vekiller tarafından sağlanan bilgilerin, esas kişi doğrudan yanıt verseydi elde edilecek bilgilere yeterince benzer olup olmadığı sorusudur. Diğer sınırlılık ise vekillerin hastalardan farklı özelliklere sahip olabileceği, iletişim becerilerinin daha az düzeyde olabileceği, mental açıdan yetersiz olabileceğidir. Bu nedenle bilgi kaynağı (öz bildirim veya vekil) özelliklerinin karıştırılması önerilmektedir (Stancliffe, 2000).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçüm Araçları

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin değerlendirilmesinde iki büyük zorluk bulunmaktadır. İlk olarak, çocuğun SİYK'nin kapsamlı ancak pratik bir ölçümün uygulanabileceği teorik çerçeve oluşturabilmek, diğeri ise çocuğun bakış açısını doğru bir şekilde tanımlayabilmektir. Özellikle sağlığın hangi boyutlarının en önemli olduğu, çocuğun kendi sağlık durumuna veya işlevsel durumuna nasıl değer verdiği ve herhangi bir aracın çocuğun yaşam kalitesine ilişkin kavramsal ve gelişimsel bakış açısını doğru bir şekilde değerlendirme yeteneğinin ne olduğu sorularıdır (Jenney ve Campbell, 1997). Bu bağlamda iki temel SİYK ölçümü türü bulunmaktadır. Bunlar: Jenerik ve Hastalığa Özgü'dür (Lemmon and Huffstetler, 2020).

Jenerik ölçekler

Jenerik (genel) ölçekler hem sağlıklı hem de hasta bireylerde kullanılabilen, sonuç veriler arasında karşılaştırma yapma olanağı tanıyan, geniş

kitlelere uygulanabilen ölçüm araçlarıdır. Genel ölçeklerin sağlık, eğitim, sosyal hizmetler gibi alanlarda veri toplama aracı olarak kullanılmaya uygun oldukları ve kültürler arası karşılaştırma yapma olanağı sağladıkları bilinmektedir (Eiser ve Morse 2001b; Üneri ve Memik, 2007). Jenerik ölçeklerin özellikleri aşağıda verilmiştir.

- Sağlığın tüm yönlerini ve bununla ilgili yaşam kalitesini ölçmek için tasarlanmıştır.
- Çeşitli hastalıklara ve popülasyonlara geniş ölçüde uygulanabilir alanları içermektedir.
- Sağlıklı popülasyondan alınan normatif veriler ile hastalıklı gruplardan alınan veriler arasında karşılaştırmaya izin vermektedir.
- Ankette hastalığa özgü boyutların bulunmamasının bir sonucu olarak önemli klinik değişikliklere karşı bu ölçek türü duyarsızdır (Loonen ve ark., 2001).

Hastalığa özgü ölçekler

Tedaviye özgü değerlendirmelerde genel YK ölçeklerin yerine hastalığa özel YK ölçeklerinin kullanımı önerilmektedir. Sıklıkla duyarlılığı yüksek bilgi elde etmede kullanılan özel YK ölçeklerinin en önemli dezavantajı kişiyi bir bütün olarak ele almamalarıdır (Eiser ve Morse, 2001b; Üneri ve Memik, 2007). Hastalığa özgü ölçeklerin özellikleri aşağıda verilmiştir.

- Jenerik önemi olan konular ile hastanın belirli hastalığına özgü sorularını içermektedir.
- Bu anketlere, hastalığa özel sorular eklendiği için hastanın sağlık durumundaki hastalıkla ilgili değişikliklerine karşı daha duyarlıdır (Loonen ve ark., 2001).

Belirli bir durum için hangi tür değerlendirmenin en uygun olduğunu belirlemek, çalışmanın türüne bağlıdır. Örneğin; astımı olan çocuklar için kendileri tarafından bildirilen SİYK'ni sağlıklı akranlarıyla karşılaştıran tanımlayıcı bir çalışma için, jenerik, iki farklı tedavi yönteminin sonucundaki SİYK değerlendirilmesi için ise hastalığa özgü ölçeğin kullanılması gereklidir (Loonen ve ark., 2001).

SİYK ölçeklerinin geliştirilmesi için bazı aşamaların tamamlanması şarttır. Bunlar:

1. Madde oluşturma,
2. Madde çıkarma,
3. Pilot çalışma,

4. Geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık'tır

Literatürde, iyi bir aracın geliştirilmesi ve tamamlanması bu süreçlerin gerçekleştirilmesi sonucunda beş ile altı yıl hatta normatif veri sağlayan jenerik anketler için daha uzun süre gerekebileceği bildirilmektedir (Jenney ve Campbell, 1997; Loonen ve ark., 2001).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümünün Yararları

SİYK, bir hastalığın veya tedavilerinin bireylerin yaşamları üzerindeki etkisini dikkate almaktadır. SİYK çok boyutludur ve sağlığın ve refahın fiziksel, zihinsel ve sosyal yönlerini içermektedir (Jenney ve Campbell, 1997). Literatürde, SİYK'ni çocukların, ailelerinin ve klinisyenlerin farklı farklı şekillerde tanımlayabileceği belirtilmektedir. Bu farklılıklara rağmen, tıbbi karar vermeyi SİYK'nin klinisyen yorumları büyük oranda etkilemektedir. Pediatrik hastalar ve ebeveynler için ise SİYK, çocuğun yaşamı sürdürme, tedavisinin veya tıbbi müdahalelerin takibinin yararları ve getirdiği yükleri merkeze almaktadır. Bu yüksek riskler göz önüne alındığında, klinisyenlerin, araştırmacıların ve diğer paydaşların SİYK'ni nasıl tanımlanacağı ve nasıl ölçüleceği konusunda ortak bir anlayışa sahip olmaları kritik önem taşımaktadır. (Lemmon and Huffstetler, 2020).

Hastalık ve tedavinin çocukların SİYK üzerindeki etkisinin anlaşılmasının önemi artık kabul edilmektedir. Bu artan tanınma, pediatrik klinik araştırmalarda çocuğun kendi kendine bildirim ve dolaylı bildirim araçlarının artan bir şekilde kullanılmasına ve klinik uygulamada klinisyen-çocuk-ebeveyn dinamiğinde değişikliğe yol açmıştır. Ayrıca, son gelişmelerin daha önce tedavi edilemeyen durumları tedavi edilebilir hale getirmesi ile (Kistik Fibroz, Spinal Müsküler Atrofi, Kanser) hayatta kalma oranlarının ve yaşam beklentisinin artmasını sağlamıştır. Bu sürecin ardından ise pediatrik hastaların SİYK üzerindeki etkisinin ne olduğunun anlaşılması ihtiyacı doğmuştur (Germain ve ark., 2019).

Ayrıca SİYK'nin bazı ölçümleri hastalık belirtilerini ya da klinik durumu sorgularken, bazıları işlevsel beceri, psikososyal iyilik hali, sosyal destek durumu ve yaşamdan memnuniyeti değerlendirmektedir. Bu veriler, yeni sağlık politikalarının oluşturulması, hastaya özgü bireyselleştirilmiş girişimlerin seçilmesi, hastaların yatış süresinin azaltılarak tedavi maliyetlerinin düşürülmesi, hasta ve hasta yakınlarının üretkenliğinin artırılıp iş gücüne kazandırılması gibi çeşitli amaçlarda kullanılabilir (Clarke ve Eiser 2004; Üneri ve Memik, 2007).

SİYK ölçümlerinin sağladığı diğer yararlar aşağıda sunulmuştur:

- SİYK, hastalık aktivitesini değerlendiren standart biyokimyasal veya fizyolojik parametrelerin ötesinde bilgi sağlamaktadır.

- Çoğu zaman, eşdeğer hastalık aktivitesine sahip olarak değerlendirilen hastalar, SİYK ölçümleri ile işlevsel durum ve esenlik açısından önemli ölçüde farklı tepkiler gösterebilir. Bu tepkiler arasındaki farklılıkların belirlenmesini sağlamada rolü bulunmaktadır.
- Farmako-ekonomik araştırmalar, SİYK değerlendirmesinin tek başına hastalık parametrelerine göre daha net bir sağlık verisi verdiğini ve hasta tarafından algılanan tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermiştir
- SİYK'nin değerlendirilmesi ile sağlık ve sağlık hizmetlerinden yararlanma puanları ile hekimin hastalık aktivitesini derecelendirmesinden daha iyi ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir.
- Hastaların kendileri tarafından SİYK'nin değerlendirilmesi, ne ebeveynler ne de doktorların veremeyeceği bilgileri sağlamaktadır (Loonen ve ark., 2001).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Klinikte Kullanımı

Çocukların hastalıklarını algılamaları ve tedavileri hakkındaki görüşleri, klinik uygulamada giderek daha fazla talep görmekte ve dikkate alınmaktadır. Hastalık ve tedavinin çocukların SİYK üzerindeki etkisinin anlaşılmasının önemi günümüzde kabul edilmektedir. Bu artan kabul, pediatrik klinik araştırmalarda çocuğun kendi kendine bildirimi ve dolaylı bildirim araçlarının artan bir şekilde kullanılmasına ve klinik uygulamada büyük değişikliğe yol açmıştır (Stancliffe, 2000; Higginson ve Carr 2001; Germain ve ark., 2019).

Bazı yaklaşımlar pediatrik araçların yetişkinler için kullanılan araçlarla aynı yaklaşımın kullanılmasını önerse de bu ölçüm araçların sözcük dağarcığı, anlama ve hatırlamanın çocuğun uygun yaş dönemlerine uyarlanması önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca gelişimsel farklılıkları hesaba katmak ve çocukların kendilerini ifade edebilecekleri en küçük yaş aralığının net bir şekilde belirlenmesi için “oldukça dar yaş grupları” önerilmektedir (Higginson ve Carr 2001; Germain ve ark., 2019).

Beş yaşın altındaki çocukların güvenilir bir şekilde öz bildirimde bulunamayacakları ve vekil raporların kullanılması gerektiği genel olarak kabul edilmektedir. Kendini beyan edemeyen bebekler ve çocuklar için vekaleten raporlar kaçınılmaz bildirim araçlarıdır (Germain ve ark., 2019).

Ancak, çok sayıda çalışma çocuk ve vekil raporları arasında tutarsızlıklar olduğunu göstermiştir ve vekil raporların geçerliliği tartışılmaya devam etmektedir.

Literatür, gözlemlenebilir kavramlar için vekil raporların kullanılması gerektiği yönündedir, ancak “sosyal işlevsellik” ve “duygusal esenlik” gibi yorum gerektiren kavramlar söz konusu olduğunda güvenilir sonuçlar sunmamaktadır. Ayrıca, ebeveynlerin YK’lerinin çocukları üzerindeki algılanan yükü ne ölçüde etkilediğini değerlendirmek için vekillerin kendi YK’leri sorgulanmalı, karşılaştırılmalı ve yorumlanmalıdır (Connolly ve Johnson, 1999).

Pediyatrik SİYK için mevcut önlemleri belgeleyen veya değerlendiren çok sayıda araştırma sonucu yayınlanmıştır. Bu yayınlar, çocuklarda SİYK’sini doğru bir şekilde yakalamanın içerdiği zorlukları tartışmaktadır.

Yaşam kalitesi ölçümlerinin rutin klinik uygulamaya yardımcı olmak için sekiz potansiyel kullanımı olduğu bildirilmektedir.

1. Sorunlara öncelik vermek,
2. İletişimi kolaylaştırmak
3. Potansiyel sorunları taramak
4. Tercihleri belirlemek
5. Değişiklikleri ve tedaviye yanıtı izlemek
6. Yeni personel yetiştirmek
7. Klinik denetim
8. Klinik yönetim (Higginson ve Carr 2001).

İlk beş madde klinikte hemen karşılık bulurken, son üç madde bakımın gözden geçirilmesine ve bakımın iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Klinikte SİYK ölçümlerin yarattığı fırsatlar aşağıda verilmiştir.

1. Sorunları belirleme ve önceliklendirme yapmak
2. İletişimi arttırmak
3. Gizli sorunlar için tarama yapmak
4. Ortak klinik karar vermeyi kolaylaştırmak
5. Değişiklikleri veya tedaviye yanıtı izlemektir (Fitzpatrick ve ark., 1992; Higginson ve Carr 2001).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümlerinin Handikapları

Klinik uygulamada yaşam kalitesi ölçütlerinin kullanılmasının altında yatan sebep, tedavi planlarının ve değerlendirmelerinin hastalıktan çok hasta odaklı olmasını sağlamaktır. Hasta merkezli sonuçları ölçmenin tek yolu yaşam kalitesi olmamakla beraber; engellilik, sosyal etkileşim ve destek ve duygusal iyi oluş ölçümleri de kullanılmalıdır. Yaşam kalitesi ölçümleri, hastalıkla ilişkili sonuçların ölçülmesinin yerine geçmemekte, onlara yardımcı olmaktadır: örneğin, romatologlar, romatoid artriti yalnızca yaşam kalitesi puanlarına dayalı olarak antiromatizmal ilaçlarla tedavi etmezler. Tedavinin belirli bir sonuca ulaşmayı amaçladığı durumlarda, geniş ve çok boyutlu yaşam kalitesi ölçümleri sayesinde, spesifik hasta sonuçlarının ölçümlerinden (örneğin, anksiyete ve depresyon) daha az etkili, ama daha doğru ve duyarlı sonuçlar elde edebilir (Theofilou, 2013; Higginson ve Carr 2001; Fitzpatrick ve ark., 1992).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümlerindeki Engeller

SİYK ölçümlerinin bazı handikapları bulunmaktadır.

- Özellikle zaman kısıtlaması olan klinikler için ölçümler çok uzun, uygulanamaz ve puanlanması zor olarak algılanabilir.
- Sağlık profesyonelleri, SİYK'nin geleneksel olarak klinik müdahalenin odak noktası olan klinik belirti ve semptomlarla ilişkili olduğuna ikna olmayabilir.
- SİYK ölçümünün uygulanması, personel zamanı ve bilgisayar puanlama sistemleri gibi ek kaynaklar gerektirerek çok maliyetli olarak algılanabilir.
- SİYK ölçümünün uygulanması, potansiyel olarak klinik operasyona müdahale ediyor olarak algılanabilir.
- SİYK araçları tarafından sağlanan bilgilerin, geleneksel test yöntemleriyle halihazırda elde edildiği bu nedenle ihtiyaç duyulmadığı düşünülebilir (Higginson ve Carr 2001; Fitzpatrick ve ark., 1992).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçümlerinin Klinikte Yaratacağı Etik İkilemler

Yaşam kalitesi kavramının genişliği, tıbbi bakımın olağan alanı dışında kalan sorunların belirlenebileceği anlamına da gelmektedir. Bu durum bir takım etik kaygıları gündeme getirmektedir. İlk olarak, klinik bir ortamda yaşam kalitesini ölçülmesi eylemi, klinisyenin bunu etkileyebileceği olasılığını akla getirmektedir. İkinci olarak, bazı gruplar, yaşam kalitesinin klinik olarak ölçülmesine, yaşamın “aşırı tıbbileştirilmesini” ve hastaların yaşamlarının bazı yönlerine klinik müdahaleyi temsil ettiği gerekçesiyle karşı çıkmaktadır. Üçüncüsü, kronik hastalık, insanların ya-

şamlarının, ilişkileri ve sosyal destek gibi daha geniş yönlerini etkilemekte ve bunlardan etkilenmektedir. Bu yönlerle ilişkin bilgiler, tedavi kararlarını ve sağlık hizmeti ihtiyacının değerlendirilmesini etkileyebilmektedir (Higginson ve Carr 2001; Edisan ve Kadioğlu, 2001). Bu etkiler klinikte SİYK ölçümlerin yapılmasında etik ikilemleri doğurmaktadır.

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçüm Araçlarının Özellikleri

Araştırmada bir ölçek kullanılırken gerekli olan geçerlilik ve güvenilirlik gibi özelliklere ek olarak, klinik uygulamada bir ölçeğin rutin olarak kullanılabilmesini sağlamak için daha geniş bir özellik yelpazesi gerekmektedir. Bunlar aşağıda verilmiştir.

1. Geçerlilik: Araç, yaşam kalitesi gibi ölçmeyi amaçladığı şeyi ölçüyor mu?
2. Uygunluk ve kabul edilebilirlik: Ölçek kullanım amacına uygun mudur? Bu klinik pratikte çok önemlidir.
3. Güvenilirlik: Ölçüm aynı popülasyonda tekrarlandığında aynı sonuçları veriyor mu?
4. Değişime duyarlılık: Ölçüm klinik olarak anlamlı değişiklikleri tespit ediyor mu? Buna bazen hassasiyet de denilmektedir.
5. Yorumlanabilirlik: Ölçümden elde edilen sonuçlar klinik olarak yorumlanabilir mi ve ilgili midir? (Fitzpatrick ve ark., 1992; Higginson ve Carr 2001).

SİYK ölçeklerinde dikkat edilecekler özellikler;

- Aracın özellikleri
- Madde sayısı ve boyutları
- Aracın geliştirildiği yaş aralığı
- Psikometrik geçerlilik durumu
- Mevcut olduğu diller
- Kullanıldığı hastalık alanlarıdır (Jenney ve Campbell, 1997; Looenen ve ark., 2001).

Araştırmalar sonucunda pediatri servislerinde SİYK ölçümünün uygulaması için öneriler

- Klinik değerlendirmeler için en iyi yaklaşım, genel, hastalığa özgü ve tercihe dayalı ölçümlerin yanı sıra hem öz hem de ebeveyn bildirimine dayalı raporların kombinasyonunun kullanılması,

- Daha uzun zaman çizelgeleri ile uygulanması,
- Klinisyenlerin SİYK ölçümünü klinik pratiğe dahil etmeyi kabul etmesinden önce, bu ölçümlerin kullanımının klinik sonuçları nasıl değiştirebileceğine dair kanıtların üretilmesi,
- Klinik bakımda rutin uygulanabilir çevrimiçi sistemlerin oluşturulması ve kullanılması,
- Çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen sonuç ölçütlerinin rutin olarak toplanması (Stancilffe, 2000; Higginson ve Carr 2001; Germain ve ark., 2019),
- Yaşam kalitesi ölçümlerinin klinik uygulamaya dahil edilmesi genellikle personelin uygulamalarını değiştirmesi gerektiği,
- Değişim, özellikle personel olumsuz olarak değerlendirilebileceklerine inanıyorsa, tehdit edici olabileceği için önem alınması,
- Kurumun kültürü önemlidir. Personelin, herhangi bir yeni değerlendirme aracında olduğu gibi, SİYK ölçüm aracını kullanma ve yorumlama konusunda eğitilmesi,
- Yaşam kalitesi ölçütlerinin değerli olması için klinik kayıtlara dahil edilmesi ve sonuçların klinik gözden geçirme toplantılarında tartışılması önerilmektedir (Lemmon ve ark., 2020; Germain ve ark., 2019; Loonen ve ark., 2001; Loonen ve ark., 2000; Drossman, 1994; Sprangers ve Aaronson 1992; Aaronson, 1991 Aaronson, 1990).

Bununla birlikte, pediatrik alan için klinik kılavuzlar, çocukların SİYK'lerinin önemli olduğunu kabul etse de klinik uygulamada ölçütlerin kullanımı hala pratik ya da rutin hale dönüştürülemedi. Yaşam kalitesine genellikle sadece bazı durumlarda atıf yapılmaktadır.

Hekim, hemşire, fizyoterapist ve paramedik gibi sağlık profesyonellerin rolleri ve hastayla olan etkileşim düzeyleri düşünüldüğünde yaşam kalitesini değerlendirmek ve iyileştirmek için kritik öneme sahip oldukları ve sorumlulukları bulunduğu görülmektedir.

Pediatride Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçekleri Örnekleri

PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

PedsQL Ölçüm Modeli, sağlıklı çocuklar ve ergenler ile akut ve kronik sağlık sorunları olanlarda Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesini (SİYK) ölçmek için modüler bir yaklaşım sunmaktadır. PedsQL Ölçüm Modeli,

hem jenerik temel ölçekleri hem de hastalığa özgü modülleri sorunsuz bir şekilde tek bir ölçüm sistemine entegre etmektedir.

PedsQL Genel Ölçek özellikleri;

- Özetir (23 madde)
- Pratikir (uygulaması 4 dakikadan az sürer)
- Esnektir (Topluluk, okul ve klinik pediatrik popölasyonlarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır)
- Çok boyutludur (Fiziksel, Duygusal, Sosyal, Okul alt boyutları).
- Gelişim olarak uygundur (2-18 Yaş) (Çocuk Öz Bildirimi Yaşları 5-7 y, 8-12 y, 13-18 y; Ebeveyn Vekil Raporu Yaşları 2-4 y, 5-7 y, 8-12 y, 13-18 y).
- Güvenilirdir (Toplam Ölçek Puanı: 0.88 Çocuk Öz Raporu; 0.90 Ebeveyn Vekil Raporu).
- Geçerlidir (Sağlıklı çocuklar ile akut ve kronik sağlık durumları olan çocukları birbirinden ayırır; kronik bir sağlık durumu içinde hastalık şiddetini ayırt eder).
- Zamansal olarak klinik değışikliklere duyarlıdır.
- İspanyolca dahil olmak üzere birçok dile çevrilmiştir.

23 maddelik PedsQL Genel Ölçek, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan sağlığın temel boyutlarını ve rol (okul) işleyişini ölçmek için tasarlanmıştır. Fiziksel İşlevsellik (8 madde), Duygusal İşlevsellik (5 madde), Sosyal İşlevsellik (5 madde), Okul İşlevselliğı (5 madde)

Ek modüller: astım, romatoloji, diyabet, kanser ve kalp hastalıkları için Hastalığa Özgü Modüller mevcuttur (<https://www.pedsq1.org/>).

KINDL

KINDL, 3 yaş ve üstü çocuklar ve ergenlerde Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesini değerlendirmek için genel bir araçtır. Anketin orijinal versiyonu olan KINDL, 1994 yılında Prof. Monika Bullinger tarafından geliştirilmiştir. Prof. Ulrike Ravens-Sieberer ve Monika Bullinger, 1998 yılında KINDL'ı geliştirerek KINDL'yi revize etmiştir. KINDL şimdiye kadar birçok dile çevrilmiş ve çok sayıda Alman ve uluslararası çalışmada kullanılmıştır.

- KINDL 24 maddeden oluşur ve bu nedenle çocuklar ve ergenlerde Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi için kısa, metodolojik olarak uygun, psikometrik olarak sağlam ve esnek bir ölçektir.

- Aracın farklı yaş grupları ve gelişim dönemlerine uygun üç farklı versiyonu sunulmaktadır. KINDL, 3 ila 17 yaş arasındaki çocuklar ve ergenler için kullanılabilir. Anketin her versiyonu hem çocuklar ve ergenler hem de ebeveynleri tarafından doldurulabilir.
- Kronik hastalıklara bağlı Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesinin değerlendirilmesi için ek modüller geliştirilmiştir. Bir modül, sırasıyla kronik hasta çocukların veya fiilen hastanede olan çocukların Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesine odaklanırken, diğer modüller hastalığa/duruma özgü Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesini (Astım Bronşiyal, Diyabet için) değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ek modüller: Astım Bronşiyal, Diyabet, Epilepsi, Kanser, Nörodermatit, Obezite ve Spina Bifida için kullanılmaktadır.
- KINDL'in kağıt-kalem versiyonunun yanı sıra bilgisayar destekli versiyonu (CAT-SCREEN/6-12 y-13-17 y) geliştirilmiştir (<https://www.kindl.org/english/information/>).

KIDSCREEN

KIDSCREEN anketleri, 8 ila 18 yaş arası çocuk ve ergenlerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (SİYK-Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi) ölçmek için geliştirilmiş ve normalleştirilmiş bir araç kombinasyonudur.

Anketler, 13 Avrupa ülkesinde eş zamanlı olarak çocukluk dönemindeki sağlık ve esenlik kavramları dikkate alınarak geliştirilmiştir. Araçlar, ulusal ve uluslararası Avrupa sağlık araştırmalarında tarama, izleme ve değerlendirme için kullanılabilir.

- KIDSCREEN anketinin üç versiyonu çocuklara, ergenlere ve ebeveynlere yöneliktir. Çeşitli dillerde mevcuttur ve birden fazla araştırma hedefi için uygulanabilmektedir
- KIDSCREEN-52 (uzun versiyon) on SİYK boyutunu, KIDSCREEN-27 (kısa versiyon) beş SİYK boyutunu kapsarken, KIDSCREEN-10 küresel bir SİYK ölçümünü kapsamaktadır.
- Bu şekilde anketler, fiziksel, zihinsel ve sosyal refah açısından çocukların bakış açısından yaşam kalitesini ölçmektedir.
- KIDSCREEN araçları, çocukların ve ergenlerin öznel sağlığını ve esenliğini değerlendirmektedir. 8 ile 18 yaş arası sağlıklı ve kronik hasta çocuklar ve ergenler için geçerli olan kişisel bildirim ölçütleri olarak geliştirilmiştir. 13 Avrupa ülkesinde eş zamanlı olarak geliştirilmelerinin bir sonucu olarak, KIDSCREEN araçları gerçek anlamda uluslararası SİYK

ölçütleridir.

1. KIDSCREEN-52: On SİYK boyutu için ayrıntılı profil bilgilerine izin vermekte, doldurulması için 15-20 dakika gerektirmektedir.
2. KIDSCREEN-27: 52 maddelik versiyondan türetilen maddeler, beş SİYK boyutu için ayrıntılı profil bilgilerine izin vermekte, doldurulması için 10-15 dakika gerektirmektedir.
3. KIDSCREEN-10 İndeksi: İzleme ve tarama kullanımları için küresel SİYK skoru olan 27 maddelik versiyondan türetilen maddelerin doldurulması için 5 dakika gerektirmektedir.

KIDSCREEN araçları, çocuk ve ergenin yanı sıra ebeveyn / vekil versiyonlarında mevcuttur ve birkaç dile çevrilmiş ve kullanılmak üzere uyarlanmıştır (<https://www.kidscreen.org/>)

DISABKIDS

- Yedi kronik tıbbi durumun modüllerini içermektedir: Astım, Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA), Atopik Dermatit, Serebral Palsi (SP), Kistik Fibroz (KF), Diyabet ve Epilepsi.
- Genel popülasyondaki çocuklar için genel bir Yaşam Kalitesi (YK) anketinin geliştirilmesiyle ilgilenen KIDSCREEN projesiyle yakından bağlantılıdır.
- Proje uygulamada, kronik bir tıbbi durumu olan çocuklar ve ergenler, her biri farklı bilgiler sağladığı için üç modüle ayrılmıştır.
- Genel ifadeler KIDSCREEN'e dahil edilmiş, kronik tıbbi durum ile ilgili sorular Kronik Jenerik Modüle ve hastalığa özgü sorular hastalık modüllerine eklenmiştir (DISABKIDS projesi) (Baars ve ark., 2005).

SİYK Ölçümlerinin Klinik Sürece Etkisi

- Sağlık ihtiyaçlarını sağlık profesyonellerine iletmede yardımcı olur.
- Hasta memnuniyetini artırır.
- Tedavi ve bakım etkinliğini artırır.
- Tedaviler ve bakımlar arasındaki karşılaştırmayı sağlar.
- Tedavi bakımındaki en iyi uygulamaları belirlemeyi sağlar.
- Hasta-sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimi etkili bir şekilde artırır.

- Hastanın bazen göz ardı edilebilen “duygusal ve sosyal esenlik” halinin tespit edilmesi kolaylaşır.
- Hastalık durumuna bağlı semptomların izlenmesine yardımcı olur.
- Klinik karar vermeye yardımcı olur (Lemmon ve ark., 2020; Germain ve ark., 2019; Loonen ve ark., 2001; Loonen ve ark., 2000; Drossman, 1994; Sprangers ve Aaronson 1992; Aaronson, 1991 Aaronson, 1990).

KAYNAKLAR

- Aaronson, N. K. (1990). Quality of life research in cancer clinical trials: a need for common rules and language. *Oncology*, 4, 59–67.
- Aaronson, N. K. (1991). Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer*, 67 (suppl), 844–50.
- Baars, R. M., Atherton, C. I., Koopman, H. M., Bullinger, M., & Power, M. (2005). The European DISABKIDS project: development of seven condition-specific modules to measure health related quality of life in children and adolescents. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3(1), 1-9.
- Clarke, S. A., & Eiser, C. (2004). The measurement of healthrelated quality of life in pediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*, 2, 66.
- Connolly, M. A., & Johnson, J. A. (1999). Measuring quality of life in paediatric patients. *Pharmacoeconomics*, 16(6), 605-625.
- Drossman, D. A. (1994). Measuring quality of life in inflammatory bowel disease. *Pharmacoecon*, 6, 578–80
- Ebrahim, S. (1995). Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med*, 41, 1383–94
- Edisan, Z., & Kadioğlu FG. (2011). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleri: Etik açıdan bir değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Der-gisi*, 19(1), 8-15.
- Eiser, C., & Morse, R. (2001a). The measurement of quality of life in children: past and future perspectives. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 22(4), 248-256.
- Eiser, C, & Morse, R. (2001b). Quality-of-lfe measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess*, 5, 1-156.
- Fitzpatrick, R., Fletcher, A., Gore, S., Jones, D., Spiegelhalter, D., & Cox, D. (1992). Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *British Medical Journal*, 305(6861), 1074-1077.
- Germain, N., Aballéa, S., & Toumi, M. (2019). Measuring health-related quality of life in young children: how far have we come?. *Journal of Market Access & Health Policy*, 7(1), 1618661.
- Gill, T. M., Feinstein, A. R. (1994). A critical appraisal of the quality of quality of life measurements. *JAMA*, 272, 619-26.
- Hamming, J. F., & De Vries, J. (2007). Measuring quality of life. *Journal of British Surgery*, 94(8), 923-924
- Higginson, I. J., & Carr, A. J. (2001). Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ*, 322(7297), 1297-1300.
- Jenney, M. E., & Campbell, S. (1997). Measuring quality of life. *Archives of Disease in Childhood*, 77(4), 347-350.

- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference?. *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645-649.
- Lemmon, M. E., Huffstetler, H. E., & Reeve, B. B. (2020). Measuring health-related quality of life in pediatric neurology. *Journal of Child Neurology*, 35(10), 681-689.
- Loonen, H. J., Derkx, B. H., & Otley, A. R. (2001). Measuring health-related quality of life of pediatric patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 32(5), 523-526.
- Loonen, H. J., Derkx, B. H., Thomas, A. G., et al. (2000). Do physicians know what concerns children with inflammatory bowel disease? *Qual Life Res*, 9, 248.
- Ravens-Sieberer, U. & Bullinger, M. (1998a). Assessing health related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content-analytical results. *Quality of Life Research*, 4(7). (Erişim tarihi: 10.12.2022. Erişim linki: <https://www.kindl.org/english/information/>).
- Slevin, M. L, Plant, H., Lynch, D., et al. (1998). Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer*, 57, 109–12.
- Sprangers, M. A., Aaronson, N. K. (1992). The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol*, 45, 743–60.
- Stancliffe, R. J. (2000). Proxy respondents and quality of life. *Evaluation and Program Planning*, 23(1), 89-93.
- The KIDSCREEN Group. KIDSCREEN instruments Health-Related Quality of Life Questionnaire for Children and Young People. (Erişim tarihi: 10.12.2022. Erişim linki: <https://www.kidscreen.org/>).
- Theofilou, P. (2013). Quality of life: definition and measurement. *Europe's Journal of Psychology*, 9(1).
- Torrance, G. W. (1987). Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis*, 40(6), 593–600.
- Üneri, Ö., & Memik, N. Ç. (2007). Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 14(1), 48-56.
- Varni JW. The PedsQL™ Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. (Erişim tarihi: 10.12.2022. Erişim linki: <https://www.pedsql.org/index.html>).
- World Health Organization. (1947). World Health Organization Constitution. Geneva, Switzerland, World Health Organization.

“

Bölüm 11

SALEBİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE İÇİLEBİLİR SALEP ÜRETİMİ

*Esra BİROL¹
Gürkan UÇAR²*

”

1 Veteriner Hekim Esra BİROL, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-2968-2394

2 Prof. Dr. Gürkan UÇAR, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-6774-5790

1. GİRİŞ

Sütün insan beslenmesinde önemli bir yeri olup insan sağlığı için oldukça faydalı olduğu bilinmektedir. Başta kalsiyum, fosfor olmak üzere önemli mineral protein ve riboflavin gibi bazı vitaminler bakımından süt ideal bir besin olarak görülmektedir (Tekinşen ve Tekinşen 2005, Besler ve Ünal 2008). Bu artı özelliklerinin yanı sıra süt, mikroorganizmaların kolay üreyebileceği ortam olması ve dayanıklılık süresinin kısa olması gibi dezavantajları vardır. Sütün besin niteliğinden daha çok faydalana-bilmek, dayanıklılık süresini artırabilmek ve çeşitli tüketim seçenekleri sunabilmek amacıyla değişik hammaddeler kullanılarak farklı ürünlere dönüştürülmektedir. Bunlardan birisi de geleneksel Türk lezzeti olan salep içeceğidir (Tayar ve Şen 1995).

Salep, kendiliğinden doğada yetişen yabani bir bitki olan orkidenin köklerine çeşitli işlemler uygulanarak elde edildiği bir baharattır (Tekinşen 2006). Salebin başta gıda sektöründe gıda katkı maddesi olarak kullanılmak üzere kozmetik ve eczacılık gibi birçok alanda da kullanıldığı bilinmektedir (Tekinşen 2006, Salep Eylem Planı 2018). Gıda olarak özellikle kış aylarında süt ile yapılan salep içeceğinin, yaz aylarında ise dondurmanın yapımında kullanılmaktadır (Tekinşen 2006).

İçilebilir salep, süt ile yabani orkide köklerinden elde edilen toz halindeki baharatın kaynatılmasıyla hazırlanıp sıcak olarak servis edilen geleneksel bir içecektir (Sezik 1990). Salep içeceği çok yüksek besin değerine sahip olup, birçok sağlık problemine de iyi geldiği bilinmektedir (Tekfidan 2001). Eski zamanlardan beri hem keyfi hem de şifa bulmak amaçlı tüketilen içilebilir salep, hammaddesi olan orkide popülasyonunun azalması elde edilmesi ve üretiminin zorlukları sebebiyle maliyeti fazla olan bir içecek haline gelmiştir (Sezik 1990). Bu sebeplerden dolayı hem maliyeti azaltmak hem de besin değerini artırarak farklı tüketim seçenekleri sunmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

2. SALEP

2.1. Salebin Tanımı ve Genel Özellikleri

Salep, doğada yetişen çeşitli yabani orkide bitkilerinin kök yumrularının bir dizi işlemten geçtikten sonra süt ile hazırlanan ve sıcak servis edilen geleneksel bir içecektir (Turgay ve Çınar 2017). Türk Dil Kurumu'nda salep; başak çiçekli orkide bitkisinin ve bu bitkinin köklerinden elde edilen tozun süt veya su ile kaynatılarak hazırlanan sıcak içilen içecek olarak açıklanmaktadır (TDK 2019).

Salep tozunun en çok elde edildiği türler; *Orchis*, *Dactylorhiza*, *Ophrys*, *Serapias Himantoglossum* ve *Barlia*, cinslerine ait iki yumrulu orki-

delerdir (Tekinşen 2006, Tamer ve ark 2006). Eski zamanlardan beri salep gıda eczacılık ve kozmetik gibi birçok sektörde kullanılmıştır (OGM 2018). En fazla gıda alanında kullanılmakta olup, genelde gıda katkı maddesi olarak tercih edilmektedir. Özellikle yaz aylarında dondurma yapımında stabilizatör katkı maddesi olarak faydalanılırken, kış aylarında da geleneksel salep içeceğinin yapımında kullanılmaktadır (Tekinşen 2006). Alternatif tedavi yöntemleri arasında da kullanım alanı bulan salep, bağışıklığı güçlendirerek soğuk algınlığı, öksürük ve bağırsak ile ilgili problemlere de iyi geldiği düşünülmektedir (Tekfidan 2001).

2.2. Salebin Tarihsel Gelişimi

Dilimize Arapça'dan geçen salep kelimesi 'tilki' anlamına gelmektedir. Eski eserlerde Tubera salep'in karşılığı 'Husyet'ul sal'eb' veya Husyet-ül kelb' olarak ifade edilmektedir. Batı dillerinde de salep farklı kelimelerle belirtilmektedir. "foxstones" ve "dogstones" İngilizcede, "testicolo di cane" İtalyanca'da kullanılan bazı idadelerdendir. Zamanla bu ifadelerin yerini "salep" kelimesine bıraktığı tahmin edilmektedir (Sezik 1984).

Osmanlı İmparatorluğu Döneminde salep bir çok şekilde kullanılmakta olduğu bilinmektedir. Bazı kaynaklarda kışın sokaklarda salepçilerin sırtlarında taşıdıkları güğümelerde sattıklarını, insanların da bir maltızın üzerine oturtulan güğümelerin etrafında hem ısındığı hem de şifa niyetine salep içeceğini içtikleri belirtilmektedir (Tekfidan 2001). Aynı zamanda saraylarda padişahların kuvvet macunlarına sinameki, kişniş, çörekotu, Hindistan cevizi anason gibi birçok şifalı bitkinin yanısıra salebin de kullanıldığı bilinmektedir (Sezik 1984). Ayrıca batı kaynaklarına göre salebin Avrupa ülkelerinde yıllarca afrodisyak olarak kullanıldığı düşünülmektedir. Ortadoğuya özgü olan bu içeceğin İngilterede 17 ve 18. Yüzyıllarda "saloop" olarak bilinen ve çok popüler olan bir içecek olduğu bilinmektedir. Salep dükkanlarında gül veya portakal suyuyla tatlandırılarak tereyağlı ekmeklerle beraber servis edildiği, fakat zamanla çay ve kahvenin yaygınlaşmasından dolayı bu geleneğin yok olduğu söylenmektedir (Sezik 1984, Tekfidan 2001, Hossain 2011).

2.3. Türk Gıda Kodeksinde Salebin Yeri

Türkiye'de satışı yapılacak olan gıda ürünlerinin tüketici sağlığını korumak için belirlenmiş bazı standartlar vardır. Türk Gıda Kodeksi bu ürünlere ait standartları içermektedir. Salep, 10.04.2013 tarih ve 28614 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Baharat Tebliği'nde "Çiçeklenmesini tamamlamış Orchidaceae familyasına dahil yumru bağlayan farklı cins ve türlere ait toprak orkidelerinin yumrularının tekniğine uygun olarak temizlenip su veya sütte haşlandıktan sonra ku-

rutulup öğütülmüş veya öğütülmemiş halini ifade eder.” tanımıyla yer almaktadır. Aynı zamanda salebin de öğütülmüş ve öğütülmemiş hallerinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinden söz edilmektedir. Tablo 2.1’ de Türk Gıda Kodeksi Baharat Tebliği’ne göre öğütülmemiş ve öğütülmüş salebin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri gösterilmiştir (Resmi Gazete 2013).

Tablo 2.1. *Türk Gıda Kodeksi Baharat Tebliği’ne göre öğütülmemiş ve öğütülmüş salebin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri.*

Baharat	Yabancı madde En çok (%m/m)	Rutubet En çok (%)	Toplam kül KM’de En çok (%m/m)	%10’luk HCL’de çözünmeyen kül KM’de En çok (%m/m)
Öğütülmemiş salep	Bulunmaz	8	1,9	0,2
Öğütülmüş salep	Bulunmaz	8	1,9	0,2

UHT özellikteki salep içecekleri de 27.02.2019 tarih ve 30699 sayılı Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği’ne uygun olarak üretilmekte olup, bu tebliğe göre içme sütlerine aroma ve çeşni ilave edilebilmekte ve bu ilave yapıldığında ürün etiket bilgilerinde aroma veya çeşni maddesinin adının ürün adı ile birlikte yer alması gerekmektedir (Resmi Gazete 2019).

3. SALEP BİTKİSİ (ORKİDE)

3.1. Salep (orkide) Bitkisinin Genel Özellikleri

Orkide bitkisi denilince akla ilk olarak, çiçekçilerde satılan, genellikle bayanların ilgisini çeken gösterişli pahalı ve uzun ömürlü olan süs bitkileri gelmektedir. Bu süs bitkileri, yabani orkidelerin özel şartlar altında seralarda yetiştirilmesi ile elde edilmektedir. Salep baharatının yapımında ise doğada kendiliğinden yetişen yabani orkideler kullanılmaktadır (Sezik 1984).

Orkideler, büyük çoğunluğu diğer bitkilerin üzerinde epifit olarak, bir kısmı da toprakta yaşayan, çiçekli, uzun ömürlü, otsu bitkilerdir. Bu bitkiler ihtiyaçları olan mineralleri üzerinde yaşadıkları diğer bitkiden veya havadan karşıladıkları için epifit olarak adlandırılmaktadırlar. Bu epifit bitkilerin çoğunu tropikal ormanlarda yetişen orkidelerin oluşturduğu bilinmektedir. gövdeleri yalancı soğan oluşturacak şekilde şişip dallanarak, klorofil bulunduran hava köklerini meydana getirmektedirler (Sezik 1984, Kreutz 2002).

Toprakta yaşayan orkidelerin toprak altında kök, yumru (tuber) veya rizom denilen aşağı doğru kök veren yatay gövdesi bulunmaktadır. Orkidelerin cinslerini ayırt etmede yumruların büyüklük ve şekilleri önemli olmakla beraber, yuvarlak, elipsoit, parçalı ve uzamış biçimlerde olabilmektedirler. Yumrulu orkideler genellikle toprak altında iki adet yumrusu bulundurmaktadır. Bir sene boyunca eski yumruyu taşıyan orkidenin ek köklerinden birisi bahar aylarında kalınlaşmaya başlayarak yeni yumru meydana getirmektedir. Bu yumru gelişimini devam ettirirken, tomurculanarak yeni senenin orkide gövdesinin oluşmaya başladığı gözlemlenmektedir. Yeni yumru geliştiği sırada, eski yumru içi boşalarak diğerine bitişik bir hale gelmektedir. Sonuçta; eski yumru ile hem yeni yumru hem de yeni bitki oluşmaktadır. Hatta bu durumdan dolayı Kastamonu yöresinde orkide bitkisinin eski yumrusuna “ebesı” yeni yumrusuna da “iyisi” denilmektedir (Sezik 1984, Sezik 1990, Anonim 2020c). Yapılan bazı çalışmalarda salep bitkisinin yetiştirildiği iklim ve bakım şartlarına bağlı olarak 2 ve 3. Yumrunun da gelişebileceği tespit edilmiştir (Karık ve ark 2020).

Orkidelerde üreme, generatif (eşeyli) ve vejetatif (eşeysiz) olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Generatif üremede çok küçük ve endosperm taşımayan orkide tohumlarının çimlenebilmesi için uygun ışık, sıcaklık, nem, oksijen ve toprak koşullarının sağlanması, tohumların uygun fungusların bulunduğu yere düşmeleri ve onlarla enfekte olması gerekmektedir. Bütün şartlar sağlanıp, üreme gerçekleşikten sonra yapraklar uzun sürede oluşabilmektedir. Bu süre en kısa 2-4 yıldır. Örneğin *Ophrys*, *Orchis*, ve *Dactylorhiza* türlerinde ilk yaprakların çıkması 4. yılı, *Spiranthes aestivalis*’te ilk yumrunun oluşması 9. yılı, *Neottia* türlerinde ilk çiçeğin oluşması 9-12 yılı, *Listera* türlerinde ise 15. Yılı bulmaktadır.

Vejetatif üreme, ana orkideden ayrılan bir kısmın, tomurcuk gelişmesiyle gerçekleşmektedir. Örneğin; *Dactylorhiza*, *Ophrys* ve *Orchis* türlerinde 2 yumrunun birbirinden ayrılmasıyla 2 farklı bitki gelişip orkide kümelerini oluşturmaktadırlar. Bazı orkidelerin, yüksek rakımlı bölgelerde düşük sıcaklıktan dolayı gelişip tohum meydana getirememesi ile generatif üreme gerçekleşmemektedir. Bundan dolayı şartlar sağlanana kadar çoğalmaya vejetatif üremeyle devam etmektedirler (Sezik 1984, Ar 2000).

Orkideler, tohumlu bitkiler içinde en yaşlı olarak bilinmekte ve geçmişinin 120 milyon yıla dayandığı düşünülmektedir (Sandal 2009). Deniz seviyesinden 5000 metre rakımlı olan yerlerde, tüm dünyada Antartika kıtası haricinde her iklim ve toprak şartlarında yaşayabildikleri belirtilmektedir (Şen 2016). Ortadoğu ve Avrupa’da orkideler açısından en zengin ülke Türkiye olup, hemen hemen her bölgesinde farklı türlerine rastlanılmaktadır (Sezik 1984).

Çiçekli bitkiler içinde en geniş familyalardan birisi de orkidelerdir. Birçok kaynağa göre değişmekle beraber Dünyada yaklaşık 900 cins ve 20000'den fazla türün bulunduğu, her geçen yıl 800 civarında yeni türlerin tanımlandığı ve tür sayısının 30000lere çıkabileceği bildirilmektedir (Sandal 2009). Bu türlerden yaklaşık olarak 500'ünün anavatanının Avustralya, 150 sinin Kuzey Amerika, 150 si Avrupa ve geri kalanlarda Madagaskar, Asya, Afrika ve Yeni Gine de tropikal bölgeleri olduğu düşünülmektedir (Ar 2000). FAO (2019) ya göre Türkiye'de 26 cins ve 271 takson tespit edilmiştir. Türkiye orkide çeşitliliği konusunda Avrupa'da en zengin ülkelerden sayılmakta olup, bir çok türün ülkemizde endemik olarak görüldüğü belirtilmektedir. Avrupa'da ise orkide çeşitliliğinde ülkemizden sonra sırasıyla 140, 80 ve 60 tür ile İtalya, Almanya ve Hollanda gelmektedir.

3.1.1. Türkiye'deki salep elde edilen orkideler, ekolojisi ve mahalli isimleri

Salebin elde edilmesi için sadece orkidenin yumrulu olması yeterli değildir. Genelde yuvarlak yumrulu *Orchis*, *Ophrys*, *Anacamptis*, *Serapias*, *Barlia*, *Himantoglossum* türleri, parçalı yumrulu *Dactylorhiza* orkideleri ve *Platanthera* türlerinden elde edilebilmektedir (Sezik 1984, Çağlayan ve ark 1998). Özhatay ve ark (1997) tarafından, salep yapımında Türkiye'de bulunan orkidelerden sadece 10 cinse ait 38 türün kullanıldığı belirlenmiştir. Türkiye'de salep elde edilen orkide cins ve o cinse ait tür sayıları Tablo 3.1'de verilmiştir (Sezik 2002).

Tablo 3.1. Türkiye'de salep elde edilen orkidelerin cinsleri ve tür sayıları.

Cins	Tür sayısı
<i>Aceras</i>	1
<i>Anacamptis</i>	1
<i>Barlia</i>	1
<i>Dactylorhiza</i>	12
<i>Himantoglossum</i>	3
<i>Comperia</i>	1
<i>Ophrys</i>	60
<i>Orchis</i>	31
<i>Neotinea</i>	1
<i>Serapias</i>	6

Türkiye’de orkideler en çok Ege ve Akdeniz Bölgesinde, özellikle Muğla ilinde bulunmaktadır. Yetiştirme ortamları genel olarak çayırılık, makilik, ormanlık, tarım alanları ve zeytinliklerdir (OGM 2018). Ayrıca Mersin’in kuzeyindeki dağlık bölge (Arslanköy-Gözne, İçel), Akseki (Antalya) çevresindeki seyrek çam ormanları, Hatay’da Antakya’nın güneyinde Ziyaret Dağları, Diyarbakır’ın kuzeyindeki Lice-Kulp çevresi ve kuzeydoğu illerindeki fındık bahçelerinin fazlaca orkide popülasyonuna sahip olduğu bilinmektedir (Şen 2016).

Salep üretimi ve ticareti Türkiye’de, Kuzey, Güney, Güneybatı, Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde yapılmaktadır. Ayrıca bazı komşu ülkelerden kaçak olarak getirilip satıldığı da bilinmektedir. Türkiye’de salep elde edilen bölgeler Tablo 3.2’de verilmiştir (Sezik 2012).

Tablo 3.2. *Türkiye’de salep elde edilen bölgeler.*

Bölgeler	Verilen isimler	Bulunduğu iller
Kuzey Anadolu	Kastamonu Salebi	Kastamonu, Yozgat (Akdağ Madeni), Tokat
Güney Batı Anadolu	Muğla Salebi	Muğla, Aydın- Söke’den Fethiye’ye kadar olan bölge
Güney Anadolu	Antalya Salebi	Antalya-Elmalı’dan Gazipaşa’ya kadar
	Silifke Salebi	Mersin-Mut, Silifke, Gülnar civarı
Güney Doğu Anadolu	Maraş Salebi	Kahramanmaraş, Malatya, Adıyaman
	Çayır Salebi	Kahramanmaraş
Doğu Anadolu	Van, Siirt, Muş Salepleri,	Van, Bitlis, Siirt, Hakkari, Muş
	Dağ Salebi, Çayır Salebi	

Birçok kaynakta salep üretilen orkidelere, ‘Sahlep’, ‘Salep’, ‘Salep bitkisi’, ‘Salep otu’ olarak ifade edildiğinden bahsedilmektedir. Halk dilinde ise bu bitkilerin çiçek ve yumrularının renk ve şekillerine, bulundukları yerlere göre değişik şekillerde adlandırılmıştır. Örneğin ‘*Orchis romana*’ genellikle çam ağaçlarının altlarında bulunduğu için, ‘çamkökü’ olarak, ‘*Orchis simia*’, çiçek şeklinin uzamış püsküllü gibi görüntüsünden dolayı ‘püsküllü’, ‘*Orchis anatolica*’, dili ağzından dışarı çıkmış bir insan gibi görünmesinden dolayı ‘diliçikık’ olarak adlandırılmıştır (Sezik 1969). Türkiye’de salep elde edilen bazı orkide türleri ve mahalli isimleri Tablo 3.3 ‘ de gösterilmiştir (Sezik 1969, Yakar 2004, Tekinşen 2010).

Tablo 3.3. *Türkiye’de salep elde edilen bazı orkide türleri ve mahalli isimleri.*

Tür	Mahalli ismi
<i>Orchis anatolica</i>	Gelincik, Dilçıkık, Dildamak, Yayla salebi
<i>Orchis tridentata</i>	Tavşantopuğu, Beyaz dağ salebi
<i>Orchis simia</i>	Topanbaş, Püsküllü, Tavşantopuğu
<i>Orchis pinetorum</i>	Gelincik
<i>Orchis romana</i>	Çamkökü
<i>Orchis spitzelii</i>	Dağ salebi
<i>Orchis coriophora</i>	Çim salebi
<i>Orchis sancta</i>	Pirinç çiçeği, Pürin çiçeği
<i>Ophrys mammosa, Ophrys fusca, Ophrys speculum</i>	Pisipisi, Kedi gözü, Kedi tırnağı, Tülekdukuyan
<i>Ophrys ferrum equinum</i>	Kazankarası
<i>Ophrys holoserica</i>	Deşdiye salebi
<i>Anacamptis pyramidalis</i>	Peynircik, Yoğurtçuk, Peynir çiçeği, Çam salebi
<i>Dactylorhiza osmanica</i>	Öz salebi, Salep otu
<i>Dactylorhiza romana</i>	Parmaklı salep
<i>Himantoglossum longibracteatum</i>	Patpatan, Ayı kulağı, Keşkeş çiçeği
<i>Serapias laxiflora, Serapias vomeracea</i>	Sağır kulağı, Katır tırnağı

3.2. Orkidelerin tahribi

Türkiye’deki orkidelerin yaklaşık olarak %85 ‘i yumrulu olup yüz-yıllardır bu yumrulu orkidelerden salep elde edildiği bilinmektedir (Sezik 2002). Bir kilo salep tozu üretmek için yaklaşık olarak 1000 ile 4000 yumru gerekmektedir. Türkiye ‘de her yıl yaklaşık olarak 35-65 ton salep elde edilmekte ve bunun 15-25 ton kadarının ihraç edildiği bilinmektedir. Bu rakamlar bize yıl boyunca milyonlarca orkidenin topraktan söküldüğünü göstermektedir (Kreutz 2002, Tekinşen 2006).

Yapılan birçok çalışma sonucunda genel olarak orkidelerin yok olmasındaki etkili olan bazı faktörler şu şekilde belirlenmiştir:

- Orkidelerin uygunsuz ve aşırı miktarlarda sökülmesi
- Şehirleşmenin artması ve plansız yapılaşma

- Hayvanların aşırı otlatılması
- Tarım arazilerinin genişletilmesi
- Yeni yerleşim alanları yapılması
- Karayollarının genişlemesi
- Turizm faaliyetlerinin artışı
- Sanayinin çeşitlenerek büyümesi
- Orkidelerin doğal yaşama alanlarının korunmaması
- Zirai ve böcek ilaçların bilinçsizce kullanımı
- Islah çalışmaları (Kreutz 2002, Arslankaya 2012).

Salep orkidelerinin sayısındaki azalmanın en önemli sebebi uygun-suz yöntemlerle, bilinçsizce sökülmesidir. Genellikle çocuklar, kadınlar ve küçükbaş hayvan çobanları tarafından toplanan orkideler, çoğu zaman bir başkası daha önce toplamasın diye, yumruların henüz gelişmediği dönemde sökülmetedir (Kreutz 2002). Orkidelerin sadece bir yumrusunun alınması yeterliyken, toplayıcılar her iki yumruyu da almaktadırlar. Ya da yeni yumrusu alındıktan sonra, eski yumru ile çiçekli bitki bir kenara atılmaktadır. Oysaki bazı çalışmalar sökülen orkidenin bir kenara atılmayıp, toprağa ekildiğinde tekrar tohum üreterek eski yumru sayesinde yeni bir sürgün ile hayata devam edebileceğini göstermektedir (Erzurumlu ve Doran 2011, Kızılkaya 2013).

Bilinçsiz orkide sökümüleri, doğada kendiliğinden yetişen ve ülkemizde endemik olan orkidelerin çoğunu yok olma tehlikesi ile karşı karşıya bırakmaktadır. Bu durumun önüne geçebilmek için 1974 yılında Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı salebe ihracat yasağı getirmiş olmasına rağmen, işlenerek ‘salep unu’ şeklinde ülke dışına satımı halen devam etmektedir (Ar 2000, Kreutz 2002).

Orkidelerin doğal yaşama alanlarında korunması da devamlılıkları açısından oldukça önemlidir. Bunun için Washington’da 1 Temmuz 1975 tarihinde “Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora: CITES” (Nesli tehlikede olan bitki ve hayvan türlerinin uluslararası ticaretine ilişkin sözleşme) sözleşmesi yürürlüğe girmiştir. Türkiye de bu sözleşmeye 27 Eylül 1994 tarih ve 4041 sayılı Kanunun, 20 Haziran 1996 tarih ve 22672 sayılı Resmî Gazete’de yayınlanmasıyla katılmış ve *Orchidaceae* bitki türlerini koruma altına almıştır (OGM 2018).

Bilim insanları tarafından salep üretmek amacıyla kullanılan bu endemik orkide türlerinin neslinin tükenmesini önlemek amacıyla birçok çalışma yapılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda bazı

orkidelerin tarla şartlarında da yetiştirilebileceği tespit edilmiştir. Böylelikle salep üretimi için doğada yetişen orkidelerin toplanması yerine, yapılan çalışmalarda üretilen orkidelerin kullanılabileceği bildirilmektedir (Tutar ve ark 2011).

4. TOZ SALEP

4.1. Toz Salebin Üretim Yöntemleri

Salep tozu, yabani orkidelerin toprak altındaki kök yumrularının, toplanarak öğütülmesine kadar bir dizi işlemten geçirilmesi sonucunda elde edilmektedir (Tekinşen ve Tekinşen 2008).

Orkideler çiçekli halde iken veya taban yaprakları belirgin hale geldiğinde toplayıcılar tarafından özel çapa veya demir çubuklar ile toplanmaktadır. Bitkinin etrafı kazılarak yumrular çıkarılır ve küçük, açık renkli, dolgun, genç olan yeni yumru alınır, daha büyük, buruşuk, sert, kirli beyaz renkli eşli yumru yerinde bırakılır. Bir salep toplayıcısının günde toplayabileceği yumru miktarı ortalama 1 kilo civarındadır. Taze yumruların ortalama 4 gram ağırlığında olduğu düşünüldüğünde, 1 kilogram taze yumru elde etmek için 250 adet orkidenin sökülmesi gerektiği bildirilmektedir (Sezik 1984, Sezik 1990).

Yumrular toplandıktan sonra kirlerinden arındırılmak amacıyla su ile yıkanarak temizlenir. Sonrasında enzimatik faaliyetlerin durdurulması, kabuğunun yumuşaması ve aromasının oluşması amacıyla yapıldığı bölgeye göre su, süt, ayran veya peynir altı suyunda 10-15 dk kaynatılır. Kastamonu bölgesinde kaynatma işlemi ayran ile yapıp, yumrular, bir ipe yorgan iğnesi yardımıyla dizildikten sonra asılarak kurumaya bırakılırken, Milas bölgesinde temizlenen yumrular büyük sepetlerde kaynayan suya daldırılır. 10-15 dk haşlanan yumrular soğuk suya daldırılıp, eleklerle yayılır. Basıncı su ile yıkandıktan sonra temiz bir zeminde güneşte kurumaya bırakılır. Farklı yörelerde ise yumrular patates haşlar gibi haşlanır, soğuk su ile soğutulur ve temiz bir kilim üzerinde güneşte kurumaya bırakılır.

Son olarak kuruyan yumrular kullanım öncesinde birkaç defa düşük devirli değirmenlerde öğütülerek toz haline getirilir, ince eleklerde elenir. 1 kilogram salep tozu üretmek için ortalama bin adet salep yumrusunun kullanıldığı belirtilmektedir (Tekinşen 2006, Tekinşen ve Tekinşen 2008).

Salep tozu yapımında uygulanan genel yöntem şöyledir; kaynatılan yumrular soğuk su ile soğutulup iğne yardımıyla iplere dizilir, havadar, gölge bir yerde 7-10 gün kurumaya bırakılır. Kurumanın tamamlanması halk tarafından 'diş kesmeyecek sertliğe ulaşması' şeklinde tanımlanmaktadır. Kuruyan yumrular kirli sarı-beyaz renkli, oval veya dallı, yarı say-

dam, 1-4 cm uzunluğunda olup hafif lezzetlidirler. Ağırlıklarının yaklaşık olarak %90'ını kaybetmektedirler. Son olarak yumrular Haziran ayı gibi şehirde salep ticareti yapan komisyonculara satılmaktadır (Sezik 1984, Tekinşen ve Tekinşen 2008). Salep tozunun üretim aşamaları Şekil 4.1. de gösterilmiştir (Arslaner ve ark 2012).



Şekil 4.1. Salep tozunun üretim aşamaları.

4.2. Kimyasal Yapı

Salebin kimyasal yapısı, bitkinin bulunduğu bölgeye, toplandığı döneme ve orkidenin türüne göre büyük ölçüde farklılıklar göstermektedir. Yapısında %8-30 nişasta, %11-55 glikomannan, %1-4 şeker, % 8-12 rutubet, %0,5-1,5 azotlu madde ve % 2-10 kül bulunmaktadır (Tekinşen ve Tekinşen 2008). Salebin içerdiği aromatik bileşikler sayesinde katıldığı gıdalara kendine has bir lezzet kattığı düşünülmektedir (Akgül 1990, Tekfidan 2001).

Türkiye'deki farklı bölgelerden toplanan saleplerin bazı kimyasal içerikleri de Tablo 4.2'te verilmiştir (Gülşen 2017).

Tablo 4.2. Türkiye'deki farklı bölgelerden toplanan saleplerin bazı kimyasal içerik oranları.

Toplandığı Bölge	Glikomannan oranı (%)	Nişasta oranı (%)	Nem (%)	Kül (%)
Muğla	44.04	13.04	9.76	2.52
Silifke	41.02	17.7	10.22	4.08
Antalya	40.12	8.4	12.38	9.64
Kastamonu	39.88	13.86	11.32	4.66
Van	17.69	17.77	9.64	2.45
Maraş	11.62	19.13	8.62	3.59

Fiziksel olarak üstün yapıda bir dondurma üretiminde, karşının dengeli olması ve karışımda fonksiyonel özellikte stabilizatör madde kullanılması gerekmektedir. Dondurmada stabilizatör olarak kullanılan ürünlerin başında salep gelmektedir (Tekinşen ve ark. 2011). Stabilizatörler dondurmanın kıvamını arttıran, serum sızdırmasına engel olan genellikle birden fazla sayıda hidrokolit bileşiklerdir. Hidrokolitler; su tutma özelliğindeki birçok hidroksil grubu bulunduran, bitki, hayvan, mikroorganizma veya sentetik kaynaklı bileşiklerdir. Glikomannan; salebin içindeki stabilizatör özelliğinde olup en etkin maddedir. Yapısındaki β -(1-4) bağıyla birleşik D-mannoz ve D- glikoz bulunduran bir hidrokolit polisakkarittir. Molekül ağırlığı 200-2000 kilo dalton ($1 \text{ dalton} = 1.6 \times 10^{-24} \text{ g}$) değerindedir. Bir gram glikomannanın 200 ml suyu absorbe edebilme özelliği ile besinlerin emilimini geciktirdiği bilinmektedir. Beraber kullanıldıkları su veya süt gibi sıvılar ile birleşip viskoz bir çözelti oluşturmaktadırlar. Salep içeceğindeki kıvamı, donduranın sertlik ve geç erime özelliğini salepte bulunan bu glikomannanlar sağlamaktadır. Kaliteli denilebilecek bir salebin %40

oranında glikomannan içeriğinin olması gerektiği bildirilmektedir (Sezik 1984, Farhoosh ve Riazi 2007, Tekinşen ve Tekinşen 2008, Şen 2017).

4.3. Kullanım Alanları

Çayır ve yayla (dağ) salebi olmak üzere iki çeşit ticari amaçlı salep bulunmaktadır. Çayır arazileri ve sulak bölgelerde yetişen çayır salebinin glikomannan oranının az olduğu bilinmektedir. Bu yüzden düşük kaliteli olarak değerlendirilir ve genelde içme amacıyla kullanılır. Glikomannan oranı oldukça yüksek olan, özellikle Kahramanmaraş ve yöresinden elde edilen yayla salebi, Maraş salebi olarak da bilinmektedir (Tekinşen ve Tekinşen 2008). Glikomannan maddesinin suyu tutma özelliği olduğundan yayla salebi, birçok besin maddesinin, özellikle de dondurmanın kıvamını artırmak ve geç erime özelliği sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Tekinşen 2006).

Salep Türkiye’de ilk defa Kahramanmaraş ‘ta dondurma yapımında kullanıldığı ve geleneksel lezzet Kahramanmaraş dondurmasının ününü salebe borçlu olduğu düşünülmektedir (Sezik 1990). Salep katkılı dondurmanın ilk olarak içme amacıyla süt, şeker ve salepten oluşan içecek karışımının tesadüfen serin bir yerde bekletilip, metal çubukla karıştırılarak kıvamlı, sakız kıvamında lezzetli bir hale geldiğinin keşfedilmesi sonucu ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Tekinşen ve Tekinşen 2008).

Günümüzde salep besin katkı maddesi olarak en çok yoğurt, dondurma gibi besinlere ilave edilerek kullanılmaktadır. Bunlar hariç tıbbi aromatik madde olarak kozmetik ve eczacılık alanında da farklı amaçlarla yer almaktadır (OGM 2018). Bazı metabolik hastalıkları düzeltmek, glikoz, kan serumu ve lipit düzeyinin düzenlemek, tokluk hissi vermek, cinsel gücü artırmak, solunum yollarını yumuşatmak, konstipasyonu düzeltmek amacıyla da geleneksel hekimlikte önemli kullanım alanlarına sahiptir (Tekinşen ve Tekinşen 2008).

Salep tozu Avrupa tıbbında da uzun süredir ilaç olarak kullanılmaktadır. Antidiyaretik olarak çocuklara; salep tozu, süt, su ve şekerle elde edilen karışım içirilmektedir. Ayrıca tablet formundaki ilaçların kaplanmasında da kullanıldığı bilinmektedir (Kasperek 1999).

5. SALEP TİCARETİ

Salep köylüler için, ekonomik bir gelir kaynağıdır. Orman köylüleri salebi doğadan toplayarak araçlar vasıtasıyla kullanıcı veya satıcılara satmaktadırlar. Kullanıcılar aldıkları salep yumrularını değirmenlerde öğüterek sıcak salep içeceği veya dondurma yapımında kendileri kullanmaktadırlar. Satıcılar ise toptan veya perakende olarak pazara sunmaktadırlar (Güzel 2012).

Yaklaşık olarak 50 ton salep toz veya tane olarak yurt dışından geldiği bildirilmektedir. Türkiye’de yılda yaklaşık 35-65 ton salep üretilmekte ve bunun 12-25 ton kadarı toz halinde yurtdışına verildiği ifade edilmektedir (Tekinşen 2006).

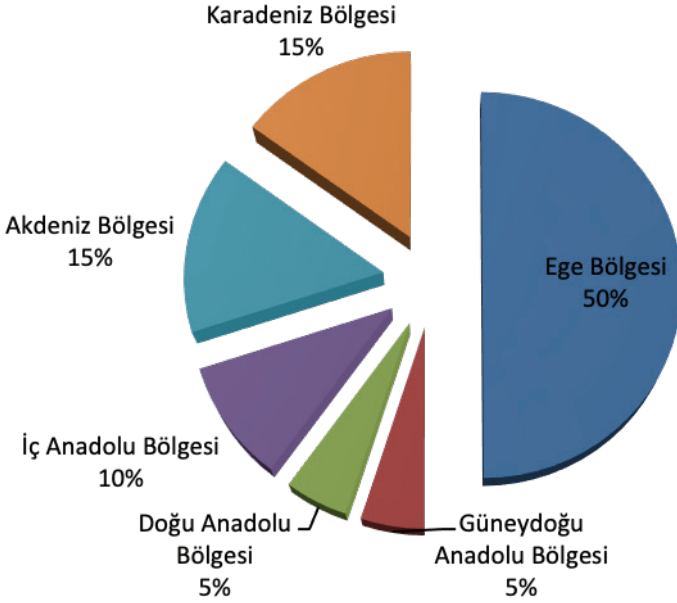
Türkiye, Almanya, Yunanistan, Afganistan ve Seylan ‘da orkidelerin doğadan toplanarak direk salep formunda kullanıldığı ve satıldığı bilinmektedir. Türkiye’de ülkenin Kuzey, Güney, Güney batı, Güney doğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde salep üretim ve ticareti yapılmaktadır. Ayrıca Irak, İran, Azerbaycan gibi komşu ülkelerden de ülkeye kaçak şekilde getirilip piyasaya sürüldüğü bilinmektedir. Ticaret merkezi olarak yıllardır Burdur’un Bucak ilçesi, son zamanlarda da Siirt 2. Ticaret merkezi olarak ifade edilmektedir. Siirt doğu salebinin toplandığı yer olmasının yanı sıra, komşu ülkelerden de kaçak olarak getirilen salebin pazarlandığı yer haline gelmiştir (Yaman 2012). Şekil 5.1 ‘de Türkiye’de salep üretiminin ağırlıklı olarak yapıldığı bölgeler ve yüzdeleri verilmiştir (OGM 2018).



Şekil 5.1. Türkiye’de salep üretiminin yapıldığı bölgeler ve yüzdeleri.

Ticari saleplerin bulundukları bölgede hangi orkide yaygın- sa, toplanan karışımda genellikle o orkide daha fazla bulunmaktadır. Tablo 5.1’de farklı yörelerin ticari saleplerinin yumru ağırlıkları, 1 kg ve 1 tondaki yumru miktarları verilmiştir. Bu tablodan, 1 ton salep üretimi için toplanması gereken orkidenin ortalama 2.000.000 civarında olduğu sonucu çıkmaktadır (Sezik 2012). Ülke içi yıllık salep tüketiminin 20-45 ton olduğu, bunun elde edilmesi için de yak-

laşık 40-180 milyon adet orkidenin toplandığı tahmin edilmektedir (OGM 2018).



Tablo 5.1. Ticari saleplerin yumru ağırlıkları, 1 kg ve 1 tonda bulunan yumruların yaklaşık miktarları.

Ticari salep	Yumru ağırlığı (g)	Yumru sayısı (adet/kg)	Yumru sayısı (adet/ton)
Antalya	0.21	4.762	4.762.000
Kastamonu	0.50	2.000	2.000.000
Maraş	1.60	625	625.000
Muğla	0.23	4.348	4.348.000
Silifke	0.35	2.857	2.857.000
Van	1.00	1.000	1.000.000

6. İÇİLEBİLİR SALEP

6.1. İçilebilir Salebin Özellikleri

Salep elde edildiği ana madde olan salep tozu ile aynı adı taşıyan, şifalı yabani orkide yumrularından elde edilen baharatın, şekerli su veya süt ile pişirilerek üzerine tarçın ile sıcak şekilde servis edilen geleneksel bir Türk içeceğidir (Doğan ve Kayacier 2004). Genelde kış aylarında tüketilen salebin hem vücudu sıcak tuttuğu hem de direnci arttırdığı düşünülmektedir (Tekfidan 2001). Her yaştan tüketici tarafından tercih edi-

len salep içeceğinin olmazsa olmazı olan toz salep, orkidelerin miktarının azalması ve elde edilişinin zorlukları sebebiyle oldukça pahalı bir baharat haline geldiği ifade edilmektedir (Tekfidan 2001).

Yapılan çalışmalarda salep içeceğinin reolojik açıdan pseudoplastik akışkanlar sınıfında olduğu gözlenmektedir. Reoloji, sıvı maddelerin zorlayıcı bir kuvvet akış, katı maddelerin de deformasyon özellikleri olarak tanımlanmaktadır. Pseudoplastik akışkanlar, Newton'un viskozite yasasına uymayan akışkanlar şeklinde ifade edilmektedir. Sıvılar viskozite özelliklerinden dolayı akış davranışı göstermektedirler. Viskozite, sıvı bir maddenin akmaya karşı gösterdiği direnç olup, sıvının viskozitesi arttıkça direncin de arttığı belirtilmektedir. Kesme (kayma) gerilmesinin artışıyla pseudoplastik akışkanların viskozitesi azalmakta olup, viskozitenin, kayma hızıyla ters orantılı olduğu görülmektedir. Pseudoplastik akışkan gıdalara örnek olarak tahin, konsantre meyve suları, bazı çorbalar, erimiş çikolata, ve sütlü krema gösterilebilmektedirler (Rao ve ark 1994, Yavuz 2001, Çelebi 2009). Gıda endüstrisinde viskozitenin önemli bir yeri vardır. Gıda işletmelerinde uygun ekipman seçimi bakımından işlenecek olan akışkan maddenin viskozitesi önem taşımaktadır. Basınç ve sıcaklık gibi bazı faktörlerin akışkan maddelerin viskozitesini etkilediği belirtilmektedir (Candoğan 2018). Pratik, UHT ve geleneksel yöntemle yapılan salep içeceklerinin viskozitesi üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Bazı araştırmacılar da besleyicilik ve lezzet açısından salep içeceğinin yapımında farklı maddeler kullanılarak yeni ürünler elde etmeye çalışmaktadırlar. Yeni tatlar elde edilirken, klasik salep içeceği fiziksel yapısının da aynı olması için reolojik özelliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

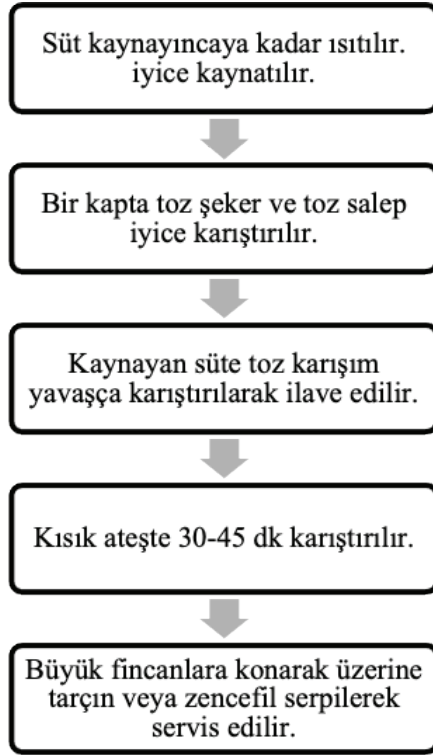
6.2. İçilebilir Salebin Üretimi ve Üretiminde Kullanılan Yöntemler

Türkiye'de genellikle kafe ve pastanelerde tüketilen içilebilir salebin, aynı zamanda evlerde de geleneksel yöntemlerle üretimi yapılmaktadır. Son yıllarda ise marketlerde hazır içilebilir salepler de tüketicilere sunulmaktadır (Kasperek 1999). Geleneksel ev yapımı salebin birkaç farklı yöntemle yapıldığı bilinmektedir. Ev yapımı salep içeceğinin istenen lezzette olması için kullanılan malzemeler ve miktarları çok önemlidir. Bir kaynakta ev yapımı salep içeceği hazırlamak için, önce toz salebin şekerle karıştırıldığı sonrasında bu karışıma soğuk sütün yavaşça eklenmesi ve 10-15 dakika boyunca kaynatılması gerektiği belirtilmektedir. Bu tarifteki geleneksel ev yapımı salep içeceği bileşenleri Tablo 6.1 'de gösterilmektedir (Tamer ve ark 2006).

Tablo 6.1. Geleneksel ev yapımı salep içeceği bileşenleri.

Malzemeler	Miktarlar
Salep (toz)	10 g
Şeker	25g
Süt	750 mL
Tarçın (toz)	1.5 g

Başka bir kaynakta geleneksel salep içeceği yapılışı da şu şekildedir; 5 porsiyon için, 1 litre süt bir tencerede iyice kaynatılır. 3 yemek kaşığı toz şeker ve 1 tatlı kaşığı salep farklı bir kapta iyice karıştırıldıktan sonra kaynayan süte toz karışım yavaş yavaş ilave edilir. Devamlı çırpılarak kısık ateşte 30-45 dakika boyunca kaynadıktan sonra fincanlara konularak üzerine tarçın veya zencefil serpilir ve sıcak şekilde servis yapılır. Evde salep yapım aşamaları Şekil 6.1’ de gösterilmektedir (Anonim 2020a, Anonim 2020b).

**Şekil 6.1.** Geleneksel salep yapım aşamaları.

Geleneksel salebe alternatif olarak ev tüketimine yönelik ve hazırlaması kolay olan instant (pratik) salep içecek tozları ortaya çıkmıştır (Kasperek 1999). Bu ürünlerde paket üzerinde belirtilen miktardaki süt veya su ile karıştırılarak hazırlanır (Doğan ve Kayacier 2004). Bu salep içecekleri genellikle 200 ml’lik paketlerde 1 porsiyonluk halde endüstriyel olarak üretilmektedir. Temel bileşenleri yağsız süt tozu, toz şeker, topraklama önleyici, kıvam artırıcı, salep tozu, süt, salep ve vanilya aroması, tuz ve tarçındır. 100 ml tarifine göre pratik sütlü salep tozundan hazırlanmış içecek için enerji ve besin ögeleri Tablo 6.2 ’de gösterilmiştir. Türk Gıda Kodeksine uygun üretilen bu ürünlerin kuru, serin, rutubetsiz ve ışık almayan bir ortamda muhafaza edilerek pakette yazan son kullanma tarihine kadar tüketilebileceği belirtilmektedir.

Tablo 6.2. 100 ml tarifine göre pratik sütlü salep tozundan hazırlanmış içecek için enerji ve besin ögeleri

Enerji ve besin ögeleri	Miktar
Enerji	92 kcal/388 kj
Yağ	3,4 g
- Doymuş yağ	1,86 g
Karbonhidrat	12 g
- Şekerler	9,09 g
Protein	3,4 g
Tuz	0,13 g

Günümüzde sıvı formda UHT salepler de marketlerdeki yerini almıştır. Genelde 1 litrelik karton ambalajlarda tüketiciye sunulan bu hazır içecek bir kapta ısıtılarak tüketilebilir. İçerisinde pastörize inek sütü, şeker, modifiye nişasta, kıvam artırıcılar (guar gam, karragenan), salep aroması ve az oranda (%0,15) salep tozu bulunmaktadır. UHT salep içeceklerinin 100 ml için enerji ve besin ögeleri Tablo 6.3 ‘te verilmiştir.

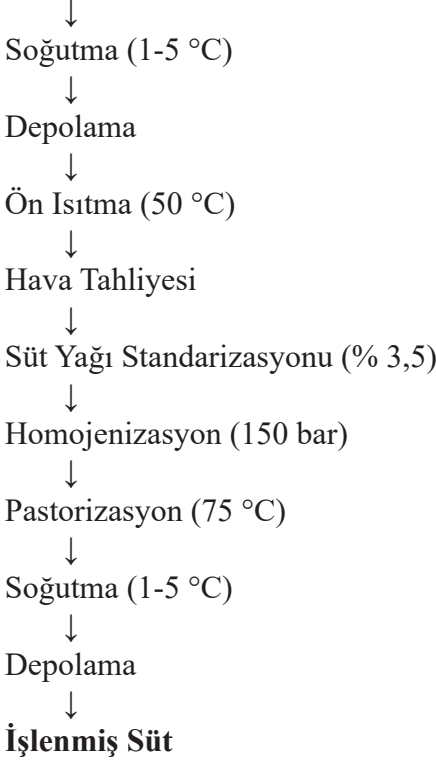
Tablo 6.3. UHT salep içeceğinin enerji ve besin ögeleri.

Enerji ve besin ögeleri	100 ml için	100 ml için RA
Enerji (kj/kcal)	350/84- 396/93	%4
Yağ (g)	2,5- 3	%4
- Doymuş yağ (g)	1,2- 1,6	%6
Karbonhidrat (g)	12-15	%5
- Şekerler (g)	8,6-13	%10
Protein (g)	3-3,5	%6
Tuz (g)	0,08-0,2	%3

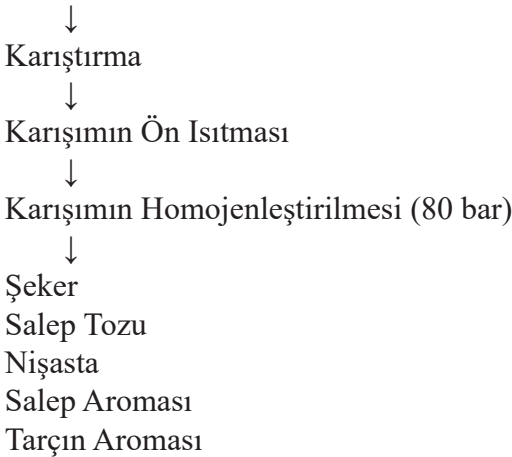
RA: Değerler ortalama bir yetişkinin Referans alım düzeyini belirtir.

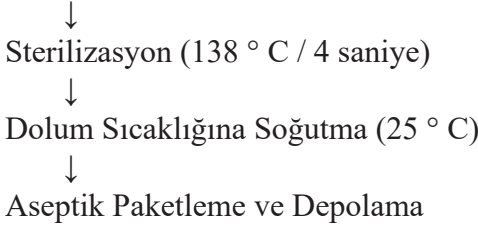
Bu ürünler oda sıcaklığında son tüketim tarihine kadar ambalajı açılmadan muhafaza edilebilmektedir. Açıldıktan sonra ise buzdolabında 2-6 °C 'de 2 gün boyunca tüketilebileceği belirtilmektedir. UHT uygulanmış sıvı saleplerin üretimi ve bu salep içeceğinde kullanılan sütün hazırlanışının akış diyagramı Şekil 6.2. 'de gösterilmektedir (Tamer ve ark 2006).

a) Çiğ süt



b) İşlenmiş Süt





Şekil 6.2. a) Salep içeceğinde kullanılan sütün hazırlanışının akış diyagramı b) UHT işlemi uygulanmış salep içeceğinin hazırlık akış diyagramı.

6.3. İçilebilir Salebin Besin Değeri ve İnsan Sağlığına Faydaları

Salep içeceği yapımında süt kullanıldığından besleyiciliği çok yüksektir. Aynı zamanda soğuğa karşı direnç sağladığı, bağışıklığı kuvvetlendirdiği düşünülmektedir. Vücudu sıcak tutmak ve afrodizyak özelliği amacıyla da kullanılmaktadır (Tekfidan 2001, Tamer ve ark 2006). İçilebilir salebin besin değeri Tablo 6.4.'de gösterilmektedir (Tamer ve ark 2006).

Tablo 6.4. Bir bardak salep içeceğinin besin değeri (yaklaşık 200 g).

Besin Değeri	Miktarlar
Enerji	79 kcal
Protein	4.1 g
Yağ	2.4 g
Karbonhidrat	10.2 g
Ca	153 mg
Fe	01. Mg
P	119 mg
Zn	1 mg
Na	63 mg
A vitamini	256 IU
Tiamin	0.05 mg
Riboflavin	0.21 mg
Niasin	0.13 mg
C vitamini	1 mg
Kolesterol	10 mg

Salep içeceğinin soğuk algınlığına, bağırsak problemlerine ve öksürüğe iyi geldiği düşünülmekte ve kullanılmaktadır. Bebek ve çocuk yaz ishallerinin, yetişkinlerde de kronik ishalin tedavisinde kullanılmaktadır (Tekfidan 2001, Tamer ve ark 2006). Salep tozunun yüksek polisakkarit oranı sayesinde insan mukozaları üzerinde doğal olarak koruyucu bir etkisi vardır. Bundan dolayı alternatif tıpta ülseri iyileştirmede içilebilir salep kullanılabilmektedir. Aynı zamanda solunum yollarındaki oluşan tıkanıklıklarda salebin aromatik etkilerinden faydalanılarak solunum yollarının temizlendiği bilinmektedir (Kasperek 1999). Bronşit hastalığında da kullanıldığı bilinmektedir (Gözcelioğlu 2012). Ayrıca içerdiği glikomannanlar ile pankreastaki stresi hafifletmeye, kan şekerini düzeltmeye, hipoglisemi gibi anormalliklerini de normalleştirmeye faydalı olduğu belirtilmektedir (Farhoosh ve Riazı 2007).

6.4. İçilebilir Salep ile İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar

Tablo 6.5. İçilebilir salep ile ilgili yapılan bazı çalışmalar.

Çalışmayı yapan	Tarih	Çalışılan Ürün	Etki Eden Faktörler	Çalışmanın Konusu
Arduzlar	2003	Piyasadaki instant salepler	Sıcaklık ve kayma hızı	Reolojik özellikler
Doğan ve Kayacier	2004	Sulandırılmış sıcak salep	-	Reolojik ve Fizikokimyasal özellikler
Alpaslan ve Hayta	2007	Soya sütü ilaveli salep	-	Reolojik ve duysal özellikler
Telcioğlu ve Kayacier	2007	Tatlandırıcı ve farklı süt tipleri	-	Duyusal ve reolojik özellikler
Farhoosh ve Riazı	2007	Palmiye yumru ve Yuvarlak yumru salep türleri	Konsantrasyon ve sıcaklık	Reolojik özellikler
Karaman ve Kayacier	2010	Kakao tozu ilaveli salep içeceği	-	Duyusal ve reolojik özellikler
Yılmaz ve ark.	2010	Tatlandırıcı ve diyet lifleri ilaveli salep içeceği	Sıcaklık ve pişirme süresi	Reolojik ve duysal özellikler
Karaman ve ark.	2011	Farklı balların ilavesiyle yapılmış salep içeceği	-	Reolojik ve duysal özellikler

Bulut	2012	Farklı gam ve nişastaların kullanıldığı hazır toz salep içeceği	-	Reolojik özellikler
Arduzlar ve ark.	2014	UHT ve geleneksel sıvı salep içeceği	Sıcaklık ve kesme hızı	Reolojik özellikler
Işıklı ve ark.	2015	Salep tozu ve süt karışımı	Sıcaklık ve ağırlık/hacim konsantrasyonu	Reolojik özellikler
Bozdoğan ve Yaşar	2015	Peynir altı suyu protein konsantresi ilave edilmiş salep içeceği	-	pH, viskozite ve duyusal özellikler

7. SONUÇ

İçilebilir salebin hazırlanmasında kullanılan salep tozunun elde edilmesinin zorlukları, orkidelerin bilinçsizce sökülmesi sonucu orkide popülasyonunun azalması ve yapımının her aşamasında insan gücü gerektirmesi gibi sebeplerle pahalı bir içecek haline gelmiştir. Bundan dolayı salebe alternatif içecekler üretilmiştir. Bunlar kolay hazırlanan instant ve sıvı formdaki UHT salep içecekleridir. Bu içeceklerdeki salep oranı geleneksel salep içeceğine göre çok düşüktür ve bu sebeple de daha ucuza mal olmaktadır. İçilebilir salep ile ilgili birçok bilimsel çalışma yapılmakta olup, bunlar genelde içeceğin ana maddeleri olan salep tozu, şeker ve süütün farklı oran ve farklı besin maddeleriyle karıştırılmasıyla ortaya çıkan içeceğin reolojik özelliklerinin kıyaslanmasına yöneliktir. Bu çalışmalar ile salep içeceğinin daha da besleyici ve farklı lezzetlerdeki formlarını geliştirebilmenin mümkün olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Anonim. (2020a). Evde Salep Yapımı Nasıl olur? Erişim tarihi, 05.11.2020. Erişim adresi, https://www.youtube.com/watch?v=QUD_lm41c54.
- Anonim. (2020b). Meşhur Bucak Salebi. Erişim tarihi, 05.11.2020. Erişim adresi, <https://www.youtube.com/watch?v=8vmlo2VUIyk>.
- Anonim. (2020c). Rizom nedir? Erişim tarihi, 02.11.2020. Erişim adresi, [https://tr.wikipedia.org/wiki/K%C3%B6ksap_\(bitki\)](https://tr.wikipedia.org/wiki/K%C3%B6ksap_(bitki)).
- Akgül, A. (1990). Türkiye'nin baharatları IV. Çeşitli familyalar. *Gıda*, 15 (5), 305-10.
- Alpaslan, M., & Hayta, M. (2007). Effect of soymilk substitution on the rheological and sensory properties of salep (traditional Turkish milk beverage). *International Journal of Food Properties*, 10, 413-20.
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2019. Türkiye'nin biyoçeşitliliği: genetik kaynakların sürdürülebilir tarım ve gıda sistemlerine katkısı. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü. Erişim tarihi, 11.11.2019. Erişim adresi, <http://www.fao.org/3/ca1517tr/CA1517TR.pdf>
- Ar, E. (2000). Orkideler ve Türkiye'deki mevcut durum. *Derim*, 17(3), 136-52.
- Arduzlar, D. (2003). Salep içeceğinin reolojik özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kağan, D. A., Boyacıoğlu, M. H., & Boyacıoğlu, D. (2014). Effects of temperature, shear rate and processing on the rheological properties of salep drink. *Ital. J. Food Sci*, 26(3), 268-74.
- Arslaner, A., Serencam, H., & Kara, H. H. (2012). Geleneksel Türk içeceği salep. 3. Geleneksel gıdalar sempozyumu, s. 644, 10-12 Mayıs, Konya.
- Arslankaya, H. (2012). Türkiye'deki endemik orkide türlerinin Türkiye biyoçeşitliliği açısından önemi. Türkiye 2. Orkide ve salep çalıştayı, s.67-85, 25-26 Nisan, İzmir.
- Baysal, A. (2000). Genel beslenme. 10. Baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, s.7-12.
- Besler, T., & Ünal R.N. (2008). Beslenmede sütün önemi. 1. Baskı, Ankara, Sağlık Bakanlığı Yayınları, s.7-18.
- Bozdoğan, A., & Yaşar, K. (2015). Increasing the nutritional value of salep. *J. Food Physics*, 28-29, 33-39.
- Bulut, M. (2012). Hazır toz salep içeceği formülasyonunda farklı gam ve nişasta etkileşimlerinin reolojik yönden incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

- Candoğan, K. (2018), Reoloji, GDM 315: Gıdaların fiziksel özellikleri. 14 s. Erişim tarihi, 22.09.2020. Erişim adresi, https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/15128/mod_resource/content/0/DERS-3.pdf
- Çağlayan, K., Özavcı, A., Eskalen, A. (1998). Doğu Akdeniz bölgesinde yaygın olarak yetişen bazı salep orkidelerinin embriyo kültürü kullanılarak in vitro koşullarda çoğaltılmaları. *Tr. J. of Agriculture and Forestry*, 22, 187-91.
- Çelebi, N. (2009). Reoloji, In: Modern farmosötik teknoloji. 2.baskı, Ankara, TEB Eczacılık Akademisi, p. 391-405.
- Dogan, M., & Kayacier, A. (2004). Rheological properties of reconstituted hot salep beverage. *Int J Food Prop*, 7, 683-91.
- Erzurumlu, G. S., & Doran, İ. (2011). Türkiye’de salep orkideleri ve salep kültürü. *HR. Ü.Z.F. Dergisi*, 15(1), 29-34.
- Farhoosh, R., & Riazi, A. (2007). A compositional study on two current types of salep in Iran and their rheological properties as a function of concentration and temperature. *Food Hydrocolloids*, 21, 660-66.
- Gülşen, O. (2017). Akdağmadeni salebin kültüre alınması projesi sonuç raporu. Orta Anadolu Kalkınma Ajansı. Erişim tarihi, 20.07.2019. Erişim adresi, http://oran.org.tr/images/dosyalar/20170915085853_0.pdf
- Güzel, N. (2012). Doğadan Tüketiciye Türkiye’deki Salep Ticareti. Türkiye 2. Orkide ve Salep Çalıştay, s.1, 25-26 Nisan, İzmir.
- Gözcelioğlu, B. (2014). Salep orkideleri. *Bilim ve Teknik*, 02, 50-57.
- Hossain, M. M. (2011). Therapeutic orchids: traditional uses and recent advances- an overview. *Fitoterapia*, 82, 102-40.
- Işıklı Develi, N., Dönmez, M. N., Kozan, N., & Karababa, E. (2015). Rheological properties of salep powder-milk mixture. *J Food Sci Technol*, 52(10), 6556-64.
- Karaman, C., & Kayacier, A. (2010). Rheological characteristics of traditional salep drink flavored with cocoa powder. *The Journal of Food*, 35(6), 397-401.
- Karaman, S., Yılmaz, M. T., Kayacier, A. (2011). Simplex lattice mixture design approach on the rheological behavior of glucomannan based salep-honey drink mixtures: An optimization study based on the sensory properties. *Food Hydrocolloids*, 25, 1319-26.
- Karık, Ü., Kösoğlu, İ., Akaalp, H. (2020). Salep yetiştiriciliği. Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Tıbbi Bitkiler Şubesi. Erişim tarihi, 09.09.2020. Erişim adresi, <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/etae/Belgeler/EgitimBrosur/salep%20yeti%C5%9Ftiricili%C4%9Fi.pdf>.
- Kasperek, M., & Grimm, U. (1999). European trade in Turkish salep with special reference to Germany. *Economic Botany*, 53(4), 396-406.

- Kızılkaya, Z. (2013). Aşk, arzu ve ihtiras. *Atlas Dergi*, 239, 76-87.
- Kreutz, K. A. (2002). Türkiye'nin orkideleri. *Yeşil Atlas*, 5, 98-109.
- Kurt, A., & Kahyaoğlu, T., (2014). Characterization of a new biodegradable edible film made from salep glucomannan. *Carbohydrate Polymers*, 104, 50-58.
- Orman Genel Müdürlüğü. (2018). Salep eylem planı, Ankara, s. 5-23.
- Özhatay, N., Koyuncu, M., Atay, S., Byfield, A. (1997). Türkiye'nin doğal tıbbi bitkilerinin ticareti hakkında bir çalışma. İstanbul, Doğal Hayatı Koruma Derneği Yayınları, s.103-106.
- Rao, M. A., Rizvi, S. S. H. (1995). Engineering properties of food. Second ed. USA, Marcel Dekker Inc. p. 1-55.
- Resmi Gazete, 10.04.2013. 28614 sayılı "Türk Gıda Kodeksi Baharat Tebliği" (Tebliğ No: 2013/12).
- Resmi Gazete, 27.09.2019. 30699 sayılı "Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği" (Tebliğ No: 2019/12).
- Sandal, G. (2009). Doğu Akdeniz bölgesinde yetişen orkideler ve yetiştirme ortamı nitelikleri ile tehdit faktörlerinin araştırılması. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Sezik, E. (1990). Salep elde edilişi ve sonuçları. *Bilim ve Teknik*, 05, 56-58.
- Sezik, E. (1984). Türkiye'nin orkideleri. Sandoz Kültür Yayınları, No:6, s.9-36/141-151.
- Sezik, E. (2012). Salep mi, orkideler mi? Türkiye 2. Orkide ve salep çalıştayı, s.37-44, 25-26 Nisan, İzmir.
- Sezik, E. (1969). Muğla civarında salep elde edilen bitkilerin mahalli isimleri. *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 5, 77-79.
- Sezik, E. (2002). Turkish orchids and salep. *Acta Pharmaceutica Turcica*, 44, 151-57.
- Steffe, J. F. (1996). Rheological methods in food process engineering. Second ed., USA, Freeman Press, p. 1-32.
- Şen, M. A. (2016). Türkiye'nin değişik yörelerinden toplanan orkidelerden elde edilen saleplerin özelliklerinin belirlenmesi ve geleneksel yöntemle Maraş usulü dondurma yapımında ürün kalitesine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Şen, M. A. (2017). Topraktan külaha yasak hazine salep. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 42, 65-69.
- Tamer, C. E., Karaman, B., Copur, O. U. (2006). A Traditional Turkish Beverage: Salep. *Food Reviews International*, 22(1), 43-50.

- Tayar, M., & Şen, C. (1995). Hayvansal Ürünler Teknolojisi. Anadolu Üniversitesi Basımevi, s. 60-98. Erişim tarihi, 28.02.2020. Erişim adresi, <https://books.google.com.tr/books?id=DET5uNVw9oQC>
- Tekinşen, O. C., & Tekinşen, K. K. (2005). Süt ve süt ürünleri, Temel Bilgiler, Teknoloji, Kalite Kontrolü. Konya, Selçuk Üniversitesi Basımevi, s.1-10.
- Tekinşen, K. K. (2006). Salep. *Bilim ve Teknik*, 06, 76-77.
- Tekinşen, K. K., & Güner, A. (2010). Chemical composition and physicochemical properties of tubera salep produced from some Orchidaceae species. *Food Chemistry*, 121, 468-71.
- Tekinşen, O. C., & Tekinşen, K. K. (2008). Dondurma: Temel Bilgiler, Teknoloji, Kalite Kontrolü. Konya, Selçuk Üniversitesi Basımevi, s.37-38/99-108.
- Tekinşen, K. K., Güner, A., & Uçar, G. (2011). Dondurma üretiminde konjak sakızının kullanılabilme imkanları. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 27(4), 199-206.
- Tekfidan, N. (2001). Bir içim sıcaklık: salep. *Skyline*, 01, 42-50.
- Telcioğlu, A., & Kayacier, A. (2007). The effect of sweeteners and milk type on the rheological properties of reduced calorie salep drink. *African Journal of Biotechnology*, 6 (4), 465-69.
- Turgay, Ö., & Çınar, İ. (2017). Salep: the common name of the plant, powder, hot beverage, food ingredient. *KSU Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 20(3), 68-71.
- Tutar, M., Sarı, A. O., & Çiçek, F. (2011). Ege bölgesi salep orkidelerinin tarla şartlarında yetiştirilme olanakları. 1. salep orkidesi çalıştayı bildiri kitabı. Kahramanmaraş, s.87-102.
- Türk Dil Kurumu Sözlükleri. (2019). Güncel Türkçe Sözlük. Salep, Erişim tarihi 29 Haziran 2019. Erişim adresi <https://sozluk.gov.tr/>.
- Yakar, N. (2004). Renkli Türkiye bitkileri atlası. 2. Baskı, İstanbul, Buke Yayınları, s. 134-35.
- Yaman, K. (2012). Batı Karadeniz Bölgesinde Salep Ticareti Yapan Aracı- Komisyoncu Firmalar Hakkında Bir Araştırma: Kastamonu ve Safranbolu Örneği. Türkiye 2. Orkide ve Salep Çalıştay, s.11-23, 25-26 Nisan, İzmir.
- Yavuz, M. (2001). Bozanın reolojik karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yılmaz, M. T., Sert, D., Karakaya, M., & Tiske, S. S. (2010). Optimization of the effect of sweetener and dietary fiber on rheological and sensory properties of salep beverage. *Journal of Texture Studies*, 41, 804-24.

“

Bölüm 12

RUH SAĞLIĞI VE PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİNDE YARATICILIK

Ayşe Nur FİLİK¹

Nesibe GÜNAY MOLU²

”

1 Araş. Gör. Ayşe Nur FİLİK, İstanbul Galata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, 0000-0003-4094-6071,

2 Dr. Öğr. Üyesi Nesibe GÜNAY MOLU, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü 0000-0002-2452-6205

Yaratıcılık

Yaratıcılık kavramı bulunduğumuz yüzyıl içerisinde birçok farklı alanın konusu olmuştur (Önal, 2021). Her buluşun veya yeniliğin altında yaratıcı bir düşünce bulunmakta ve yaratıcı düşüncenin bir ürünü olduğu toplum tarafından benimsenmektedir. Yaratıcı düşünme süreci yeni fikirler üretme, gizli bağlantıları fark etme ya da birbiriyle ilişkisiz görünen faktörler arasında benzersiz ve sıra dışı bir düzen oluşturma becerisidir. Kimi bilim insanlarına göre yaratıcılık bir işlem, kimlerine göre ise bir üründür (Çeliköz, 2017). Yaratıcı düşünme sadece tek bir ürünü içermez. Yaratıcılık kavramı çok boyutlu düşünen bir aklın ürünü olmakla birlikte geniş bir alanı kapsayan tutum ve davranış biçimidir. Yaratıcılık kavramı için birçok tanımlama yapılmış ve yaratıcılığın tek bir tanımla sınırlandırılmayacağı görülmüştür.

Yaratıcılık, Türk Dili Kurumunda “her bireyde var olduğu kabul edilen, bir şeyi yaratmaya iten farazi yatkınlık” olarak tanımlanmaktadır (Türk Dil Kurumu, 2022). Bireyin kendini gerçekleştirmiş olmasının yansımasıdır (Erkin ve Göl, 2021). Yaratıcılık kavramı ile ilgili ilk çalışmaları yapan Torrance’e göre yaratıcılık bir sezgi sürecidir. Güçlükleri tanımlamak ve bu güçlükleri çözebilecek varsayımlar oluşturmak ve bu varsayımları yeniden deneme olarak tanımlamaktadır. May’e göre yaratıcılık; ölümsüzlük için duyulan bir özlem ve insanlığın var oluşundan itibaren özgün fikirleri ifade etme cesaretidir (Gültaş, 2009). Barlett yaratıcılığı, deneye açık olma ve kalıplardan sıyrılma olarak tanımlamaktadır.

Yaratıcılık kavramı üzerinde çalışmış ve birçok çalışması bulunan Taylor, “zamanımızda insanlık bir bilişsel rekabetin içindedir. Bu rekabetin sonuçlarını belirleyecek en önemli bilişsel faktörlerden biri yaratıcılıktır. Yaratıcı davranışlar sadece bilimdeki ilerlemeleri değil, bütün bir toplumu çok büyük ölçüde etkilemektedir. Kendi insanları arasından yaratıcı potansiyeli olanları seçmesini, desteklemesini ve geliştirmesini en iyi bilen milletler, diğerleri arasında çok daha fazla avantajlı konuma sahip olabilirler” diyerek yaratıcılığın önemini vurgulamıştır (Önal, 2021). Yaratıcılık, bir keşfe dayalı yeni fikirler üretme yeteneğidir. Yaratıcılık mevcut bir problem karşısında bir çözüm önerisi geliştirme, uygulama, çözüm yeterli gelmez ise yeni varsayımlar geliştirme ve bunları deneme, nihayetinde ise yenilikçi çözüm elde etmektir. Yaratıcı olmak bilinmedik sıra dışı bir fikir üretmek, birden fazla fikrin bir araya gelmesi sonucu orijinal bütün bir fikrin ortaya çıkmasıdır. Başka bir deyişle yaratıcılık, bilinen çerçevenin dışında düşünmektir (Yıldırım, 2007; Önal, 2021).

Yaratıcı fikirler bir anda ortaya çıkmaz, belli bir süreçten geçer. Çoğu araştırmacının kabul gördüğü 4 aşamalı bir süreçten oluşur. Bu aşamalar (Gültaş, 2009);

Hazırlık Aşaması: Yaratıcılık süreci düşünme ile başlar.

Kuluçka Aşaması: Odaklanılan problem üzerinde yoğunlaşılır. Derinlemesine düşünölmeye başlanır. Bilgiler toplandıktan sonra bir süre aklın bir köşesinde saklanır.

Aydınlanma Aşaması: Bu aşama, kişinin zihninde çakan şimşek gibidir. Problem çözümünde işe yaramayacak fikirler zihinden atılır. Yaratıcı fikirler insan zihnine dalgalar halinde gelmeye başlar.

Doğrulama ve Geliştirme Aşaması: Üretilen yaratıcı fikirlerin değeriendirilmesi, uygulanması ve sonuçların değeriendirilme aşamasıdır. Yaratıcı bu fikir toplum beğenisine sunulur.

Yaratıcılık bir esinlenme ile ortaya çıkmanın aksine geliştirilebilen, öğrenilebilen bir davranış kalıbıdır (Tiryaki Şen ve diğeri, 2013). Yaratıcılık kavramı, bireye temellenmiştir. Bu bağlamda yaratıcı olmayan birey yoktur. Her birey yaratıcıdır fakat her bireyin yaratıcılığı aynı düzeyde değildir (Yeşilyurt, 2020). Yaratıcılığa ulaşabilmek için bireyin potansiyeline ulaşabilmesi ve bu potansiyeli kullanabilmesi gerekmektedir (Çam ve Turgut, 2015). Yaratıcı bireyler özgüvenli, farkındalığı, merakı, mizacı, hayal gücü yüksek, risk almayı seven, maceracı, idealist, yeniliklere açık, eleştirel düşünebilen bireylerdir.

Okul öncesi çocukların yaratıcılık düzeylerinin incelendiğı bir araştırmada, çocukların yaratıcılık düzeylerinin orta düzeyde olduğı saptanmıştır (Çeliköz, 2017). Körpe ve Demir (2017), yaptığı çalışmada yaratıcılık düzeyinin arttıkça problem çözme becerisinin de arttığı saptanmıştır. Bilişsel esneklik ve yaratıcılık düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiğı bir çalışmada ise yaratıcılığın ve yaratıcı düşünme eğilimlerin bilişsel esneklik düzeylerinden etkilendiğı saptanmıştır (Flor ve diğeri, 2013).

Hemşirelik ve Yaratıcılık

Yaratıcılık kavramı, ülkemizde sıklıkla kullanılmamaktadır. Bunun en temel sebebinin yaratmak fiilinin Tanrıya atfedilmiş olmasındandır. Elbette, yalnızca Tanrı yoktan bir şey yaratabilir, ancak hemşireler, mevcut olanı yeniden düzenleyerek eskiyi rafa kaldırarak her gün yeni durumlar ve yeni olasılıklar yaratır. Kelimenin en iyi anlamıyla hemşireler birer yaratıcıdır. Yaratıcılığın hemşireler üzerindeki etkisi geçmişten beri devam etmektedir (Acıbozlar, 2006; Göltaş, 2009). Örneğin; Florence Nightingale, Hemşirelik Üzerine Notlar 'da yazdığı gibi hemşirelik, profesyonel pratiğın bir parçası olarak iyileştirici ortamlar yaratmakla görevlendirilmiştir. Florence Nightingale, eski inançları ve eski biçimleri bir kenara atmış, eski sorunlara yeni fikirler ve yeni yaklaşımlar getirmiştir. Hastaneleri gözlemleyerek açık ve anlaşılır bir şekilde neyin yanlış olduğunu ve nasıl olması gerektiğini belirlemiştir. Yaratıcı fikirleri hoş karşı-

lanmamasına rağmen ısrarcı davranarak değişiklikler ortaya çıkarmıştır. Onun bu çabaları ve başarılarının her biri yaratıcı bir düşüncenin ürünü olarak karşımıza çıkmaktadır (Smoyak, 2015).

İlk kez 1973'te Myra Levine, yaratıcılığı tanımlamak için “Sanat ve hemşirelik bilimini birbirine bağlamak” metaforunu kullanmıştır ve bunu hemşirelik etkileşimleri için gerekli olan günlük bir olay olarak tanımlamıştır (Ma ve diğerleri, 2018). Yaratıcılık, hemşirelik mesleği için yeni bir kavram değildir. Hemşirelik, bilimi sanatla birleştiren bir meslektir. Hemşireler genellikle beklenmedik durumlarla karşılaşır ve çok çeşitli sağlık davranışına sahip hastalara bakım verirler. Bu nedenle hemşirelerin, rutinlerin ötesine geçmek ve yararlı kararlar alabilmek için yaratıcı düşünme becerisine sahip olmaları gerekir (Chan, 2013). Sağlık bakım sisteminde, hemşireler ön saflardaki sağlık bakım ekibinin ana profesyonel üyeleridir. Bu nedenle, hemşireler mevcut ve gelecekteki küresel sağlık sorunları için yaratıcı ve yenilikçi çözümler sunmakta kritik öneme sahiptir (Hughes, 2006). Hastalar ile yirmi dört saat birlikte olan hemşirelerin yaratıcı girişimde bulunması gerekmektedir (Tiryaki Şen ve diğerleri, 2013; Çam ve Turgut 2015). Amerika'daki eğitim uzmanları tarafından da yaratıcı düşünme, hemşirelik eğitiminin en önemli amaçları arasında üçüncü sırada değerlendirilmektedir (Tiryaki Şen ve diğerleri, 2013; Körpe, 2017).

Hızla gelişen bilim ve teknoloji bireyleri çok yönlü düşünmeye zorlamaktadır (Tulum ve Memiş, 2006). Sağlık alanında da hızla meydana gelen bilimsel, sosyal ve kültürel gelişmeler, hemşirelere de birtakım sorumlulukları beraberinde yüklemektedir. Hemşirelik mesleği giderek farklılaşan bir meslek haline gelmektedir. 21. yüzyılda hemşire, karmaşık sağlık hizmeti ortamlarındaki yeni ve benzersiz unsurlarla etkili bir şekilde başa çıkmak ve bir bütün olarak mesleğe ilişkin sorunları çözmek, alternatifler bulmak için yaratıcı ve yenilikçi olmak zorunda kalmaktadırlar. İçinde bulunduğumuz bu çağ, etkili hemşirelik uygulamaları, bütüncül, bireyselleştirilmiş ve duruma özel bakım sağlamak için değişime uyum sağlayabilen ve risk alma cesaretine sahip yenilikçi ve yaratıcı hemşireler gerektirmektedir. Yaratıcılık, güçlendirici ve zenginleştirici bir süreçtir, sağlık hizmetleri sistemlerinde yaratıcılığın genişletilmesi, profesyonel hemşirelik uygulamalarının evrimine, bakım sunumunda ve organizasyonel performansta gelişmeye olanak sağlayacaktır (İsfahani ve diğerleri, 2015).

Yaratıcılık ve hemşirelik ile ilgili literatür incelendiğinde az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Chan (2013) ve Kalischuk ve Thorpe (2002), yaratıcılığı hemşirelik perspektifinden kavramsallaştırmışlardır. Hemşirelik mesleğinin enerji kaynağı yaratıcılıktır (Ku ve diğerleri, 2010; Tiryaki Şen ve diğerleri, 2013). Hemşirelik disiplini bilim ve sanattan

oluşmaktadır. Bilim kısmını teorik bilgi ve beceri oluştururken sanat kısmını ise yaratıcılık oluşturmaktadır. Hemşirelik, bilimsel anlamda sürekli değişim ve gelişim gösteren kanıta dayalı uygulamaları benimseyen, sanat yönüyle ise bu bilimsel bilgiyi becerisi ile birleştirip en iyi bakımı vermeyi gerektirmektedir (Pektekin 2013; Ocakçı ve Alpar 2013).

Hemşirelik yaratıcılığı, eğitim, araştırma, yönetim, klinik uygulama dahil olmak üzere çeşitli alanlarda uygulanabilmektedir. Ancak hemşirelik bakımında yaratıcılık diğerlerine göre daha az algılanan yeni bir kavramdır. Hemşireler, hastaların yeni ihtiyaçlarını karşılayan yaratıcı bir bakım modeli oluşturmak için diğer sağlık disiplinleri ile çalışmalıdır. Açıkçası, modern bir sağlık sisteminde hasta bakımının kalitesini artırmak için sanat ve hemşirelik bilimini uyumlu hale getirmek için yaratıcılığı kullanmak çok önemlidir (Cheraghi ve diğerleri, 2021). Hemşireler, profesyonel ve sanatçı ikili rolünü oynamayı içerebilen birçok beceriye sahiptir. Yaratıcı düşünmek hemşirelerin en kıymetli yeteneklerinden biridir. Hemşirelik bakımında, dans, müzik ve resim gibi yaratıcılığa dayalı uygulamaların yapılması bakım kalitesini artırmaktadır. Ayrıca Hemşirelik Girişimleri Sınıflandırmasında (NIC)' da hayvan destekli terapiler, sanat ve müzik terapileri yer almaktadır (Çam ve Turgut, 2015).

Yaratıcılık kavramı, problem çözme ile ilişkilendirilir (Yıldırım, 2007). Yaratıcı düşünme, öğretme-öğrenme sürecinde hemşirelik uygulamalarında problem çözme geliştiren kritik bir bağlantıdır (Kalischuk ve Thorpe, 2002). Hemşirelik mesleği problem çözme becerisini de gerektirmektedir. Bu noktada hemşirelerin, bilgi ve becerisini yaratıcı düşünerek kullanabilmesi, yaratıcı eylemi ortaya çıkarabilmesi ve bakıma dahil edebilmesi gerekmektedir. Hemşirelik mesleğinde yaratıcılığı ve problem çözme becerisi yüksek olan hemşirelere ihtiyaç duyulmaktadır (Tiryaki Şen ve diğerleri, 2013). Sağlık profesyonelinin biri olan hemşirelerin, hızlı karar verebilme, olası problemleri fark edebilme ve pratik çözümler bulabilmesinde yaratıcı düşünme oldukça önemlidir. (Aydın ve Kurudirek, 2021). Yaratıcı düşünen ve yaratıcı eylemi gerçekleştiren hemşireler gelenekselleşmiş ve standartlaşmış hemşirelik bakımının ötesine geçen kişilerdir (Tiryaki Şen ve diğerleri, 2013). Profesyonel sağlık ekibinin mihenk taşı olan hemşirelerin, hasta bireylere bakım verirken değişime ve gelişime açık olması, sorgulayan ve eleştiri yapabilen, yaratıcı düşünme ve problem çözme becerisine sahip olması gerekmektedir. Hemşirelik, bilim ve sanat arasında bir köprüdür. Yaratıcı düşünme becerisi hemşirelerin bağımsız karar vermelerini güçlendirir. Karşılaştıkları problemlerde hızlı karar verebilme ve uygulayabilme gibi yeteneklerini geliştirmektedir (Tulum ve Memiş, 2006). Bireye, aileye ve topluma holistik bakım sağlayan hemşirelerin tüm alanlarda yaratıcı ve eleştirel düşünme becerisine sahip olması beklenen özelliklerdendir.

Aslında birçok hemşire yaratıcılığının farkına varamamaktadır. Oysaki hemşirelerin yaratıcılığı kullandığı birçok alan mevcuttur. Hemşirelerin yaratıcılığı kullandığı alanlar;

- Hasta birey için güvenli bir sağlık bakım çevresi oluştururken,
- Hemşirelik sürecini uygularken,
- Hemşirelik girişimlerini planlarken,
- Sınırlı kaynaklar ile birden çok işi aynı anda yapmayı başarırken,
- Hemşirelik araştırmaları yaparken,
- Hemşirelik mesleğini güçlendiren fikirler oluştururken,
- Hasta bireye eğitim verirken, kullanmaktadır (Tiryaki Şen ve diğerleri, 2013).

Bireyselleştirilmiş bakımın ortaya çıkışı ve bakımın geleneksel klişelerden sıyrılması, kanıta dayalı düşünmeyi ve etkili klinik muhakemeyi gerektirmektedir. Tüm bunlar, henüz bu kavramın netlik kazanmamasından ötürüdür. Bireyselleştirilmiş bakım sunarken akıcı ve yaratıcı bir zihin gerekmektedir. Hemşirelik bakımında yaratıcılık, yeni bir fikir üretmek için yeni düşünceyi kullanmak ve onu eski yöntemlere kıyasla mutlaka daha yararlı, verimli ve daha güvenli olması gereken hemşirelik bakımına uygulamak anlamına gelmektedir. Hemşirelik bakımında yaratıcılık, işi kolaylaştıran, zamandan tasarruf sağlayan, bakım kalitesini artıran ve hemşirelik iş yükünü azaltan bir süreçtir. Aynı zamanda hemşirelerin kendilerine inanmasına, öz yeterliliğin ve özgüveninin artmasını sağlarken öte yandan çalışma arkadaşlarına motivasyon kaynağı olmasını sağlar. Toplumun hemşirelik mesleğine olan tutumlarını değiştirebilir. Hemşirelik yaratıcılığı, daha iyi sağlık politikaları ve uygulamalarının geliştirilmesine, bakım kalitesinin iyileştirilmesine ve sağlık bilgi teknolojisinin ilerlemesinde kullanabilir (İsfahani ve diğerleri, 2015; Ma ve diğerleri, 2018).

Hemşireliğe ilgi duymanın veya sevmenin yeni fikirleri ve yaratıcı ürünleri tetiklediğini vurgulanmıştır (İsfahani ve diğerleri, 2015). Hemşirelerin yaratıcılığı motivasyondan etkilenir. Hemşirelerin klinik ortamlarda yaratıcılıklarını motive eden en önemli faktörlere ilişkin deneyimlerini amaçlayan bir çalışmada; hemşirelerin yaratıcı ve yenilikçi bireyler olduğunu göstermiştir. Bu nedenle hemşire yöneticileri ve sağlık politikalarını belirleyenler, yaratıcılığı tüm sağlık stratejilerinin ve politikalarının ayrılmaz bir parçası olarak görmelidir. Hemşirelerin yaratıcı ve yenilikçi çabalarını desteklemeli ve hemşirelerin daha yaratıcı ve üretken davranışlarda bulunabileceği bir ortam sağlamalıdır (İsfahani ve diğerleri, 2015).

Hemşirelikte yaratıcılığı geliştirmek için;

- Farklı düşünme yöntemlerinde destekleyici olmak,
- Kendilerine olan güvenlerini artırmak,
- Güçlü ve zayıf yönlerini bilmelerini sağlamak ve potansiyellerinin farkına varmasını desteklemek,
- Öğrencilere yaratıcı hemşireler ile rol model olmak,
- Hemşirelerin kendilerine ait özgün fikirlerini dinlemek ve desteklemek,
- Hemşireleri dinlerken bir otorite figürü olmaktan ziyade arkadaşça bir tutum sergilemek,
- Hemşirelik eğitimini yaratıcılığı geliştirecek modelleri temel almak,
- Eleştiri yapan, sorgulayan hemşireler yetiştirmek,
- Saçma görünebilen fikirlerini dinlemek, gerektiğinde yüceltmek ve hata yapmalarına izin vermek,
- Öğrenme ve öğretme ortamları düzenlemek ve yaratıcı davranışlarını sergileyebileceği bir ortam hazırlamak,
- Problemin tanımlanması ve analiz edilmesi sürecinde başka bireyler ile çalışmasına fırsat verecek eğitim ortamı düzenlenmek,
- Yaratıcı düşüncenin oluşması, problem çözme yeteneklerinin gelişmesi için; yaratıcılığı geliştirici teknikler kullanmak,
- Çekinmeden soru sorma alışkanlığı kazandırmak, bunlar arasında sayılabilir (Kalischuk ve Thorpe 2002; Tulum ve Memiş 2006; Gültaş, 2009).

Hemşirelikte yenilikçi uygulamaların artması ve geliştirilmesi için yenilik kültürünün oluşturulması gerekmektedir. Hemşireler çalıştıkları birime rağmen inovasyonda önemli roller üstlenmeli ve yeni teknolojiler ve politikalar geliştirmede öncü olmalıdır (Özdemir ve Işık, 2020). Zhong ve diğerleri. (2018), hemşirelik öğrencilerinin yenilikçi farkındalık ve beceriler geliştirmelerinde desteklenmesinin hasta bakımının kalitesi için çok önemli olduğunu vurgulamıştır. Hemşirelik öğrencileri, gelecekte klinik hemşireliğin arkasındaki ana güçtür. Hemşirelik öğrencileri geleceğin profesyonelleridir. Mesleki eğitim sürecinde kliniklerde yenilik ve yaratıcılığa yönelik duyarlılığın ve farkındalığın artırılması önemlidir (Özdemir ve Işık, 2020). Beceri edinme ve uygulamaya yönelik yenilikçi bir yaklaşım, öğrenci hemşire deneyimini geliştirebilir. Hemşirelik öğrencilerinin yenilikçi yetenekleri, bu bireyleri daha iyi desteklemek için

uygulanacak eğitim stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Tıbbi bakım teknolojisinin sürekli gelişmesiyle birlikte, klinik hemşirelik işleminin çeşitliliği, hemşirelerin yenilik yapma konusunda güçlü bir yeteneğe sahip olmalarını da gerektirmektedir (Dai ve diğerleri, 2019). Hemşirelik eğitimi ve uygulamasında yaratıcılığı destekleyen bir programın, yaratıcı potansiyellerini fark edebilen ve yaratıcı düşüncesini eyleme aktarabilen hızlı çözümler üretebilen hemşireler ve hemşirelik öğrencileri yetiştirebilmek kritik öneme sahiptir (Ma ve diğerleri, 2018).

Hemşirelik öğrencilerinde eleştirel düşünme düzeylerinin yaratıcılıklarına etkisini incelen bir çalışmada, öğrencilerin yaratıcılık düzeylerinin ortalamasının altında olduğu eleştirel düşünme ile yaratıcılık arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (İbrahim ve Ahmed, 2019). Yaşam deneyimi eksikliği nedeniyle, hemşirelik öğrencileri genellikle hastalarla empati kurmak için çok gençtir. İnsan simülasyonları ve diğer yaratıcı öğretim modelleri, ders kitabı bilgisinin gerçek yaşam durumlarına aktarılmasına yardımcı olabilir böylece hemşirelik öğrencileri hastalar ile empati yapmayı öğrenebilir, onlarla ilgilenmek için yeni yollar geliştirebilir ve sonunda klinik ortamda başarılı karar vericiler haline gelebilirler (Chan, 2013). Öğretmenler, değişen bağlamlar karşısında yaratıcılığın gelişimini göstermek, motive etmek ve kolaylaştırmak için öğretim ve uygulama faaliyetlerine yaratıcı yöntemler yerleştirmelidir. Öğrenciler ve hemşireler, yaratıcılığın kişisel gelişimlerinin doğal ve ayrılmaz bir parçası olarak gelişebilmesi için günlük yaşamlarında yaratıcı stratejiler ve eylemler denemeye teşvik edilmelidir. Tayvan'da yaratıcılık eğitiminin etkisinin incelendiği bir çalışmada, yaratıcılığa yönelik bir müdahale programının, öğrencilerin yaratıcılığına ilişkin öz-yeterlik algılarının yanı sıra öğrenme davranışlarını da artırdığı saptanmıştır (Liu ve diğerleri, 2020). Hemşirelik eğitimi ve uygulamasında yaratıcılığın evrensel kullanımı sadece bakım, yaşam ve iş kalitesinin iyileştirilmesine değil, aynı zamanda örgütsel performansın büyümesine ve desteklenmesine de yol açabilir (İsfahani ve diğerleri, 2015).

Hastaların giderek karmaşıklaşan sağlık ihtiyaçları ile hemşirelik öğrencileri, yararlı kararlar verebilmek için bütünleşmiş beceriler ve aktarılabilir yeterlilik, yenilikçi düşünme ve hızlı karar verme becerileri ile donatılmalıdır (Dai ve diğerleri, 2019). Halihazırda değişen ve çeşitlenen çalışma koşullarında hemşireler, hastalara bütüncül bakım sağlamak için sağlık sisteminin kritik bir unsuru olarak farklı koşullarda veya ortamlarda beklenmedik durumlarda sıklıkla hareket eder (Chan, 2013). Bu karmaşık durumlardaki yeni ve benzersiz unsurların üstesinden gelmek için hemşirelerin herhangi bir zorluğa zamanında, etkili, yaratıcı yollarla yanıt verebilmesi gerekmektedir (Ma ve diğerleri, 2018). Probleme dayalı öğrenme kendi kendine öğrenmeyi, eleştirel düşünmeyi ve yaratıcılığı

geliştirdiği bulunmuştur (Chou ve Chin, 2009). Bu bulgular, hemşire eğitimcilerinin yaratıcı olmaları gerektiğini ve çok farklı sağlık tesislerinde hemşirelikteki dinamik ve zorlu çalışma koşullarına uyum sağlamak, hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin yaratıcılıklarını geliştirmelerini desteklemek için yaratıcı öğretim yöntemlerini kullanabilmeleri gerektiğini göstermektedir.

Ulusal organizasyonlar, yaratıcılığı ve yeniliği, dönüşüm için gerekli kabul etmektedir. 2015 yılından itibaren Amerikan Hemşireler Derneği (ANA), fikir üreten hemşireler için sponsor olmaya başlamıştır (Önal, 2021). Hemşireler, bakımı sağlarken rutinden uzaklaştırmak ve bakımın kalitesini artırmak için yaratıcılıklarının farkına varmalı, yaratıcılık becerilerini geliştirmeli ve bakıma bu bilgi ve becerisini dahil edebilmelidir. Bu sayede yaratıcılık becerisi ile hemşireler kendi potansiyellerinin farkına varabilecek ve mesleki doyumları artacaktır. Yaratıcılıkta bireyin maksimum performans göstermesi gerekmektedir. Hemşirelik mesleği üst düzey performans gerektiren bir meslektir. Birey sahip olduğu potansiyeli keşfedip ortaya çıkardığında bundan en büyük faydayı toplum görecektir (Çam ve Turgut, 2015).

Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliğinde Yaratıcılık

Yaratıcılık kişisel özelliklerle ilişkilendirilmesine rağmen, yaratıcı insanların ruhsal hastalığa sahip olma eğilimi antik Yunanlılardan beri düşünül gelmektedir. Örneğin Platon, şairlerin, filozofların ve yazarların ilahi birer deli olduğunu öne sürerken, Aristoteles, şairleri melankoli ile ilişkilendiren ilk kişilerden birisi olarak bilinmektedir (Carson, 2011). Ruh sağlığı ve psikiyatri alanında yaratıcılığın; primer, sekonder ve tersiyer sağlık hizmetlerinin tümünde etkili olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda; bireylere, yaratıcı girişimlerde bulunmanın önemi daha da artmaktadır. Hasta bireyleri tedavilerine dahil etme ve terapötik çevrenin oluşturulmasında yaratıcılığın büyük rolü vardır. Dış dünyadan kopabilen, sosyal yaşamlarında problemler yaşayabilen, toplum tarafından damgalanmaya maruz kalabilen ruhsal hastalığa sahip olan hasta grubu düşünüldüğünde ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliğinde yaratıcı uygulamaların önemli olduğu görülmektedir (Çam ve Engin, 2013).

Yaratıcı faaliyetler ruh sağlığı bağlamında her zaman belirgin olmuştur ve sanatın bireylerin sağlığını ve refahını iyileştirmede önemli bir rolü olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. Yaratıcı faaliyetler, terapötik etkileri sayesinde rahatlamayı sağlar ve hasta bireylerin kendini ifade etmelerinin bir aracı olarak kabul edilir. Bireyleri yaratıcı faaliyetlere dahil etmek psikolojik ve fiziksel iyi oluş ile sosyal ağları da güçlendirir. Günümüzde terapötik müdahaleler olarak yaratıcı sanatlar ivme kazanmaya başlamıştır. Fakat ruh sağlığı hizmetlerinde yaratıcı sanatların uy-

gulanmasını destekleyecek kaynak yetersizliği nedeniyle ilerleme yavaş olmaktadır. Yaratıcı sanatlar bireyin stresini azaltarak, daha iyi çalışma koşulları yaratarak hem sağlık personeline hem de hasta beyin yaşamını desteklediği ve zenginleştirdiği görülmektedir (Leckey, 2011). Beyin, yaratıcı bir faaliyete girdiğinde, parasempatik sistem uyarır. Kalp atışı yavaşlar, kan basıncı düşer, nefes alma yavaşlar ve vücut derin bir gevşemeye geçer. Yaratıcı çabalar aynı zamanda hipotalamusu uyarak otonom sinir sistemini harekete geçirmektedir. Ayrıca yaratıcı süreç, beynin belirli bölgelerinden endorfin ve diğer nörotransmitterleri salgılanmasını sağlayarak ağrıyı dindirebilmekte ve bağıışıklık sisteminin daha verimli çalışmasını sağlayabilmektedir.

Sanat kelimesi resim, heykel, müzik, dans, şiir, hikâye anlatımı, günlük tutma ve tipik olarak yaratıcı alanın diğer ifadeleridir. Müzik sadece bedeni fiziksel olarak etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda zihni harekete geçirmekte ve sakinleştirmektedir. Tıpkı resim çizmenin derin anıları tetikleyen veya hastaların bilinç altlarına erişmesine izin veren görüntüleri çağırabilmesi gibi düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının hastalıklarıyla ilgili önemli semptomlarının yaratıcı sanat terapisi uygulaması sonrasında önemli ölçüde azalma olduğu saptanmıştır (Kinney, 2000). Sanat terapisi müdahalesi, ruh veya fiziksel hastalık ile mücadele eden bir kişiye beden bütünlüğü geri getirmenin bir yoludur (Lane, 2005; İbrahim ve Ahmed, 2019). Sanata dair uygulamalar, bireyin yaratıcılığını ortaya koymaktadır. Bir yaratıcılık eseri olan sanatsal ürün, bireyin kendilik sembolüdür. Bir başka deyişle bilinç dışının dışı vurumudur. Yansıtma ile bireyin bilinç dışı materyalin ortaya çıkmasına olanak sağlar. Bu sayede birey kendini tanımakta, potansiyelinin farkına varmakta, bireyde olumlu davranış kalıplarına dönüşmekte ve hayata olan bakışı anlam kazanmaktadır (Çam ve Turgut, 2015).

Ruhsal hastalığa sahip olan bireylere özgü sanatsal aktiviteler, hastaların potansiyellerini fark etmelerinde ve güçlenmelerinde önemli olduğu görülmektedir. Ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireleri, terapötik çevre oluşturmali ve yaratıcılık becerilerini hemşirelik girişimlerine aktarabilmektedir (Çam ve Engin 2013). Sanat terapisi, olumlu başa çıkma becerileri geliştirmenin yanında hasta bireylerin duygularını ifade etmenin bir yolu olabilmektedir. Sanat terapisi, sosyalleşmeyi ve hastanın benlik saygısındaki gelişmeleri teşvik eder. Sanat terapisi ve çizim kullanmanın şizofreni tanısı almış hastalarının ruh halini ve olumlu duygu ifadelerini iyileştirdiğini bildirmiştir (Lane, 2005; Carson, 2011). Aynı zamanda anksiyete, depresyon ve çeşitli somatik şikayetleri azalttığı ve hastanın bilişsel işlevini geliştirebildiği, hastalarının dikkatini ve odaklanma süresini artırdığı, benliğin olumlu duygusal ifadelerini teşvik ettiği kanıtlanmıştır. Sanat terapisi bu nedenle, yaşamları boyunca çeşitli stres faktörlerine maruz ka-

lan hastalara bir dizi olumlu fayda sunmaktadır. Yaratıcı faaliyetlerde yer almak bireylerde, kişisel gelişimi teşvik etmekte, hafızayı geliştirmekte ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Duygudurum bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları olan bireyler, tedavi rejimlerine sanat, yaratıcı yazırlık, drama veya müzik terapisi gibi birçok yaratıcı terapiden birinin eklenmesinden fayda görebilmektedirler. Bu bireyleri psikopatolojiye yatkın hale getirebilecek çeşitli faktörler, onları yaratıcı düşünce biçimlerine de yatkın hale getirebileceğinden, hastanın ilgisini yaratıcı alanlara yönlendirmek, onların içlerindeki gücü fark etmelerine, kendilerini ifade etmelerine ve üretken faaliyetler sağlamalarına yardımcı olabilmektedir (Carson, 2011). Dikkate alınması gereken bir özellik ise yaratıcılıkla birden fazla şekilde etkileşime giren antipsikotik ilaç tedavisidir. Aşırı ilaç kullanımı hastayı resim yapamaz hale getirebilmekle birlikte, iyi ayarlanmış bir ilaç tedavisi hasta bireyin sanatsal yönünü de destekleyebilmektedir. Yapılan çalışmada, sanatsal faaliyetlerin hastaların ilaç tedavisine olan ihtiyacını da azaltılabileceği gözlemlenmiştir (Lejsted ve Nielsen, 2006).

Dünya hızlı bir değişim sürecindedir. Bu hızlı gelişen değişimlere ayak uydurabilen yaratıcı düşünüp, yaratıcı düşünceyi bakıma entegre edebilen hemşirelere ihtiyaç artmaktadır. Ruh sağlığı ve psikiyatri hemşiresi, olası sorunları saptama, analiz etme ve hızlı karar verme yeteneğine sahip olma ve pratik çözümler üretebilme yeteneğine sahip olmalıdır (Çam ve Engin, 2013). Thompson (2001), İngiltere de bir hastanede yaptığı araştırmada, üç saatlik bir periyotta klinik hemşiresi tarafından verilen kararları not etmiştir; klinik hemşirelerinin üç saatlik periyotta on sekiz kez veya her on dakikada bir karar vermek zorunda kaldıklarını gözlemiştir. Bu sonuçtan hareketle hemşireler sıklıkla hasta bireyler için karar vermek durumundadırlar. Karar verme yaratıcı düşünmenin bir ürünüdür.

Bir hemşirenin hastalarla ilk temasından itibaren onları sanat dünyasına dahil etme fırsatı vardır. Genellikle bir değerlendirme ile başlayan ilk temas sırasında hemşire hastalara hayatlarına hangi yaratıcı faaliyetleri dahil ettiklerini sorabilir. Resim mi yapıyorlar? yazıyorlar mı?, dans mı ediyorlar?. Ayrıca, hastaların çizimleri sözlü olmayan iletişim biçimleri olduğu bilinmelidir. Hastanın tutumları, hedefleri, korkuları hakkında daha iyi bilgi edinmek için hemşireler hastaya kendisi hakkında sorular sorabilirler. Hemşireler umudu teşvik ederek ve hastalara bakım sağlayarak klinik bağlamlarda hem sanatçı hem de profesyonel olarak hizmet ederler (Chan, 2013). Hemşireler, hasta bireylerin kendilerini iyi hissettiren ve kendilerini ifade etmelerini sağlayan her türlü faaliyeti başlatmalıdırlar. Hemşire, gerekli materyalleri sağlayarak, hasta bireyin yaratıcılıklarını keşfedebilir. Hastanın çizimleri hakkında olumlu geri bildirimler sağlayarak duygularını ifade etmeye cesaretlendirebilir. Bir hemşire, müziği klinikte hasta bireylere sunabilir. Müzisyenler kliniğe davet edilebilir ve

şarkı söylemeyi seven hemşireler de hastalarıyla ilgilenirken onlara şarkı söyleyebilirler. Dans, ilgi çekici, teşvik edici ve tutum geliştirici olabilecek kasıtlı bir harekettir; insanları güvenli ve yaratıcı yollarla hareket etmeye teşvik eden basit bir araçtır. Hastaları bu sayede hareket etmeye teşvik edebilir. Bu kadar basit, uygun maliyetli bu müdahaleler, bir hastanın güçlenerek hayata tutunması sağlayabilmektedir (Carson, 2011). Hemşireler tüm sağlık çalışanları için de en büyük grubu oluşturmaktadır. Bütüncül bakış açısıyla hemşireler hastalara günün yirmi dört saati eşlik eder ve yaratıcı grup etkinliklerini terapötik bir araç olarak kullanarak değişim ajanı rolleri ile hizmet ederler. Yaratıcı grup etkinlikleri hastalar için faydalı olduğu ve hasta bireyler de önemli ölçüde değişime yol açabileceği bilinmektedir. Hasta bireylerin öz saygılarını ve öz yeterliklerine önemli bir gelişme gösterebilmekte, motivasyonlarında büyük bir gelişme ve artan bir doyum duygusu sağlamaktadır. Yaratıcı grup etkinlikleri, hasta bireylerin endişelerini azaltır ve olumsuz düşüncelerden uzaklaşmasını sağlar. Sosyal ilişkiler geliştirmek için bir ortam sağlar.

Yaratıcılığın, ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliğinde uygulamalara etkisi değerlendirildiğinde bir gereklilik olduğu görülmektedir (Çam ve Engin 2013). Hemşireler sanatın, yazının, müziğin, dansın, şiirin ve ruhani araçların hastalar üzerindeki derin iyileştirici etkilerini keşfetmelidirler. Hemşireler, yaratıcı değişimin temsilcileri olarak hareket etmek için en iyi konumdadırlar (Carson, 2011). Hasta bireylerin klinik süreçlerinde, tedavinin yanı sıra sanatsal aktivitelere de ağırlık vermek hasta bireylerin becerilerini geliştirmenin ötesinde duygu ve düşüncelerini ifade etme imkânı sağlamaktadır. Yalnız hasta bireyler için değil hemşirelerinde motivasyonunu ve iş doyumlarını artırmaktadır (Çam ve Engin 2013).

KAYNAKLAR

- Acıbozlar, Ö. (2006). Yönetici hemşirelerin karar verme stratejileri ve yaratıcılık düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Aydın, A., & Kurudirek, F. (2021). Hemşirelik öğrencilerinin eleştirel düşünme düzeylerinin yaratıcılıklarına etkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 9(1): 140-149.
- Carson, S. H. (2011). Creativity and psychopathology: a shared vulnerability model. *Canadian journal of psychiatry*, 56(3), 144–153.
- Chan, Z.C.Y. (2013). Exploration of artistry in nursing teaching activities. *Nurse Education Today*, 34(6): 924-928.
- Cheraghi, M. A., Pashaeypoor, S., Dehkordi, L. M., & Khoshkest, S. (2021). Creativity in Nursing Care: A Concept Analysis. *Florence Nightingale journal of nursing*, 29(3): 389–396.
- Çam, O., & Engin, E. (2013). Bireysel psikoterapi. Çam, O. & Engin, E. (Eds.). Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bakım sanatı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi. s: 969–1010.
- Çam, M.O., & Turgut, E.Ö. (2015). Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliğinde yaratıcılık. *Journal of Psychiatric Nursing*, 6(2): 100-103.
- Çeliköz, N. (2017). Okul Öncesi Dönem 5-6 Yaş Çocuklarının Yaratıcılık Düzeylerinin İncelenmesi. *Yıldız Journal of Educational Research*, 2(1): 1- 25.
- Dai, F., Wei, K., Chen, Y., & Ju, M. (2019). Construction of an index system for qualitative evaluation of undergraduate nursing students innovative ability: A Delphi study. *J Clin Nurs*, 28(23-24):4379-4388.
- Erkin, Ö., & Göl, İ. (2001). Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin bilişsel etkinlik ve yaratıcılık düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8(2): 97-102.
- Chou, F.H., & Chin, C.C. Experience of Problem-Based Learning in Nursing Education at Kaohsiung Medical University, *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 25(5): 258-263.
- Flor, R.K., Bitá, A., Monir, K.C., & Zohreh, Z.Z. (2013). The Effect of Teaching Critical and Creative Thinking Skills on the Locus of Control and Psychological Well-Being in Adolescents, *Procedia- Social and Behavioral Sciences*, 82: 51-56.
- Güldaş, K. (2009). Yönetici hemşirelerin yaratıcılık Düzeyleri ve liderlik tarzlarının belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, İstanbul.
- Hughes, F. (2006). Nurses at the forefront of innovation. *International Nursing Review*. 53: 94–101.

- İbrahim, S.D., & Ahmed, F.M. (2019). Effect of the Nursing Practice of Creative Art Therapy On Psychiatric Symptoms among Schizophrenic Patients. *American Journal of Nursing Research*, 7(1): 14-23.
- Isfahani, S., Hosseini, M. A., Fallahi Khoshknab, M., Peyrovi, H., & Khanke, H. R. (2015). What Really Motivates Iranian Nurses to Be Creative in Clinical Settings?: A Qualitative Study. *Global journal of health science*, 7(5): 132-142.
- Kalischuk, R.G., & Thorpe, K. (2002). Thinking creatively: from nursing education to practice. *J Contin Educ Nurs*, 33(4): 155-63.
- Kinney, D.K., Richards, R., Lowing, P.A. LeBlanc, D. Zimbalist, M.E. & Harlan, P. (2001). Creativity in offspring of schizophrenic and control parents: an adoption study. *Creativity Research Journal*, 13(1):17-25.
- Ku, Y.L., Chang, C.F., Kuo, C.L., & Sheu, S. (2010). The application of creative thinking in nursing education. *Hu Li Za Zhi Chinese Journal of Nursing*, 57(2):93-98.
- Körpe, G. (2017). Hemşirelik öğrencilerinin yaratıcılık düzeyleri ve problem çözme becerileri. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara.
- Körpe, G., & Demir, S. (2018). Hemşirelik öğrencilerinin yaratıcılık düzeyleri ve problem çözme becerileri. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 1.
- Lane, M.R. (2005). Creativity and Spirituality in Nursing Implementing Art in Healing. *Holist Nurs Pract*, 19(3):122-125.
- Leckey, J. (2011). The therapeutic effectiveness of creative activities on mental well-being: a systematic review of the literature. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 18: 501-509.
- Lejsted, M., & Nielsen, J. (2006). Essay art created by psychiatric patients. *Lancet*, 368: 510-1.
- Liu, H.Y., Wang, T., Chen, N.H., & Chao, C.Y. (2020). Effect of creativity training on teaching for creativity for nursing faculty in Taiwan: A quasi-experimental study. *Nurse Education Today*, 85, 104231.
- Ma, X., Yang, Y., Wang, X., & Zang, Y. (2018). An integrative review: Developing and measuring creativity in nursing. *Nurse Education Today*, 62:1-8,
- Ocakçı, F.A. & Alpar, E.Ş. (2013). Hemşirelikte Kavram, Kuram ve Model Örnekleri, 1. Baskı, İstanbul, Türkiye: İstanbul Tıp Kitabevi, s:120-130.
- Önal, Z.E. (2021). Hemşirelerde örgüt ikliminin örgütsel yaratıcılık algılarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Bandırma Onyedli Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı. Balıkesir.
- Özdemir, R.C., & Işık, M.T. (2022). Nursing students' innovation and creativity approaches: A descriptive study. *Health Sci Q*, 2(3):117-26.

- Pektekin, Ç. (2013). Hemşirelik felsefesi. Kuramlar-bakım modelleri ve politik yaklaşımlar, 1. Baskı, İstanbul, Türkiye: İstanbul Tıp Kitabevi, s:60-80.
- Smoyak, S. A. (2015). Creativity is the Heart of Psychiatric-Mental Health Nursing. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 53(1): 3-4.
- Thompson, C. (2001). Clinical Decision Making in Nursing. *Journal of Advance Nursing*, 35(1),32-34.
- Tiryaki Şen, H., Yılmaz, F.T., & Gürdoğan, E.P. (2013). Hemşirelikte yaratıcılık. *Akademik Bakış Dergisi*, 38: 1-8.
- Tulum, Y.D., & Memiş, S. (2006). Hemşirelik eğitiminde yaratıcılığı geliştirme. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 22 :245-252.
- Türk Dil Kurumu (TDK). Yaratıcılık. <https://sozluk.gov.tr/>. (Erişim Tarihi: 10.12.2022).
- Yeşilyurt, E. (2020). Yaratıcılık ve yaratıcı düşünme: Tüm boyut ve paydaşlarıyla kapsayıcı bir derleme çalışması. *OPUS-Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 15(25), 3874-3915.
- Yıldırım, E. (2007). Bilgi çağında yaratıcılığın ve yaratıcılığı yönetmenin önemi. *Selçuk Üniversitesi Karaman İ.İ.B.F. Dergisi*, 12: 109-20.

“

Bölüm 13

**SIVI BİYOPSİDE DOLAŞIMDAKİ
TÜMÖR HÜCRELERİNİN TESPİTİ VE
TANIMLANMASI**

Elif KAĞA¹

”

¹ Dr. Öğr. Üyesi Elif KAĞA Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
(ORCID ID: 0000-0002-2279-6105)

Kanser Sıvı Biyopsisi

Tüm dünyada kanser ölümleri ve insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Kanserle mücadelede başarılı tedavi için erken teşhis önemli bir faktördür. Klinikte kanser taramasında, tanısında ve takibinde, meme kanserini tespit etmek için mamografi, rahim ağzı kanserinin erken teşhisi için pap testi kullanılmaktadır. Kolorektal kanser ve akciğer kanserinden ölümleri azaltmak için düzenli kolorektal kanser taraması ve düşük doz bilgisayarlı tomografi önerilmektedir (Chen vd, 2019). Erken tanıda alternatif bir yaklaşım, kanser tanı ve takip aracı olan sıvı biyopsi yöntemleri ile dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) veya dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) için kan örneklerinin analizidir (Wu vd, 2020). Apoptotik veya nekrotik kanser hücreleri dolaşıma, tümör DNA (ctDNA) fragmentlerinin ve eksozomların (EXO) salınımı gerçekleştirir (Perakis vd, 2017). Tümör mikro çevresi hakkında bilgiye sahip bu bileşenler kanser gelişiminde hayati öneme sahiptir (Poulet vd, 2019).

Sıvı biyopsi, kan, idrar, tükürük, beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarında tümör kaynaklı bileşenlerin tespitine yönelik çalışmaları ve analiz yöntemlerini kapsamaktadır. Bu yöntem kanserli bir doku parçası yerine kan veya idrar gibi çeşitli vücut atıklarında kanseri saptama, analiz etme ve izleme olanağı sağlamaktadır (Panabieres vd, 2016). Periferik kan, birincil tümörden ve farklı metastatik bölgelerden türetilen bir hücre ve DNA havuzudur. Bu nedenle sıvı biyopsi yöntemi tek bir hastada, tüm tümör yükünün kapsamlı profilini sağlayabilir (Pantel vd, 2013). Kanser tanısında sıvı biyopsi yöntemi, geleneksel doku biyopsi yöntemi ile karşılaştırıldığında daha az invazif, daha uygulanabilir ve tümör heterojenitesini değerlendirmek için doku biyopsisinden daha kapsamlı bir yöntemdir. Tam kan örneği ile gerçekleştirilebilen sıvı biyopsi, yüksek bir özgüllük sunarak, basit bir şekilde sağlam ve tekrarlanabilir verilerin toplanmasına olanak tanır. Klinikte sıvı biyopsi uygulamaları hızla artmakta ve tanısal genomik profillemeye cerrahi sonuçlardaki radikalliğin izlenmesine, sistemik tedavilere yanıtın veya direncin değerlendirilmesinden minimal rezidüel hastalığın miktarının belirlenmesine kadar geniş bir potansiyel klinik yararlılık sağlamaktadır (Chen vd, 2019).

Dolaşımdaki Tümör hücreleri

Dolaşımdaki tümör hücreleri, birincil tümörden dökülen ve kanser hastalarının kan dolaşımında çok düşük sayıda bulunduğu bilinen nadir bir hücre popülasyonudur. Bu hücreler, epitel yapıda çekirdekli hücrelerdir. Kanser tipine ve evresine göre morfolojik özellikleri değişiklik gösterebilir. Ayrıca bu hücreler ana tümör hücreleri, fibroblastlar, lökositler, endotel hücreleri ve trombositler ile kümelenebilir ve bir tür agregat oluşturabilir. Bu sayede immün sistemden kaçarak ve oksidatif strese

korunarak hayatta kalma avantajı kazanır (Parkinson vd, 2012; Le vd, 2015). Kanser hücrelerinin bu alt kümesi genellikle metastatik bölgele-
rin artması ve kansere bağlı morbidite ile ilişkilidir. Tümör hücrelerinin uzak organlara göçü ve yerleşimi, klinik olarak yüksek düzeyde metastaz-
ların ortaya çıkmasına neden olur. Metastatik yayılma sırasında, birincil tümörden kaynaklanan bir kanser hücresi, önce çevre dokuyu istila eder. Daha sonra kan dolaşımı yoluyla uzak dokulardaki mikro damarlara trans-
lokasyon sağlar. Ardından uygun bir mikro ortam sunan uzak dokularda sekonder tümör gelişimine aracılık eder (Christine vd, 2011). Tümör hü-
crelerinin birincil bölgeden kemik iliği, karaciğer, akciğer veya beyin gibi uzak organlara kan yoluyla yayılması ve bu bölgelerde büyüüp gelişme-
si, kanser prognozu ile önemli derecede ilişkilidir. Metastatik hücrelerin doğrudan analizi, metastatik hastalığı hedef alan sistemik kanser tedavi-
si için önemli bilgileri ortaya çıkarabilir (Pantel vd, 2013). Son raporlar, CTC'lerin ve ctDNA'nın, karsinomlu hastalarda terapötik hedefler ve ilaç
direnç mekanizmaları hakkında önemli tamamlayıcı bilgiler verdiğini göstermiştir (Zhang vd, 2019). Kanser kaynaklı ölümlerin birçoğu dola-
şımdaki tümör kaynaklı hücrelerin uzak organlara metastazı ile ilişkilidir. Meme, kolon veya prostat kanseri gibi belirli kanser tiplerinde, primer tü-
mörün oluşumu ve büyümesi sırasında, tümör kaynaklı hücreler dolaşıma katılabilmektedir. Klinik çalışmalar, hasta sıvı biyopsi materyalinde CTC
sayısı ne kadar düşükse, hayatta kalma süresinin de o kadar uzun olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, dolaşımdaki kanser hücrelerinin, metastatik gelişimin, kanser nüksünün, terapötik etkinliğin önemli bir belirteci ola-
rak potansiyelini belirtmektedir (Ekaterina vd, 2013).

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin, antijen ekspresyonu da dahil olmak üzere, lökositlerden farklı fiziksel özelliklerinden dolayı, sıvı biyopsi ara-
cılı tespiti ve karakterizasyonu mümkündür. Bu hücrelerin en önemli fark-
ları, kan hücrelerine kıyasla 20–30 μm 'ye kadar boyutlarının daha büyük olması, mekanik plastisite ve dielektrik hareketlilik özellikleridir (Van der Toom vd, 2016). Bu özellikler temel alınarak incelendiğinde dolaşımdaki tümör hücrelerinin izolasyonuna ve tespitine en uygun ve verimli yöntem-
ler arasında membran filtrasyonu, dielektrik hareketlilik ve mikroakışkan ayırma yöntemleri yer almaktadır. Bunlara ek olarak dolaşımdaki tümör hücrelerinin yüksek özgüllük ile tespiti için reseptör ligand etkileşimleri-
ne dayalı afinite temelli yöntemler mevcuttur.

Dolaşımdaki Tümör Hücrelerinin İzolasyonu ve Tanımlanması

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin izolasyonu ve karakterize edilmesi, zenginleştirme ve tespit yöntemlerinin kombinasyonunu içeren son de-
rece hassas ve spesifik analitik metotlar gerektirmektedir (Lianidou vd,

2019). Fiziksel belirteçler, yalnızca kanser ve normal hücreler arasında ayırım yapmak için değil, aynı zamanda yapısal olarak benzer hücrelerinde ayrılmasını sağlayan uygulamalar sağlayabilir. Bu ayırım yöntemleri fiziksel karakterizasyonlara bağlıdır. Bu yöntemler hücrelerin antikorlar veya boyalarla etiketlenmesini gerektirmemektedir. Bununla beraber fiziksel özelliklerinden yararlanılarak izole edilen hücreler, ayrılma sırasında fonksiyonel olarak veya morfolojik olarak herhangi bir değişime uğramaz ve canlılık oranları değişmez. CTC zenginleştirmeye yönelik yaklaşımlar, boyut, yoğunluk, elektrik yükleri, deforme olabilirlik gibi fiziksel özellikler ve hücre yüzey proteini ifadesi, yaşayabilirlik gibi biyolojik özellikler, CTC'lerin farklı özelliklerine dayanan ve CTC'leri çevredeki normal hematopoietik hücrelerden ayıran, geniş bir teknoloji panelini içerir (Gascoyne vd, 2014).

Hücre Boyutlarına Göre Ayırma Yöntemleri

Tümör hücrelerinin, hücre boyutu, çekirdek/sitoplazma oranı, hücre iskeleti ve hücre zarı plastisitesi gibi biyofiziksel özellikleri, hücre morfolojisini belirler ve kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden fiziksel ayrımını destekler. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin, plazma lökositlerinden daha büyük boyuta sahiptir (Phillips vd, 2012). Bu hücreler ortalama 15µm çapındadır ve 8-11µm çapındaki lökositlerden ve 5-9µm çapındaki kırmızı kan hücrelerinden daha büyüktür (Deng vd, 2022). Kolorektal ve prostat kanseri hücrelerinin lökosit hücrelerinden 2-4 kat daha büyük olduğu belirtilmiştir (Lighthart vd, 2013). Boyuta dayalı CTC izolasyonu, membran mikro filtreler kullanılarak veya mikroakışkan cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilebilir.

Mikrofiltrasyon, boyut ve hücre deformasyon özelliğini kombine ederek gerçekleştirilen bir CTC izolasyon yöntemidir. Bu yöntemde kullanılan mikro filtreler, polimerik veya silikon yapıda materyallerden üretilen mikro gözeneklere sahip, belirli bir boyutun üzerindeki hücreleri izole etmek için kullanılan malzemelerdir (Song, 2017; Ferreira, 2016). Mikrofiltrasyon yönteminde, tam kan hücreleri birkaç dakika içinde tek bir geçişte fraksiyonlanabilir. Bu yöntem yüksek verimlilik ve sadelik açısından avantajlı bir yöntemdir. Mikro filtrelerin imalatı için geliştirilmiş çeşitli polimerik malzemeler ve imalat yöntemleri mevcuttur. Epoksi bazlı bir negatif fotorezist olan 10 mikron kalınlığında SU-8, gözenek şekilli CTC mikro filtreler doğrudan fotolitografi ile modellenmiştir. Bu modelde meme kanseri hücreleri MCF-7, 7 mikron çaplı gözenekler içinde test edilmiş ve %98 yakalama verimliliği elde edilmiştir. Mikro filtreler üzerine 7,5 ml tam kan uygulaması sonrası, mikro filtrede ortalama 2744 lökosit sayılmıştır (Warkiani, 2011).

Deformabilite Özelliğine Göre Ayırma

Kanser hücrelerinin deformabilite özelliği, hücrelerin ayırıcı fiziksel özelliği olması açısından geniş çapta araştırma konusu olmuştur. Yüksek metastatik özellikteki kanser hücrelerinin genellikle zayıf metastatik hücrelerden daha fazla deforme olabileceği gösterilmiştir (Guck, 2005). Ayrıca fenotipik kaymaya uğramış tümör hücrelerindeki deformabilite özelliği, sağlıklı kan hücreleri arasındaki farklara kıyasla daha düşüktür (Bagnall 2015). CTC'ler ve lökositler aynı boyuta sahip olsa da, deformabilite özellikleri farklıdır. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin izolasyonunda deformabilite seçici fiziksel özellik olarak kullanılmaktadır. Bu prensip temel alınarak CTC izolasyon çipi (D-Chip) geliştirilmiştir. Meme kanseri hastalarından alınan kan örnekleri ile hassasiyet değerlendirmeleri yapılmış ve D-Chip'in meme kanseri için erken teşhiste, yüksek verim ve hassasiyet ile işlev gördüğü bildirilmiştir (Hakim vd 2021). Dolaşımdaki tümör hücrelerinin izolasyon verimliliğini ve tespit hassasiyetini geliştirmek için mikro akışkan sistemler ile deformabilite temelli CTC ayırma metodları kombinasyon halinde kullanılmıştır. Bu yöntem basit ve düşük maliyetli olması nedeni ile ilgi çekmektedir (Hur vd 2011). Ayrıca deformabilite, hücre fenotipi ile daha güçlü bir bağlantıya sahip olduğundan, boyuta göre daha etkili bir fiziksel belirteç olarak önerilmektedir (Hochmuth 2000).

Dielektroforez (DEP) Özelliklerine Göre Ayırma

Dielektroforez (DEP), hücrelerin içsel dielektrik özelliklerinin fiziksel karakterizasyonuna göre ayırımında kullanılan bir elektrokinetik yöntemdir. Dolaşımdaki tümör hücrelerini kandan izole etmek için umut verici bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. CTC'lerin DEP-izolasyonu, hücre yüzey belirteçlerinden bağımsız bir şekilde gerçekleştirilebilir (Gascoyne vd, 2014). CTC'lerin hücresel organizasyonu ve hücre zarı, genellikle fenotipleri ve morfolojilerine bağlı olarak diğer hematopoietik hücrelerden farklıdır. Bu özellik hücrelerin belirli dielektrik özelliklere sahip olmalarına ve düzgün olmayan bir elektrik alanı altında farklı polarizasyon kuvvetleri sergilemelerine yol açar. CTC'ler, dielektroforez tabanlı yöntemlerle manipüle edilebilir ve diğer hücrelerden ayrılabilir. Hücre ayırımı için birkaç başarılı DEP uygulaması mevcuttur. Katı tümörlerden dökülen CTC'lerin dielektrik özellikleri, kanser tipinden bağımsız olarak, normal kan hücrelerinden önemli ölçüde farklıdır. Kanser hücreleri ve sağlıklı hücreler arasında hücre dielektrik farklılıkları kullanarak tümör hücresi tespiti ve izolasyonu yapılabilir (Pohl 1979; Alshareef vd 2013).

Mikroakışkanlar Aracılığı ile Ayırma

Mikroakışkanlar, sıvıların davranışlarını mikro ölçekte inceleyen, minyatürleştirilmiş analiz sistemleri şeklinde tasarlanan platformlardır (Mnz vd, 1990). Son zamanlarda, hücreleri fiziksel özelliklerine göre ayıran cihazları tasarlamak için mikroakışkan teknolojiler sık tercih edilmektedir. Bu teknoloji prensip olarak, cihaz parametresini hücresel ölçekte hassas bir şekilde kontrol etmemizi sağladığı için daha yüksek yakalama verimliliğine ve izolasyon saflığına ulaşılabilir. Mikroakışkan cihazların en önemli avantajları minyatürleştirme ve otomasyondur. Geleneksel tezgah üstü cihazlara veya filtrelerin diğer aksesuarlarla manuel montajına olan ihtiyacı ortadan kaldıran, binlerce mikro yapı içeren kullanıma hazır mikroakışkan cihazlar, mikrometre ölçeğinde akış parametrelerinin hassas otomatik kontrolünü sağlar. Son birkaç yılda, numune hacmi, işleme hızı, yakalama verimliliği ve yakalama saflığı dahil olmak üzere CTC izolasyonunda mikroakışkanların performansını iyileştirmek için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (Hao vd, 2018). Parsortix sistemi, küçük boyutlu hücrelerin geçmesine izin veren ancak CTC'ler gibi daha büyük boyutlu hücreleri bloke eden, belirli mikron boyutlu mikroakışkan kanalları olan bir çip sistemidir (Xu vd, 2015). Tan ve ark. kanser hücreleri ve lökositler arasındaki boyut ve deformabilite farklılıklarını kullanarak hilal şeklinde ve üç sütun içeren bir mikro kanaldan kan örnekleri geçirmişlerdir. Genellikle daha büyük boyutlu ve daha sert deformabiliteye sahip CTC'ler tutunurken fiziksel özellikler açısından farklılık gösteren, daha küçük ve farklı deformabilite özelliğindeki lökositler geçmiştir. Çalışmada PBS ile süspanse edilmiş altı farklı kanser hücre hattı (AGS, N87, HepG2, Huh7, CAL27 ve FADU) ile denemeler yapılmış ve yaklaşık %80'lik bir ortalama yakalama verimliliği ve yaklaşık %83'lük bir ortalama yakalama saflığı elde edilmiştir. Ayrıca cihaz, ilerlemiş akciğer kanseri olan beş hastadan alınan tam kan örneğiyle doğrulanmıştır (Tan vd, 2010). Mikro akışkan cihazlar, klinik bir ortamda kanser gelişiminin ve kanser tedavisinin rutin olarak izlenmesinde kullanım potansiyeline sahiptir. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin periferik kandan hızlı ve yüksek verimli izolasyonu için geliştirilen polidimetilsiloksan (PDMS) membran filtre tabanlı mikro cihaz için oldukça gözenekli bir PDMS mikro filtresi üretilmiş ve bir sandviç kalıplama yöntemiyle birleştirilerek mikrofiltrasyon çipine entegre edilmiştir. Çalışmada tam kan örneklerine akciğer kanser hücreleri eklenmiş ve geliştirilmiş olan cihazın hassasiyeti incelenmiştir. Bu mikro filtrasyon çipin %90 gibi yüksek bir işleme verimi ile izolasyon gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Fan vd, 2015).

Affiniteye Dayalı Test Yöntemleri

Tümör kaynaklı kanser hücrelerinin dolaşımında çok az miktarda bulunması nedeni ile kanda CTC analizleri için bazı sınırlamalar mevcuttur. Bu sınırlamaları çözmek için, hassas algılama yaklaşımları kullanılan biyosensör teknolojilerine ek olarak, yüksek verimli izolasyon yöntemleri ve hücreyi seçici ve spesifik olarak yakalama teknikleri birleştirilmektedir. Afiniteye dayalı test yöntemleri, biyolojik örneğin heterojenliğini azaltmak ve biyosensörlerin özgüllük düzeyini artırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikor-antijen etkileşimleri, iki molekül arasındaki spesifik etkileşimlerdir. Bu tür etkileşimler, kovalent, iyonik bağlar ve dipol-dipol etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi moleküller arası bağlar olabilir. Bir kanser hücrelerini sağlıklı hücrelerden ayırmak için, kanser hücrelerinde bulunan ve sağlıklı hücrelerde bulunmayan spesifik reseptörler, farklı sinyal yolları veya genetik materyallerin tanımlanmış olması gerekmektedir. Antikor-antijen etkileşimleri, biyolojik örneğin heterojenliğini azaltmak ve biyosensörlerin özgüllük düzeyini artırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde, CTC'lerin membranında bulunan antijenler, katı bir yüzey üzerine immobilize edilebilen spesifik antikorlar tarafından hedeflenmektedir. Hücre yüzeyinde bulunan bu reseptörler, ideal afinite bağlama koşulları altında hedef antikorları ile yakalanırlar. Bu hücreler daha sonra, yakalama yöntemlerine bağlı olarak daha ileri analizler için kullanılabilir veya tanımlanabilirler (Mittal vd, 2012).

Dolaşımdaki kanser hücrelerinin birçoğu yüksek düzeylerde yüzey antijeni epitel hücre adezyon molekülü (EpCAM) ekspresyonu gösterirken, periferik kanda normal hücrelerin EpCAM ekspresyon düzeyleri çok nadirdir. EpCAM meme, kolon, akciğer, prostat, gastrik, yumurtalık ve renal karsinomlar gibi birçok kanserde yüksek düzeyde eksprese edilir. Dolaşımdaki tümör hücreleri EpCAM pozitif hücrelerdir. Bu nedenle immüno afinite bazlı CTC izolasyon stratejilerinin bir çoğunda hedef olarak kullanılmaktadır (Meghaan vd 2016). Epitel hücre adezyon molekülü (EpCAM), tümör nüksü için risk faktörünü yansıtan bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. EpCAM ile beraber CTC izolasyon ve tespiti sitokeratinler (CK8, CK18, CK19) (Schneck vd,2015) ve spesifik tümör belirteçleri (TTF-1, PSA, HER-2, vb.) kullanılabilir. Prostat tümörü kaynaklı CTC'ler yüksek düzeylerde PSMA ekspresyonu gösterirken, meme kanseri kaynaklı CTC'ler yüksek düzeylerde HER2 ekspresyonu göstermektedirler. Bu reseptörler hedefe yönelik tedavi stratejilerinde veya tanı amaçlı stratejilerde hedef molekül olarak seçilmekte ve kullanılmaktadır (Gleghor vd 2010; Xu 2011). Ayrıca CTC'ler, CD44, CD133 ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) gibi tipik belirteçleri ve ikincil dokularda metastazı destekleyen hem proliferatif hem de kendi kendini

yenileme özelliklerine sahip kök hücre benzeri bir fenotip kazanabilir (Beije vd, 2016; Messaritakis vd, 2017).

Sistemik dolaşımdaki CTC'leri yakalamak için kullanılan stratejilere bakıldığında genel olarak antikör ve aptamer gibi kanser hücrelerinin membranındaki reseptörlere yüksek afinitesi olan ligandlarla oluşturulan biyoaktif yüzey, mikroakışkan çip ve nanoparçacık bazlı sistemler göze çarpmaktadır (Sharma vd, 2018; Wu vd, 2020). Dolaşımdaki tümör hücrelerinin tespitine yönelik rutinde kullanılan FDA onaylı tek cihaz, CellSearch (Veridex) platformudur. CellSearch, EpCAM molekülünü hedefleyerek immünomagnetik metotla hedef hücreleri yakalar ve tespit eder. Bu sistemde CTC'leri yakalamak için bir EpCAM antikoru bağlı demir nanoparçacıkları kullanılır (Wang vd 2016). Dolaşımdaki kanser hücrelerini yüksek hassasiyet ve canlılıkta tespiti için bir başka strateji olarak, EpCAM antikoru kaplı mikropostlar mikro akışkan platforma entegre edilerek bir immüno afinite özellikte CTC yakalama çipi (CTC-chip) geliştirilmiştir. İmmüno yakalama özellikli mikro akış platformu ile metastatik akciğer, prostat, pankreatik, meme ve kolon kanserli hastaların periferik tam kan örneklerinden CTC analizi yapılmıştır ve yüksek hassasiyet ve seçicilikte (%99) sonuçlar elde edilmiştir ((Nagrath vd 2007). Bu alanda geliştirilen başka bir immün yakalama cihazı olan NanoVelcro CTC çipi için CTC yakalamada EpCAM ile konjuge edilmiş nano boyutlu yapılar kullanılmıştır (Wang vd 2016). Epiteyal ImmunoSPOT (EPISPOT) testi, kan ve kemik iliği örneklerinde CTC tespiti için kullanılmaktadır. Bu test yöntemi meme, kolon, prostat, baş ve boyun kanserleri ve melanom dahil olmak üzere birkaç farklı kanser için klinik düzeyde doğrulanmıştır. Cihaz hassasiyet parametrelerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Burada hassasiyeti artırmak için EPIDROP sistemi geliştirilmektedir. EPIDROP sisteminde CTC'ler öncelikle EpCAM antikoru ile boyanır sonrasında mikro damlacıklara kapsüllenir ve EPCAM+'e karşı EpCAM- CTC'ler ayırt edilerek geçiş evreleri değerlendirilmektedir (Pantel vd, 2019; Panabières vd, 2021).

Nükleik Asit Temelli Uygulamalar

Aptamerler, proteinler, küçük moleküller, metal iyonları, virüsler, bakteriler ve tüm hücreler dahil olmak üzere çok çeşitli hedeflere spesifik olarak bağlanabilen benzersiz üçüncül yapılara sahip tek iplikli oligonükleotitlerdir (Wan vd, 2011). Günümüzde PSMA, HER2, CEA, MUC1 ve EpCAM gibi kanser hücreleri yüzey biyobelirteçlerine spesifik birçok aptamer geliştirilmiştir. Aptamerler antikörlerle karşılaştırıldığında büyük miktarlarda sentezlenebilme ve farklı kimyasal gruplarla kolaylıkla modifiye edilebilme özelliğindedirler. Aptamerler küçük boyutları sayesinde hücre zarı belirteçlerinin daha doğru ölçülmesine izin verir. Bununla bera-

ber hücrelere ait farklı alt popülasyonları belirlemede, ayırt etme kapasiteleri antikorlara göre daha yüksektir. Mikroakışkan çip tabanlı bir sistemde aptamerler, antikorlara göre daha fazla avantaja sahiptir. Aptamerleri etiketlemek daha kolaydır ve çeşitli koşullar altında (pH, üre, organik çözücüler ve deterjanlar) daha uzun süreler daha kararlıdır (Ding vd, 2020). Nükleik asit aptamerleri, sıvı biyopsi tabanlı teşhis, görüntüleme ve hedefleme uygulamalarında antikorlara ve küçük moleküllere çekici alternatifler olarak ortaya çıkmıştır (Wu vd 2021). Sıvı biyopsiden analitlerin afiniteye dayalı yakalanması, ligandların, analitlerin yüzey reseptörlerine yönelik özgüllüğüne ve bağlanma afinitesine dayanır. Son zamanlarda, nükleik asit aptamerleri, yüksek özgüllük ve düşük maliyet nedeni ile immünoafinite temelli stratejilerde kapsamlı bir şekilde incelenmektedir.

Aptamer konjuge manyetik boncuklar ve yüzeyi geliştirilmiş raman saçılımı (SERS) görüntüleme tekniği kullanarak CTC'lerin verimli bir şekilde yakalanması ve doğru bir şekilde tanımlanması için yeni, hızlı ve basit bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde hedeflenen kanser hücreleri ortalama %73 yakalama verimliliği ile tam kan örneğinden izole edilmiştir. Sonrasında, yakalanan kanser hücreleri, spesifik SERS problemleri tarafından etiketlenerek SERS görüntüleme tekniği ile kolayca ve doğru bir şekilde tanımlanabilmiştir (Sun vd, 2015). Kanser hücrelerinin tespitini amaçlayan stratejiler için aptamerlerin nanoteknoloji ile kombinasyonu, test ve analiz performansını büyük ölçüde iyileştirmiştir. Dolaşımdaki kanser hücrelerini yakalamak için aptamer konjuge edilmiş manyetik nanopartiküller tasarlanmış ve nanoprobalar geliştirilmiştir. Tamponda 75 hücre/ml'ye ve tam kanda 200 hücre/ml'ye kadar tespit limitleriyle verimli yakalama, hızlı (yaklaşık 45 dakika) ve spesifik spit performansı gösterilmiştir (Ding vd, 2019). Kanser hastalarından yakalanan CTC'lerin mutasyon analizini sağlayan ve kliniklerde pratik olarak uygulanmasına katkıda bulunacak nitelikte, mikrokuyu destekli multiaptamer immüno-manyetik platform (MMAIP) geliştirilmiştir. Bu mikrokuyu çipinin yardımıyla CTC'lerin saflığı büyük ölçüde geliştirilmiş ve CTC'lerin yüksek verimli bir şekilde yakalanması sağlanmıştır. Bu platform CTC tespiti yanında kanser hücrelerinin gen mutasyon analizinin gerçekleştirildiği bir platformdur (Dong 2018).

Sitometrik Yaklaşımlar

Dolaşımdaki tümör kaynaklı ve potansiyel olarak metastaz başlatabilecek hücreler biyobelirteçleri sayesinde aktif tümör bölgesi hakkında bilgi verebilirler. Bu, uzak bölgedeki bir tümör hakkında bilgi erişiminin sağlanmasıdır. Kanser hastalarında sıvı biyopsi materyali olarak tam kandan yapılan immünofenotipleme ile CTC testi hastalığın erken tanısı, evresi ve tedaviye yanıt hakkında öngörü sağlayabilir. Akım sitometri,

tek hücre düzeyine analizler ile, hücre morfolojilerinin, hücre tiplerinin veya belirli hastalıklara spesifik yüzey ve hücre içi biyobelirteçlerinin, yüksek derecede hassas ve tekrarlanabilir bir şekilde aynı anda analizini sağlayan, klinikte hastalıkların tanısında, tedavi süreçlerinin takibinde kullanılan önemli bir araçtır. İmmünofenotipleme, hücrede farklı eksprese olan antijen veya belirteç türlerine göre hücreleri tanımlamak için antikorları kullanan bir akım sitometri test yöntemidir. Bu yöntem, CTC tespiti ve analizinde kanserin erken teşhisi evresi hakkında bilgi almak için kullanılmaktadır. Sıvı biyopside akım sitometri kullanımı, CTC'lerin karakterizasyonunu ve bu nadir hücrelerin sınıflandırılmasını sağlar. Akım sitometri sisteminde, hedef hücreyi daha hassas parametrelerle ve kesin verilerle tanımlamak için çoklu floresan etiketler kullanılmaktadır. Lopresti ve arkadaşları akım sitometrisi ile epitelyal CTC'leri tanımlamak için birden fazla floresan prob kullanmıştır. Kandaki epitel kökenli nadir hücreleri tespit etmek için pan-sitokeratin, EPCAM ve VIM'i ana belirteçler olarak kullanılmıştır. Çekirdekli hücreleri seçmek için DAPI ve hematopoietik soydan hücreleri dışlamak için CD45 antikorunu kullanılmıştır. Ek olarak, hücre boyutu ışığın ileri saçılmasıyla belirlenmiş ve epitelden türetilen CTC'lerin monositlerden ve granülositlerden daha büyük olması beklendiğinden, buna ek bir filtre uygulanmıştır. Bu yöntem kullanarak, kanseri olmayan bireylerden alınan donör kanının, benzer oranlara sahip olan meme veya kolon kanseri olanlara göre daha az epitel kökenli hücre taşıdığı gözlemlenmiştir. Kandaki mililitreye düşen CTC sayısı yararlı bir prognostik göstergedir. Mililitre kan başına 10 adet veya daha fazla CTC'ye sahip olan hastalarda ortalama sağkalım oranları 2,7 ay iken, mililitre kan başına düşen CTC sayısı 10 dan az olan hastalarda 12,5 ay olarak belirlenmiştir (Lopresti vd, 2019). Kolorektal kanser hastalarından toplanan kan örneklerinde akım sitometri ile CTC analizi yapılmıştır. Bu analiz de immünofenotipleme için EpCAM, K20, K5/6/8/17 ve EpCAM/pan-K gibi standart epitel belirteçler kullanılmıştır (Cohen vd, 2006; Musin vd, 2021). Tam kandaki CTC'ler. CTC zenginleştirme ve akım sitometri teknolojisindeki gelecekteki gelişmeler, CTC'lerin klinikte teşhis ve prognostik belirteçler olarak daha iyi kullanılmasına olanak tanıyarak, şu anda kullanılan düşük çözünürlüklü yöntemlerin yerini alabilir.

KAYNAKLAR

- Alix-Panabières, C., & Pantel, K. (2016). Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy CTCs and ctDNA Clinical Applications. *Cancer discovery*, 6(5), 479-491.
- Alshareef, M., Metrakos, N., Juarez Perez, E., Azer, F., Yang, F., Yang, X., & Wang, G. (2013). Separation of tumor cells with dielectrophoresis-based microfluidic chip. *Biomicrofluidics*, 7(1), 011803.
- Beije, N., Onstenk, W., Kraan, J. et al. (2016). Prognostic impact of HER2 and ER status of circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients with a HER2-negative primary tumor. *Neoplasia*, 18: 647–653.
- Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *science*, 331(6024), 1559-1564.
- Chen, M., Zhao, H. (2019). Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Human Genomics*, 13:34.
- Cohen, S. J., Alpaugh, R. K., Gross, S., O'Hara, S. M., Smirnov, D. A., Terstappen, L. W., ... & Meropol, N. J. (2006). Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*, 6(2), 125-132.
- Deng, Z., Wu, S., Wang, Y., & Shi, D. (2022). Circulating tumor cell isolation for cancer diagnosis and prognosis. *EBioMedicine*, 83, 104237.
- Ding, L., Wu, Y., Liu, W., Liu, L., Yu, F., Yu, S., & He, L. (2019). Magnetic-assisted self-assembled aptamer/protein hybrid probes for efficient capture and rapid detection of cancer cells in whole blood. *Talanta*, 205, 120129.
- Ding, P., Wang, Z., Wu, Z., Zhu, W., Liu, L., Sun, N., Pei, R. (2020). Aptamer-based nanostructured interfaces for the detection and release of circulating tumor cells. *J. Mater. Chem. B*, 8, 3408-3422.
- Dong, Z., Tang, C., Zhao, L., Xu, J., Wu, Y., Tang, X., ... & Fang, X. (2018). A Microwell-Assisted Multiaptamer Immunomagnetic Platform for Capture and Genetic Analysis of Circulating Tumor Cells. *Advanced Healthcare Materials*, 7(24), 1801231.
- Ebrahimi Warkiani, M., Lou, C. P., & Gong, H. Q. (2011). Fabrication of multi-layer polymeric micro-sieve having narrow slot pores with conventional ultraviolet-lithography and micro-fabrication techniques. *Biomicrofluidics*, 5(3), 036504.
- Fan, X., Jia, C., Yang, J., Li, G., Mao, H., Jin, Q., & Zhao, J. (2015). A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosensors and bioelectronics*, 71, 380-386.
- Ferreira, M. M., Ramani, V. C., & Jeffrey, S. S. (2016). Circulating tumor cell technologies. *Molecular oncology*, 10(3), 374-394.

- Galanzha, E. I., & Zharov, V. P. (2013). Circulating tumor cell detection and capture by photoacoustic flow cytometry in vivo and ex vivo. *Cancers*, 5(4), 1691-1738.
- Gascoyne, P. R., & Shim, S. (2014). Isolation of circulating tumor cells by dielectrophoresis. *Cancers*, 6(1), 545-579.
- Gleghorn, J. P., Pratt, E. D., Denning, D., Liu, H., Bander, N. H., Tagawa, S. T., ... & Kirby, B. J. (2010). Capture of circulating tumor cells from whole blood of prostate cancer patients using geometrically enhanced differential immunocapture (GEDI) and a prostate-specific antibody. *Lab on a Chip*, 10(1), 27-29.
- Guck, J., Schinkinger, S., Lincoln, B., Wottawah, F., Ebert, S., Romeyke, M., ... & Bilby, C. (2005). Optical deformability as an inherent cell marker for testing malignant transformation and metastatic competence. *Biophysical journal*, 88(5), 3689-3698.
- Hakim, M., Khorasheh, F., Alemzadeh, I., & Vossoughi, M. (2021). A new insight to deformability correlation of circulating tumor cells with metastatic behavior by application of a new deformability-based microfluidic chip. *Analytica Chimica Acta*, 1186, 339115.
- Hao, S. J., Wan, Y., Xia, Y. Q., Zou, X., & Zheng, S. Y. (2018). Size-based separation methods of circulating tumor cells. *Advanced drug delivery reviews*, 125, 3-20.
- Hochmuth, R. M. (2000). Micropipette aspiration of living cells. *Journal of biomechanics*, 33(1), 15-22.
- Hur, S. C., Henderson-MacLennan, N. K., McCabe, E. R., & Di Carlo, D. (2011). Deformability-based cell classification and enrichment using inertial microfluidics. *Lab on a Chip*, 11(5), 912-920.
- Le, G. K., Ibrahim, M. X., Wiel, C. (2015). Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. *Sci Transl Med* 7: 308re8.
- Lianidou, E., & Pantel, K. (2019). Liquid biopsies. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 58(4), 219-232.
- Ligthart, S. T., Coumans, F. A., Bidard, F. C., Simkens, L. H., Punt, C. J., De Groot, M. R., ... & Terstappen, L. W. (2013). Circulating tumor cells count and morphological features in breast, colorectal and prostate cancer. *PloS one*, 8(6), e67148.
- Lopresti, A., Malergue, F., Bertucci, F., Liberatoscioli, M. L., Garnier, S., Da-Costa, Q., ... & Mamessier, E. (2019). Sensitive and easy screening for circulating tumor cells by flow cytometry. *JCI insight*, 4(14).
- Manz, A., Graber, N., & Widmer, H. Á. (1990). Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing. *Sensors and actuators B: Chemical*, 1(1-6), 244-248.

- Messaritakis, I., Stoltidis, D., Kotsakis, A. et al. (2017). TTF-1- and/or CD56-positive circulating tumor cells in patients with small cell lung cancer (SCLC). *Sci Rep*, 7: 45351.
- Mittal, S., Wong, I. Y., Deen, W. M., & Toner, M. (2012). Antibody-functionalized fluid-permeable surfaces for rolling cell capture at high flow rates. *Biophysical journal*, 102(4), 721-730.
- Muşină, A. M., Zlei, M., Mentel, M., Scripcariu, D. V., Ştefan, M., Aniţei, M. G., ... & Huţanu, I. (2021). Evaluation of circulating tumor cells in colorectal cancer using flow cytometry. *Journal of International Medical Research*, 49(9), 0300060520980215.
- Nagrath, S., Sequist, L. V., Maheswaran, S., Bell, D. W., Irimia, D., Utkus, L., ... & Toner, M. (2007). Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature*, 450(7173), 1235-1239.
- Panabières, C. A., Pantel, K. (2021). Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov*, Apr;11(4):858-873.
- Pantel, K., & Alix-Panabières, C. (2013). Real-time liquid biopsy in cancer patients: fact or fiction?. *Cancer research*, 73(21), 6384-6388.
- Pantel, K., Alix-Panabieres, C. (2019). Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*, 16:409-24.
- Parkinson, D. R., Dracopoli, N., Petty, B. G. (2012). Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use. *J Transl Med*, 10: 138.
- Perakis, S., Speicher, M. R. (2017). Emerging concepts in liquid biopsies. *BMC Med*, 15: 75.
- Phillips, K. G., Kolatkar, A., Rees, K. J., Rigg, R., Marrinucci, D., Luttgen, M., ... & McCarty, O. J. (2012). Quantification of cellular volume and sub-cellular density fluctuations: comparison of normal peripheral blood cells and circulating tumor cells identified in a breast cancer patient. *Frontiers in oncology*, 2, 96.
- Pohl, H. A., & Kaler, K. (1979). Continuous dielectrophoretic separation of cell mixtures. *Cell biophysics*, 1(1), 15-28.
- Poulet, G., Massias, J., & Taly, V. (2019). Liquid biopsy: general concepts. *Acta cytologica*, 63(6), 449-455.
- Schneck, H., Gierke, B., Uppenkamp, F. et al. (2015). EpCAM-independent enrichment of circulating tumor cells in metastatic breast cancer. *PLoS One*.10: e0144535.
- Sharma, S., Zhuang, R., Long, M., Pavlovic, M., Kang, Y., Ilyas, A., & Asghar, W. (2018). Circulating tumor cell isolation, culture, and downstream molecular analysis. *Biotechnology advances*, 36(4), 1063-1078.

- Shaw Bagnall, J., Byun, S., Begum, S., Miyamoto, D. T., Hecht, V. C., Maheswaran, S., ... & Manalis, S. R. (2015). Deformability of tumor cells versus blood cells. *Scientific reports*, 5(1), 1-11.
- Song, Y., Tian, T., Shi, Y., Liu, W., Zou, Y., Khajvand, T., ... & Yang, C. (2017). Enrichment and single-cell analysis of circulating tumor cells. *Chemical science*, 8(3), 1736-1751.
- Sun, C., Zhang, R., Gao, M., & Zhang, X. (2015). A rapid and simple method for efficient capture and accurate discrimination of circulating tumor cells using aptamer conjugated magnetic beads and surface-enhanced Raman scattering imaging. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 407(29), 8883-8892.
- Tan, S. J., Lakshmi, R. L., Chen, P., Lim, W. T., Yobas, L., & Lim, C. T. (2010). Versatile label free biochip for the detection of circulating tumor cells from peripheral blood in cancer patients. *Biosensors and Bioelectronics*, 26(4), 1701-1705.
- Van der Toom, E. E., Verdone, J.E., Gorin, M.A. et al. (2016). Technical challenges in the isolation and analysis of circulating tumor cells. *Oncotarget*. 7: 62754-62766.
- Vona, G., Sabile, A., Louha, M., Sitruk, V., Romana, S., Schütze, K., Paterlini-Bréchet, P. (2000). Isolation by size of epithelial tumor cells: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *The American journal of pathology*, 156(1), 57-63.
- Wan, Y., Tan, J., Asghar, W., Kim, Y. T., Liu, Y., & Iqbal, S. M. (2011). Velocity effect on aptamer-based circulating tumor cell isolation in microfluidic devices. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(47), 13891-13896.
- Wang, L., Balasubramanian, P., Chen, A. P., Kummar, S., Evrard, Y. A. Kinders, R. J. (2016, August). Promise and limits of the CellSearch platform for evaluating pharmacodynamics in circulating tumor cells. In *Seminars in oncology* (Vol. 43, No. 4, pp. 464-475).
- Wang, S., Thomas, A., Lee, E., Yang, S., Cheng, X., & Liu, Y. (2016). Highly efficient and selective isolation of rare tumor cells using a microfluidic chip with wavy-herringbone micro-patterned surfaces. *Analyst*, 141(7), 2228-2237.
- Wu, L., Ding, H., Qu, X., Shi, X., Yang, J., Huang, M., ... & Yang, C. (2020). Fluidic multivalent membrane nanointerface enables synergetic enrichment of circulating tumor cells with high efficiency and viability. *Journal of the American Chemical Society*, 142(10), 4800-4806.
- Wu, L., Wang, Y., Xu, X., Liu, Y., Lin, B., Zhang, M., Tan, W. (2021). Aptamer-based detection of circulating targets for precision medicine. *Chemical reviews*, 121(19), 12035-12105.
- Wu, X., Li, J., Gassa, A., Buchner, D., Alakus, H., Dong, Q., Wahba, R. (2020). Circulating tumor DNA as an emerging liquid biopsy biomarker for early

diagnosis and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma. *International journal of biological sciences*, 16(9), 1551.

Xu, H., Aguilar, Z. P., Yang, L., Kuang, M., Duan, H., Xiong, Y., Wang, A. (2011). Antibody conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for cancer cell separation in fresh whole blood. *Biomaterials*, 32(36), 9758-9765.

Xu, L., Mao, X., Imrali, A., Syed, F., Mutsvangwa, K., Berney, D., , Y. J. (2015). Optimization and evaluation of a novel size based circulating tumor cell isolation system. *PloS one*, 10(9), e0138032.

Zhang, Y., Li, M., Gao, X., Chen, Y., & Liu, T. (2019). Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities. *Journal of hematology & oncology*, 12(1), 1-13.

“

Bölüm 14

AMİNOASİTLER VE LABORATUVAR ANALİZLERİ

Murat ARI¹

Recai ACİ²

”

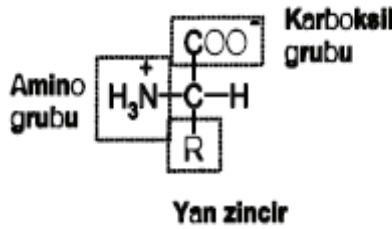
1 PhD Dr. Murat Arı, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Tıp) ORCHID: 0000-0002-1504-7050

2. PhD Dr. Recai Aci, Samsun Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ORCHID: 0000-0002-3332-6619

Aminoasitler ve Laboratuvar Analizleri

Tanım

Amino asitler, yapılarında amino grubu ($-\text{NH}_2$) ve karboksil grubu ($-\text{COOH}$) içeren yapıya sahip moleküller olarak tanımlanır. Doğada yaklaşık 300 civarı amino asit vardır. Standart amino asitler olarak tanımlanan 20 amino asit, belirli bir sayı ve diziye sahip düz bir zincirde proteinler oluşturmak için kovalent olarak bir araya gelirler. Standart amino asitler, DNA tarafından kodlanırlar. Amino asitler proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Bu yapısal birimler polipeptit yapısında bir sistem dahilinde bulunarak proteinlerin üç boyutlu yapısı belirlenir. Proteinler, yapılarında bulunan çeşitli amino asit bileşimleri ve dizileri nedeniyle farklı özelliklere sahiptir. Canlılardaki DNA'daki kodlara denk gelen aminoasitler, standart amino asitler olarak adlandırılır. Bunların dışında kalan amino asitler ise aminoasit türevleri olarak isimlendirilir. (1,2,3).



Şekil.1. Genel formül

Sıvı sistemdeki amino asitler 3 şekilde bulunur;

- Amino asidin $-\text{COOH}$ grubunun iyonlaşmış hali ($-\text{COO}^-$)
- Amino asidin NH_2 grubunun iyonlaşmış hali (NH_3^+)
- Her iki grubun da iyonlaşmış hali ($-\text{COO}^-$ ve NH_3^+)

Bir amino asitte α -C atomu olarak adlandırılan C atomuna bağlı $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, hidrojen grubu (H) ve amino asitlerin spesifik özelliklerini belirleyen radikal grup (R) bulunur.

20 temel amino asidin hepsinde R olarak adlandırılan yan zincirler bulunur. R grubunda bulunan yan zincirler tüm aminoasitlerde farklılık gösterir. Bu sebeple proteinler; H^+ bağlama yeteneği, yükü, şekli, büyüklüğü ve kimyasal etkileşim yetenekleri açısından birbirinden farklı özel-

likler gösterirler. Amino asitlerin 19'u serbest amino grubuna sahiptir. Bununla birlikte prolin aminoasidinin amino grubu bağlıdır.

Doğada bulunan 20 temel amino asidin üç harfli kısaltmaları ve tek büyük harften oluşan sembolleri vardır. Aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (4).

Tablo. 1. *Standart Amino asitler, üç harfli kısaltmaları ve tek harfli sembolleri*

Aminoasit	3 Harfli Kısaltılması	Tek Harfli Sembolleri
Alanin	Ala	A
Arjinin	Arg	R
Asparajin	Asn	N
Aspartik Asit	Asp	D
Sistein	Cys	C
Glutamin	Gln	Q
Glutamik Asit	Glu	€
Glisin	Gly	G
Histidin	His	H
İsolösin	Ile	I
Lösin	Leu	L
Lizin	Lys	K
Metiyonin	Met	M
Fenilalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Treonin	Thr	T
Triptofan	Trp	W
Tirozin	Tyr	Y
Valin	Val	V

Amino Asitlerde İzoelektrik Nokta

Amino asitler, içerdikleri amino (-NH₂) ve karboksil (-COOH) grupları sebebiyle hem asidik hem de bazik özellik taşımaktadır. Diğer bir deyişle, bazik ortamda asit, asidik ortamda baz olarak işlev görürler, bu nedenle amfoterik bileşikler olarak bilinirler. Her bir amino asit için benzersiz olan **izoelektrik nokta (pI)**, solüsyondaki bir amino asit molekülündeki net yükün sıfır olduğu pH seviyesidir.

$$pH = pI = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2}$$

Bu aminoasitler farklı özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılmaktadır (5).

Polaritelerine ve R gruplarına göre amino asitler;

1. Nonpolar Amino asitler
2. Yüksüz Amino asitler (Nötral)
3. (+) Yüklü Amino asitler (Bazik Amino asitler)
4. (-) Yüklü Amino asitler (Asidik Amino asitler)

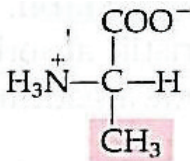
1. Nonpolar Amino asitler

Nonpolar özelliğe sahip R grupları hidrofobik yapıya sahip oldukları için suya afiniteleri yoktur. Bu yüzden bu amino asitler suda ya hiç çözünmezler ya da çok az çözünebilirler. Özelliklerine göre şu gruplara ayrılırlar.

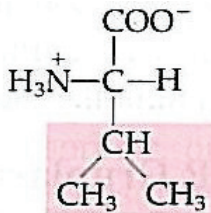
Alifatik Özellikli Hidrokarbon Zincirli: Ala, Val, Pro, Leu, Ile,

Aromatik Halkaya Sahip: Phe, Trp

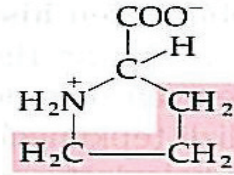
Sülfürlü: Met



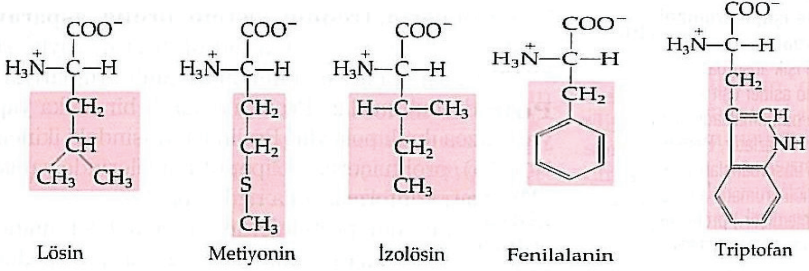
Alanin



Valin

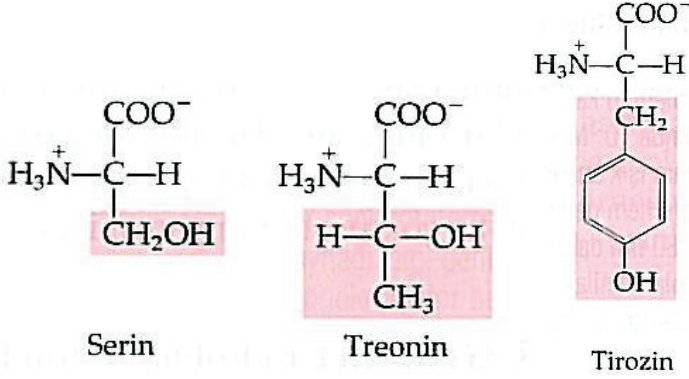


Prolin

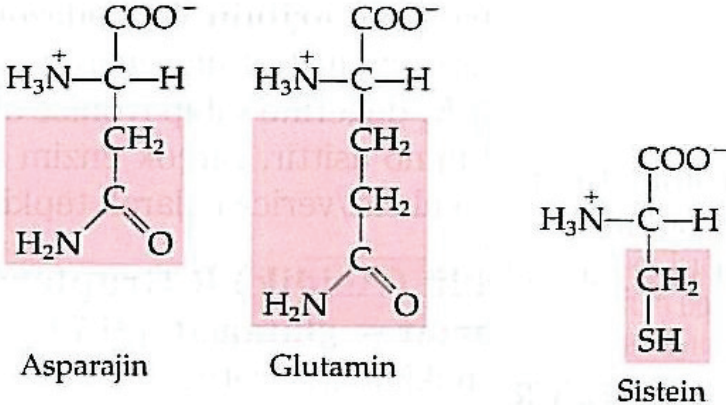


2. Yüksüz Aminoasitler (Nötral)

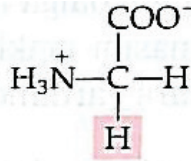
Bu grupta yer alan amino asitler nonpolar özellikte olan R grublu aminoasitlere göre suda daha kolay çözünürler ve yan zincirlerinde suyla H⁺ bağı kuran nötral polar fonksiyonel grupları mevcuttur. Bu gruptaki amino asitlerden serin, treonin ve tirozinin polaritesi bulundurdıkları –OH'dan dolayıdır.



Asparajin ve glutaminin polaritesi, bulundurdıkları amid gruplarından; sistenin ise bulundurdıkları tiyol (sülfidril) grubundan kaynaklanır.

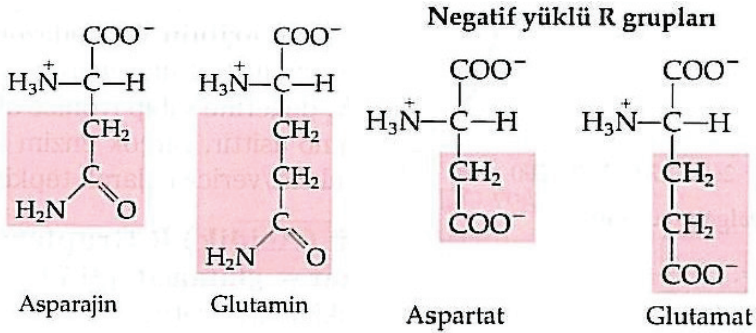


Glisin amino asidi, yan zincirinde bulundurduğu tek H atomu sebebiyle zayıf bir polarite etkisi gösterir. Bundan dolayı nonpolar aminoasitler grubunda da değerlendirilir.



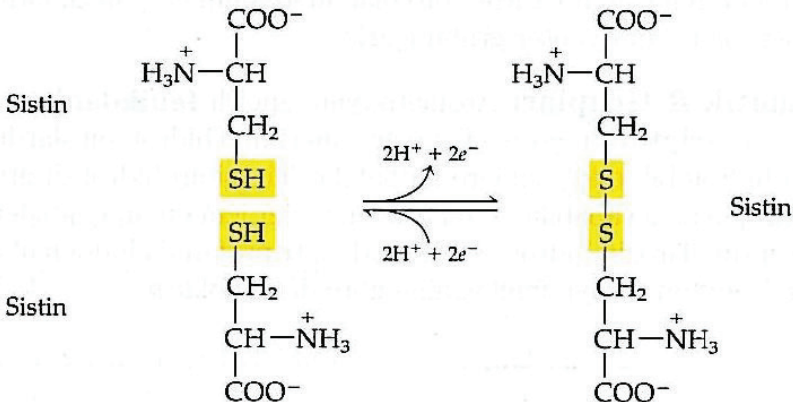
Glisin

Aspartik asit ve glutamik asit aminoasitleri, asparajin ve glutamin amino asitlerinin amidleridir. Her iki aminoasit de asitler ve bazlar ile hidrolize olabilirler.



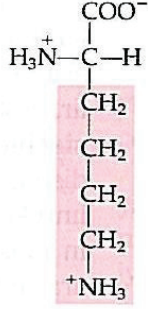
Sistein ve tirozin suyu en çok seven (polar) amino asitlerdir. Sisteyinin “**tiyo**”, tirozinin “**fenolik -OH**” grupları iyonlaşmayla proton kaybetme potansiyelleri diğer R gruplarına göre daha fazladır.

Proteinler tipik olarak yapısal yapılarında sisteyinin oksitlenmiş formu olan sistini içerir. İki sistein molekülünün tiyol grupları, disülfid grubuna oksitlendiğinde bir kovalent bağ oluşturulur.

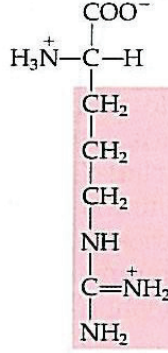


3. (+) Yüklü Aminoasitler

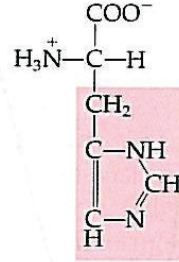
6 karbonludur ve pH=7'de (+) yüke sahiptir. Bu grupta yer alan Lys, alifatik zincirin 6. karbonunda (+) yüklü -NH₂ grubu; Arg, (+) yüklü guanidin grubuna; His ise imidazol halkasına sahiptir.



Lizin



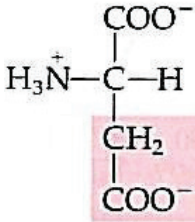
Arjinin



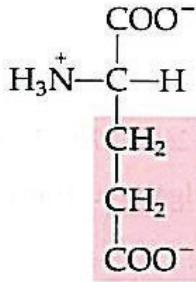
Histidin

4. (-) yüklü Aminoasitler

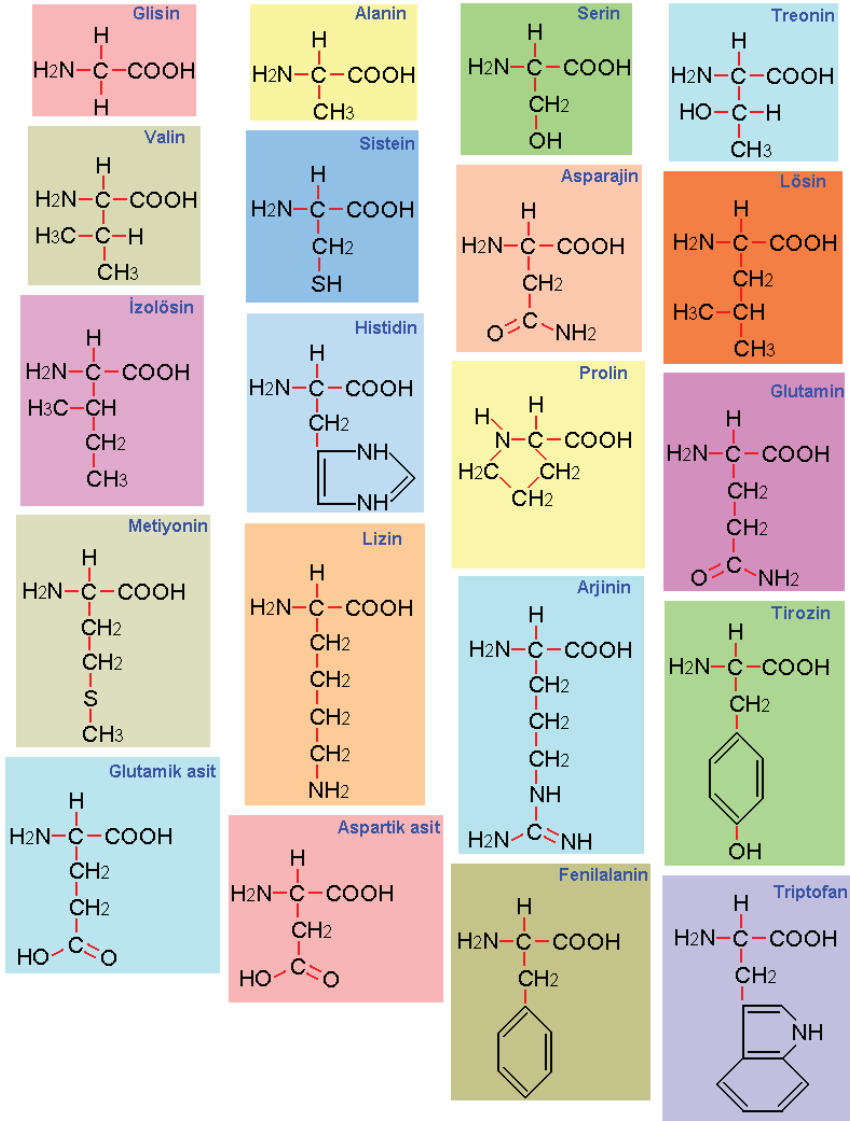
Aynı zamanda asidik aminoasitler olarak da adlandırılır. 2 tane -COOH grupları mevcuttur. Aspartat ve Glutamat amino asitleri bu gruba örnek olarak gösterilir (6,7,8,9).



Aspartat

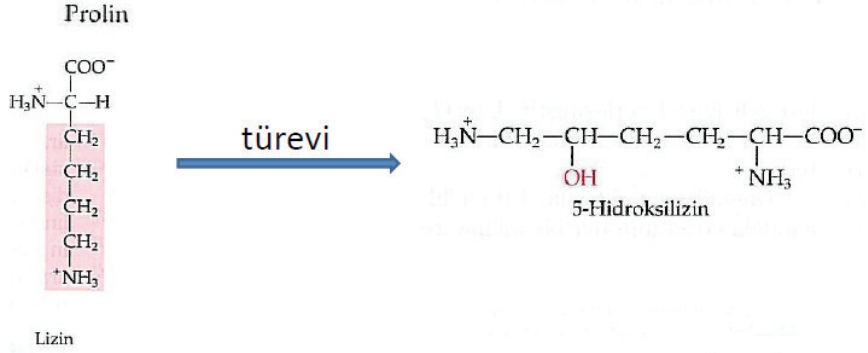
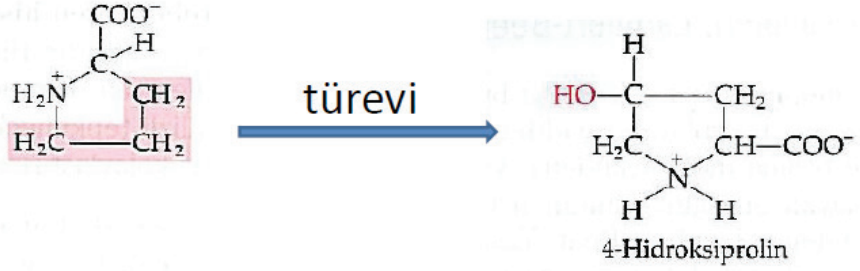


Glutamat

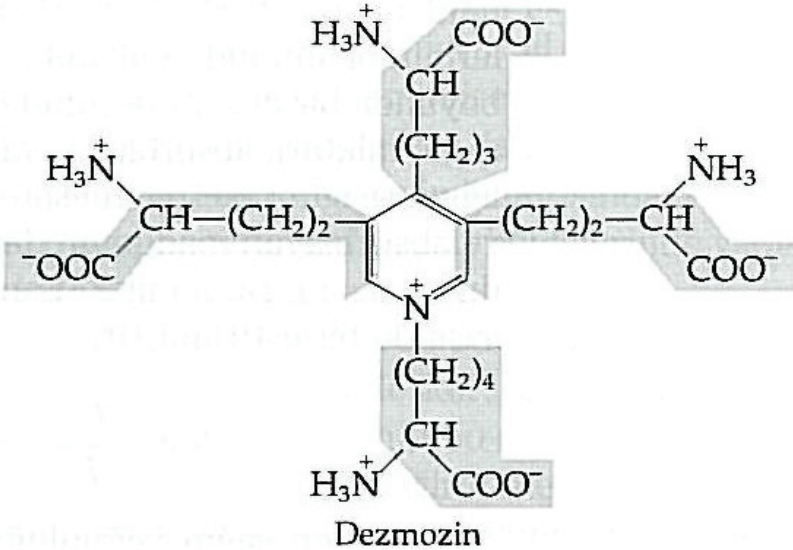


Proteinlerin Yapısında Yer Alan Nadir Amino Asitler

Bazı proteinler, bilinen 20 standart amino aside ek olarak farklı amino asitler de içerir. Söz konusu amino asitler, bilinen standart amino asitlerinin varyasyonlarıdır. Bunlardan biri Pro türevi olan 4-OH Pro'dur. Birkaç bitki proteini ve kollajen tasarımı görülebilir.



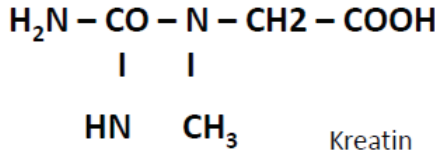
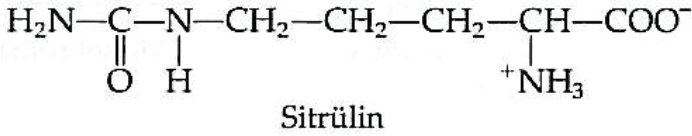
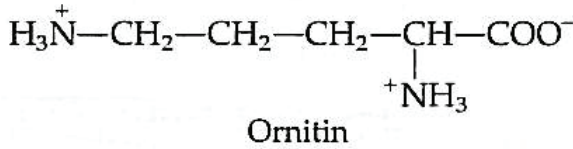
Elastin, desmosin ve isodesmosine moleküllerini içerir. Dört lys kalıntısı desmosini oluşturur.



Bu amino asitler, standart amino asitlerden türetilir, ancak bazen proteinlerin yapısında görülürler. Nadir amino asitler DNA yapısında kodlanmamıştır. Bununla birlikte, polipeptit zincirlerinin yapısına girdikten sonra, bunların öncüleri olan esansiyel amino asitler, golgide enzimatik olarak değiştirilir (10, 11).

Proteinlerin Yapısında Yer Almayan Amino Asitler

20 standart amino asit hariç, proteinlerin yapısında yer almayan, serbest veya bağlı olarak bulunabilirler, 150 amino asit vardır. Bu amino asitler asla proteinlerin yapısında bulunmazlar. L-formundaki amino asitler ve bunların türevleri, proteinlerin yapısında en fazla bulunan amino asitlerdir. Bu amino asitler bazı metabolik yan ürünleri içerir. β -amino asitler, γ -amino asitler ve δ -amino asitler doğada bulunur. Bunlara ek olarak, bazı doğal yapılar D-formunda amino asitler içerir. Örneğin; **β -Ala**; Pantotenik asit olarak adlandırılan B₅ vitamininin yapı taşıdır. **Sitrülin ve Ornitin**; Arginin biyosentezinde yer alan bir ara bileşik. **Kreatin**; Biyokimyasal olarak kaynağı kas ve aynı zamanda karaciğerdir (12).



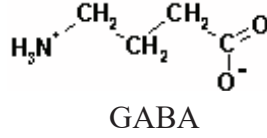
Homosistein ve Homoserin; Amino asitler için metabolik araçlardır (13).

Gama-aminobütirik asit olarak da bilinen **GABA**, sinir uyarılarının sinapslar yoluyla taşınmasına yardımcı olan bir maddedir.

GABA

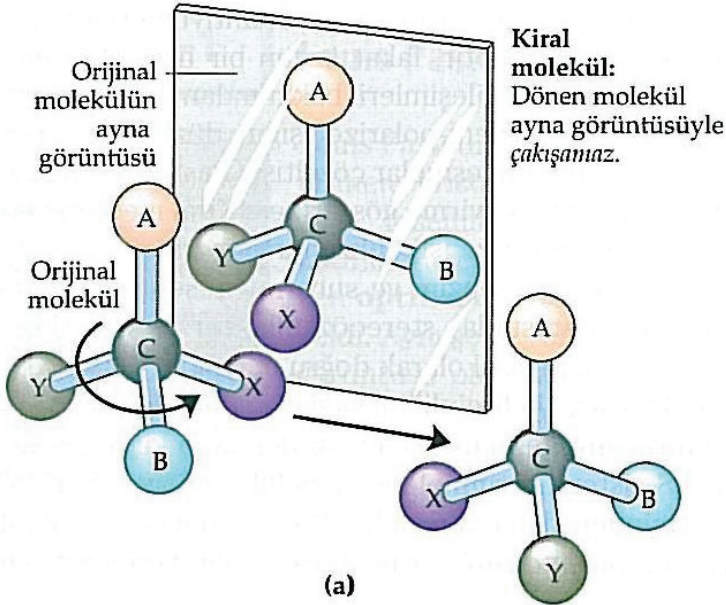
- **D-Glutamik asit**; Bakterilerin hücre duvarında bulunan bir bileşiktir.
- **D-Alanin**; Böceklerin larvalarında vardır.
- **D-Serin**; Yer solucanlarında vardır.

Ek olarak yüksek bitkiler ve fungus, protein yapısına girmeyen pek çok aminoasit çeşidini içerir, fakat kesin metabolik kullanımları hala bilinmemektedir (12).



Amino asitlerin Stereokimyası

Proteinlerin parçalanması sırasında üretilen amino asitlerden biri olan Gly hariç, tüm amino asitler optik olarak aktiftir. Polarize ışığın yönü değiştirir. Tüm simetrik olan maddeler optik aktiviteye sahiptir. Bu maddeler hem sola hem de sağa dönmüştür. Bu maddelere kiral bileşikler denir. Amino asitlerin stereokimyası, optik aktivitelerinin yanı sıra, asimetrik C atomuna bağlı dört atom veya molekülün düzenlenmesinden de etkilenir (13).



Esansiyel ve Esansiyel olmayan Amino Asitler

Her amino asit her canlı tarafından üretilemez. Öncülerden belirli amino asitler oluşturabilir. DNA, bir canlının amino asit oluşturup oluşturamayacağını talimatlarını içerir. Üretilmeyen amino asitlerin diyet kaynaklarının kullanımı çok önemlidir. **Esansiyel amino asitler**, dışarı-

dan alınması gereken amino asitlerdir. İzolösin, lösin, valin, treonin, metiyonin, lizin, triptofan, fenilalanin, arginin, histidin bunlar arasındadır.

Esansiyel olmayan amino asitler, vücut tarafından üretilen ve dış kaynaklardan tüketilmesi gerekmeyen amino asitlerdir. Bu amino asitler vücutta sitrat döngüsü ve glikoliz yan ürünlerinden üretilir. Bunlara glisin, alanin, glutamin, aspartat ve asparagin, sistein, serin, tirozi, prolin, glutamat, dahildir. Ayrıca arginin ve histidin temel özellikleri yetişkinlerde değişebilmektedir. Bitki ve hayvan türleri, insanların üretebildiği maddeleri üretemeyebilir (14).

Amino Asitlerin Kimyasal Özellikleri

Amino asitlerin tanımlaması ve miktarının belirlenmesi, kimyasal özelliklerine dayanmaktadır.

1. Amino asitlerin alkollerle esterleşmesi:

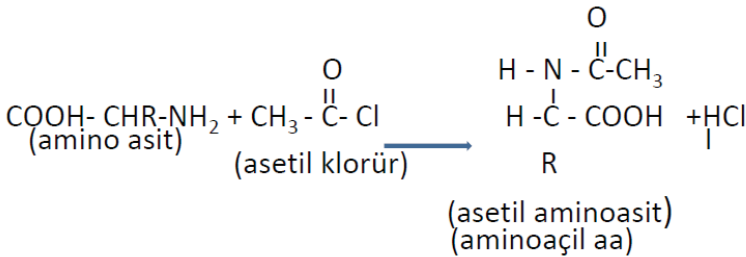
Esterler, asitler ve alkoller birleştiğinde oluşan maddelerdir. Amino asitler, diğer asitler gibi alkollerle esterleştirilebilir.

Amino asit -COOH grubunun özel bir reaksiyonudur. -COOH grubuna kısa süreli koruma sağlamak için kullanılır. Etil alkol ve benzil alkol en sık kullanılan alkollerdir. Burada amino asit -COOH ve etil alkol etkileşime girer. Amino asit etil ester, bir H_2O çıkışından sonra oluşturulur.



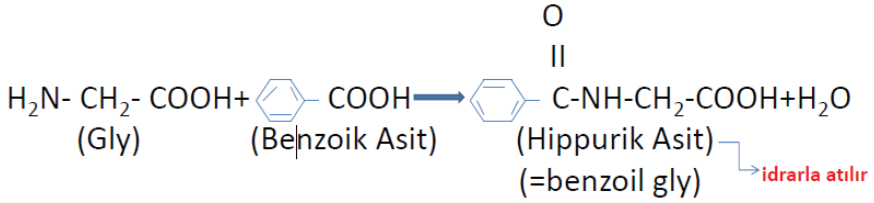
2. Amino asitlerin asetillenmesi:

Bir amino asidin -NH_2 grubunu güvence altına almak için kullanılan bir tekniktir. Proteinleri kimyasal üretimleri boyunca korumak için -NH_2 grubu kullanılır.



3. Amino asitlerin benzillenmesi:

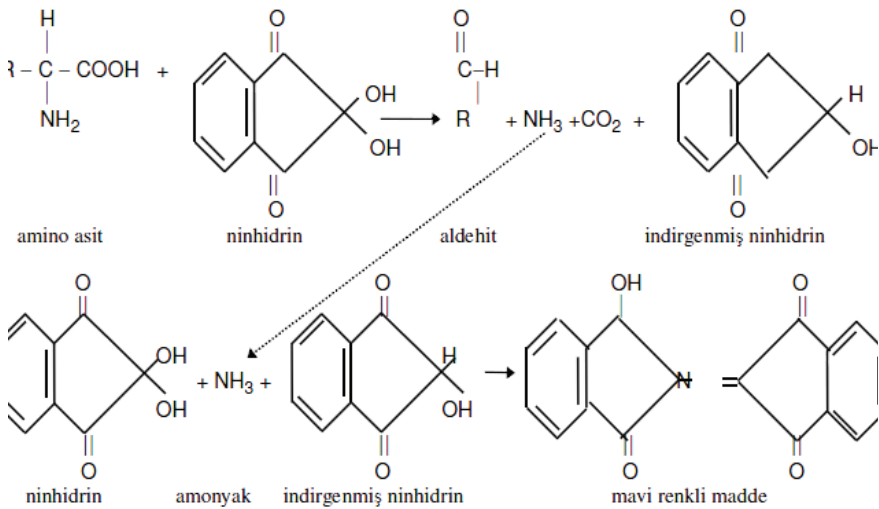
Burada bir detoksifikasyon reaksiyonu gerçekleşmektedir. Canlı sistemlerde gly ve benzoik asit birleşerek benzoil glisin, diğer adıyla hippurik asit oluşturur. Reaksiyon sonucunda oluşan toksik madde irar yoluyla dışarı atılır. Sentetik çözücü ve aynı zamanda boya ve sanayisinde çalışan insanların vücutlarında çok fazla benzoik asit bulunmaktadır.



4. Amino asitlerin ninhidrin ile reaksiyonu:

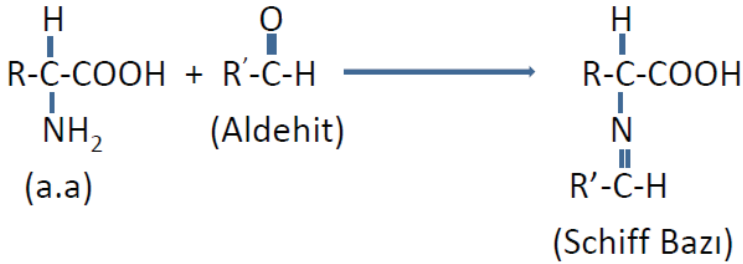
Amino asitlerin doğru bir şekilde kantitatif olarak ölçmek çok önemli bir süreçtir. Ninhidrin ile ısıtıldığında, serbest -NH₂ grubuna sahip tüm amino asitler mor bir renk alır. Diğerleri sarı bir ton gösterir. Ninhidrin varlığında amino asit çözeltileri ısıtıldığında, iki ninhidrin molekülü etkileşime girer ve mor bir renk oluşur. Ancak yapısında -NH₂ grubu bağlı olduğu için prolin ve türevi olan hidroksiprolin ninhidrin ile birleştiğinde sarı renk verir. Amino asitlerin varlığını tespit etmek için kromatografi tekniği kullanılır. Ninhidrin bu işlemde kullanılan bir reaktiftir. Amino asitler bu reaktif sayesinde çok görünür.

Ninhidrin reaksiyonu



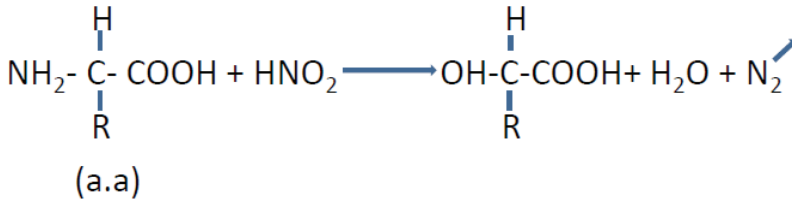
5. Schiff bazının oluşumu

$-\text{NH}_2$ grubundaki amino asitler ile aldehitler arasındaki geri dönüşümlü reaksiyonlardan birisi olarak ifade edilir. Amino asitlerin enzimlerle nasıl ilişkili olduğunu tespit etmek için kullanılan bir prosedürdür. Sonuç olarak, aldehitler ve amino asitlerin $-\text{NH}_2$ grupları ile etkileşime girdiğinde schiff bazı oluşturulur. Bu süreç tersine çevrilebilir. Enzimler arasındaki reaksiyonların bir yan ürünü olduğu düşünülmektedir.



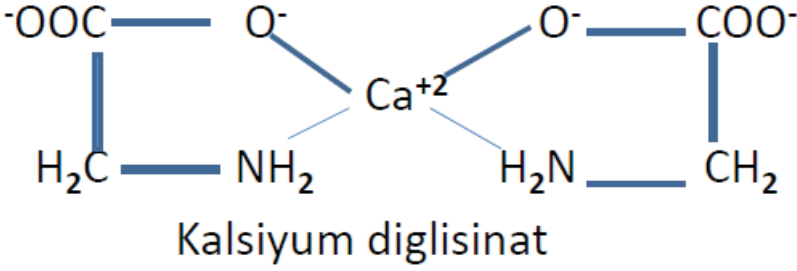
6. Nitröz (HNO_2) asit ile reaksiyon

Nitröz asit, bir amino asidin $-\text{NH}_2$ grubu ile etkileştiğinde, $-\text{OH}$ asitleri oluşturmak için $\text{N}(\text{g})$ salınır. Bu reaksiyon sırasında açığa çıkan N gazının miktarı ölçülerek amino asitler hacim olarak ölçülebilir.



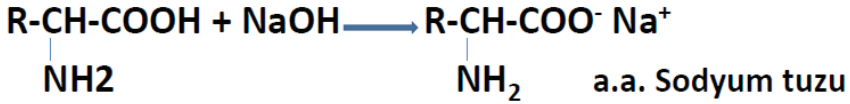
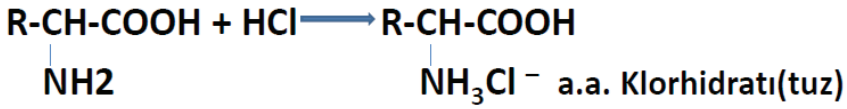
7. Ağır Metallerle Şelat Oluşumu

$-\text{Cu}+2$, $-\text{Mn}+2$, $-\text{Fe}+2$, $-\text{Co}+2$, $-\text{Zn}^{+2}$ gibi metaller, amino asitlerle şelatlanarak kompleks moleküller oluştururlar. Bu durumda, R yan zincirinin $-\text{COOH}$, $-\text{NH}$ ve farklı gruplarının ($-\text{SH}$, vb.) hepsi söz konusu reaksiyona dahil olurlar.



8. Tuz oluşumu

Amfolit moleküllerin içeriğinde hem asidik hem de bazik ihtiva ettiği için, hem asitlerle, hem de bazlarla tuzlar oluşturabilirler.

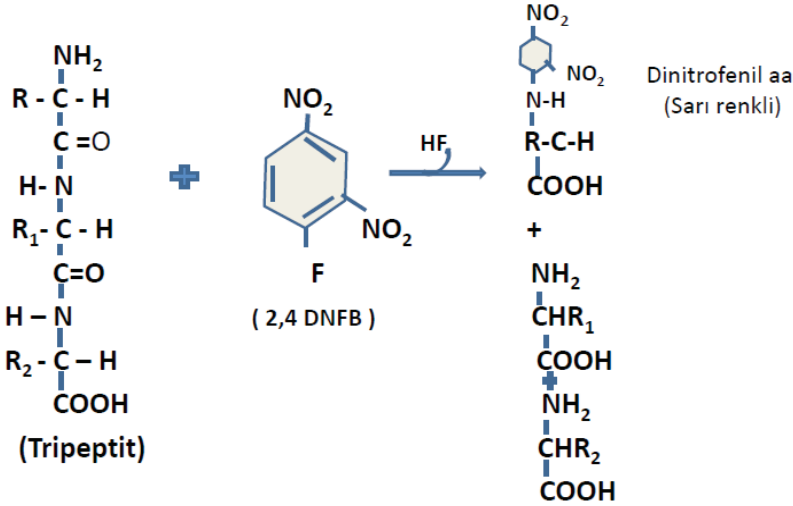


Aynı zamanda, proteinlerin amino asit dizilerini ve hangi amino asidin hangi uçta olduğunu bulmaya yönelik teknikler geliştirilmiştir. Kimyasal madde kullanılması bu tekniklerden biridir. Her proteinin kimyasal içeriği farklıdır ve her amino asidin bir fonksiyonel grubu, bir $-\text{NH}_2$ grubu, bir $-\text{COOH}$ grubu vardır. Ayrıca amino asitlerin $-\text{COOH}$ ve $-\text{NH}_2$ gruplarının aktiviteleri farklıdır. Bu $-\text{COOH}$ ve $-\text{NH}_2$ gruplarının eylemleri de aynı şekilde yapılarındaki “R” gruplarından etkilenir. Bu “R” grupları, amino asitlerin aktivitesi üzerinde etkisi olan $-\text{COOH}$ ve $-\text{NH}_2$ gruplarının konformasyonunu değiştirir.

Amino asitleri C-terminustan ayıran enzimler bu amaç için mevcuttur ($-\text{COOH}$ terminus). Karboksil peptidaz bu enzimin adıdır. Amino peptidaz enzimi aynı zamanda N-ucundan ($-\text{NH}_2$ ucu) başlayarak amino asitleri parçalayan enzimdir (15,16,17).

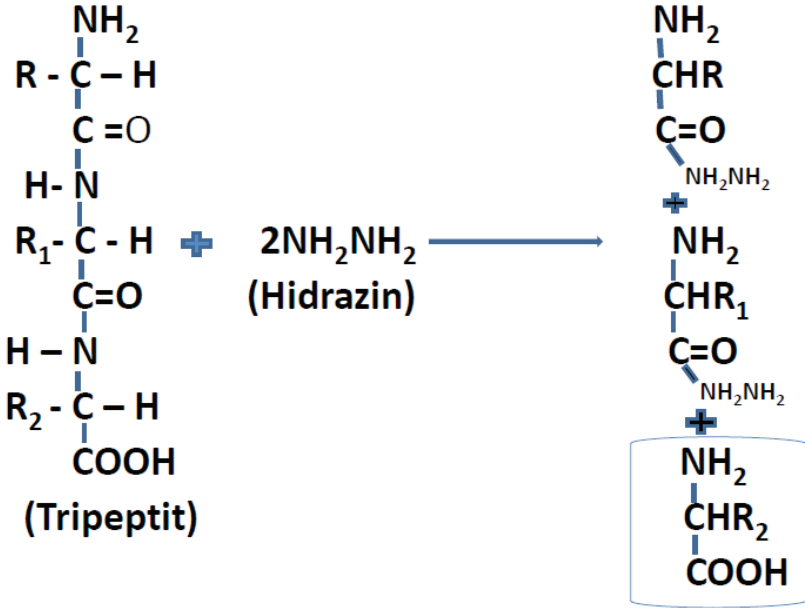
"N" ve "C" uçlarının kimyasal olarak belirlenmesine örnekler

2,4 Dinitroflorobenzen(DNFB) ile reaksiyon (Sanger Reaktifi)



Alkali koşullar altında, protein peptitlerinin serbest $-NH_2$ grubu, sarı bir dinitrofenil türevi üretmek için 2,4 dinitroflorobenzen ile reaksiyona girer. Bu etkileşimlerden sonra daha fazla amino asit $-NH_2$ ucundaki amino grubu ile etkileşerek serbest hale gelir. Bu işlem, proteinlerin $-NH_2$ terminalini belirlemek için çok önemlidir.

Diğer yöntemde ise, peptit bağları hidrozinolize uğrar ve hidrazin ile reaksiyon (Hidrazinaliz) sonucunda amino açıl hidrazinler meydana gelir. Ancak ilgili reaksiyon sonucunda "C" ucundaki amino asit değişmeden kalır. Çünkü "C" ucundaki amino asidin $-COOH$ grubu serbest haldedir. Böylece serbest kalan "C" ucu amino asidi kromotografi yöntemiyle belirlenmiş olur (17).



Amino Asitlerin Laboratuvar Analizi

Yaklaşık yüzyıl boyunca aminoasitlerin tespiti spektrofotometrik olarak ölçülebilen mor renk üretmek için spesifik olarak birincil ve ikincil aminlerle reaksiyona giren bir kimyasal olan ninhidrine bağlıydı. 1950’li yıllarda aminoasit analiz cihazının geliştirilmesi (kolon sonrası ninhidrin türevlendirmesi ile birleştirilmiş amino asitlerin iyon değişim kromatografik ayırımına dayalıdır) büyük ölçekli araştırmaları başlatmıştır. Günümüzde, modern laboratuvar teknikleri (HPLC ve LC-MS/MS) tipik olarak kan ve idrardan amino asitleri analiz etmek için kullanılmaktadır. Bir kişinin bireysel amino asit profili parmak izi gibidir; kendi başına zaman içinde önemli ölçüde değişmez.

Amino Asit Analizi:

1. Kandaki amino asit miktarındaki değişiklikleri gösterir.
2. Amino asitlerin oranlarını gösterir.
3. Metabolizma boyunca üretilen metabolitlerin miktarlarını gösterir.
4. Beslenmenin raporunun tamamını içerir. (Amino asit, vitamin ve minerallerin yetersizliğini veya fazlalığını gösterir)
5. Sağlık ile ilgili bilgiler verir.

Mevcut hastalıkların teşhisinde kullanılır.

- Metabolik hastalıklar
- Böbrek ve karaciğer bozuklukları
- Sindirim ve emilim eksiklikleri
- Bağırsak mikroflora bozukluğu
- Oksidatif stres
- Cinsel problemler
- Kronik seyreden yorgunluk
- Insomnia

Gelişen hastalıkların erken teşhisinde kullanılır.

- Kanser
- İnsülin direnci ve tip II diyabet
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Psikolojik ve nörolojik hastalıklar
- COVID-19

Amino asit analizi gelecekteki potansiyel sağlık sorunları veya asemptomatik hastalıklar için bir erken uyarı sistemidir. Yukarıda saydığımız bu sebeplerden dolayı amino asit analizi önem arz etmektedir (18, 19, 20).

Analitik Yöntemler

Fizyolojik numunelerdeki serbest amino asitleri analiz etmek için numunenin proteinden arındırılması gereklidir. Kapsamlı, kantitatif amino asit analizi için bu, genellikle sülfosalisilik asit (SSA) veya trikloroasetik asit (TCA) kullanılarak protein çöktürmesi, ardından santrifüjleme ve/veya filtrasyon ile elde edilir. Süpernatantlar veya süzüntüler, analizden önce uygun pH tamponuyla seyreltilir. Akış enjeksiyon tandem kütle spektrometrisi ile yenidoğan taraması gibi sınırlı amino asit analizi için, amino asitlerin DBS'den (kuru kan örneği) ekstraksiyonu, asetonitril, metanol veya bu çözücülerin bir karışımı kullanılarak gerçekleştirilir. Numune hazırlama şunları içermelidir: numune ekstraksiyonu ve analizinde çalışmadan çalıştırmaya varyasyonu kontrol etmek için en az bir IS'nin eklenmesi. İdrar için, kreatinin konsantrasyonu ölçülür ve analizden önce numune hacmini ayarlamak için yararlıdır. Postanaliz, amino asit konsantrasyonları da sıklıkla kreatinin molalitesine göre normalize edilir. Kreatinin'in 480-520 nm'de bir kompleks absorpsiyon oluşturmak üzere alkalın

pikrat ile reaksiyona girdiği Jaffé yönteminin bilirubin, protein, ketonlar, ketoasitlerin iyi bilinen etkileşimine rağmen kreatinin belirlemek için hala yaygın olarak kullanılmaktadır. yağ asitleri ve diğer bileşikler. HPLC ve özellikle sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) kreatinin ölçümüne yönelik yöntemler, Jaffé yöntemine göre duyarlılık ve özgüllükte önemli gelişmeler sunar. İdrar amino asit seviyeleri, 24 saatlik bir numune koleksiyonundan da rapor edilebilir. Bir dizi farklı enstrüman konfigürasyonu amino asit analizi için ticari olarak temin edilebilir; bu enstrümanlar, her bir laboratuvarı doğru kullanması gereken yayınlanmış metodolojilere sahiptir (21, 22, 23).

İyon değişim kromatografisi (IEC)

IEC, amino asit analizinde en yaygın kullanılan amino asit yöntemidir ve son yöntem güncellemeleri gözlemlenen matris etkilerini iyileştirmiştir. IEC, saptama için amino asitlerin türevlenmesini gerektirir. Bu, oftalaldehit (OPA) veya fenilizotiosiyanat (PITC) kullanılarak amino asitlerin ayrılmasından (kolon öncesi türevlendirme) önce veya ninhidrin kullanılarak ayırmanın ardından (kolon sonrası türevlendirme) gerçekleştirilebilir. Daha yeni teknolojilere dayalı yöntemler artık popülerlik kazanıyor olsa da, kolon sonrası ninhidrin türevlendirmesi, laboratuvarların çoğu tarafından uzun yıllardır tercih edilen yöntem olmuştur. Bu yöntemde bileşikler, çift dalga boylu bir spektrofotometre kullanılarak 570 nm ve 440 nm dalga boylarında eş zamanlı olarak saptanır. Laboratuvarlar yalnızca 570 nm kanalından, iki kanalın toplamından veya her ikisinin bir kombinasyonundan (örneğin, 440 nm kanalından hidroksiprolin ve prolin ve 570 nm kanalından amino asitlerin geri kalanı) değerleri rapor edebilir. Kromatografik ayırmanın ardından amino asitlerin tanımlanması, alıkonma süresine dayanır. Çoğu sistem, tipik bir hasta numunesinde kabaca 40 amino asit tepe noktasını çözme ve ölçme yeteneğine sahiptir (bazı sistemler komşu tepe noktalarından tüm amino asitleri çözmediği için kesin sayı değişir) (24).

Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi (UPLC)

UPLC, tipik bir IEC analizi için 2 saat ile karşılaştırıldığında, amino asitlerin yaklaşık 35 dakikada hızlı ayrılması nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Plazma, serum, CSF ve idrar amino asit analizi için bir UPLC uygulamasına bir örnek, 6-aminokinolil-N-hidroksisüksinimidil karbamat ile kolon öncesi türevlendirmeyi kullanan bir yöntemdir. Bu reaktif hem birincil hem de ikincil reaktiflerle hızla reaksiyona girer.

260 nm'de ultraviyole spektrofotometri ile tespit edilebilen stabil kromoforlar üretmek için aminler. Türetilmiş numuneler, analiz sonunda ayrıştırılanlar da dahil olmak üzere tüm amino asitler için kararlı bir taban

çizgisine, mükemmel bir zirve ayırımına ve mükemmel bir zirve simetrisine sahiptir (25).

Tandem kütle spektrometrisi yöntemleri

Son 15 yılda sıvı kullanan yöntemler, kromatografi-elektrosprey-tandem kütle spektrometrisi (LC-ESI-MS/MS) plazma, idrar ve BOS'ta amino asit analizi için geliştirilmiş ve klinik uygulamaya uygulanmıştır. LC-ESI-MS /MS yöntemleri, geleneksel IEC-UV/VIS yöntemlerine kıyasla artan özgüllük ve verim avantajları sunar. Sağlam bir LC-ESI-MS/MS amino asit testi geliştirmenin ana zorlukları arasında iyon bastırma veya güçlendirme için kontrol gerekliliği yer alır. Analize dahil edilen sayısız analitin ve izobarik amino asit türlerinin ayrılması işlemleri kolaylıkla gerçekleştirilebilir. Bununla beraber bu enstrümanlar genellikle IEC-UV/VIS57'den daha fazla kalibrasyon ve veri inceleme ve işleme zahmetli olabilir. Türevlendirilmemiş veya türetilmiş amino asitlerin analizi için LC-ESI-MS/MS yöntemleri yayınlanmıştır. Bu yöntemler, bir veya daha fazla kolon kimyası, kararlı izotop seyreltme veya izobarik etiketleme ve seçilen reaksiyon izleme ile algılama ile UPLC veya HPLC'yi kullandı (26).

Test Yorumlama ve Raporlama

Yorumlama

Klinik amino asit analizleri, American Board of Medical Genetics and Genomics (ABMGG) sertifikalı klinik biyokimyasal genetikçi tarafından yorumlanmalıdır. Normal amino asit konsantrasyonları yaşa göre değiştiğinden, nicel sonuçlar uygun şekilde tanımlanmış bir referans yaş grubuyla karşılaştırılmalıdır. Amino asit sonuçlarının yorumlanması, tek başına bireysel amino asit seviyeleri yerine, bağlı amino asit seviyelerine, model tanımaya ve pozitif ve negatif bulguların korelasyonuna dayanır. Amino asit anormallikleri veya genel profiller de klinik bulgular ve/veya ek test sonuçları bağlamında değerlendirilmelidir.

Raporlama

Raporlar, American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, (https://www.acmg.net/acmg/Publications/Standards_Guideli) açıklandığı şekilde uygun hasta ve numune bilgilerini içermelidir. Yazılı raporlar, ölçü birimleri, yaşa bağlı, laboratuvara özel referans aralıkları ve bulguların yorumunu sağlamalıdır. Anormal sonuçlar tespit edildiğinde, yorumlama, önemli sonuçlara genel bir bakış, mevcut herhangi bir klinik bilgiyle korelasyon, ayırıcı tanı unsurları, ek testler veya doğrulayıcı çalışmalar için öneriler (örn., enzim

testi, moleküler analiz) ve bir telefon numarası içermelidir. Ek sorularınız için raporlama laboratuvarına ulaşmanız tavsiye edilir. Bir metabolik uzmana sevk de dahil olmak üzere takip değerlendirmesi için öneriler de uygun olduğunda dahil edilmelidir (27).

REFERANSLAR

- 1- Imura, K., & Okada, A. 1998. Amino acid metabolism in pediatric patients. *Nutrition*, 14(1): 143–148.
- 2- Aksoy, M., 2000. Beslenme biyokimyası. ISBN 975-8322-07-9 Hatipoğlu yayınları. 622s.
- 3- Saldamlı, İ., 2007. Gıda Kimyası, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, ISBN: 978-975-491-385-9, Ankara, 398s.
- 4- Erkan, N., Özden, Ö., 2007. The changes of fatty acid and amino acid compositions in sea bream (*Sparus aurata*) during irradiation process. *Radiation Physics and Chemistry* 76, 1636–1641.
- 5- Bremer HJ. Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg: Munich, Germany, 1981.
- 6- Amino acid review (hcc.mnscu.edu/amino.acid structure).
- 7- Biyokimya Laboratuvarı I (Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilimdalı)
- 8- Scriver CR, Lamm P, Clow CL. Plasma amino acids: screening, quantitation, and interpretation. *Am J Clin Nutr.* 1971;24:876–90.
- 9- Scriver CR, Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Berlin: Springer, 2012.
- 10- Schaefer A, Piquard F, Haberey P. Plasma amino-acids analysis: effects of delayed samples preparation and of storage. *Clin Chim Acta.* 1987;164:163–9.
- 11- 32. Sahai S, Uhlhaas S. Stability of amino acids in human plasma. *Clin Chim Acta.* 1985;148:255–9.
- 12- Jiang, X., Tian, J., Hao, Z., Zhang, W., 2008. Protein content and amino acid composition in grains of wheat-related species. *Agricultural Sciences in China*, 7(3): 272-279.
- 13- Aci R, Keskin A. Homosistein Düzeylerine Etki Eden Bazı Faktörlerin İncelenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2022; 6(3): 445-452.
- 14- Konvalina, P., Capouchová, I., Stehno, Z., Jr. Moudrý., J. ve Moudrý, J. 2011. Composition of essential amino acids in emmer wheat landraces and old and modern varieties of bread wheat. *Journal of Food, Agriculture & Environment*, 9(3/4): 193-197.
- 15- Green, C. R. et al. Branched-chain amino acid catabolism fuels adipocyte differentiation and lipogenesis. *Nat. Chem. Biol.* 12, 15–21 (2016).
- 16- Moffatt, B. A. & Ashihara, H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. *Arabidopsis Book* 1, e0018 (2002).

- 17- Zhang, Y., Morar, M. & Ealick, S. E. Structural biology of the purine biosynthetic pathway. *Cell Mol. Life Sci.* 65, 3699–3724 (2008).
- 18- Le A, Ng A, Kwan T, Cusmano-Ozog K, Cowan TM. A rapid, sensitive method for quantitative analysis of underivatized amino acids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2014;944:166–74.
- 19- Pickering Laboratories. Amino acid analysis part 1. <https://www.pickeringlabs.com/library/primers/amino-acid-analysis-part-1/>. Accessed 26 December 2016.
- 20- Keskin A, Üstün GÜ, Aci R, Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine* 2022; 16(7): 559-568. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0688>
- 21- Davies M. Protein and peptide analysis. Using a dedicated amino acid analyser. The applications book. Cambridge, UK: Biochrom Ltd, 2003.
- 22- Ross PL, Huang YN, Marchese JN, et al. Multiplexed protein quantitation in *Saccharomyces cerevisiae* using amine-reactive isobaric tagging reagents. *Mol Cell Proteom.* 2004;3:1154–69.
- 23- Dietzen DJ, Weindel AL, Carayannopoulos MO, et al. Rapid comprehensive amino acid analysis by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: comparison to cation exchange with post-column ninhydrin detection. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008;22:3481–8.
- 24- Held PK, White L, Pasquali M. Quantitative urine amino acid analysis using liquid chromatography tandem mass spectrometry and aTRAQ reagents. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2011;879: 2695–703.
- 25- Prinsen HC, Schiebergen-Bronkhorst BG, Roeleveld MW, et al. Rapid quantification of underivatized amino acids in plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC) coupled with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:651–60.
- 26- Filee R, Schoos R, Boemer F. Evaluation of physiological amino acids profiling by tandem mass spectrometry. *JIMD Rep.* 2014;13:119–28.
- 27- Piraud M, Vianey-Saban C, Petritis K, et al. ESI-MS/MS analysis of underivatized amino acids: a new tool for the diagnosis of inherited disorders of amino acid metabolism. Fragmentation study of 79 molecules of biological interest in positive and negative ionisation mode. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2003;17:1297–311.

“

Bölüm 15

**ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİNDE
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: GAUCHER
VE FABRY HASTALIKLARINDA SON
ÇALIŞMALAR**

Ersin KARATAŞ¹

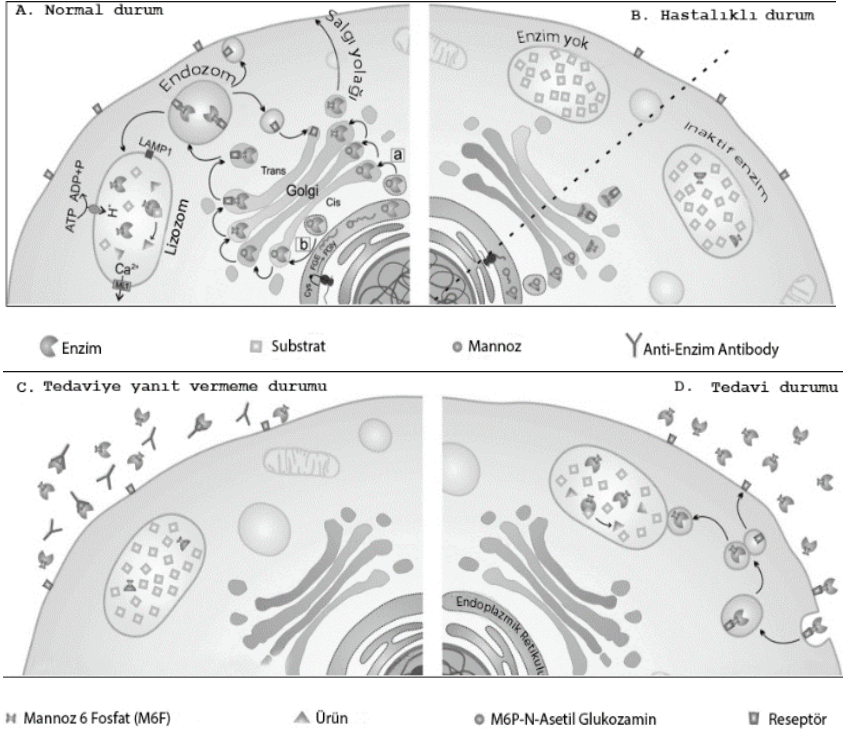
”

¹ Dr. Öğr. Üyesi Ersin KARATAŞ, 0000-0001-6848-7618, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Patnos Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Anestezi Programı, Ağrı/Türkiye, hdersin@gmail.com

Giriş

Nadir hastalıklar son yıllarda hükümetlerin dikkatini çeken önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Bu hastalıklar küçük grupları etkiliyor gibi görünseler de tüm dünyada 350 milyon kişiyi etkiledikleri ve bu sayının çoğunluğunu ise çocukların oluşturduğu tahmin edilmektedir (Amberger, Bocchini, Schiettecatte, Scott, & Hamosh, 2015). Ayrıca bu hastalıkların teşhis ve tedavi süreçleri oldukça zor, uzun ve maliyetlidir. Özellikle normal piyasa koşullarında hasta sayısının az olmasına bağlı olarak düşük satış potansiyeli nedeniyle bu hastalıklar ilaç şirketlerinden yeterli derecede ilgi görememişlerdir. Lizozomal depo hastalıkları (LDH'ler), kapsamlı ve çok yönlü yönetim gerektiren multisistemik hastalıklardır. Bu hastalıklar için en geçerli tedavi olarak, hematopoietik kök hücre nakli, enzim replasman tedavisi, şaperon tedavisi veya gen tedavisi ile enzim aktivitesini arttırmak gelmektedir (Michael Beck, 2022). Bir yaşında bir erkek çocuk üzerinde gerçekleştirilen kemik iliği nakli, herhangi bir terapötik etki gösteren bir LDH'ler ilk spesifik tedavisiydi. Şaperon tedavisinin temeli, aktif bölge inhibitörlerinin inhibitör altı konsantrasyonlarını ekleyerek, bazı mutant enzimlerin doğru konformasyonlarını elde edebilmeleri ve böylece en azından kısmi katalitik aktiviteyi yeniden kazanabilmeleiridir. Substrat indirgeme terapisi, depolanan materyali parçalamak yerine birikmesini engellemeyi amaçlayan terapötik bir yaklaşımdır.

Enzim replasman tedavisi (ERT), enzim eksiklikleri veya arızalarından kaynaklanan kronik rahatsızlıklardan muzdarip hastalara ikame enzimlerin verildiği tıbbi bir tedavidir. ERT'nin en yaygın yöntemi, replasman enziminin kontrollü bir sıvı damlası yoluyla doğrudan kan dolaşımına uygulandığı intravenöz infüzyonlarıdır (Meng et al., 2014). ERT için ikame enzimleri, hastaya verilmeden önce genetiği değiştirilen ve işlenen insan, hayvan ve bitki hücrelerinden elde edilir. Vücut, bu enzimleri alarak, eksikliğin engellediği işlevleri başarıyla yerine getirebilir. ERT'nin etkinliği kişiden kişiye ve neyin tedavi edildiğine göre değişir, ancak bazı durumlarda mevcut tek tedavi seçeneğidir. ERT'nin etki mekanizması ve hücrelerdeki durumları Şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. ERT uygulamasının mekanizmasını gösteren şekil. A) Normal ve sağlıklı durumda lizozomal enzimlerin biyosentezi, lizozomal salgı yolu. Lizozomal enzimler; endositik yoldan aktarılan enzim-mannoza 6-fosfat reseptörleri (M6PR'ler) kompleksler olarak sentezlenir; katlanır; fosforile edilir ve yeniden yapılandırılır. B) Bir lizozomal depo hastalığı durumunda, enzim eksikliği ve/veya inaktif enzim ve lizozom içinde glikozaminoglikanların (GAG'ler) birikmesi meydana gelir. C) ERT'ye yanıt olmaması durumunda, uygulanan enzimlerin immünojenitesi, antikorları nötralize ederek ortaya çıkabilir. D) Rekombinant ERT ile tedavi durumunda, M6P yoluyla endositik ve lizozomal trafik artık söz konusu olmaya başlar.

ERT ile tedavi edilen en yaygın durumlar lizozomal depo hastalıklarıdır (LDH'ler). Bu nadir, kronik, kalıtsal hastalıklar, lizozomların içinde enzimler bulunmadığında veya arızalandığında gelişir. Lizozomlar, vücuttaki proteinleri ve diğer makromolekülleri parçalayan şeydir, dolayısıyla bunu yapamadıklarında, genellikle bir kişinin günlük yaşamı üzerinde ciddi sonuçları olan çeşitli semptomlar ve durumlar gelişir.

Bu çalışmada Gaucher ve Fabry hastalıklarında kullanılan enzim replasman tedavisi çalışmaları değerlendirilmiştir. Enzim replasman tedavileri genelde iyi tolere edilebilen, güvenli tedaviler olarak kullanılmak-

tadır. Bazı rekombinant enzim (protein) sistemlerinde üretilen terapötik insan rekombinant lizozomal enzimleri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Farklı ifade sistemlerinde üretilen rekombinant lizozomal enzimlerin özeti

Hastalık	Enzim	İfade sistemi	Aktivite (nmol h ⁻¹ mg ⁻¹)	Referans
Gaucher	β-Glukoserebrosidaz	CHO İnsan fibrosarkom hücreleri Havuç hücreleri <i>P. pastoris</i>	9,6 × 10 ⁵ 1,0 × 10 ⁶ 28200 -	(Xu, Sun, Barnes, & Grabowski, 2010) (Shaaltiel et al., 2007) (Sinclair & Choy, 2002)
Fabry	α-Galaktosidaz A	CHO <i>E. coli</i> <i>P. pastoris</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>O. minuta</i>	2,1 × 10 ⁶ - 1,4 × 10 ⁵ 1,7 × 10 ⁶ 2,0 × 10 ⁶	(Lee et al., 2003) (Hantzopoulos & Calhoun, 1987) (Chen et al., 2000) (Chiba et al., 2002)
Hunter (MPS II)	Iduronate-2-sulfatase	CHO HT-1080 <i>P. pastoris</i> <i>E. coli</i>	42000 27000 49,7 34,2	(Chung et al., 2014) (Sosa et al., 2011) (Poutou-Piñales et al., 2010)
Morquio A (MPS IVA)	N-acetylgalactosamine-6- sulfatase	CHO <i>P. pastoris</i> <i>E. coli</i>	1,7 × 10 ⁵ 25,3 6,2	(Dvorak-Ewell et al., 2010) (Rodríguez et al., 2010)
Sly (MPS VII)	β-glukuronidaz	CHO <i>E. coli</i>	4,9 × 10 ⁶ -	(Grubb et al., 2008)
Pompe	Asit α-glukozidaz	CHO Transgenik tavşanlar <i>Y. lipolytica</i>	2,1 × 10 ⁶ 2,5 × 10 ⁵ 2,0 × 10 ⁶	(McVie-Wylie et al., 2008)
α - Mannosidosis	α-Mannosidase	CHO Tütün bitkileri <i>P. pastoris</i>	2,6 × 10 ⁶ 1,9 × 10 ⁶ 287	(De Marchis et al., 2011)
GM2 gangliosidosis	N-acetyl-hexosaminidase A N-acetyl-hexosaminidase B	CHO <i>Ogataea minuta</i> <i>P. pastoris</i> <i>S. cerevisiae</i>	- 1,4 × 10 ⁶ 1,3 × 10 ⁶ 1,6	(Espejo-Mojica, Mosquera-Arévalo, Rodríguez-López, Alméciga-Díaz, & Barrera, 2014)
Asit lipaz eksikliği	Lizozomal asit lipaz	CHO Bitki Transgenik tavuk <i>P. pastoris</i> <i>S. pombe</i>	- 16,8 × 10 ⁶ 15,6 × 10 ⁶ 24,0 × 10 ⁶ 3,0 × 10 ⁵	(Du et al., 2005)
Sfingolipid metabolizması	Saposinler (A – D)	<i>E. coli</i> <i>P. pastoris</i>	- -	(Ahn et al., 2003)

Gaucher Hastalığı

Lizozomal enzimleri kodlayan genlerdeki kalıtsal mutasyonlar, katalitik kapasitede bir azalmaya ve substratın eksik katabolizmasına neden olur. Bu mutasyonları taşıyan hastalarda gözlenen hastalık patolojisinden hücre içi substrat birikimi sorumludur ve glikosfingolipidler depolandığında, hastalık grubu glikolipid lizozomal depolanma bozuklukları (GLDB) olarak adlandırılır (Platt, d'Azzo, Davidson, Neufeld, & Tifft, 2018).

İnsan plasentasından elde edilen Algluseraz enzimi, Gaucher için ilk spesifik enzim tedavi modelidir. Algluseraz (Ceredase®, algluseraz; Genzyme Corporation, Cambridge MA, USA) 1991 yılında FDA onayı almıştır. Fakat; üretilebilirliğinin az olması, kan kaynaklı enfeksiyonlar (özellikle plasenta kaynaklı enfeksiyonlar), düşük yarı ömür (kanda 4,7 dakika, dalak veya karaciğerde 2 saat) gibi durumlar bu tedavinin kısıtlayıcı özelliklerinin arasındadır (Bijsterbosch et al., 1996). Bu ve benzeri kısıtlamalardan ötürü yapılan çalışmalar sonucu “imugluseraz” adlı yeni bir rekombinant enzim üretilmiştir. Imugluseraz ilk defa genetik olarak manipüle edilmiş Çin hamster yumurtalık (CHO) hücrelerinden elde edilmiştir. Bu enziminin yarı ömrü (algluseraza göre) 18 kat daha uzundur ve daha az kan kaynaklı enfeksiyon riski taşımaktadır. İmugluseraz, (Cerezyme®, imugluseraz; Genzyme Corporation, Cambridge MA, USA) 1994 yılında FDA onayı almıştır ve şu an birçok ülkede kullanılmaktadır. Şu an için tip 1 Gaucher hastalığına sahip hastalar için ilk tedavi seçeneğidir. VPRIV®, (velagluseraz alfa, Shire Huamn Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA, USA) 2010 yılında Gaucher hastalığı tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Velagluseraz alfa insan fibrosarkom hücrelerinden elde edilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda velagluserazın Gaucher için etkin ve güvenli bir tedavi sağladığı görülmüştür. Yapılan ileri klinik çalışmalarda velagluseraz ve imugluserazın hematolojik, hepatik ve splenik tutulumlar üzerine etkileri benzer olarak bulunmuştur (Ari Zimran et al., 2010; Ari Zimran, Loveday, Fratazzi, & Elstein, 2007). Elelyso ® (Taligluseraz alfa, prGCD, Pfizer Inc, New York, NY, USA) taligluseraz etken maddeli havuç hücrelerinde üretilen insan β -glukoserebrosidaz ürünüdür ve Gaucher hastalığının tedavisinde ümit vadeden bir ilaçtır. Ciddi organomegali, ileri düzeyde sitopeni, trombositopeniye bağlı kanama, yükselmiş transaminaz düzeyleri, kemik hastalığı ve diğer organ tutulumları gibi durumlar tedavi endikasyonları olarak kabul edilmektedir (Shaaltiel et al., 2007).

Doğal insan β -glukoserebrosidaz 497 amino asitten oluşur ve beş potansiyel glikosilasyon bölgesine sahiptir, üç ticari enzim dizisinin tümü bu glikosilasyon bölgelerini içerir. Taligluseraz alfa, N terminalinde (EF) iki ek amino asit ve C terminalinde (DLLVDTM) yedi ek amino asite sahip ol-

duğundan imuglucerase ve velaglucerase alfa'dan farklıdır (Shaaltiel et al., 2007). Çeşitli rekombinant β -glukoserebrosidaz preparatlarını karşılaştıran sınırlı raporlar yayınlanmıştır Shaaltiel vd., taliglucerase alfa ve imuglucerase karşılaştırılmış ve enzimlerin üç boyutlu homolog yapıları, biyolojik aktivite seviyeleri oldukça benzer olduğu fakat makrofajlara taliglucerase alfa alımının arttığı gösterilmiştir (Shaaltiel et al., 2007). Brumshtein vd., imuglucerase ve velaglucerase alfa'yı karşılaştırmış ve her ikisinin de benzer üç boyutlu yapıları ve karşılaştırılabilir kinetik parametrelere sahip olduğu ve velaglucerase alfa için bir insan makrofaj hücre hattına (U937) iki kat daha fazla içine alma oranına sahip olduğu sonucuna varmıştır (Brumshtein et al., 2010). Berger ve arkadaşları (Berger et al., 2012), imuglucerase ve velaglucerase karşılaştırıldığında sağlıklı donörlerden ve hastalardan alınan kan monositlerine taliglucerase alfa alımının daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ek olarak, Van Patten ve arkadaşları, mannoz zincir uzunluğu ile MR'lere afinite arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Yazarlar, yüksek mannoz glikoform tarafından dolaşımdaki mannoz bağlayıcı lektine artan bağlanma dışında, mannoz reseptörlerine bağlanmasının, makrofaj alımının ve iki hücre içine alımının mevcut glikoformların tipinden etkilendiği sonucuna varmışlardır (Van Patten et al., 2007). ERT pahalı bir tedavi olduğu için doz ayarlaması önemlidir. ERT'nin tüm başarılarına rağmen bazı dezavantajları vardır. ERT her iki haftada bir birkaç saat süren uygulama gerektirmektedir. Ayrıca erişilebilirliğinin zor olması ve yüksek maliyeti gibi durumlar diğer dezavantajlarındandır. Protein mühendisliği teknikleri ile daha yüksek aktiviteye sahip enzim eldesi, hastalara tedavi seansları sırasında daha az enzim verilerek aynı katabolik aktivitenin sağlanmasını ve dolaylı yoldan tedavinin maliyetinin düşürülmesini sağlayabilir. ERT'nin maliyeti ile ilgili bilgiler Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Gaucher hastalığı için ERT maliyet karşılaştırılması (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017).

İlaç	Üretildiği hücre	Fiyat (\$)	Önerilen doz	Günlük ilaç maliyeti (\$)	Yıllık ilaç maliyeti (\$)
İmigluceras (Cerezyme)	CHO hücreleri	2.460	60 U/kg	1.054 -1.932	390.000 -710.000
Taliglucerase alfa (Elelyso)	Havuç hücreleri	648	60 U/kg	509 - 972	185.000 -355.000
Velaglucerase alfa (VPRIV)	İnsan fibrosarkom hücreleri	1.955	60 U/kg	418 -1.536	155.000 -570.000

Tip 1 GD (GD1), vakaların %95'ini oluşturan Batı ülkelerinde en yaygın GD formudur (Martins et al., 2009). GD1 prevalansı Aşkenazi Yahudi etnik kökenine sahip bireylerde daha yüksektir ve doğum insidansı 850'de 1'dir (Revel-Vilk, Szer, & Zimran, 2021; A Zimran, Gelbart, Westwood, Grabowski, & Beutler, 1991). GD1'li hastalarda beyin gelişimi normaldir ve merkezi sinir sistemi tutulumu yoktur (Martins et al., 2009). Belirti ve semptomlar hastalar arasında önemli farklılıklar gösterse de bu hastalarda trombositopeni, anemi, hepatosplenomegali, çocuklarda büyüme geriliği ve çeşitli iskelet anomalileri görülebilir (Martins et al., 2009). GD için anahtar değerlendirmeler, karaciğer ve dalağın kantitatif hacimsel görüntülemesini, kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesini ve iskelet anormalliklerinin değerlendirilmesini içerir (Kishnani et al., 2022). Ek olarak, Gbl'in doğrudan bir metaboliti olan lizozomal depolama ürünü ve sfingolipid, glukozilsfin-gosin (lizo-Gb1) düzeylerinin GD'deki hücreler için patojenik olduğuna dair kanıtlar vardır; lyso-Gb1 artık GD'de uzun vadeli bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Dinur et al., 2021). Başka bir düzenli biyobelirteç testi, GD Delphi konsensüs yayınında özetlenmiştir (Kishnani et al., 2022). GD'nin geçmişteki yönetimi genellikle hayatı tehdit eden trombositopeni veya hipersplenizm için splenektomiye içermiştir. Semptomatik splenomegali de dahil olmak üzere genellikle GD klinik semptomlarını tersine çeviren ERT'nin ortaya çıkmasıyla hastalığın yönetimi değiştiğinden, bu uygulama artık oldukça nadirdir. ERT, GD'nin ilerleyici tezahürünü önler ve GD ile ilişkili anemi, trombositopeni, organomegali, kemik ağrısı ve kemik krizlerini iyileştirir (Weinreb et al., 2002).

GD için harcanan bütçeleri değerlendirmek ve gelecekte gerekli planlamaları anlayabilmek için yapılan bir çalışmada Velaglucerez alfa' adlı ilacın ekonomik değerini hesaplamak için bir bütçe etki modeli (BIM) geliştirilmiştir (Farahbakhshian et al., 2022). Velaglucerez alfa'nın bütçe etkisi, iki senaryo arasındaki toplam maliyetlerin karşılaştırılmasıyla tahmin edilmiştir. Öngörülen senaryo, daha yüksek velaglucerez alfa alımına sahip varsayımsal yeni bir formülü yansıtmaktadır. Öngörülen senaryoda, imigluseraz ve taliglucerez-ase alfa'dan velaglucerase alfa'ya bir pazar kayması olacağı düşünülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. ERT pazar payı: mevcut ve öngörülen senaryolar.

	Hasta (%)		
	Yıl 1	Yıl 2	Yıl 3
Mevcut senaryo (çocuklar ve ergenler)			
Velaglucerase alfa	40	40	40
Imiglucerase	53	53	53
Taliglucerase alfa	7	7	7
Mevcut senaryo (yetişkinler)			
Velaglucerase alfa	40	40	40
Imiglucerase	53	53	53
Taliglucerase alfa	7	7	7
Öngörülen senaryo (çocuklar ve ergenler)			
Velaglucerase alfa	50	60	70
Imiglucerase	44.2	35.3	26.5
Taliglucerase alfa	5.8	4.7	3.5
Öngörülen senaryo (yetişkinler)			
Velaglucerase alfa	50	60	70
Imiglucerase	44.2	35.3	26.5
Taliglucerase alfa	5.8	4.7	3.5

Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı (FD), a-galaktosidaz A geninin mutasyonlarının neden olduğu X'e bağlı bir LDH'dır. Lizozomal enzim a-galaktosidaz A (GLA), terminal a-galaktosil parçasının globotriaosilseramidinden (Gb3) hidrolizine aracılık eder. Enzimatik bir kusur, farklı hücre ve dokularda esas olarak Gb3'ün lizozomal birikimine yol açarak multisistemik bir hastalığa neden olur. Rekombinant enzim ERT ilk formülasyonu 2001 yılında Avrupa'da onaylanmıştır. ERT'nin hasta sonuçlarını ve hastalık seyrini iyileştirdiği gösterilmiş olmasına rağmen, özellikle hastalığın erken döneminde başlandığında, rekombinant proteinlerin intravenöz infüzyonu, humoral bir bağışıklık tepkisini tetikleyerek infüzyonla ilişkili reaksiyonlara neden olabilir (Lenders & Brand, 2018). Ayrıca, son araştırmalar, nötralize edici anti-ilaç antikorlarının (ADA'lar), etkilenen erkek hastalarda tedavi etkinliğini azalttığına ve ERT'ye rağmen hastalığın ilerlemesine aracılık ettiğine dair kanıtlar sunmaktadır. ERT ile ilgili ADA'ların zararlı etkisi, diğer LDH'lerde iyi bilinmektedir.

Etkilenen hücre ve organlarda biriken Gb3'ün ERT tarafından tüketilmesi, böbrek ve diğer organlardaki etkilerin iyileşmesine veya en azından dengelenmesine yol açmalıdır. Avrupa'da ERT, agalsidaz-a'nın onaylandığı 2001 yılından beri kullanılmaktadır. Şu anda Avrupa'da iki farklı formülasyon mevcuttur; modifiye edilmiş bir insan fibrosarkoma hücre hattından üretilen agalsidaz-a (Shire) ve Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen agalsidaz-b (Sanofi). Agalsidase-a için önerilen doz,

her 2 haftada bir intravenöz olarak 0,2 mg/kg'dır ve bir galsidase-b için önerilen doz, her 2 haftada bir intravenöz olarak 1,0 mg/kg'dır. Ek olarak, şu anda iki yeni bitki bazlı ürün geliştirilmektedir: BY2 tütün hücrelerinde üretilen pegunigalsidase a, (Protalix Biotherapeutics), (Kizhner et al., 2015) ve yosunda üretilen moss-aGal (Greenovation), (Shen et al., 2016).

Hem agalsidaz-a hem de agalsidaz-b'nin hastalara kısa vadede fayda sağladığı gösterilmiştir ve gözlemsel çalışmalarda, 10 yıla kadar tedavi edilen hastalarda eGFR'de stabilizasyon veya eGFR düşüşünün ilerlemesinde yavaşlama görülmüştür (Banikazemi et al., 2007; M. Beck et al., 2015; Eng et al., 2001; Kampmann, Perrin, & Beck, 2015; Lenders & Brand, 2018; R. Schiffmann et al., 2007; R. Schiffmann et al., 2001; R. Schiffmann, Swift, Wang, Blankenship, & Ries, 2015; Schwarting et al., 2006). Hastalığın doğal seyri böbrek fonksiyonunda hızlı bir düşüş (eGFR yılda 1.83 m²'de 12 mL/dk düşüş) ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir (Branton et al., 2002). Tablo 4'te ERT'nin FD'li hastalardaki semptomlar ve belirtiler üzerindeki etkilerine ilişkin genel bilgiler verilmiştir.

Tablo 4. ERT'nin FD'li hastalarda etkisi.

ERT	Genel Bilgiler/Etkiler/Ölçümler	Böbrek Fonksiyonuna Etkisi	Referans
Agalsidase-a	Randomize, plasebo kontrollü çalışma, 26 erkek 6 ay süreyle tedavi edildi, eGFR 1,73 m ² 'de 12,1 ml/dak arttı.	eGFR'nin stabilizasyonu	(R. Schiffmann et al., 2001)
	Retrospektif FOS analizi, 24 ay boyunca tedavi edilen 201 hasta, tedavi sırasında KBH evre 2 ve 3 olan 13 hastada eGFR stabilize edildi.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Shen et al., 2016)
	Retrospektif FOS analizi, 5 yıl süreyle tedavi edilen 268 (135 erkek) hasta, tedavi görmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, erkeklerde eGFR'leri 1,73 m ² başına 60 ve 60 ml/dak, yılda 1,73 m ² 'de sırasıyla 22,86 ve 21,68 ml/dak değişti.	eGFR'nin stabilizasyonu	(M. Beck et al., 2015)
	Gözlemsel tek merkezli çalışma, 10 yıl boyunca tedavi edilen 45 (21 erkek) hasta, yılda 1,73 m ² başına ml/dk olarak analiz edilen eGFR'nin stabil olduğunu bildirdi.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Kampmann et al., 2015)
	Gözlemsel tek merkezli çalışma, 12 erkek hasta, iki haftada bir infüzyondan haftalık infüzyona geçti ve 10 yıl boyunca gözlemlendi, iki haftada bir infüzyon, 1,73 m ² 'de yıllık 7,92 ml/dk eGFR kaybıyla sonuçlandı.	eGFR'nin stabilizasyonu	(R. Schiffmann et al., 2015)
	Retrospektif FOS analizi, 12 ay boyunca tedavi edilen 188 hasta, eGFR'si 1,73 m ² 'de 30 ila 60 ml/dk ve ayrıca 1,73 m ² 'de 60 ila 90 ml/dk olan hastalardaki eGFR değişiklikleri NS idi.	eGFR'nin stabilizasyonu	(M. Beck et al., 2004)
	Tek merkezli prospektif açık etiketli çalışma, 4,5 yıla kadar tedavi edilen 24 erkek hasta, eGFR yılda 1,73 m ² başına yaklaşık 23 ml/dak değişti.	eGFR düşüşünün ilerlemesini yavaşlatmak	(Schwartz et al., 2006)
	Retrospektif FOS analizi, 3 yıl boyunca tedavi edilen 165 (115 erkek) hasta, erkeklerde eGFR yılda 1,73 m ² 'de 22,66 ml/dak ve kadınlarda yılda 1,73 m ² 'de 21,20 ml/dak değişti.	eGFR düşüşünün ilerlemesini yavaşlatmak	(Feriozzi, Schwartz, Sunder-Plassmann, West, & Cybulla, 2009)
	Prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışma, 2,5 yıl boyunca tedavi edilen 85 erkek hasta, yılda 1,73 m ² başına 22,96 ml/dk eGFR değişti (hiperfiltrasyonu olan hastalar hariç tutuldu).	eGFR düşüşünün ilerlemesini yavaşlatmak	(West et al., 2009)
	Retrospektif FOS analizi, 7,4 yıl boyunca tedavi edilen 208 (134 erkek) hasta, erkeklerde eGFR yılda 1,73 m ² 'de 22,2 ml/dak ve kadınlarda yılda 1,73 m ² 'de 20,7 ml/dak değişti.	eGFR düşüşünün ilerlemesini yavaşlatmak	(Feriozzi et al., 2012)
	Açık etiketli, çok merkezli çalışma, 6,5 yıl boyunca tedavi edilen 11 (on erkek) pediyatrik hasta, eGFR yılda 1,73 m ² başına 10,22 ml/dak değişti.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Raphael Schiffmann et al., 2014)

Agalsidase-b	Retrospektif Fabry Registry analizi, 10 yıl boyunca tedavi edilen 52 (50 erkek) hasta, LRI eGFR'si olan hastalarda yılda 1,73 m ² 'de 21,89 ml/dak değişti ve HRI eGFR'si olan hastalarda yılda 1,73 m ² 'de 26,82 ml/dak değişti.	eGFR düşüşünün ilerlemesini yavaşlatmak	(D. P. Germain et al., 2015)
	Gözlensel çok merkezli çalışma, en az 24 ay tedavi edilen 24 (21 erkek) hasta, yılda 1,73 m ² başına eGFR 0,13 ml/dak değişti.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Lenders & Brand, 2018)
	Çok merkezli faz 3 denemesi, 55 hasta, 3 yıla kadar tedavi edildi, serum kreatinin düzeylerinin zaman içinde stabil olduğu bildirildi.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Wilcox et al., 2004)
	Prospektif tek merkezli açık etiketli çalışma, 2 yıla kadar tedavi edilen 25 (19 erkek) hasta, başlangıç mGFR değeri 1,73 m ² 'de 90 ml/dk olan sekiz hastada mGFR, 1,73 m ² 'de 211 ml/dk azaldı. Başlangıç mGFR'si 90 ml/dk/1,73 m ² mGFR olan 24 hasta stabil kaldı.	eGFR düşüşünün ilerlemesini yavaşlatmak	(Breunig, Weidemann, Strotmann, Knoll, & Wanner, 2006)
	Açık etiketli faz 3 uzatma çalışması, 4,5 yıl boyunca tedavi edilen 52 (50 erkek) hasta, yılda 1,73 m ² başına eGFR 20,4 ml/dak değişti.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Dominique P Germain et al., 2007)
	Retrospektif Fabry Registry analizi, 2 yıl boyunca tedavi edilen 213 (151 erkek) hasta, böbrek hastalığının ilerlemesi için en yüksek risk faktörü, ortalama bir üriner protein-kreatinin oranı ve semptom başlangıcından tedaviye kadar geçen daha uzun süreydi.	Erken tedavi ve risk faktörlerinin ayarlanması sayesinde böbrek fonksiyonunun stabilizasyonu/korunması	(Warnock et al., 2012)
	Gözlensel çok merkezli çalışma, 12 ay tedavi edilen 38 (26 erkek) hasta, eGFR yılda 1,73 m ² 'de 12 ml/dak değişti.	eGFR'nin stabilizasyonu	(Weidemann et al., 2014)
	Prospektif gözlensel çalışma, 2 yıl boyunca tedavi edilen 24 (15 erkek) hasta, eGFR, kontrollü proteinürisi olan hastalarda yılda 1,73 m ² başına 23,6 ml/dk ve kontrolsüz proteinürisi olan hastalarda yılda 1,73 m ² başına 27 ml/dk değişti.	Kontrollü proteinüri nedeniyle eGFR'nin stabilizasyonu	(Warnock et al., 2015)

FOS, Fabry outcome survey, LRI, low renal impairment; HRI, high renal impairment; mGFR, measured glomerular filtration rate; OR, odds ratio.

REFERANSLAR

- Ahn, V. E., Faull, K. F., Whitelegge, J. P., Higginson, J., Fluharty, A. L., & Privé, G. G. (2003). Expression, purification, crystallization, and preliminary X-ray analysis of recombinant human saposin B. *Protein expression and purification*, 27(1), 186-193.
- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research*, 43(D1), D789-D798.
- Banikazemi, M., Bultas, J., Waldek, S., Wilcox, W. R., Whitley, C. B., McDonald, M., . . . Desnick, R. J. (2007). Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 146(2), 77-86. doi:10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148
- Beck, M. (2022). Current Treatment. In *Lysosomal Storage Disorders* (pp. 265-271).
- Beck, M., Hughes, D., Kampmann, C., Larroque, S., Mehta, A., Pintos-Morell, G., . . . Giugliani, R. (2015). Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*, 3, 21-27. doi:10.1016/j.ymgmr.2015.02.002
- Beck, M., Ricci, R., Widmer, U., Dehout, F., de Lorenzo, A. G., Kampmann, C., . . . Mehta, A. (2004). Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*, 34(12), 838-844. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01424.x
- Berger, J., Stirnemann, J., Bourgne, C., Pereira, B., Pigeon, P., Heraoui, D., . . . Belmatoug, N. (2012). The uptake of recombinant glucocerebrosidases by blood monocytes from type 1 Gaucher disease patients is variable. *British journal of haematology*, 157(2), 274-277.
- Bijsterbosch, M. K., Donker, W., Van De Bilt, H., Van Weely, S., Van Berkel, T. J., & Aerts, J. M. (1996). Quantitative Analysis of the Targeting of Mannose-Terminal Glucocerebrosidase: Predominant Uptake by Liver Endothelial Cells. *European Journal of Biochemistry*, 237(2), 344-349.
- Branton, M. H., Schiffmann, R., Sabnis, S. G., Murray, G. J., Quirk, J. M., Altrescu, G., . . . Kopp, J. B. (2002). Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*, 81(2), 122-138. doi:10.1097/00005792-200203000-00003
- Breunig, F., Weidemann, F., Strotmann, J., Knoll, A., & Wanner, C. (2006). Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney international*, 69(7), 1216-1221.
- Brumshtein, B., Salinas, P., Peterson, B., Chan, V., Silman, I., Sussman, J. L., . . . Futerman, A. H. (2010). Characterization of gene-activated human

- acid- β -glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology*, 20(1), 24-32.
- Chen, Y., Jin, M., Egborge, T., Coppola, G., Andre, J., & Calhoun, D. H. (2000). Expression and characterization of glycosylated and catalytically active recombinant human α -galactosidase A produced in *Pichia pastoris*. *Protein expression and purification*, 20(3), 472-484.
- Chiba, Y., Sakuraba, H., Kotani, M., Kase, R., Kobayashi, K., Takeuchi, M., . . . Takaoka, Y. (2002). Production in yeast of α -galactosidase A, a lysosomal enzyme applicable to enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Glycobiology*, 12(12), 821-828.
- Chung, Y. K., Sohn, Y. B., Sohn, J. M., Lee, J., Chang, M. S., Kwun, Y., . . . Ko, A.-R. (2014). A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome. *Glycoconjugate Journal*, 31(4), 309-315.
- De Marchis, F., Balducci, C., Pompa, A., Riise Stensland, H. M., Guaragno, M., Pagiotti, R., . . . Bellucci, M. (2011). Human α -mannosidase produced in transgenic tobacco plants is processed in human α -mannosidosis cell lines. *Plant biotechnology journal*, 9(9), 1061-1073.
- Dinur, T., Grittner, U., Revel-Vilk, S., Becker-Cohen, M., Istiti, M., Cozma, C., . . . Zimran, A. (2021). Impact of long-term enzyme replacement therapy on glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) values in patients with type 1 Gaucher disease: Statistical models for comparing three enzymatic formulations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7699.
- Du, H., Levine, M., Ganesa, C., Witte, D. P., Cole, E. S., & Grabowski, G. A. (2005). The role of mannosylated enzyme and the mannose receptor in enzyme replacement therapy. *The American Journal of Human Genetics*, 77(6), 1061-1074.
- Dvorak-Ewell, M., Wendt, D., Hague, C., Christianson, T., Koppaka, V., Crippen, D., . . . Vellard, M. (2010). Enzyme replacement in a human model of mucopolysaccharidosis IVA in vitro and its biodistribution in the cartilage of wild type mice. *PloS one*, 5(8), e12194.
- Eng, C. M., Guffon, N., Wilcox, W. R., Germain, D. P., Lee, P., Waldek, S., . . . Desnick, R. J. (2001). Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 345(1), 9-16. doi:10.1056/nejm200107053450102
- Espejo-Mojica, A. J., Mosquera-Arévalo, A. R., Rodríguez-López, A., Alméciga-Díaz, C. J., & Barrera, L. A. (2014). Human lysosomal β -N-acetylglucosaminidases produced in *Pichia pastoris* GS115: a feasible source for enzyme replacement therapy. *Molecular genetics and metabolism*, 2(111), S42.
- Farahbakhshian, S., Inocencio, T. J., Poorman, G., Wright, E., Pathak, R. R., & Bullano, M. (2022). The budget impact of enzyme replacement therapy in

type 1 Gaucher disease in the United States. *Journal of Medical Economics*(just-accepted), 1-11.

Feriozzi, S., Schwarting, A., Sunder-Plassmann, G., West, M., & Cybulla, M. (2009). Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *American journal of nephrology*, 29(5), 353-361.

Feriozzi, S., Torras, J., Cybulla, M., Nicholls, K., Sunder-Plassmann, G., West, M., & Investigators, F. (2012). The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(1), 60-69.

Germain, D. P., Charrow, J., Desnick, R. J., Guffon, N., Kempf, J., Lachmann, R. H., . . . Wilcox, W. R. (2015). Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*, 52(5), 353-358. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102797

Germain, D. P., Waldek, S., Banikazemi, M., Bushinsky, D. A., Charrow, J., Desnick, R. J., . . . Abichandani, R. (2007). Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(5), 1547-1557.

Grubb, J. H., Vogler, C., Levy, B., Galvin, N., Tan, Y., & Sly, W. S. (2008). Chemically modified β -glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(7), 2616-2621.

Hantzopoulos, P. A., & Calhoun, D. H. (1987). Expression of the human α -galactosidase A in Escherichia coli K-12. *Gene*, 57(2-3), 159-169.

Kampmann, C., Perrin, A., & Beck, M. (2015). Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1), 125. doi:10.1186/s13023-015-0338-2

Kishnani, P. S., Al-Hertani, W., Balwani, M., Göker-Alpan, Ö., Lau, H. A., Wasserstein, M., . . . Grabowski, G. (2022). Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Molecular genetics and metabolism*, 135(2), 154-162.

Kizhner, T., Azulay, Y., Hainrichson, M., Tekoah, Y., Arvatz, G., Shulman, A., . . . Shaaltiel, Y. (2015). Characterization of a chemically modified plant cell culture expressed human α -Galactosidase-A enzyme for treatment of Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 114(2), 259-267. doi:10.1016/j.ymgme.2014.08.002

Lee, K., Jin, X., Zhang, K., Copertino, L., Andrews, L., Baker-Malcolm, J., . . . Barngrover, D. (2003). A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*, 13(4), 305-313.

- Lenders, M., & Brand, E. (2018). Effects of enzyme replacement therapy and antidrug antibodies in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(9), 2265-2278.
- Martins, A. M., Valadares, E. R., Porta, G., Coelho, J., Semionato Filho, J., Pianovski, M. A. D., . . . Pires, R. F. (2009). Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *The Journal of pediatrics*, 155(4), S10-S18.
- McVie-Wylie, A., Lee, K., Qiu, H., Jin, X., Do, H., Gotschall, R., . . . O'callaghan, M. (2008). Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid α -glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. *Molecular genetics and metabolism*, 94(4), 448-455.
- Meng, Y., Sohar, I., Sleat, D. E., Richardson, J. R., Reuhl, K. R., Jenkins, R. B., . . . Lobel, P. (2014). Effective intravenous therapy for neurodegenerative disease with a therapeutic enzyme and a peptide that mediates delivery to the brain. *Molecular Therapy*, 22(3), 547-553.
- Platt, F. M., d'Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tiffit, C. J. (2018). Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-25.
- Poutou-Piñales, R. A., Vanegas Niño, A., Landázuri, P., Sáenz, H., Lareo, L., Echeverri Peña, O. Y., & Barrera Avellaneda, L. A. (2010). Human sulfatase transiently and functionally active expressed in E. coli K12. *Electronic Journal of Biotechnology*, 13(3), 5-6.
- Revel-Vilk, S., Szer, J., & Zimran, A. (2021). Gaucher Disease and Related Lysosomal Storage Diseases. In K. Kaushansky, J. T. Prchal, L. J. Burns, M. A. Lichtman, M. Levi, & D. C. Linch (Eds.), *Williams Hematology*, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Rodríguez, A., Espejo, Á. J., Hernández, A., Velásquez, O. L., Lizaraso, L. M., Córdoba, H. A., . . . Barrera, L. A. (2010). Enzyme replacement therapy for Morquio A: an active recombinant N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase produced in Escherichia coli BL21. *Journal of industrial microbiology and biotechnology*, 37(11), 1193-1201.
- Schiffmann, R., Askari, H., Timmons, M., Robinson, C., Benko, W., Brady, R. O., & Ries, M. (2007). Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol*, 18(5), 1576-1583. doi:10.1681/asn.2006111263
- Schiffmann, R., Kopp, J. B., Austin, H. A., 3rd, Sabnis, S., Moore, D. F., Weibel, T., . . . Brady, R. O. (2001). Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 285(21), 2743-2749. doi:10.1001/jama.285.21.2743
- Schiffmann, R., Pastores, G. M., Lien, Y.-H. H., Castaneda, V., Chang, P., Martin, R., & Wijatky, A. (2014). Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry

- disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), 1-10.
- Schiffmann, R., Swift, C., Wang, X., Blankenship, D., & Ries, M. (2015). A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 38(6), 1129-1136. doi:10.1007/s10545-015-9845-5
- Schwarting, A., Dehout, F., Feriozzi, S., Beck, M., Mehta, A., & Sunder-Plassmann, G. (2006). Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol*, 66(2), 77-84.
- Shaalit, Y., Bartfeld, D., Hashmueli, S., Baum, G., Brill-Almon, E., Galili, G., . . . Sussman, J. L. (2007). Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replacement therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant biotechnology journal*, 5(5), 579-590.
- Shen, J. S., Busch, A., Day, T. S., Meng, X. L., Yu, C. I., Dabrowska-Schlepp, P., . . . Schaaf, A. (2016). Mannose receptor-mediated delivery of moss-made α -galactosidase A efficiently corrects enzyme deficiency in Fabry mice. *J Inherit Metab Dis*, 39(2), 293-303. doi:10.1007/s10545-015-9886-9
- Sinclair, G., & Choy, F. Y. (2002). Synonymous codon usage bias and the expression of human glucocerebrosidase in the methylotrophic yeast, *Pichia pastoris*. *Protein expression and purification*, 26(1), 96-105.
- Sosa, A. C., Espejo, A. J., Rodriguez, E. A., Lizaraso, L. M., Rojas, A., Guevara, J., . . . Barrera, L. A. (2011). Development of a sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the quantification of iduronate-2-sulfate sulfatase. *Journal of immunological methods*, 368(1-2), 64-70.
- Van Patten, S. M., Hughes, H., Huff, M. R., Piepenhagen, P. A., Waire, J., Qiu, H., . . . Kutzko, J. P. (2007). Effect of mannose chain length on targeting of glucocerebrosidase for enzyme replacement therapy of Gaucher disease. *Glycobiology*, 17(5), 467-478.
- Warnock, D. G., Ortiz, A., Mauer, M., Linthorst, G. E., Oliveira, J. P., Serra, A. L., . . . Beitner-Johnson, D. (2012). Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(3), 1042-1049.
- Warnock, D. G., Thomas, C. P., Vujkovic, B., Campbell, R. C., Charrow, J., Laney, D. A., . . . Wanner, C. (2015). Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *Journal of medical genetics*, 52(12), 860-866.
- Weidemann, F., Krämer, J., Duning, T., Lenders, M., Canaan-Kühl, S., Krebs, A., . . . Niemann, M. (2014). Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(4), 837-849.
- Weinreb, N. J., Charrow, J., Andersson, H. C., Kaplan, P., Kolodny, E. H., Mistry, P., . . . Wappner, R. S. (2002). Effectiveness of enzyme replacement the-

- rapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *The American journal of medicine*, 113(2), 112-119.
- West, M., Nicholls, K., Mehta, A., Clarke, J. T., Steiner, R., Beck, M., . . . Schiffmann, R. (2009). Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*, 20(5), 1132-1139. doi:10.1681/asn.2008080870
- Wilcox, W. R., Banikazemi, M., Guffon, N., Waldek, S., Lee, P., Linthorst, G. E., . . . Group, I. F. D. S. (2004). Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapyfor fabry disease. *The American Journal of Human Genetics*, 75(1), 65-74.
- Xu, Y.-H., Sun, Y., Barnes, S., & Grabowski, G. A. (2010). Comparative therapeutic effects of velaglucerase alfa and imiglucerase in a Gaucher disease mouse model. *PloS one*, 5(5), e10750.
- Zimran, A., Altarescu, G., Philips, M., Attias, D., Jmoudiak, M., Deeb, M., . . . Elstein, D. (2010). Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(23), 4651-4656.
- Zimran, A., Gelbart, T., Westwood, B., Grabowski, G., & Beutler, E. (1991). High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *American journal of human genetics*, 49(4), 855.
- Zimran, A., Loveday, K., Fratazzi, C., & Elstein, D. (2007). A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 39(1), 115-118.

“

Bölüm 16

HASTANE YEMEK HİZMETLERİNDE ÖN GEREKSİNİM PROGRAMLARININ YÖNETİMİ

Anıl YILDIZ¹

”

¹ Anıl YILDIZ, Öğr.Gör. Dr, Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-8628-7617

HASTANE YEMEK HİZMETLERİNDE ÖN GEREKSİNİM PROGRAMLARININ YÖNETİMİ

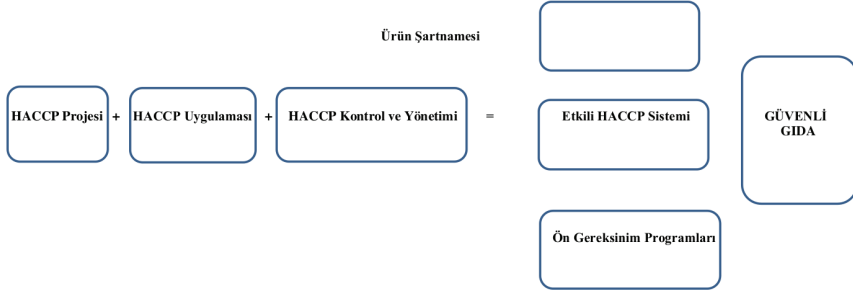
1.Giriş

Hastaneler, sağlık hizmeti üreterek hastaların bakımları ve tedavileri; halk sağlığının daha iyi hale getirilmesi gibi hedeflerle diyetisyen, hekim, hemşire ve sağlık personelleri ile teknik ve idari hizmetleri gerçekleştirenleri kapsayan ve bu hizmetlerin organizasyonunun sağlandığı kurumlardır (Özdemir, 2001). Hastaneler, yemek hizmeti vermesi açısından önemlidir ve diğer toplu beslenme hizmetlerinin en önemli farklı; tedavi hizmeti alanların besin gereksinimlerinin bireye özgü, belirli beslenme programları çerçevesinde sağlanma zorunluluğudur. Bundan dolayı, toplu beslenme yapılan diğer işletmelerden ayrılmaktadır. Verilen beslenme hizmetinin güvenilir olması ve hijyenik olması da ayrıca önemlidir (Kızıltan, 1998). Hastanedeki hastaların fizyolojik durumlarının yanında, psikolojik durumları da önem arz etmektedir. Hastaların zaten bulunmak istemedikleri bir ortamda verilen yemek hizmetinin de kalitesinin düşük olması, ağrı içindeki hastanın mevcut durumu daha da zorlaştırabilmektedir. Bundan dolayı toplu beslenme sisteminin başarısı hastaların beslenme gereksinimlerinin en optimal şekilde sağlanmasıyla olacaktır. Hastaneler toplu beslenme hizmetinde başarı sağlayabilmek için bu hizmeti sistemli hale getirmeli ve toplu beslenme örgütünü oluşturmalıdır. Bu konuda sağlanan başarı, hastaların daha hızla iyileşmesinde ve memnuniyetinde önemli bir yer tutmaktadır (İyigün, 2007).

Gıda güvenliği, gıda kökenli rahatsızlıklara neden olan ve gıdaların depolanma, üretilip hazırlanma ve servisini de içeren bir sistem çerçevesinde zararlı biyolojik, kimyasal ve fiziksel etkenlerin önüne geçecek şekilde oluşturulan bir sistem döngüsüdür. Güvenli gıda ise; her çeşit bulaşma ve bozulmaya sebep olan nedenlerin elimine edilerek gıdanın tüketime uygun hale getirilmesidir (Adıgüzel, 2017). Güvenli gıda, kısa ve uzun vadede de insan sağlığını tehdit edecek hastalık ve kirletici içermeyen gıdadır (Fung, Wang, ve Menon, 2017). Dünya genelinde güvenli gıda sağlamak amacıyla ISO 22000 (Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi) geliştirilmiştir. Sistemin temeli HACCP'e (Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları) dayanmaktadır (Devlet Planlama Teşkilatı, 2007). Birleşmiş Milletlerin bünyesinde oluşturulan Codex Alimentarius komisyonu, HACCP'in uygulanma kolaylığını sağlamak maksadıyla ön gereksinim programlarının optimum şekilde oluşturulması ve uygulanması gerektiğini ifade etmektedir. HACCP, ön gereksinimlerin güvenli gıda için ihtiyaç olan koşul ve uygulamaların oluşturulmasıdır (Celeya., 2007).

Güvenli gıda ürünleri üretmek için ISO 22000 standardının altyapısını sağlam oluşturulması gereklidir. ISO 22000'in kuruma uygulanma-

sı öncesinde gıda hijyeni prensipleri ve ilgili mevzuata uygun olması gereklidir. Gıdayı korumak için gerekli koşullar genel olarak İyi Üretim Uygulanması İyi Tarım Uygulamaları, İyi Hijyen Uygulaması ve İyi Laboratuvar Uygulaması ile sağlanmaktadır. Etkili HACCP planlarının uygulama ve geliştirilebilmesi için ön gereksinimdir. Ön gereksinimler, sağlığa zararı olmayan ve güvenli olan gıda üretimi için sağlanması gereken temel ortamı sağlamaktadır (Türk Standardları Enstitüsü, 2005). ISO 22000'in en önemli özelliği, HACCP sistemi ile ön gereksinim programlarını bir araya getirmesidir (Arvanitoyannis, 2009). ISO 22000 uygulaması, tehlike analizinin kapsamının genişletilmesini içermektedir. Ayrıca Codex Alimentarius'a dayalı HACCP sistemi altında, her aşamaya özgü tehlike analizlerinin yapılması gerekmektedir (Jackowska-Tracz, Tracz, ve Anusz, 2018).



Şekil 1. Gıda işletmelerinde HACCP etki kapsamı ve kontrol alanları (Wallace, Holyoak, Powell S, ve Dykes, 2014)

2. Ön Gereksinim Programları (ÖGP) Nelerdir?

Ön gereksinim programları; gıda zincirinde üretimden, işlemeye kadar tüm aşamalarda insan tüketimi için güvenli bir gıda ürününün sağlanması için gereken temel koşullar ve faaliyetler olarak tanımlanmaktadır (Holah ve Margas, 2011). HACCP 'in başarılı olması için gerekli olan temel uygulamalar olup HACCP uygulamasından önce başlatılması gerekmektedir. Genel olarak ön gereksinim programları gıdalar ve üretim çevresi (binalar, yapılar, servis, personel, ekipman ve araç gereçler) ile ilgili riskleri kontrol etmek için kullanılırken, HACCP doğrudan gıda üretimi ile ilgili süreçleri kontrol altına almak için kullanılmaktadır. Bu nedenle, ön gereksinim programları etkili bir HACCP uygulamada temel unsurdur (Alkhafaji, 2021). Ön gereksinim programları, gıda hijyeni açısından en önemli ve temel şartlar olarak adlandırılan programlar olup bu programlar belirtilen başlıklar altında toplanabilir ;

- Üretim ve servis alanlarının bulunduğu binaların ve dış mekanların yapısı ve koşulları
- Altyapı sistemleri
- Satın alınan malzemenin yönetimi
- Temizlik ve Sanitasyon
- Haşere ile mücadele ve kontrolü
- Atık yönetimi
- Personel hijyeni ve eğitimidir.

Ön gereksinim programları, gıdanın tüketimi için gıda ürününün güvenliğinin sağlanması açısından HACCP planlarına göre daha geniş kapsamlıdır (Arıkbay, 2004). Kontrol önlemleri;

- a) Temel şartlar ve faaliyetleri sağlayan ön gereksinim programları (ÖGP); Ön gereksinim programları tanımlanmış olan tehlikenin denetimi için değil oluşturulan veya oluşturulmak istenen hijyenik üretim ve kullanım ortamının sürekliliğini sağlamak amacıyla seçilir (Türk Standartları Enstitüsü, 2005).
- b) Operasyonel ön gereksinim programları; kontrolünün gerekliliği belirtilen ve başka şekilde HACCP planı ile yönetilmesi sağlanamayan tehlikelere dair kontrol tedbirleri şeklinde tanımlanabilen operasyonel ön gereksinim programları, bazı kaynaklarda potansiyel gıda güvenliği tehlikesi için kullanılmaktadır (Surak, 2006).
- c) HACCP planı ile tehlike analizinin istenilen düzeylerde kontrolünün gerektiğini ortaya koyduğu çeşitli tehlikelere dair ve kritik kontrol noktalarında sağlanan kontrol önlemleri olarak 3 grupta toplanabilir (Türk Standartları Enstitüsü, 2005).

İşletme süreç akış şemasının amacı, süreç adımlarını kolay ve anlaşılabilir bir şekilde göstermektir. Ürün ve süreç akışını görebilmenin işletmeye sağlayacağı yararların fazla olmasının yanında akış şemasında; her aşama doğru sırada olmalı, karmaşık olanlarda işlem basitleştirilerek ayrı diyagramlara bölünmeli ve bölümlerin birbirleri ile nasıl bağlanacağı açık şekilde gösterilmelidir (Arıkbay, 2004). Kuruluş, sağlık ile ilgili tasarlanan prensiplere uygun olacak şekilde yapılmış ve uygun alana kurulmuş olmalıdır. Aydınlatma doğal renklerde değişikliğe sebep olmayacak şekilde yapılmalı ve asılmış haldeki aydınlatma ekipmanlarında koruma bulunmalıdır Havalandırma, sıcaklığın fazla miktarda artışı, buharın ve tozun oluşumunu engellemek ve kirli havanın değişimi için oluşturulan havalandırma sistemiyle sağlanmalıdır (Karaali, 2003). Gıdaların hijyeninin devamlılığını için, besinle temas eden bütün yerler

ile bütün ekipmanların temizliğinin yanında, kullanılan araç gereçlerin düzenli aralılarla kalibrasyonu ve bakımlarının yapılmasının sağlanması, hizmette aksamaların oluşmasını ve yüksek miktardaki maliyet harcamalarının engellenmesinde büyük önem arz etmektedir (Kızıltan, 1998).

Her kuruluş, tedarikçisinin iyi üretim uygulamalarına ve gıda güvenliği sistemine sahip olduğunun garantisini sağlamalıdır. Teslim alınan gıdaların niteliği, satın almanın başarılı yapılmasına bağlıdır. Teslim alma sırasında malzemelerin uygunluğu ve istenilen miktar ve kalitede olup olmadığı kontrol edilir. Teslim alınan malzemelerin içindeki istenmeyen durumlar (bozulma, kırılma veya paketlerde açılma gibi) olup olmadığı kontrol edilmeli, sipariş edilen malların fiyatı, marka ve kalite gibi özellikleri teslim alınan mallarla aynı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Teslim biriminde çalışan personelin teslim alınacak olan malzemelerin niteliği konusunda bilgi ve deneyim sahibi olması gerekmektedir (Denizer, 2005).

Satın almadan sonra depolama işlemi, gıdaların bozulup insan sağlığına zararlı hale gelmesinin önlenmesinde büyük bir önem taşımaktadır. Gıda uygun koşullarda depolanmazsa kalitesini ve özelliklerini kaybeder. Özelliklerini kaybeden gıdada besin ögesi kayıpları ve sağlığı tehdit eden etmenler oluşmakta ve yiyecekler fiziksel ve biyolojik sebeplerle bozulabilmektedir. Isı ve nem faktörleri önem taşımaktadır. Denetimi besinlerin uygun ısı ve nem oranı sağlanan depolarda saklanmasıyla sağlanabilir. (Bilici, 2008). Gıdalar kuru depolama ve soğuk depolama şeklinde depolanmaktadır. Kuru depolama; bakliyat, tahıllar, baharatlar gibi potansiyel açıdan tehlikeli olmayan gıdaların korunmasını içerir. Kuru depolamada tahıl ürünleri ve bakliyat grubunda oluşabilecek böceklenme gibi durumları engellemek için depoların havalandırılması ve havalandırmanın iyi yapılması önem arz etmektedir. Kuru gıdaların depolama sıcaklığı ortalama 10 °C ve nem oranı ise %60 ile %70 arası olmalıdır. Isı ve nem ölçümlerinin düzenli sağlanması için ısı ve nem ölçer kullanılarak kayıt altına alınmalı ve ürünlerin izlenebilirliği sağlanmalıdır. Gıdaların ve gıda ile teması olan malzemelerin doğrudan hava ile teması olmayacak şekilde korunması önerilmektedir. Depodaki kemirgen ve haşerelerin kontrolünü ve çapraz bulaşmayı önüne geçmek için çöpler, kırıntı, döküntü gibi kalıntılar bırakılmamalı ve dökülenler hemen temizlenmelidir. Yerden 15 cm kadar yükseklikte gıdanın yer ile teması kesilerek gıdalar korunmalı ve depodaki rafların duvarlardan uzaklığının 5 cm kadar olmasına dikkat edilmelidir. Temizlik maddeleri ve kimyasalların gıdalardan kesinlikle ayrı olarak muhafazası ve depolanması sağlanmalıdır. Soğuk depolama ise; 0 - 4 °C aralığında buzdolabında ve -18 °C - 22 °C aralığında derin dondurucuda olacak şekilde depolamadır. Taze meyve, sebze gibi süt ve süt ürünleri, kanatlı et ürünleri, kırmızı etler ve deniz mahsulleri gibi gıdalar bozulabilen gıda ürünleri olduğu için ürünlerin soğukta muha-

fazası dayanıklılığını artırır ve meydana gelebilecek mikrobiyal gelişimi yavaşlatır. Soğuk depoların kapıları içten açılabilir şekilde olmalı, kapılar açık bırakılmamalıdır.

Nem oranı ve sıcaklık kontrol kayıtları tutulmalıdır (Kayalı, 2013). Taze ve/veya çözündürülmüş işlenmemiş deniz ürünleri ve kabuklulardan elde edilen pişirilmiş gıdaların muhafazasında 0 C'ye yakın bir sıcaklıkta saklanması sağlanmalıdır (Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2014).

Çapraz bulaşmayı önlemek için kapasiteye bağlı olarak tercihen ürün grupları ayrı şekilde soğuk depoda saklanmalı , ayrı soğuk depoları imkanı mümkün değil ise farklı bölgelerde ve farklı raflarda ağızları kapaklı şekildeki streçlenmiş vaziyette olmalıdır (Kayalı, 2013).

Gıda işletmeleri haşere ve kemirgen riski ve barınması açısından cazip yerlerdir. Bu canlılar salgıları ve/veya barındırdıkları zararlı ve hastalık yapıcı mikroorganizmaları sebebiyle gıdalara ve gıdaların depolandığı, hazırlandığı yerlere bulaştırabilmeleri sebebiyle gıda hijyeni için tehlike oluşturmaktadır. Kontrolünde ilk şart zararlının mutfağa girişini ve burada yuvalanmasının önüne geçilmesidir. Zararlının giriş yapabileceği yerlerin belirlenmesi ve gıdanın bulunduğu alanın çevresinde barınabileceği yerlerin bulunmaması gerekmektedir. Örneğin, dışarı açılan pencerelerde sineklikler bulundurulmalı, dışarı açılan kapıların alt taraflarında süpürgelikler bulunmalıdır. Duvarlar, yerler ve tavanlarda oluşan veya oluşabilecek delikler, boşluklar vs. kapatılmalıdır. Sıcak ve nemli yerler, fırın, kuzineler gibi ekipmanların altları ve arkaları, karanlık ve dip köşeler hamam böceklerinin daha hızlı hareket ettiği ve barınabildiği yerlerdir. Ekipmanların altları ve arkaları kolay temizlenir şekilde monte edilmeli ve kontroller sağlanmalıdır. Meyvelerin ve sebzelerin içinde sinekler bulunabileceğinden satın alma esnasında iyice kontrol edilmelidir. Diğer böcek ve sinekler için insektisit şeklindeki ilaçlar kullanılmalı, gıdalar ve gıdaların temas ettiği yüzeylerle temasının önüne geçilmelidir. Sinekler için ışık ve/veya koku yayan tuzaklardan faydalanılmalıdır. Bu cihazların gıdanın işlendiği, hazırlandığı bölümlerden biraz daha uzakta yerleştirilmesi gereklidir (Erbil, 2000).

Bir gıda işletmesindeki bir diğer önemli konu gıda artıkları, yaş gıda artıkları, pis kokulu artıklar ve pişirme yağları gibi atıkların durumu olabilmektedir. Gıda artıkları, büyüklüğüne uygun pedallı çöp kovalarında tutulmalı ve içine naylon çöp poşetleri konulmalıdır. Çöp kovalarının sızdırmaz olması, üzerinde çatlakların bulunmaması, kolayca temizlenmeye uygun olması gerekmektedir. Atıklar, haşereler ve diğer zararlı canlılardan, gıdaların hazırlandığı bölümlerden uzak tutularak korunmalıdır. Çöpler en süratli şekilde işletmeden uzaklaştırılmalı ya da mümkün değil

ise uzaklaştırılana kadar soğutulma işlemi yapılmalıdır. Çöp kovalarının kullanıldıktan sonra içten ve dıştan dezenfektanlı sıcak su ile yıkanarak temizlenmelidir. Atık yağlar kanalizasyona kesinlikle bırakılmamalı, uygun kaplarda biriktirilmesi sağlanıp ilgili yerlere teslimi sağlanmalıdır (Tayar, ve ark, 2011).

2.2. Personel Hijyeni ve Eğitimi

Kurumlarda çalışan personellerin gıda güvenliği ve hijyenin farkına varmaları önemlidir ve gıda uygulamaları sırasındaki sağlık riskleri konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Toplumda gıda zehirlenmeleri ile ilgili durumları önlemek için gıda üreticilerine, gıda güvenliği konusunda eğitim destekleri sunulmalıdır (Marzban, Rahmanian, Shirdeli, Jafari, F, ve Barzegaran, 2020).

Hastanelerde sunulan yemek hizmetlerinde, sağlığa uygun gıdaların hazırlanması hem personelin hem de hastaların sağlığının korunmasında önemlidir çünkü işleme, depolama, hazırlama gibi gıda üretim zinciri boyunca kontaminasyonun önlenmesi gerekmektedir (Lee, Hishamuddin, Thong, ve Chai, 2017). Toplu beslenme yapılan kurumlarda, besin kaynaklı hastalıkların % 97'si gıda hizmetinin kötü yönetiminden kaynaklanmaktadır (Egan, ve ark, 2007). Kurum personelleri, gıda üretiminde gösterdikleri hassasiyeti, kişisel temizliklerinde de göstermelidir. Bununla ilgili yönetim, personelin temizliklerini yapabilecekleri ortamı (duş yeri, soyunma dolabı, temiz üniforma gibi) sağlamakla yükümlüdür. Personel işe alınırken, sağlık muayaneleri yapılmalı, üretimin güvenliğini riske sokacak bir sağlık problemi varsa işe alınmamalıdır. Yönetim, hijyenin önemini belirten eğitimleri çalışanlara vermelidir ve eğitim faaliyetleri belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Ayrıca yönetim ekibi, üretime yönelik talimatları ve ilgili prosedürleri yazılı şekle getirip tüm personellerin görebileceği yerlere astırılmalıdır (Bucak, 2012). Kötü kişisel hijyen başta gastrointestinal enfeksiyözler olmak üzere patojenlerin yiyeceklerle taşınmasına ve diğer enfeksiyon hastalıklarına neden olabilmektedir (Bou-Mitri, Mahmoud, El Gerges, ve Abou Jaoude, 2018). Hijyen kontrolünün iyi şekilde yapılması konusunda bilgisi olan ve iyi eğitim almış kişilerin mutfaklarda çalışmasıyla sağlanabilmektedir. Bununla birlikte işbaşı eğitimleri oluşturulmalıdır. Hijyen konusunda taviz verilmemesi standartların uygulanması açısından temel koşuldur (Koçak, 2007).

3. Ön Gereksinim Programlarının Uygulamaları

Ön gereksinim programları, potansiyel gıda güvenliği tehlikelerini ele almada önemli bir rol oynamaktadır (Lopez, 2014). İyi Üretim Uygulamaları (GMP), sanitasyon prosedürleriyle beraber, personel hijyeni, çevre düzenlemelerine yeterli önemin verilmesini sağlayan uygulamalar bütünü

olarak HACCP sisteminin temelini oluşturan uygulamalardandır. İyi üretim uygulamaları ürünün gerek iç gerekse de dış kaynaklı kirlenme olasılığının azaltılması ve engellenmesine ilişkin koruyucu önlemler olarak tanımlanabilir. Hammaddenin alımından dağıtımına kadar ki bütün aşamalarda kalitenin sağlanması açısından oluşturulması gereken prosedür ve kesintisiz uygulanması gerekli olan teknikleri kapsar (Uzeken, 2008). İyi Hijyen Uygulamaları (GHP), HACCP sisteminin ön gereksinimi olup, gıda maddelerinin insan sağlığına tehdit etmemesi ve gıdanın güvenilir olabilmesi için bütün üretim ve diğer aşamalarda gerekli kontrollerin yapılması ve tedbirlerin alınmasıdır. Özetle kuruluşun, üretimden son tüketiciye sunulmasına kadar uyulması gereken kuralları belirlemektir (Devlet Planlama Teşkilatı, 2003). İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU), sağlık ve çevre güvenliği programlarının planlanmasından uygulanması ve raporlanmasına kadar şartlarını ve yönetim usullerini kapsayan, laboratuvar koşullarının işleyişi ve yönetimi konusundaki çalışmaları içeren bir kalite güvence sistemidir (Halaç, 2002). İyi Tarım Uygulamaları (GAP), insanlara, hayvanlara ve çevreye zarar vermeyecek şekilde tarımsal üretimin yapılması ve izlenebilirlik ve sürdürülebilirliğin sağlanması amacıyla yapılan tarımsal üretim uygulamaları diye tanımlanabilir. Artan çevresel bilinç ve bu doğrultuda tüketici taleplerinin karşılanabilme ve gıda güvenliğini sağlanabilmesi gibi nedenlerle başlatılmıştır. İyi tarım uygulamalarında, kimyasalların uygun sürede ve miktarda, konusunda uzman denetmenlerce kullanılması, piyasaya sunulan ürünlerin izleminin sağlanması, işçilerin sağlığı ve güvenlikleri gibi konulara önem verilmesi gerekmektedir (Devlet Planlama Teşkilatı, 2007).

4. Hastane Mutfağı Operasyonel Ön Gereksinim Programı Planının Oluşturulması

Operasyonel ön gereksinim programları, gıda güvenliği tehlikelerinin başlama olasılığı ve yönetiminin temel bileşeni olarak ürün ya da üretim sürecinin referans alınmasıyla belirlenmektedir. Kritik kontrol noktası üretimdeki pişirme aşaması olabilirken (örneğin jambonun ısıtma işlem süreçlerindeki değişkenlerin takibi), operasyonel ön gereksinim programı, üretilmiş olan bir ürünün soğuk depoda saklanması (soğuk hava deposundaki sıcaklığın takibi) olabilir (Jackowska-Tracz, Tracz, ve Anusz, 2018). Ön gereksinim programları, kuruluştaki, gıdanın güvenliğini tehlikeli hale getirecek bütün ihtimalleri ve biyolojik, fiziksel, kimyasal riskleri, ayrıca çapraz bulaşma risklerini içermelidir. Gıda güvenliği yönetim ekibi, güvenli gıdalar için ihtiyaç duyulan süreçlerin iyi bir şekilde planlamasını yapmalıdır. Kurum, planladığı bu planlamaların ve planlamalardaki güncellemeler ve etkinliğin artırılması için ön gereksinim programlarının yönetimi ve sürdürülebilirliği sağlanmalıdır. Bütün üretim sistemi aşama-

larında tanımlanan program, gıda güvenliği yönetim ekibinin onayı ile mevzuata uygun olmalıdır.

Operasyonel ön gereksinim programları da aşağıdaki bilgileri içermeli ve yazılı hale getirilmelidir (Türk Standartları Enstitüsü, 2005);

- a) Program tarafından kontrol edilen gıda güvenliği tehlikeleri
- b) Alınan kontrol önlemleri
- c) Operasyonel ÖGP'lerin uygulandığını belirten izleme prosedürleri
- d) İzleme çalışmaları, düzeltme ve düzeltici faaliyetler
- e) Yetkiler ve sorumluluklar
- f) İzleme kayıtları

Ön gereksinim programları, uluslararası mevzuatın gıda hijyeninin genel prensiplerinin uygulamalarını içeren ilgili düzenlemelerinde temel nitelik teşkil etmektedir. Özellikle 30 yıldan bu yana bu konuda çeşitli standartlar oluşturulmuştur. 2005' de yayınlanan ISO 22000 standardı kapsamlı olmakla birlikte ön gereksinim program gerekliliklerini yeterli düzeyde içermediğinden ISO 22002 Gıda Zincirinde Ön Koşul Programları Bölüm:1 Gıda üretimi bölümü yayınlanmış, uygulamadaki noksanlıkların giderilmesi hedeflenmiştir (ISO TS 22002:2009). İngiliz Standartlar Enstitüsü tarafından ISO 22000'ndeki gereklilikleri desteklemek üzere yayınlanan PAS 220:2008 standardı ISO 22002'e benzetmekle birlikte, gıda üreten işletmedeki ön gereksinim programlarını ayrıntılarıyla tanımlamaktadır (PAS 220, 2008). HACCP sistemi ile ilgili terimler ve tarifler TS 13001'e göre aşağıda tanımlanmıştır (Türk Standartları Enstitüsü, 2005);

Kontrol önlemi: Tehlikelerin engellenmesi, ortadan kaldırılması veya meydana gelişinin kabul edilebilir bir seviyeye indirilmesinde uygulanabilecek işlem ve faaliyetlerdir.

Kritik kontrol noktası (CCP): Gıda zinciri içerisinde gıda güvenliği tehlikelerinin önlenmesi, gidermek veya kabul edilebilir sınırlardaki düzeye indirmek için kontrolün uygulandığı ve gerekli olduğu noktadır.

Kritik limit: Kabul edilebilirlik sınır ile kabul edilemezliği ayırt eden değerdir.

Karar ağacı: Tanımlanmış bir ilgili tehlike için, o tehlikenin hangi işlem basamağında kontrolünün gerekliliğini saptamak için her hammadde veya işleme uygulanabilen sorular dizisidir.

Akış şeması: Gıda maddesinin üretimindeki aşamaların, sıraları ile etkileşimlerinin ,sistematik gösterimidir.

Gıda güvenliği: Gıdanın , amaçlanan şekliyle tüketilmesi ve işlenmesi halinde, tüketicinin sağlığına zarar vermeyeceği yaklaşımıdır.

5. Ön Gereksinim Programlarının Doğrulamasının Planlanması

Doğrulamanın tanımı, faaliyetlerin (gerçekleşen veya planlanan) aynı olup olmadığını saptamadır, bir diğer deyişle sistemin kurulumu ve işleliğinin güvence altına alınması ile alakalıdır. Sorumlu kişiler, uygulanacak yöntemler ve faaliyetlerin ne aralıkla yapılacağı doğrulama planmasının içinde belirtilmelidir. Doğrulama faaliyetinde yapılırken, iç ve dış tetkiklerin yanında biyolojik ve kimyasal laboratuvar testlerinden de yararlanılabilir. Sonuçların analiz raporları, güncellemelerin kayıtları ve değerlendirme raporları şeklinde belgelendirme yapılması sağlanmalıdır (Koçak, 2010).

Doğrulama faaliyetleri; belirlenmiş olan uygulamaların devamlılığını, personelin hijyeni ve sanitasyon uygulamaları yapmak için gereken araç – gereçlere sahip olunmasını, ihtiyaç olan donanımların sağlanmasını, kontrol prosedürlerinin takip edilebilmesini sağlar (Arıkbay, 2004). Doğrulama faaliyetleri ile;

- Ön gereksinim programlarının uygulanmalı,
- Risk analizlerinin sürekli güncellenmeli,
- Operasyonel ön gereksinim programları ve HACCP planının etkin olduğu ve uygulandığı ve tehlike limitlerinin, kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu gösterilmeli,
- Kuruluş için ihtiyaç duyulan diğer prosedürlerin yapılıp etkinliğinin sağlandığı doğrulanmalı, doğrulama sonuçları, gıda güvenliği ekibin bilgilendirilip muhakkak kayıt altına alınmalıdır.

Sistemin doğrulanması, son ürün numunelerinin test edilmesine dayanmakta ve örnekler gıda güvenliği tehlike limitlerinin kabul edilebilir düzeylerine uygun değil ise, numunenin bulunduğu bütün parti güvenli ürün olarak değerlendirilmemektedir (7).

6. Sonuç

Teknolojinin gelişmesi ve refah seviyesinin artması, bireylerin hayat standartlarını değiştirmiş, bununla birlikte daha bilinçli tüketiciler ortaya çıkmıştır. Bilinçli tüketici sağlıkla beslenmeyi önem vermiş ve günümüzde gıda güvenliği çok büyük önem kazanmıştır. Bu büyük pazarda

söz sahibi olmak isteyen ve piyasadaki karını büyütmek isteyen işletmeler, ürünlerinde de farklılaşmaya giderken hedef kitleleri tüketicinin gıda güvenliği konularındaki taleplerini de karşılamaya çalışmakta ve farklı gıda güvenliği sistemlerini işletmelerinde uygulamaya çalışmaktadırlar. Her hastane mutfağı gıda güvenliğini sağlamak için yerine getirilmesi gereken temel şartlar ve uygulamalar olarak tanımlanan ön gereksinim programlarını oluşturmakla yükümlüdür. Hastane mutfaklarında operasyonel ön gereksinim programlarının oluşturulması fiziksel, biyolojik ve kimyasal tehlikeleri belirleyen HACCP sisteminin etkin uygulanabilmesi için gereklidir. Risk analizi yapılarak HACCP planları oluşturulmalı ve ilgili olan tüm prosedürlerin yazılı halde olması ve takibi sağlanmalıdır.

Gıda üretimi yapılan hastane mutfağı gibi kurumlarda etkili ön gereksinim programlarının oluşturulması, kurumun kaynaklarının gereksiz kullanımı ihtimalini azaltıp etkin bir HACCP sistemi uygulanmasını sağlayacağından, kurumun uzun dönemdeki faaliyetlerinde etkinliğinin artmasını yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Adıgüzel, M. (2017). *Hastane Mutfaklarında Güvenilir Gıda Hazırlanması Ve Hasta Beslenmesi*. Yayımlanmış Doktora Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Alkhafaji, M.A.J. (2021). Preparation of prerequisites programs for successful implementation of HACCP in local food products company. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 8(3), 1605-1624.
- Arıkbay, C. (2003). Gıda sektöründe kalite yönetim sistemleri ve HACCP. Milli Prodüktivite Merkezi, Ankara.
- Arvanitoyannis, I. S. (2009). HACCP and ISO 22000: Application to foods of animal origin. John Wiley & Sons.
- Bilici, S. (2008). Toplu Beslenme Sistemleri Çalışanları İçin Hijyen El Kitabı. Ankara.
- Bou-Mitri, C., Mahmoud, D., El Gerges, N., & Abou Jaoude, M. (2018). Food safety knowledge, attitudes and practices of food handlers in lebanese hospitals: A cross-sectional study. *Food control*, 94, 78-84.
- Bucak, T. (2012). *Yiyecek İçecek İşletmelerinde ISO 22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sisteminin Uygulanabilirliği: İzmir İli Örneği*. Yayımlanmış Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Celaya, C., Zabala, S. M., Pérez, P., Medina, G., Mañas, J., Fouz, J., ... & Agundo, N. (2007). The HACCP system implementation in small businesses of Madrid's community. *Food Control*, 18(10), 1314-1321.
- Devlet Planlama Teşkilatı (2003). Ulusal Gıda ve Beslenme Stratejisi Çalışma Grubu Raporu. Ankara: Devlet Planlama Teşkilatı, Yayın No: 2670.
- Devlet Planlama Teşkilatı (2007). Gıda güvenliği, bitki ve hayvan sağlığı özel ihtisas komisyonu raporu, Ankara: Devlet Planlama Teşkilatı:75 s.
- Denizer, D (2005). Konaklama işletmelerinde yiyecek ve içecek yönetimi. Ankara: Detay.
- Egan, M. B., Raats, M. M., Grubb, S. M., Eves, A., Lumbers, M. L., Dean, M. S., & Adams, M. R. (2007). A review of food safety and food hygiene training studies in the commercial sector. *Food control*, 18(10), 1180-1190.
- Erbil, S. (2000). *İstanbul'da Toplu Beslenme Üretimi Yapan Yemek Fabrikalarının Sanitasyon ve Hijyen Koşullarının Değerlendirilmesi*. Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Fred Fung, Huei-Shyong Wang, and Suresh Menon. (2018). Food safety in the 21st century. *Biomedical Journal* 41: 88-95.

- Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (2014). Toplu Tüketim Yerleri İçin Hijyen Esasları ve İyi Uygulama Kılavuzu, Ankara.
- Halaç E (2002). Gıda kalitesi ve gıda mevzuatı ile ilgili temel kavramlar ışığında Türk ve AB gıda mevzuatının karşılaştırılması, Akdeniz İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi,2(4),107-31.
- Holah J, & Margas E. (2011). HACCP: The rise of the prerequisites. Newfood magazine, 6:1-10.
- ISO TS 22002:2009. Prerequisite programmes on food safety-Part 1: Food manufacturing. ISO Copyright Office, Geneva, 19 sayfa.
- İyigün, Sezen (2007). Hastanelerin Toplu beslenme Servislerinde İş Verimliliğinin Ölçülmesi ve Bunu Etkileyen Bazı Etmenlerin Ölçülmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Jackowska-Tracz, A., Tracz, M., & Anusz, K. (2018). Integrated approach across prerequisite programmes and procedures based on HACCP principles. Medycyna Weterynaryjna, 74(4), 219-223.
- Karaali, A. (2003). Gıda işletmelerinde HACCP uygulamaları ve denetimi. TC Sağlık Bakanlığı.
- Kayalı F. (2013). *Toplu Beslenme Hizmeti Veren Bir Kurum Mutfağı ve Personelinin Hijyen Yönünden Değerlendirilmesi ve Beslenme Durumlarının Saptanması*. Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Koçak, N. (2007). ISO 22000: Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri Uygulama Sürecinde Temel Adımlar , Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 9(4),135-159.
- Koçak, N. (2010). Yiyecek içecek işletmelerinde gıda ve personel hijyeni. Ankara: Detay,114.
- Kızıltan, Gül. (1998). Günde Beşyüz ve Üzeri Kişiye Yemek Servisi Yapılan Toplu Beslenme Kurumlarında Kullanılan Araç-Gereçler, Yemek Üretim ve Servis Kalitesine Etkileri ve Karşılaşılan Sorunlar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi. Toplu Beslenme Sistemleri Programı, Ankara.
- Lee, K. H., Hishamuddin, A. H., Thong, K. L., & Chai, L. C. (2017). Assessment of food safety knowledge, attitude, self-reported practices, and microbiological hand hygiene of food handlers. International Journal of Environmental Research and Public Health, 14(1) 55.
- Lopez, S.(2014). Management Commitment. Erişim adresi: <https://www.qualityassurance.com/article/aib0814-senior-managers-commitment/> adresinden 10.10.2022 tarihinde erişildi
- Marzban, A., Rahmanian, V., Shirdeli, M., Jafari, F., ve Barzegaran, M. (2020). The Effect of Education on Knowledge, Attitude, and Practice of the Catering Staffs about Food Hygiene and Safety in Yazd City. Journal of Nutrition and Food Security, 5(3), 266-273.

- Özdemir, Mahmud (2001). Hastane Yönetim Modelleri. Yeni Türkiye, 40, 1276-1288.
- PAS 220: 2008. Prerequisite programmes on food safety for food manufacturing, BSI, UK, ISBN 978 0 580 62878 8.
- Surak, J.G. (2006). A global standard puzzle solved? How the ISO 22000 food safety management system integrates HACCP and more. Food Safety Magazine, 2007.
- Tayar, M., Anar, Ş., Soyutemiz, E., Bostan, K., Aksu, H. ve Çıbık, R. (2011). Hijyen ve sanitasyon (1.Baskı). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2349.
- Türk Standardları Enstitüsü (2005). TS EN ISO 22000 -2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri - Gıda Zincirinde Tüm Kuruluşlar İçin Şartlar , Ankara: Türk Standardları Enstitüsü.
- Uzeken, S.(2008). ISO 22000 Gıda güvenliği yönetim sistemi'nin tedarik zinciri yönetimi açısından değerlendirilmesi ve güçlendirilmesi gereken ortak noktaların ortaya konması, Yüksek Lisans Tezi,Dokuz Eylül Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir.)
- Wallace, C.A., Holyoak, L., Powell, S. C., & Dykes, F. C. (2014). HACCP—the difficulty with hazard analysis. Food Control, 35(1), 233-240.

“

Bölüm 17

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANISINDA YENİ BİR YÖNTEM: RAMAN SPEKTROSKOPSİ

*Berna HAMAMCI¹
Güneş AÇIKGÖZ²*

”

1 Dr. Öğr. Üyesi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hatay Sağlık Hizmetleri
MYO ORCID: 0000-0003-3411-2935, uzmberna@hotmail.com

2 Dr. Öğr. Üyesi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hatay Sağlık Hizmetleri
MYO ORCID: 0000-0001-9118-3153, gunesboraacikgoz@gmail.com

GİRİŞ

Böbrekler, endokrin, metabolik, rezorpsiyon, kan filtrasyonu, üre, kreatinin, ürik asit ve uratlar gibi istenmeyen metabolitlerin filtrasyonu ve fazla sıvıların uzaklaştırılması gibi çeşitli önemli işlevlerden sorumludur. Böbreğin birincil işlevi hormonların salgılanmasıdır. Bu işlevinin yanı sıra vücut su miktarını düzenlemek, potasyum, sodyum, kalsiyum ve fosfor gibi kimyasal elementlerin kan konsantrasyonunu kontrol etmek ve ilaç ve toksinleri ortadan kaldırarak homeostasiyi sağlamak gibi farklı görevleri de vardır (de Almeida vd., 2016).

Böbrek hastalıkları için tanı kriterleri arasında serum kreatinin düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) spot idrarda albümin/kreatinin veya protein/kreatinin oranı ve tam idrar analizi ile gerçekleştirilmektedir. İdrar önemli vücut sıvılarından biridir. Çünkü, idrar non-invazif bir şekilde kolayca elde edilebilmektedir ve çeşitli metabolik hastalıkların tanısı için bilgi sağlayabilmektedir (Gaipov vd., 2020). Ayrıca, idrar analizleri vücudun metabolizması ve böbrek fonksiyon göstergelerinde de kullanılmaktadır. İdrarda bulunan fizikokimyasal bileşenler genellikle 24 saatlik idrarda ölçülmektedir. Bazı dezavantajları olmasından dolayı, orta veya tam idrar analizinin kullanılması dezavantajları en aza indirilebilmektedir.

Böbrek yapısının veya işlevinin uzun süreli anormalliği ile kalp, karaciğer ve pankreas gibi önemli organlar etkilenmekte ve fonksiyonları bozulabilmektedir (Bastos, Bregman, & Kirsztajn, 2010). Böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olan en önemli fizyolojik durum sistemik arteriyel hipertansiyondur. Çoğu böbrek hastalığının son aşaması kronik böbrek yetmezliğidir ve GFR’nda düşüş ayrıca kan üremik azotunda artış ile karakterize edilir (Chen vd., 2020). Plazmada kreatinin ve GFR, renal filtrasyon fonksiyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aralarında ters bir ilişki ve kusurlu bir ölçü tekniği olmasına rağmen tercih edilmektedir. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde, diyalizin yeterliliğinin doğrulanmasında, nitrojen dengesinin belirlenmesinde ve hidrasyon durumunun değerlendirilmesinde üre konsantrasyonunun ölçülmesi önemlidir (Oh, 2011).

1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişen, böbreğin fonksiyonel kapasitesinin kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak giderek kaybedilmesidir. Bulaşıcı olmayan başlıca hastalıklardan biri olan KBH, dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur ve farklı ülkeler bakımından genel nüfusun %5-13’ünü etkilemektedir (Zong vd., 2021). Renal parankimal hasarı olarak da ifade edilen KBH kısmi böbrek fonksiyon kaybına ve bir dizi komplikasyonlara neden

olabilmektedir. KBH, nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan özellikle son dönemde böbrek yetmezliklerine neden olan patofizyolojik bir süreçtir. KBH'nın erken evresinden itibaren, başlıca kardiyovasküler sebeplere bağlı olarak morbidite ve mortalitede artış görülmektedir. Prevalansı giderek artan ve yaygın olarak görülen bu hastalık, diyabet ve hipertansiyon ile yakından ilişkilidir (Charles, & Ferris, 2020).

Kronik böbrek yetmezliğinin en çok rastlanılan nedenlerinden biri olan Glomerülonefrit, böbreğe zarar vererek kronik böbrek hastalığına yol açmaktadır. Bu durum farklı bir mekanizma ile açıklanmaktadır. Genellikle, çeşitli nötrofiller, T hücrelerini ve makrofajları çeken kemokinlerin salınmasını tetikleyen, bazal membranda biriken bağışıklık kompleksleri ile başlar. Bu bağışıklık hücreleri, iltihabı ve hasarı daha da sürdüren bir dizi ek kemokin ve sitokin tetikler. Ayrıca glomerüler yapıya doğrudan zarar veren proteazlar, tamamlayıcılar ve oksidanlar olabilir. Sonuçta interstisyel nefrit gelişir, filtreleme ve konsantre etme yeteneklerinin kaybına yol açar ve proteinüriye neden olur. Bu durum daha fazla inflamatuvar mediatörleri ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu tetikler. Bu süreç daha sonra hipertansif ve iskemik değişiklikler üretir ve hasarlı tübüller, sonunda fibroz ve yara izi ile sonuçlanan ek büyüme faktörlerini tetikler (Tanrıverdi, Karadağ, & Hatipoğlu, 2010; Charles & Ferris, 2020). Böbrek yetmezliğinin komplikasyonları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Böbrek Yetmezliğinin Komplikasyonları

Volüm fazlalığı Hiperkalemi, Metabolik asidoz, Hiperfosfatemi, Hipertansiyon,	Anemi, Malnütrisyon, Hiperlipidemi, Kemik hastalığı, Seksüel disfonksiyon, Üremik kanama
---	---

KBH'na sahip hastaların klinik semptom ve bulguları, altta yatan patolojik durumlar, böbrek fonksiyonunda meydana gelen bozulmanın derecesi ve gelişme hızı ile ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalarda klinik bulgular asemptomatiktir. GFR, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde en iyi indeks olarak kabul edilir. GFR her iki böbrekteki nefronların ortalama filtrasyon oranının ürünüdür. GFR değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkar. Hastalığa ve hasarlanmaya neden olan olay, semptomsuz hematüri ve/veya proteinüri ve/veya hipertansiyondan, diyaliz gerektirecek düzeyde böbrek yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolar oluşabilmektedir. Geri dönüşümsüz, ilerleyici nefron kaybı-

la karakterize renal parankimal hastalığı bulunan kronik böbrek hastalıklı bir olguda GFH’ndeki azalma başlangıç evrelerinde genellikle klinik bir bulguya neden olmaz iken GFH kaybı arttıkça iştahsızlık, bulantı, kusma, sıvı yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, anemi, kemik hastalığı gibi ciddi bulgulara neden olmaktadır.

Böbrek hastalığı süzme işlevindeki yetersizlik oranına göre beş evreye ayrılır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). KBH olan hastaların hangi evrede bulunduğu, tanı dikkate alınmaksızın NFK-DOQI (Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi) sınıflama sistemine göre Tablo 2’deki gibi belirlenmesi gerekmektedir (Topbaş, E., 2015).

Tablo 2: *NKF-DOQI Sınıflama Sistemine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri*

Evre	Tanım	GFH (ml/dak/1,73m ²)
0	Risk faktörü var	≥ 90
1	Böbrek hasarı var (GFH normal)	≥ 90
2	Böbrek hasarı var (GFH hafif derecede azalma)	60-89
3	GFH’ında orta derecede azalma	30-59
4	GFH’ında ciddi derecede azalma	15-29
5	Böbrek Yetmezliği (Diyaliz/Transplantasyon)	< 15

Hastalık evresindeki ilerleme ile böbrek fonksiyonları gittikçe azalmakta ve buna bağlı olarak klinik bulguların daha belirgin hale gelmesine ve ciddiyetinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. KBH’nın nedenleri, *Diyabetes mellitus*, hipertansiyon, glomerülonefritler, ürolojik anormallikler, böbreğin kistik hastalıkları, amiloidoz, genetik, böbrek damar hastalıkları ve sistemik hastalıklarıdır. Enfeksiyon, sıvı kaybı, ilaç kullanımı gibi durumlar KBH’na sahip hastaların böbrek işlevlerinin daha da bozulmasına yol açabilmektedir. Hem KBH hem de albüminüri varlığı kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerini artırmaktadır. Kardiyovasküler riski azaltmak için böbrek fonksiyonunu daha da ileriye taşıyacak ilaçlardan veya müdahalelerden kaçınılması gerekmektedir. Kan basıncı ve diyabetin kontrolü dahil olmak üzere çeşitli müdahalelerle KBH’nın ilerlemesi yavaşlatılabilir (Giansante, Giana, Fernandes, & Silveira, 2022). Ayrıca KBH’nın risk faktörleri aşağıdaki Tablo 3’te gösterildiği gibidir.

Tablo 3: *Kronik Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri*

<i>Diabetes mellitus</i>	Bazı ilaçlara maruziyet
Hipertansiyon	Obezite
Kalp-damar hastalığı	İleri yaş
Otoimmün hastalıklar	Sigara
Sistemik enfeksiyonlar	Düşük doğum ağırlığı
İdrar yolu enfeksiyonu	Sosyo-ekonomik seviye
Aile öyküsü	Çeşitli kimyasal ve çevresel ajanlara maruziyet
Azalmış böbrek kitlesi	Düzelmiş akut böbrek yetmezliği

Günümüzde, böbrek fonksiyonundaki değişiklikleri erken evrelerde saptamak için çok az sayıda popülasyona dayalı çalışma vardır ve bu değişikliklerin saptanması, neredeyse, hastaların diyalize ve hatta böbrek nakline ihtiyaç duyduğu daha ileri aşamalarda ortaya çıkmaktadır (Bastos, Bregman, and Kirsztajn, 2010; de Almeida vd., 2016). Kronik böbrek yetmezliği genellikle sinsi bir seyir gösterdiğinden dolayı çoğu hastada herhangi bir semptom ve bulgu olmadan bazı hastalarda rutin incelemelerde böbrek hastalığı tanısı konulmaktadır. GFR 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe hastalarda semptomlar gözlenmeyebilmektedir. KBH'nın tanısında sırasıyla; fiziki muayene, kan hemogram ve biyokimya testleri, tam veya orta akım idrar analizleri ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. GFR, böbrek fonksiyonunu ölçmenin en iyi yoludur ve hastalığın ilerlemesi ve ikincil komplikasyon riski tahmin edebilir.

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Böbreğin fonksiyonel ünitesi olan nefronların dakikada süzdüğü filtrasyon hacmidir (Khan vd., 2018; Kim vd., 2018). Erkeklerde normal değeri 130 ml/dk/1,73m²'dir. Kadınlarda normal değeri 120 ml/dk/1,73m²'dir. GFR veya kreatinin klirensi hesabı için serum kreatinin BUN, ürik asit, elektrolit ölçümü önemlidir. Serum kreatinin düzeyinde yükseklik olduğu gibi ayrıca yükselmiş kan üre azotu kronik böbrek hastalığında sık görülür. Serum sistatin-C, özellikle GFR'si 45-59 olan semptom göstermeyen yetişkinlerde bozulmuş böbrek işlevinin bir diğer belirteçidir (Tanrıverdi, Karadağ, and Hatipoğlu, 2010). Komplikasyonları; anemi, mineral ve kemik bozuklukları, hipertansiyon ve hipervolemi, asit-baz ve elektrolit abnormaliteleri, kalp-damar hastalıkları, üremi, depresyon, üremik ensefalopati, üremik polinöropati, üremik miyopati gibi nörolojik komplikasyonlar, Pruritus ve kalsiflaksistir.

Böbreğin görevleri arasında metabolizma sonucu oluşan artık ürünleri ve vücuda zararlı toksik maddeleri idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırmasıdır. Bu nedenle serumda üre ve kreatinin düzeylerinin ölçümü daha etkilidir çünkü böbrek fonksiyonları ve rutin tetkiklerde gösterilemeyen diğer toksik maddelerin (üremik toksinler) birikimi hakkında bilgi verir (Kalantar-Zadeh, Jafar, Nitsch, Neuen, and Perkovic, 2021).

Serum üre ve kreatinin düzeyleri nedir, artışı neyi düşündürür?

Üre, besinlerle alınan proteinin metabolizma sonucu oluşan amonyak yağın karaciğerde daha az toksik olan üreye çevrilir. Böbrek nitrojenli metabolit olan ürenin %90'ını elimine etmekten sorumludur, geri kalanı ise gastrointestinal sistem ve deri tarafından atılır (Saatkamp vd., 2016). İdrarda üre değeri; düşük protein alımı ve gıda yoksunluğu gibi beslenme durumlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Üre, genel olarak böbrek bozukluklarının teşhisi için spesifik olmasa da, başlangıçtaki böbrek bozukluklarının saptanmasında hassas kabul edilir. Ayrıca üre, idrarla atılan bir madde olmasından dolayı, böbrek hastalıklarında serumda yükselir. Normal kan üre seviyesi; yaş, cinsiyet, vücut yapısı, çalışılan laboratuvarın özellikleri gibi bazı faktörlere göre değişir. Laboratuvarlarda üre değeri BUN (Blood urea nitrogen-kan üre nitrojeni) olarak verilir (Bispo vd., 2013). Bu değer üre seviyesinin laboratuvar değeri olarak tanımlanmasıdır ve genellikle üre değerinin yarısı kadardır.

Kreatinin, kas metabolizmasının yıkım ürünüdür, toksik bir maddedir ve belirli bir miktarın üstünde ise vücuttan atılması gerekmektedir. Bu atılım, idrar yoluyla olduğu için böbrek hastalıklarında kan seviyesi yükselir. Ayrıca renal filtrasyon işlevini ölçen renal klirens testi için yaygın olarak kullanılan idrar bileşenidir. Ayrıca böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde değerlidir (Wang vd., 2005.). sporcularda ve erişkin erkeklerde kas kitlesinin fazlalığı, serum kreatinin değerlerinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Tabi ki yaşın ilerlemesi kas kitlesinin azalmasına, kronik hastalıklar yada herhangi bir yapısal kas kitlesi zayıf olan bireylerde kreatinin seviyesi daha düşüktür. Kreatinin normal değerleri bahsedilen değerlere ve laboratuvar özelliklerine göre değişebilmektedir.

KBH, insan yaşamı için ciddi bir tehdittir ve yüksek insidansa, düşük iyileşme oranına sahiptir (Gao vd.,2021). Kronik böbrek hastalıkları, yaygın ve zararlı olmasının yanı sıra önlenemekte ve tedavi edilebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin tek seferde tedavisi zordur. Hastalığın geç evresinde sadece hemodiyaliz ve böbrek nakli gerekmektedir. Özellikle KBH'nın farkındalığı ve erken tanısı oldukça düşüktür, çünkü hastalığın başlangıç evresinde klinik bulgular asemptomatiktir. Literatüre göre hastalığın farkındalık oranı yaklaşık %10'u geçmemektedir. Alttı

yatan herhangi bir belirti ve bulgu yoksa hastalarda farkındalık düşük olmakta ve ilk evrede tanı konulamamakta bu nedenle, KBH'nın önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasına yönelik yaklaşımların başlatılmasını geciktirmekte ve hastalığın ileri evrelere progresyonuna yol açmaktadır (Charles vd., 2020; He, 2017; Lee vd., 2018). Sınıflandırmaya göre son evrede yapılan tedaviler hasta yaşam kalitesini düşürmekle birlikte ekonomik açıdan da ülke ekonomisine bir yük getirmektedir. KBH'nda başlangıç evresinde başlıca kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak morbidite ve mortalite riskleri artmaktadır. Hastalık ilerledikçe bu artış daha da netleşmekte ve son evreye ulaşmadan hasta hayatını kaybetmektedir. Dünya genelinde her yıl bu sebeple yaklaşık 2.5 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Erken tanı ve gelişimini kontrol etmek son derece önemlidir. Böbrek hasarının belirteçlerinden biri, serum ve idrarda artmış kreatinindir (Charles, and Ferris, 2020).

2. RAMAN SPEKTROSKOPİSİ VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Üre ve kreatinin biyokimyasal değerlendirilmesi için rutin olarak kullanılan tanı yöntemleri, kinetik-spektrofotometrik ve enzim-spektrofotometrik ölçümlere dayanmaktadır. Bu fotometrik yöntemler, özellikle kinetik, esas olarak doğrusallıktaki sınırlar ve patolojik hiperpigmentasyon, numune bulanıklığı ve ölçülen maddelerin metabolizmasına müdahale eden ilaçların kullanımı ile ilgili müdahaleler nedeniyle sınırlamalara sahiptir. Hastalığın güncel tanı yöntemleri karmaşık süreçlere sahiptir, uzun zaman alır ve hastalar için ağırlı olmakla birlikte zarar vermektedir. Bu nedenle, KBH için basit, hızlı, tahribatsız, erken ve etkili bir tanı yöntemi keşfetmek büyük önem taşımaktadır. KBH'nda yaş, obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi birçok patofizyolojik risk faktörü bulunmaktadır. Bu nedenle, tek bir belirteç yerine çoklu biyobelirteçlerden oluşan bir panel kullanmak ve bu panelde çeşitli belirteçlerdeki değişikliklerin saptanması KBH'nın farklı evrelerinin tespitinde veya teşhisinde daha spesifik ve/veya daha duyarlı olabilir (Zong vd.,2021).

KBH'nı daha spesifik ve hassas bir şekilde saptamak için yeni metodolojiler gerekmektedir. Klinik laboratuvarında hem kan hem de idrar analiz yöntemleri zaman alıcı, düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle, Raman spektroskopisi hatta Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Spektroskopisi (SERS) metodu, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için gelişmeye devam bir yöntemdir (Jha vd., 2013; Bidin, vd., 2019).

Raman spektroskopisi, bir lazer kaynağından gelen elektromanyetik radyasyonun molekül ile etkileşimine dayanır. Burada elektronların polarize edilebilirliğindeki değişiklikler, gelen ışının elastik olmayan saçılmasıdır. Böylece oluşan Raman bantları, bir molekülün kimyasal bağlarının

titreşim enerjisiyle ilgili önemli moleküler bilgileri verir. Her molekülün kendine özgü ve benzersiz bir kimyasal yapısı olduğundan, moleküle ait Raman spektrumu bir “parmak izi” olarak tanımlananan bilgileri sağlar (Zong vd.,2021). Raman Spektrumu aynı zamanda spektrumların küçük bir numune hacmi ile saniyeler içinde elde edilebildiği gerçek zamanlı moleküler profillemenin niteliksel ve niceliksel bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (Kong, Wu, and Chen, 2017; Makki vd., 2019). Bu nedenle Raman Spektroskopisi, değerli niteliksel (biyokimyasal yapıdaki farklılıklar) ve niceliksel (konsantrasyondaki farklılıklar) bilgileri ortaya çıkararak, biyolojik doku veya sıvının moleküler yapısını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Biyolojik numunelerin Raman spektroskopisi ile incelenmesi sonucu elde edilen Raman spektrumları, biyolojik dokular ve sıvılardaki organik ve inorganik bileşiklerin biyokimyasal yapıları hakkında bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, numune hazırlamaya veya reaktiflere çok az ihtiyaç duyularak veya hiç ihtiyaç duyulmadan bir materyalin kimyasal yapısının hızlı bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Raman spektroskopisinin, biyokimyasal testler için geleneksel yöntemlere göre birçok avantajı vardır. Bu avantajlar, eş zamanlı multipleks algılama yeteneğine sahip olması, non-invazif olması, çok az miktarda numunenin bile inceleme için yeterli olması şeklinde sayılabilir (Eberhardt vd., 2016). Ayrıca potansiyel artefakt oluşumunu en aza indirmesi ve tahribat oluşturmaması da kapsamlı hazırlık gerektiren tekniklere alternatif olarak sayılmaktadır (Kong, Wu, and Chen, 2017; Makki vd., 2019).

Raman Spektroskopisi, bazı incelemelerde düşük duyarlılığa, zayıf bir sinyale ve tanı aracı olarak klinik uygulamalarda kullanımı engellenen güçlü bir otofloresan arka plana sahiptir (Gaipov vd., 2020). Bundan dolayı, SERS metodunun kullanılması sözü edilen dezavantajları ortadan kaldırmaktadır. SERS metodu, hedef moleküllerin Raman sinyalini $10^3 - 10^5$ katına kadar arttırılabildiği metal nanopartiküllerin yüzeyleri ile hedef moleküllerin etkileşimleri esasına dayanmaktadır.

Raman spektroskopisinde elde edilen veri setlerinin analizinin yapılması amacıyla kısmi en küçük kareler metodu (PLS) ve temel bileşenler analizi (PCA) gibi kemometrik metotlar kullanılmaktadır. Bu metotların kullanılması büyük veri setlerinin analizinin yapılması, verilerin özetlenmesi, sınıflandırma yapılması ve değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinin yapılması gibi avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte, özellikle kan ve idrar gibi vücut sıvılarında çok fazla ve farklı değişken söz konusu olduğu için PLS ve PCA gibi kemometrik tekniklerin kullanılması skor çizimlerin yapılması bakımından da avantaj sağlamaktadır (Kettaneh, Berglund, & Wold, 2005).

PCA gibi birkaç çok değişkenli metot, yalnızca değişkenler arasındaki altta yatan korelasyona dayanırken, PLS ayrıca nedensel ilişkilerin varlığını açıkça ortaya koymak için yeterlidir. Bu nedenle bu metotlar ve özellikle de PLS yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu metotlara dayalı olarak, süreç izleme stratejilerinin belirlenmesi daha sonra ise hastalığa sebep olan faktörleri ve değişkenleri tanımlamak için başlangıçta gizli değişken modellerin oluşturulmaktadır (Godoy, Vega, Marchetti, 2014).

Raman Spektroskopisi ve SERS metodu ile elde edilen verilerin çok değişkenli doğası nedeniyle, PLS gibi çok değişkenli istatistiksel yöntemler, spektrumdan çeşitli bilgileri numunenin biyokimyasal elementlerinin konsantrasyonundaki değişikliklerle ilişkilendirerek verilerin nicel bir değerlendirmesini destekler. Müdahale eden ajanların varlığında bile verilerin analizine izin verir (de Almeida vd., 2016). Bu yöntemler, ilgili tüm spektral bilgileri göz önünde bulundurur ve ilgilenilen analitlerin konsantrasyonu ile ilişkisiz olanları göz ardı eder, yeni numunelerin dahil edilmesiyle bile değişmeden kalır. Raman Spektroskopisinden elde edilen verilerinin PLS yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi, glikoz, kolesterol, trigliseritler, kreatinin, üre, toplam protein, albümin ve hemoglobin gibi kan analitlerini ölçmek için kullanılmıştır (Rohleder vd., 2005). Başka birçok değişkenli teknik olan PCA, sınıflandırma ve grup ayırmacılığı için spektroskopide kullanılmıştır (Bispo, de Sousa, Silveira, & Fernandes, 2013). Raman Spektroskopisi ile elde edilen verilerin PLS ve PCA metotları ile hem nicel hem de nitel analizleri yapılmaktadır. Raman Spektroskopisi glikoz, aseton, kreatinin, üre, lipidler, ürik asit ve toplam kan proteini dahil olmak üzere biyokimyasal bileşenlerin eşzamanlı ve hızlı bir şekilde tanımlanmasına ve bunların kantitatif olarak belirlenmesine olanak tanır. Bu nedenle, Raman Spektroskopisi, rutin biyokimyasal testlere göre yeni ve güçlü bir teşhis aracı olarak tanımlanmıştır (Zong vd., 2021).

Literatürde Raman spektroskopisi, insan serumu ve idrardaki hastalıklarla ilgili farklı biyokimyasalların konsantrasyonunu belirlemek için kullanılmıştır (de Almeida vd., 2016; Saatkamp vd., 2016; Silveira vd., 2017; de Sousa vd., 2017). İdrar analizinde Raman Spektroskopisi seyreltme olmadan, reaktiflere gerek duyulmadan, az miktarda örnekle tek seferde birden fazla bileşenin değerlendirilebilmesi gibi çeşitli avantajlar sunduğu bildirilmiştir. Bu analizde klinik hastalarda spot idrar ve/veya ilk sabah idrar kullanılmasının ayakta tedavi gören hastalarda 24 saatlik idrar analizinin karşılaştırılabilir sonuçlar sunabileceği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (Teo vd., 2015; de Sousa, Bispo, Silveira & Fernandes, 2017).

Premasiri ve ark. (2001), insan idrarında bulunan kreatinin, üre ve ürik asit bileşenlerinin spektrumlarını elde etmek için geleneksel Raman

spektroskopisi ve SERS yöntemini kullanmışlardır. SERS'in kantitatif olarak mevcut kreatinin değerlendirmek için yeterli olduğunu bildirmişlerdir (Premasiri, Clarke, & Womble, 2001).

McMurdy ve Berger (2003), geniş kapsamlı olarak hastalardan topladıkları idrar örneklerinde numunelerindeki kreatinin konsantrasyonunu Raman spektroskopisini kullanmışlardır. Sonuç olarak, 4.9 mg/dL kadar düşük bir tahmin hatası elde etmişlerdir (McMurdy & Berger, 2003).

De Sousa ve ark. (2017), Raman spektroskopisi 18 normoglisemik ve normotansif gönüllü, 35 diyabetik ve hipertansif hasta ve böbrek hastalığı olan 19 diyabetik ve hipertansif hastalardan ilk sabah idrar örnekleri toplanmış. Kreatinin, üre ve glikoz biyobelirteçlerinin konsantrasyonları, her bir analitin tepe yoğunlukları kullanılarak idrarın Raman spektrumlarında almışlardır. Sonuç olarak idrarın Raman Spektroskopisinin, kreatinin ve üre gibi böbrek hastalığı için potansiyel biyobelirteçlerin tanımlanması ve miktar analizi için umut verici bir araç olduğunu bildirmişlerdir (de Sousa, 2017).

Wang ve ark. (2010), idrardaki kreatinin konsantrasyonunun kantitatif analizi için SERS'i uygulamışlar ve 0,5 g/mL'lik oldukça hassas kreatinin konsantrasyonunu belirlendiğini ve tekrarlanabilir %5 varyasyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Wang, 2010). Aynı şekilde bir başka çalışmada 54 gönüllüden orta akım idrar örnekleri toplanarak idrardaki üre ve kreatinin konsantrasyonlarını belirlemek için Raman spektroskopisini kullanmışlardır. İdrarda üre ve kreatinin ile ilgili raman spektrumlarının zirveleri gösterilmiştir. Elde ettikleri spektral modele PLS'yi uygulamışlardır. Üre ve kreatinin için 312 ve 25,2 mg/dL'lik çapraz doğrulama hata payı bulmuşlar ve böbrek hastalığının tanısında etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Saatkamp vd., 2016).

Chen ve ark. (2020) Kronik böbrek yetmezliği olan 47 hasta ile 54 kontrol grubundan toplanan serum numuneleri Raman Spektroskopisi ile incelenmiştir. Raman spektrumlarından elde edilen biyokimyasal değişikliklerin spektral tepe noktalarını belirlemişlerdir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ve kontrollerden elde edilen spektrumları değerlendirilerek fosfolipit ve protein farklılıkları göstermişlerdir. Spektral farklılıklara dayanarak, Raman spektroskopisinin kronik böbrek yetmezliği'nin tanısında ucuz, hızlı ve hasta dostu bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (Chen vd., 2020).

Raman Spektroskopisi, nitrojen bileşikleri, üre ve kreatinin gibi idrarda bulunan kimyasal bileşenlerin ve bunların atılım hızlarının tanımlanması için uygun bir teknik olarak önerilmiştir. Dokularda ve biyolojik sıvılarda yakın kızılötesi lazer uyarımının kullanılması, biyobileşiklerden düşük floresans emisyonu avantajına sahiptir. Tıp alanında Raman

Spektroskopisi, mide kanseri, tiroid disfonksiyonu, mesane kanseri gibi çeşitli hastalıkların teşhisinde ve sınıflandırılmasında da kullanılmaktadır. Raman Spektroskopisi, glikoz, toplam protein, üre ve kreatinin gibi serumdaki analitlerin miktar tayini için araştırılmaktadır (Gaipov vd., 2020). Raman bantlarına dayalı uygun bir modelin oluşturulması daha önce geleneksel yöntemlerle belirlenen konsantrasyonlara dayalı olarak serum bileşenlerini üre, kreatinin, glikoz, kolesterol, trigliserit, toplam protein, albümin, hemoglobin ve bilirubini tahlil etmede kullanılmaktadır. Serum analizinde Raman Spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmalar, ürik asit miktarının belirlenmesi ve HDL ile LDL kolesterol arasındaki ayrımın mümkün olduğunu göstermiştir (Moreira vd., 2008; Kumar vd., 2013; Uskoković-Marković, Milena, Ivanka, & Predrag, 2013; de Almeida vd., 2016).

SONUÇ

Raman spektroskopisi ve SERS metodu, genel popülasyonda böbrek fonksiyon bozukluğunun hızlı bir şekilde tanımlanması veya böbrek hastalığı ilerleme riski yüksek olanların böbrek fonksiyonunun izlenmesi için uygun bir yöntemdir. SERS metodunun, KBH evrelerinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için umut verici bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Kan almanın zahmetli prosedürü göz önüne alındığında, genel popülasyonda KBH'nin SERS metodu hızlı taramasında invaziv olmayan bir yöntemle toplanan idrar örnekleri tercih edilebilir.

Düşük maliyetli olması ve kolay uygulanabilmesi göz önüne alındığında, yakın gelecekte mevcut laboratuvar yöntemlerine bir alternatif metottur. Sadece böbrek yetmezliğinde değil bilinmeyen böbrek lezyonlarının varsayımsal tanımlamasında da ve uygulanabilir.

Numunelerin nitel ve nicel analizinin yapılabilmesi, Raman Spektroskopisini biyokimyasal bileşenlerin değerlendirilmesi için umut verici bir araç haline getirmektedir. Sonuçlar, Raman Spektroskopisinin orta akım idrarda üre ve kreatinin miktarının tayini için ümit verici bir teknik olabileceğini ve böbrek hastalığının farklı evrelerinde böbrek değişikliklerinin erken teşhisinde kullanılabilecek olduğunu göstermektedir. Böbrek problemlerinin ilerlemesini azaltmak ve hatta durdurmak için hızlı yönlendirme ile erken teşhis, klinik sonuçları iyileştirmek ve böbrek hastalıklarıyla ilişkili maliyetleri azaltmak için temel stratejiler arasındadır. Raman tekniği, klinik tanıda böbrek hasarı gelişme riskini değerlendirmek için önemli bir araç olabilir, böylece böbrek yetmezliği gibi sakat bırakan hastalıkların erken tespitiyle birçok hasta için daha iyi bir yaşam kalitesi sağlar. Bu çalışmanın sonuçları, Raman Spektroskopisi kullanımının tek bir spektrum kullanarak renal değerlendirme için idrar tahlilinde umut verici bir teknik olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Bastos, M. G., Bregman, R., Kirsztajn, G. M., (2010). Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.*, 56, 248–255.
- Bidin, M. Z., Shah, A. M., Stanslas, J., Seong, C. L. T. (2019). Blood and urine biomarkers in chronic kidney disease: An update. *Clin Chim Acta.*, 495, 239–250.
- Bispo, J. A. M., de Sousa, V. E. E., Silveira, L., Fernandes, A. B. (2013). Correlating the amount of urea, creatinine, and glucose in urine from patients with diabetes mellitus and hypertension with the risk of developing renal lesions by means of Raman spectroscopy and principal component analysis. *J Biomed Opt.*, 18(8), 87004.
- Butler, H. J. Ashton, L., Bird, B., Cinque, G., Curtis, K., Dorney, J., Esmonde-White, K., Fullwood, N. J., Gardner, B., Martin-Hirsch, P. L., Walsh, M. J., McAinsh, M. R., Stone, N. & Martin, F. L. (2016). Using Raman Spectroscopy to Characterize Biological Materials. *Nat. Protoc.*, 11(4), 664–687.
- Charles, C., Ferris, A. H. (2020). Chronic Kidney Disease. *Prim Care.*, 47(4), 585–595.
- Chen, C., Yang, L., Li, H., Chen, F., Chen, C., Gao, R., Lv, X. Y., Tang, J., (2020). Raman spectroscopy combined with multiple algorithms for analysis and rapid screening of chronic renal failure. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 30, 101792.
- Chen, C., Yang, L., Li, H., Chen, F., Chen, C., Gao, R., Lv, X. Y., Tang, J. (2020). Raman spectroscopy combined with multiple algorithms for analysis and rapid screening of chronic renal failure. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 30, 101792.
- de Almeida M. L., Saatkamp, C. J., Fernandes, A. B., Pinheiro, A. L., Silveira, L. Jr. (2016). Estimating the concentration of urea and creatinine in the human serum of normal and dialysis patients through Raman spectroscopy. *Lasers Med Sci.*, 31(7):1415–23.
- de Sousa V. E. E., Bispo, J. A. M., Silveira, L. J., Fernandes, A.B. (2017). Discrimination model applied to urinalysis of patients with diabetes and hypertension aiming at diagnosis of chronic kidney disease by Raman spectroscopy. *Lasers Med Sci.*, 32(7), 1605–1613.
- Eberhardt, K., Stiebing, C., Matthäus, C., Schmitt, M., Popp, J. (2015). Advantages and Limitations of Raman Spectroscopy for Molecular Diagnostics: An Update. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 15(6), 773–787.
- Gaipov, A., Utegulov, Z., Bukasov, R., Turebekov, D., Tarlykov, P., Markhame-tova, Z., Nurekeyev, Z., Kunushpayeva, Z., Sultangaziyev, A., (2020). Development and validation of hybrid Brillouin-Raman spectroscopy for

- non-contact assessment of mechano-chemical properties of urine proteins as biomarkers of kidney diseases. *BMC Nephrol.*, 21(1), 229.
- Gao, R., Yang, B., Chen, C., Chen, F., Chen, C., Zhao, D., Lv, X. (2021). Recognition of chronic renal failure based on Raman spectroscopy and convolutional neural network. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 34, 102313.
- Giansante, S., Giana, H. E., Fernandes, A. B., Silveira, L. Jr. (2022). Analytical performance of Raman spectroscopy in assaying biochemical components in human serum. *Lasers Med Sci.*, 37(1) 287-298.
- Godoy, J. L., Vega, J. R., Marchetti, J. L., (2014). Relationships between PCA and PLS-regression. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 130, 182-191.
- He, J. (2017). Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the CRIC (Chronic renal insufficiency cohort) study *J Am Heart Assoc.*, 6(5), e005336.
- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y., Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.*, 382(9888):260-72.
- Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T. H., Nitsch, D., Neuen, B. L., Perkovic, V. (2021). Chronic kidney disease. *Lancet.* Aug 28;398(10302):786-802.
- Kettaneh, N., Berglund, A., Wold, S. (2005). PCA and PLS with very large data sets. *Computational Statistics & Data Analysis*, 48(1), 69-85.
- Khan, S., Ullah, R., Khan, A., Ashraf, R., Ali, H., Bilal, M., Saleem, M. (2018). Analysis of hepatitis B virus infection in blood sera using Raman spectroscopy and machine learning *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 23, 89-93.
- Kim, W., Lee, S. H., Ahn, Y. J., Lee S. H, Ryu, J., Choi, S. K., Choi, S. (2018) A label-free cellulose SERS biosensor chip with improvement of nanoparticle-enhanced LSPR effects for early diagnosis of subarachnoid hemorrhage-induced complications. *Biosens Bioelectron.*, 111, 59-65.
- Kong, M. H., Wu, D. X., Chen, X. B. (2017). Qualitative and Quantitative Studies on Artemisinin with Raman Spectroscopy. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi [Spectrosc. Spectral Anal.]*, 37(3): 778–782.
- Kronik Böbrek Hastalığı Protokolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ankara, 2020.
- Kumar, R., Singh, G. P, Barman, I., Dingari, N. C., Nabi, G. (2013). A facile and real-time spectroscopic method for biofluid analysis in point-of-care diagnostics. *Bioanalysis.*, 5 (15), 1853 –186.
- Lee, S., Elfadl, A., Chung, M., Arif, Ullah, H., Yuh, D., Lee, S., Jeong, K., Park, J. (2018). Urocystitis, pyelonephritis, renal papillary necrosis and chronic tubulointerstitial disease causing chronic renal insufficiency in a Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*): a case report. *Veterinari Medicina*, 63, 482-487.

- Makki, A. A., Bonnier, F., Respaud, R., Chtara, F., Tfayli, A., Tauber, C., Bertrand, D., Byrne H. J., Mohammed, E., & Chourpa, I. (2019). Qualitative and Quantitative Analysis of Therapeutic Solutions Using Raman and Infrared Spectroscopy. *Spectrochim. Acta, Part A*, 218: 97–108.
- McMurdy, J. W., Berger, A. J. (2003). Raman spectroscopy-based creatinine measurement in urine samples from a multipatient population. *Appl Spectrosc.*, 57, 522–525.
- Moreira, L. M. Silveira Jr., Landulfo, Santos, Fábio V., Lyon, Juliana P., Rick R, Zângaro, Renato A., Balbin, V. A., Pacheco, M. T.T. (2008) Raman spectroscopy: A powerful technique for biochemical analysis and diagnosis. *Spectroscopy.*; vol. 22, no. 1, pp. 1-19.
- Oh, M. S. (2011) Evaluation of renal function, water, electrolytes and acid-base balance. In: McPerson RA, Pincus MR (eds) *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 22nd edn. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Premasiri, W. R., Clarke, R. H., Womble, M. E. (2001). Urine analysis by laser Raman spectroscopy. *Lasers Surg Med.*, 28, 330–334.
- Rohleder, D., Kocherscheidt, G., Gerber, K., Kiefer W., Köhler, W., Möcks, J., Petrich, W. (2005). Comparison of mid-infrared and Raman spectroscopy in the quantitative analysis of serum. *J Biomed Opt.*, 10(3), 031108.
- Saatkamp, C. J, de Almeida, M. L., Bispo, J. A., Pinheiro, A. L., Fernandes, A. B., Silveira, L. Jr. (2016). Quantifying creatinine and urea in human urine through Raman spectroscopy aiming at diagnosis of kidney disease. *J Biomed Opt.*, 21(3), 3700.
- Silveira, L., Borges, R. C., Navarro, R. S., Giana, H.E., Zângaro, R. A., Pacheco, M. T., Fernandes, Saatkamp C. J., de Almeida, M. L., Bispo, J. A., Pinheiro, A. L., Fernandes, A. B., Silveira, L. (2016) Quantifying creatinine and urea in human urine through Raman spectroscopy aiming at diagnosis of kidney disease. *J Biomed Opt.*, 21, 37001.
- Tanrıverdi, M. H., Karadağ, A., Hatipoğlu, E. Ş. (2010). Kronik Böbrek Yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2(2), 27-32.
- Teo, B. W., Loh P. T., Wong, W. K., Ho, P. J., Choi, K. P., Toh, Q. C., Xu, H., Saw, S., Lau, T., Sethi, S., Lee, E. J. (2015). Spot urine estimations are equivalent to 24-hour urine assessments of urine protein excretion for predicting clinical outcomes. *Int J Nephrol.*, 156484.
- Topbaş, E. (2015) Kronik Böbrek Hastalığının Önemi, Evreleri Ve Evrelere Özgü Bakımı. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 10(1), 53-59.
- Uskoković-Marković, S., Milena, J. S., Ivanka, H. A., Predrag, D. (2013). Raman spectroscopy as a new biochemical diagnostic tool. *J. Med. Biochem.*, 32 (2), 96 –103.

- Wang, H., Malvadkar, N., Koytek, S., Bylander, J., Reeves, W. B., Demirel, M. C. (2010). Quantitative analysis of creatinine in urine by metalized nanostructured parylene. *J Biomed Opt.*, 15, 027004.
- Wang, T. L., Chiang, H. K., Lu, H. H & Peng, F. Y. (2006). Semi-quantitative surface enhanced Raman scattering spectroscopic creatinine measurement in human urine samples, *Opt. Quantum Electron.*, 37 (13–15), 1415 –1422 2005.
- Zong, M., Zhou, L., Guan, Q., Lin, D., Zhao, J., Qi, H., Harriman, D., Fan, L., Zeng, H., Du, C. (2020). Comparison of Surface-Enhanced Raman Scattering Properties of Serum and Urine for the Detection of Chronic Kidney Disease in Patients. *Appl Spectrosc.*, 75(4), 412-421.

“

Bölüm 18

VİRAL GASTROENTERİTLER VE ETKENLERİ

Şebnem NERGİZ¹

”

¹ Dr.Öğretim Üyesi Şebnem NERGİZ, Dicle Üniversitesi, Atatürk Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-0166-9668.

Dışkı kıvamının yumuşaması ve/veya dışkılama sıklığının artması (günde 3 veya daha fazla) olarak tanımlanan akut gastroenteritler, her yaşta bireyde görülebilen ve günlük yaşamı çok etkileyen bir hastalık grubudur (Kurugöl vd., 2014). Gastrointestinal enfeksiyonlar; hijyen koşullarının ve sağlık sisteminin geri olduğu, alt yapının ve besin sanitasyonunun yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. Dünya çapındaki ölüm nedenlerinin başında gelmekte ve özellikle çocuklarda ve yaşlı bireylerde ölümcül seyredebilmektedir. Ulusal ve uluslararası ölçekte salgınlara yol açabildikleri için de önemlidir. Bu nedenle etkenin belirlenmesi, özellikle salgınların kontrol altına alınması açısından değer taşımaktadır. Etkenler virüs, bakteri, parazit ve mantar olabilir (King vd., 2003).

Viral gastroenteritler, bu gruptaki enfeksiyonların büyük bölümünü kapsar ve az gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda her yıl epidemilere ve ölümlere neden olurken, gelişmiş olan ülkelerde özellikle 5 yaş altı çocuklarda önemli morbidite ve hastaneye yatış nedenidir (Canerîği., 2021). Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'ne göre, viral gastroenterit enfeksiyonları dünya çapında her yıl 200.000'den fazla çocuğun ölümüne neden olabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra akut gastroenteritler çocuklarda ikinci sırada ölüme neden olan enfeksiyonlardır (Shane vd., 2017). Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yapılan ve tüm Türkiye verilerinin değerlendirildiği Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasına göre, AGE Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıkların % 8.4'ünü oluşturmakta olup, bunlar arasında dördüncü sırayı almaktadır ([http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar / 200708281545440](http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440)).

Viral gastroenteritlerin, kusma, sulu ishal, mide bulantısı, ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları ve dehidrasyona neden olduğu bilinmektedir. Etkenle bağılı olarak, semptomlar genellikle bir ile iki gün veya bazen daha uzun sürebilir (Atalay vd., 2013). 2 haftayı geçen semptomlar kronik olarak sınıflandırılır ve akut gastroenterit olarak değerlendirilmez. Hastalar sıklıkla, 1 ile 2 saat içinde nispeten ani başlayan semptomlarla acile başvururlar. Ailede veya yakın temasta bulunan diğer kişilerde de benzer şikayetler olabilir (Yılmaz., 2019).

Viral gastroenteritlerin klinik bulguları, virüslerin özgül sitotoksinler aracılığıyla, bağırsak enterositleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Virüsler, çoğaltmak için enterositleri kullanır. Bu da virüslerin fırçamsı sınır enzim üretimiyle etkileşimine yol açarak, ozmotik diyare ve emilim bozukluğuna yol açar (Mavromichalis vd., 1977). Ayrıca, viral toksinler, enterositler ve bağırsak villuslarının doğrudan hasar görmesine ve hücre parçalanmasına yol açarak, bağırsakta transüda sıvı kaybına neden olur. Hücresel fonksiyonların bozulması, taşıyıcı fonksiyonelliğinin

kaybına bağlı olarak elektrolit anormalliklerine neden olabilir. Bu da asit-baz dengesinde bozukluklara neden olabilir. Virüs daha sonra dışkı yoluyla ve bazen de kusma ile atılır. Dışkıdaki en yüksek viral yük, semptom gelişmesinden sonraki 24 ile 48 saat içerisinde olur. Bazı çalışmalar, viral yayılmanın semptomların gelişmesinden sonra birkaç hafta sürdüğünü göstermişlerdir (Robilotti vd., 2015).

Akut viral gastroenteritler, genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalık olsa da, bir klinisyenin hastanın semptomlarına neden olabilecek daha ciddi nedenleri ekarte etmesi esastır. Hastanın şikayetlerinin viral gastroenterite mi yoksa akut apandisit, bağırsak tıkanıklığı ve divertikülit gibi abdominal patolojiler veya virüs dışında başka bir mikroorganizmaya mı bağlı olduğunun belirlenmesi ayırıcı tanıda önemlidir (Stuempfig vd., 2021). Bakteriyel toksinlere bağlı gıda zehirlenmesi ve protozoonların neden olduğu gastroenteritin semptomları viral gastroenteritin semptomlarını taklit edebilir. Ancak bu durum genellikle farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir ve morbidite daha yüksek olabilir (Thielman vd., 2004).

Fizik muayeneye ek olarak, anormal vital bulguların saptanması da önemlidir. Viral gastroenteritte düşük ateş sık görülür, ancak yüksek ateş ($>39^{\circ}\text{C}$) viral kaynaklı olmayan nedenleri akla getirmelidir. İlaven dehidratasyona ve ateşe bağlı olarak taşipne ve taşikardi gelişebilir. Yaşlılarda, kronik hastalığı olanlarda, immün süprese kişilerde dehidrasyonun değerlendirilmesi son derece önemlidir (Canerigi., 2021; Stuempfig vd., 2021).

Semptomların büyük kısmı kendini sınırlamakta olup, immün süprese olmayan kişilerde tam iyileşme sağlanır. Bununla birlikte, küçük çocuklar, yaşlı hastalar ve immün süprese hastalarda, uygun destekleyici tedavi yapılmazsa hastaneye yatış gerekebilir ve bu da morbidite ve mortalitede artışa yol açabilir (Var vd., 2017).

Virüslerin sebep olduğu gastroenteritler, endemik ya da sporadik olarak görülebilmekte olup etiyolojik ajanın tespit edilemediği ishallerin önemli bir bölümünde etken olarak görülmektedir. Çoğu klinikte ve acil serviste viral testler olmadığından, akut viral gastroenteritlerin tanısı klinik olarak konulur. Bu nedenle, klinik olarak dehidrate olmayan ve ciddi hastalık için risk faktörlerine sahip olmayan hastalar için daha ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur. Viral gastroenteriti olan bir hastada tam kan sayımında hafif lökositoz, diğer serum inflamatuvar belirteçlerinde de hafif yükselme gösterebilir. Önemli derecede dehidrasyonu olan hastaların biyokimya panelinde elektrolit bozuklukları saptanabilir (Özdemir vd., 2013 ; Stuempfig vd., 2021).

Bir kişi, enfekte bir kişinin kusmuğu veya dışkısı ile temas ettiğinde enfeksiyon yayılır. Hasta olan ve elinde virüs bulunan biriyle tokalaşmak

suretiyle kişiden kişiye temas yoluyla, kontamine nesneler, yiyecek veya içecekler vasıtasıyla insandan insana fekal-oral yol ile kolaylıkla bulaşabilir. Besin kökenli viral enfeksiyonların görülebilmesi için gıdalarda bulunan virüs miktarı, enfeksiyon için gereken viral doz, virüsün dış ortam koşullarına dayanıklılığı ve konağın bağışıklığı oldukça önemlidir (Öktem., 2009 ; Tapisiz vd., 2019)

Tuvaleti kullandıktan sonra, bebek bezlerini değiştirdikten sonra, yemek yemeden veya yemek hazırlamadan önce ellerin sabun ve su ile iyice yıkanması; sanitasyon, hijyen koşullarının iyileştirilmesi; insan çıkartılarının sulara karışmasının önlenmesi viral gastroenteritin bulaşının önlenmesi açısından önemlidir (Canerîği., 2021 ; Yılmaz., 2019).

Viral gastroenteritlerin özgün bir tedavisi yoktur, tedavi tümüyle destekleyicidir. En önemli basamak ishal ve kusma ile kaybedilen sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak için rehidratasyon ve replasman tedavisidir. Hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlarda oral rehidrasyon tedavisi (ORT) yeterli olur (Fajfr vd., 2012 ; King vd., 2003).

Ancak eğer ağır dehidratasyon bulguları varsa, hasta aşırı kusuyorsa intravenöz rehidrasyon uygulanabilir. İntravenöz sıvılar, susuz görünen veya oral sıvıları tolere edemeyen kişilere uygulanabilir. Antiemetik ilaçlar bulantı ve kusma semptomlarının kontrol altına alınmasına yardımcı olmak için kullanılabilir (Duggan vd., 1999). Şiddetli dehidrasyon veya inatçı kusma gösteren hastaların, sürekli intravenöz sıvı desteği ve elektrolit durumunun dikkatli bir şekilde izlenmesi için hastaneye yatırılmaları gerekebilir. Hem salin hem de laktatlı ringer çözeltileri, viral gastroenterite bağlı dehidratasyonun tedavisinde etkili görünmektedir (Kurugöl vd., 2014 ; Sandhu vd., 2001). Günümüzde ishal süresini ve dışkılama sıklığını azaltması nedeniyle probiyotiklerin de kullanımı gittikçe artmaktadır.

Akut viral gastroenterit ile polikliniklere veya acil servise başvuran hastaların çoğu güvenle taburcu edilerek evlerine gönderilirler. Evde antiemetik ilaçlar küçük çocuklarda önerilmese de, yetişkinler genellikle evde bu ilaçlardan yararlanırlar. Dehidratasyon, inatçı kusma, ciddi elektrolit bozuklukları, belirgin böbrek yetmezliği, şiddetli karın ağrısı semptomları gösteren hastalar ve gebeler hastane gözleminden veya yatıştan fayda görebilecek hasta grubunu oluşturur. Çoğu durumda prognoz çok iyidir, hastalık kendi kendini sınırlar. Bununla birlikte, tıbbi bakıma başvurmaya bile hastanın oral hidrasyonu sürdürmesi hayati önem taşımaktadır (Koo., 2010).

Viral gastroenteritlerin tanısında hastanın öyküsü ve klinik özellikler yol gösterse de kesin tanı için laboratuvar testleri gereklidir. Bunun için direkt, indirekt ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Direkt yöntem; çeşitli yöntemlerle üretilen virüsün elektron mikroskobu ile gösterilmesi-

ne dayanmaktadır. İndirekt yöntemde dışkıda virüse ait antijenler ELISA (rotavirüs, astrovirüs, adenovirüs), lateks aglütinasyonu (rotavirüs) gibi testlerle saptanmaktadır. Moleküler yöntemde ise dışkıda viral genom (norovirus, sapovirus) tespit edilmektedir.

Viral Gastroenterit Etkenleri

İnsanlarda viral gastroenterit etkeni olan başlıca virusler; Rotavirüs, Norovirüs, Sapovirüs, Astrovirüs ve Enterik Adenovirüslerdir. Bu virüsler epidemiyolojik olarak endemik veya salgın (epidemik) şeklinde hastalığa yol açabilir. Rotavirüs, Astrovirüs, Enterik Adenovirüs ve Sapovirüs gastroenteritleri esas olarak endemik niteliklidir, halbuki Norovirüs enfeksiyonları endemik veya salgınlar şeklinde görülür. Rotavirüs, Astrovirüs ve Sapovirüs ılıman ülkelerde kışın görülürken, tropikal bölgelerde bütün yıl ortaya çıkabilir. Norovirüs ise tüm mevsimlerde görülmekle birlikte salgınlar daha çok kışın görülür. Rotavirüs ve Norovirüsün hastalık yapıcı dozlarının oldukça düşük olması, steril edilmeyen alanlarda uzun süre canlı kalabilmeleri ve semptomlar bittikten sonra bile virüs yayılımının devam edebilmesi sebebiyle erken tanı koymak oldukça önem taşımaktadır (Canerîgi., 2021 ; Gülen vd., 2013 ; Kurugöl vd., 2014 ; Yılmaz., 2019).

Norovirüs

Norovirüs, *Caliciviridae* ailesinde yer alan tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Dünya genelinde tüm yaş grubundaki kişiler açısından akut viral gastroenteritlerin çoğunun nedeni olarak bildirilmektedir. Dünyadaki epidemik diyare vakalarının %90'ından ve tüm viral gastroenterit vakalarının yaklaşık %50'sinden sorumludur. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 19 ile 21 milyon ishalleri hastalık vakasının sebebi olarak bildirilmiştir. Norovirüsün, gıda kaynaklı ishal salgınlarının %50'sinden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Canerîgi., 2021 ; Kurugöl vd., 2014 ; Robilotti vd., 2015 ; Stuempfig vd., 2021 ; Yılmaz., 2019).

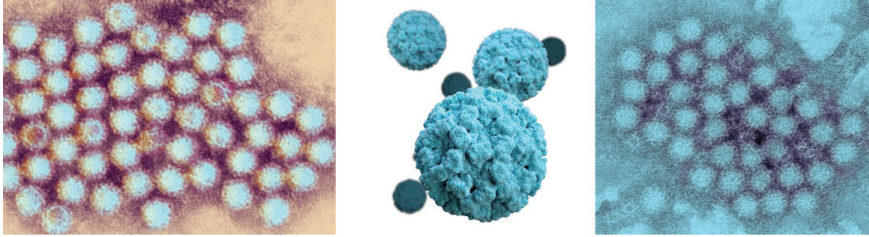
İnsandan insana havadan bulaş, kontamine gıda ve sulardan bulaş bu virüsün bulaşma kaynakları olarak sayılabilir. Askeri kışlalar, restoranlar, bakımevleri, gemi turları, uçaklar gibi kısmen kapalı kalabalık topluluklar salgınların sıklıkla görüldüğü yerler arasında sayılabilir. Norovirüsler, dondurmaya, ısıtmaya ve alkol veya klor içeren yaygın dezenfektanlara karşı dirençlidir (King vd., 2003).

En yaygın olarak karın krampları ve mide bulantısı ile kendini gösterir, ardından kusma ve/veya kansız ishal gelir. Başlangıç ani olabilir. Ayrıca miyalji, halsizlik ve yüksek ateş gibi semptomlar da görülebilir. Hastalık kendi kendini sınırlar ve çoğu hasta 72 saatte iyileşir. Enfeksi-

yon, yaşlı bireylerde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha şiddetli ve uzun sürebilir. Rotavirüs aşısının uygulanmasından bu yana, norovirüs Amerika Birleşik Devletleri'nde viral gastroenteritin en yaygın nedeni haline gelmiş ve besin kaynaklı bulaşın en sık sebebi olarak bildirilmiştir. Norovirüs, başlangıçta kış aylarında zirve yapan bir hastalık olarak düşünülmmesine rağmen yıl boyunca görülebilir (Robilotti vd., 2015 ; Stuempfig vd., 2021).

Türkiye'de Norovirüs salgınları ile ilgili çalışmalar mevcuttur. 2008 yılında yapılan bir çalışmada; incelenen 50 dışkı örneğinin % 26 sında Norovirüse ait antijen, % 33 ünde ise Norovirüse ait nükleik asit bulunmuştur (Uyar vd., 2008). Konya'da 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada 300 gaita örneğinde % 11.7 Norovirüs pozitifliği bildirilmiştir (Özdemir vd., 2013). Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda Norovirüs pozitifliği %5-42 olarak bulunmuştur (Akhter vd., 2014 ; Albayrak vd., 2011 ; Altındış vd., 2016 ; Bozkurt vd., 2015 ; Çalgın vd., 2015 ; Çelik vd., 2015 ; Özer vd., 2014 ; Süzük vd., 2015).

Şekil 1. Norovirüsün Elektron Mikroskobu ile Görünümü
(<https://www.alamy.com/stock-photo/norovirus-micrograph.html?imgt=0&sortBy=relevant>)



Rotavirüs

Rotavirüs, *Reoviridae* ailesinde yer alan çift iplikli, segmentli, zarfsız RNA virüsü olup antijenik olarak A ile G arasında 7 farklı gruba ayrılır. Sadece A, B ve C grupları insanları enfekte edebilir. Grup A Rotavirüs, 5 yaşından küçük çocuklarda şiddetli dehidratasyona sebep olan akut gastroenteritin başlıca sorumlusudur (Papa vd., 2021). Virüs fekal-oral yolla bulaşmaktadır.

Rotavirüs hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında görülen şiddetli akut diyarenin en sık nedenidir. 12 saat ile 4 gün arasında değişen inkübasyon periyodunu takiben kansız sulu ishale çoğu kez kusma ve ateş eşlik eder ve şiddetli dehidratasyona neden olabilir. Rotavirüse bağlı diyare; daha serin havalarda görülmesi, enfeksiyonda ateş ve kusmanın daha erken ortaya çıkması ve daha çok 2 yaşın altındaki

çocuklarda görülmesi ile akut bakteriyel gastroenteritlerden ayrılmaktadır (Öner vd., 2022).

Rotaviruse bağlı enfeksiyon tablosu asemptomatik formdan ağır ishallere kadar değişkenlik gösterebilir. Öteki viral gastroenterit etkenlerine göre daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. İlk geçirilen rotavirüs enfeksiyonu dehidratasyon ve elektrolit bozulmasına bağlı olarak daha ağır seyrederken, tekrarlayan enfeksiyonların şiddeti azalır ve erişkinlerde sıklıkla asemptomatik seyreder (Özdemir vd., 2013 ; Tapisiz vd., 2019 ; Thielman vd., 2004 ; Var vd., 2017).

2016 yılında yapılan bir çalışmada, rotavirüs enfeksiyonunun dünya çapında 5 yaşın altındaki çocuklarda 258 milyondan fazla ishal vaksina neden olduğu ve bu vakaların tahmini 128 500'ünün ölümle sonuçlandı bildirilmiştir (Stuempfig vd., 2021).

Rotavirüse bağlı gastroenteritin önlenmesinde tek yol Rotavirüs aşısıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel kullanım için kabul edilen Rotavirüs aşılarının ulusal bağışıklama programı aracılığıyla yaygınlaşması aşığı kullanan ülkelerde hastaneye yatışların ve ölümlerin azalmasına neden olmuştur (Öner vd., 2022). Aşılamanın uygulanmaya başladığı 2006 yılından bu yana, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık olarak görülen vaka sayısının yılda %50 - %90 oranında azaldığı bildirilmektedir (CDC, Rotavirus).

Birçok ülke standart olarak rotavirüs aşısı uygulamasını yaptığı süreçte, genel vaka sayısında azalma olması beklenir. Ancak ülkemizde rotavirüs aşısı rutin aşı programı içerisinde yer almamaktadır. Ülkemizde oral yoldan uygulanabilen iki çeşit rotavirüs aşısı vardır. Bunlardan Rotarix aşısı toplam iki doz; RotaTeq aşısı ise üç doz olarak uygulanır. Aşıların ilk dozu bebeğe 15 haftalıktan önce, son doz ise 24 haftalık olmadan önce uygulanmalıdır. Her iki aşının da şiddetli rotavirüs hastalığını azaltmada (>%85) oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Kirkwood vd., 2019 ; Kocabaş vd., 2015).

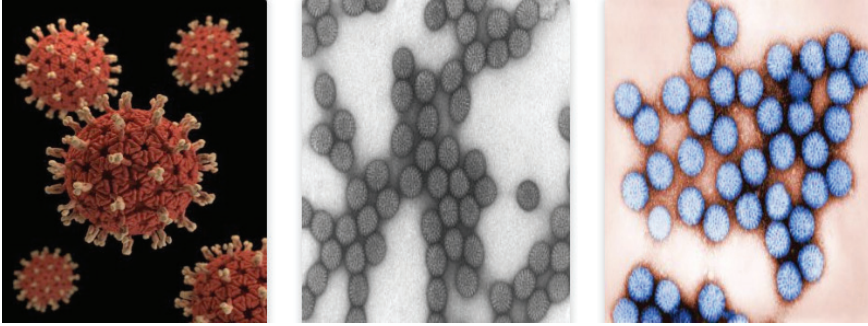
Viral gastroenterit vakalarındaki Rotavirüs pozitiflik oranları, ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülke içinde bölgeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Rotavirüs sürveyans çalışma grubunun raporuna göre İran, Irak, Suriye, Mısır, Umman, Ürdün, Yemen, Libya, Tunus ve Fas'taki Rotavirüs kaynaklı gastroenterit vakaları %42 olarak bildirilmiştir (Tate vd., 2012)

Türkiye'de rotavirüs enfeksiyonu ile ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. 2019 yılında Arslan ve ark. yaptıkları çalışmada en sık kış aylarında olmak üzere çocuklarda ve erişkinlerde rotavirüs pozitiflik oranını sırasıyla % 48.4 ve % 46.3 olarak bulmuşlardır (Arslan vd., 2019). Ya-

pılan benzer yayınlarda % 5,6 - % 40 rotavirüs pozitiflik oranları tespit edilmiştir (Albayrak vd., 2011 ; Altındış vd., 2016 ; Bozkurt vd., 2015 ; Canerigi., 2021 ; Çalgın vd., 2015; Dereci vd., 2015 ; Özdemir vd., 2013 ; Özer vd., 2014 ; Var vd., 2017 ; Yılmaz., 2019).

Şekil 2. Rotavirüsün Elektron Mikroskobu ile Görünümü

(<https://www.cdc.gov/rotavirus/about/photos.html>)

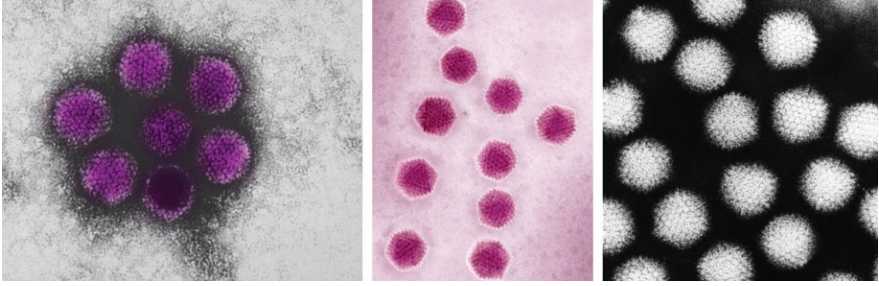


Adenovirüs

Norovirüsler ve Rotavirüslerden sonra viral gastroenterit etkenleri içinde Adenovirüsler üçüncü sıklıkta yer almaktadır. Adenovirüsler, *Adenoviridae* ailesinde yer alan, zarfsız, çift iplikcikli DNA virüsü olup çok sayıda serotipi vardır. Adenovirüsler, insandan insana sıklıkla solunum yoluyla veya fekal-oral yolla bulaşır. Özellikle Adenovirüs F40 ve F41 serotipleri ateş, kusma ve ishal ile karakterize çocuklarda görülen gastroenteritlerden sorumludur (Kurugöl vd., 2014 ; Shane vd., 2017 ; Stuenkel vd., 2021).

Enfeksiyonun kuluçka süresi ortalama 7-10 gündür. Bu virüse bağlı gastroenteritte mevsimsel dağılım görülmez. Enterik adenovirüsler daha çok sporadik vakalar olarak ortaya çıkar. Salgınlar kalabalık ortamlarda uzun süre bulunmak sonucu ortaya çıkar. En çok 2 yaş altındaki çocuklarda rotavirüs enfeksiyonundan sonra ikinci sırada yer alır (Öktem., 2009 ; Özer vd., 2014). Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda adenovirüs prevalansı % 0.96 - %7.6 arasında bulunmuştur (Kirişçi vd., 2019 ; Özkan vd., 2020 ; Terzi vd., 2018 ; Varışlı vd., 2019).

Şekil 3. Adenovirüsün Elektron Mikroskobu ile Görünümü
(<https://www.alamy.com/stock-photo/adenovirus-micrograph.html?sortBy=relevant>)

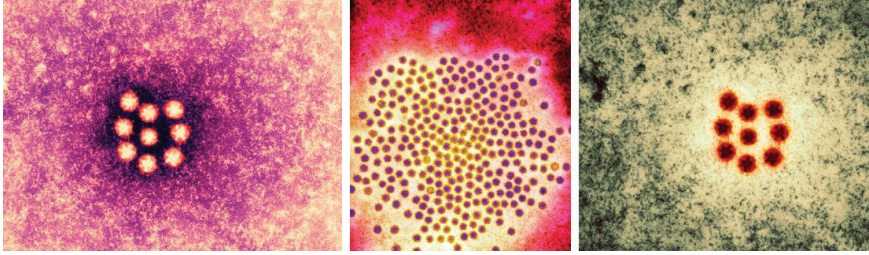


Astrovirüs

Astroviridae ailesinde yer alan, zarfsız RNA virüsüdür. Elektron mikroskopunda incelendiğinde yıldız şeklinde görüldüğü için bu ismi almıştır. Astrovirüslerin, kontamine olmuş su ve besinlerin tüketilmesi ve fekal-oral yollarla salgınlar oluşturabileceği bilinmektedir. Bu virüse bağlı gastroenteritler sıklıkla küçük çocukları etkilemekte olup immün süprese hastalar ve hastanede yatan hastalar risk altındadır. Özellikle AIDS hastalarında diyarenin belirgin nedenlerindendir. 4-5 gün içinde hastalık kendiliğinden iyileşir. Bu virüse bağlı gastroenteritte Nörovirüs ve Sapovirüs enfeksiyonlarına göre kusma daha az sıklıktadır (Akhter vd., 2014 ; Kurugöl vd., 2014 ; Gülen vd., 2013 ; Öktem., 2009).

Adenovirüs, Sapovirüs ve Astrovirüs gibi diğer virüsler, dünyada bildirilen vakaların %2 - %9' unu oluşturur yetişkinlere nazaran çocuklar daha yatkındır. Özdemir S ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada Astrovirüs pozitifliği %3,7 olarak bulunmuştur (Ozdemir vd., 2010). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da çalışılan örneklerin % 12.8' inde Astrovirüs saptandığı bildirilmiştir (Yılmaz., 2019).

Şekil 4. Astrovirüsün Elektron Mikroskobu ile Görünümü
(<https://www.alamy.com/stock-photo/astrovirus-micrograph.html?imgt=0&sortBy=relevant>)



Sapovirüs

Sapovirus *Caliciviridae* ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür. Sapovirüs enfeksiyonları, hem sporadik vakalardan hem de bazen akut gastroenterit salgınlarından sorumludur. Tüm yaş grupları etkilenmekle birlikte, beş yaşından küçük çocuklar daha fazla oranda etkilenir. Norovirüslerle aynı aileden olup benzer özellikleri taşır. Sapovirüs gastroenteritinin yaygın semptomları, kusma ve ishali olup tipik olarak bir hafta içinde düzelir (Becker-Dreps vd., 2019).

Tablo 1. Viral Gastroenterite Neden Olan Virüslerin Epidemiyolojik Özellikleri
(<https://www.klinik.org.tr/wp-content/uploads/2013/01/V%C4%B0RAL-GASTROENTER%C4%B0TLER-ANKARA-2013-HT.pdf>)

VİRAL GASTROENTERİTLERİN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ					
Özellik	ROTAVİRÜS	NOROVİRÜSLER	SAPOVİRÜSLER	ASTROVİRÜSLER	ADENOVİRÜSLER
Görülme yaşı	< 5 yaş	Tüm yaşlar	< 5 yaş	< 2 yaş	< 2 yaş
Bulaş yolu	İnsandan insana fekal- oral yolla ya da cansız objelerle	İnsandan insana fekal- oral yolla, cansız objelerle, su/besinlerle	İnsandan insana fekal- oral yolla	İnsandan insana fekal- oral yolla	İnsandan insana fekal- oral yolla
Inkübasyon süresi	1-3 gün	12-48 saat	12-48 saat	1-4 gün	3-10 gün
SEMPTOMLAR					
İshal	Bol, sulu (5-10 kez/gün)	Ani başlangıçlı, sulu	Sulu; Rotavirüs'ten daha hafif	Sulu; Rotavirüs'ten daha hafif	Sulu; Rotavirüs'ten daha hafif; biraz daha uzayabilir
Kusma	% 80-90	>%50 baskın semptom	Rotavirüs'e göre daha nadir	Rotavirüs'e göre daha nadir	Rotavirüs'e göre daha nadir
Ateş	Sık	Nadir, genelde daha hafif	Nadir, genelde daha hafif	Nadir, genelde daha hafif	Nadir, genelde daha hafif
Hastalık süresi	2-8 gün	1-5 gün	1-4 gün	1-5 gün	3-10 gün
BAŞLICA TANI YÖNTEMİ	Gaita EIA ya da LPA	RT-PCR	RT-PCR	Gaita EIA	Gaita EIA
EIA: Enzim immunoassay LPA: Lateks parça agglütinasyonu RT-PCR: Reverse transcriptase polimeraz zincir reaksiyonu				Windows'u Etkin Windows'u etkinleştirin	

KAYNAKLAR

- Akhter, S., Türegün, B., Kıyan, M., Gerçek, D. ve ark. (2014). Beş yaş altı çocuklarda gastroenterite neden olan yedi farklı RNA virüsünün araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 48: 233-241.
- Albayrak, N., Yağcı-Çağlayık, D., Altaş, A.B., Korukluoğlu, G. (2011). Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, 2009 yılı akut viral gastroenterit verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 68: 9-15.
- Altındış, M., Küçükkurt, Ş., Kalaycı, R., Aslan, F.G. ve ark. (2016). Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs, enterik adenovirüs ve nörovirüs sıklığı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1:1-12.
- Arslan, A., Çiçek, C., Aksoylar, S.K., Soylar, Saz, E.U. (2019). Investigation of Rotavirus, Norovirus Frequency in Patients With Acute Diarrhea. *FLORA*, 24 (2) :113-118.
- Atalay, M.A., Kandemir, İ., Gökahmetoğlu, S. (2013). Üçüncü basamak bir hastanedeki gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs enfeksiyonu sıklığı, *Dicle Tıp Dergisi*, 40, (2): 212-215.
- Becker-Dreps, S., Bucardo, F., & Vinjé, J. (2019). Sapovirus: an important cause of acute gastroenteritis in children. *The Lancet. Child & adolescent health*, 3 (11): 758–759.
- Bozkurt, D., Selimoğlu, M. A., Otlı, B., & Sandıkkaya, A. (2015). Eight different viral agents in childhood acute gastroenteritis. *The Turkish journal of pediatrics*, 57 (1): 68–73.
- Canerdiği, F.H., (2021). Akut Gasrtoenteritli Hastalarda Rotavirüs, Adenovirüs, Norovirüs Tespiti ve Rotavirüs Genotip Tayini. Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- CDC. Rotavirus. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rota.html#diagnosis/2018>.
- Çalgın, M.K., Çetinkol, Y., Yıldırım, A.A., Erdil, A., Dağlı, A. (2015). Ordu İlindeki Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg*, 29: 59-65.
- Çelik, A.Y., Emiroğlu, M., Kurtoğlu, M.G., İnci, A., Odabaş, D. (2015). Akut gastroenteritli 0-5 yaş arası çocuklarda viral etkenlerin sıklığının araştırılması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10: 101-106.
- Dereci, S., Çopur Çiçek, A., Savaş Acar, S., Bakkaloğlu, Z., et al. (2015). Prevalence and genotype distribution of rotaviruses in children with gastroenteritis in Rize province. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 15 (3): 35–39.

- Duggan, C., Lasche, J., McCarty, M., Mitchell, K., et al. (1999). Oral rehydration solution for acute diarrhea prevents subsequent unscheduled follow-up visits. *Pediatrics*, 104 (3), e29.
- Fajfr, M., Neubauerová, V., & Fajfrová, J. (2012). Virové gastroenteritidy [Viral gastroenteritis]. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 18 (1): 11–16.
- Gülen, A., Hacımustafaoğlu, M. (2013). Çocuklarda akut İnfeksiyöz Gastroenteritlere Genel yaklaşım. *ANKEM Derg*, 27 (3): 147-157.
- <http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440>. (2008). *Türkiye’de Sağlıkta Bakış Kitabı 2007 web.pdf*, 20.08.2008.
- <https://www.alamy.com/stock-photo/norovirus-micrograph.html?imgt=0&sortBy=relevant>
- <https://www.alamy.com/stock-photo/adenovirus-micrograph.html?sortBy=relevant>
- <https://www.alamy.com/stock-photo/astrovirus-micrograph.html?imgt=0&sortBy=relevant>
- <https://www.cdc.gov/rotavirus/about/photos.html>
- <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/01/V%C4%B0RAL-GASTROENTER%C4%B0TLER-ANKARA-2013-HT.pdf>
- King, C. K., Glass, R., Bresee, J. S., Duggan, C., Centers for Disease Control and Prevention (2003). Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, 52 (RR-16), 1–16.
- Kirişçi, Ö., Muratdağı, G. (2019). Frequency of rotavirus and enteric adenovirus infection in patients presenting to a state hospital with acute gastroenteritis. *Sakarya Med J*, 9: 585-591.
- Kirkwood, C. D., Ma, L. F., Carey, M. E., & Steele, A. D. (2019). The rotavirus vaccine development pipeline. *Vaccine*, 37 (50): 7328–7335.
- Kocabaş, E., Timurtaş Dayar, G. (2015). Rotavirus Aşıları. *J Pediatr Inf*, 9: 166-74.
- Koo, H. L., Ajami, N., Atmar, R. L., & DuPont, H. L. (2010). Noroviruses: The leading cause of gastroenteritis worldwide. *Discovery medicine*, 10 (50): 61–70.
- Kurugöl, Z., Devrim, İ. (2014). Gastrointestinal Infections. *J Pediatr Inf*, 8: 71-81.
- Mavromichalis, J., Evans, N., McNeish, A. S., Bryden, A. S., et al. (1977). Intestinal damage in rotavirus and adenovirus gastroenteritis assessed by d-xylose malabsorption. *Archives of disease in childhood*, 52 (7), 589–591.
- Öktem, M.A. (2009). Rotavirüsler, Kalisivirüsler, Astrovirüsler, Enterik Adenovirüsler ve Diğer İshal Yapan Virüsler. İn: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldız

- ran Ş.T. Tanyüksel M (eds). Klinik Mikrobiyoloji. 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti, 1453-500.
- Öner, S. Z., Kaleli, İ., Demi R, M., Mete, E., & Çalışkan, A. (2022). Rotavirus and adenovirus prevalence in patients with acute viral gastroenteritis in Denizli, Turkey, 2017-2021. *Journal of medical virology*, 94 (8), 3857–3862.
- Özdemir, M., Demircili, E., Feyzioğlu, B., Yavru, S. et al. (2013) Investigation of Acute Viral Gastroenteritis Agents in Diarrhaeic Patient. *Selçuk Tıp Derg*, 29 (3): 127-130.
- Özdemir, S., Delialioğlu, N., Emekdaş, G. (2010). Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. *Mikrobiyol Bul*, 44: 571-578.
- Özer, B., Jenedi, K., Pehlivanoğlu, C., Göçmen, M. (2014). Akut gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg*, 20: 10-19.
- Özkan, E.A., Yeşilyurt, E., Çilsal, Z., Yılmaz, N. et al. (2020). Frequency of rotavirus and enteric adenovirus infection in children with acute gastroenteritis admitted to children outpatient clinic. *Bozok Med J*, 10: 61-64.
- Papa, G., & Burrone, O. R. (2021). Rotavirus reverse genetics: A tool for understanding virus biology. *Virus research*, 305, 198576.
- Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015). Norovirus. *Clinical microbiology reviews*, 28 (1), 134–164.
- Sandhu, B. K., & European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea (2001). Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 33 (2): 36-39.
- Shane, A. L., Mody, R. K., Crump, J. A., Tarr, et al. (2017). Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65 (12): 1963–1973.
- Stuempfig, N.D., Seroy, J. (2021) Viral Gastroenteritis. [Updated 2020 Nov 19], In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518995/>.
- Süzük, S., Avcıküçük, H., Kavak, M. (2015). Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi'ne başvuran akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs enfeksiyonunun sıklığı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 72: 11-16.
- Tapisiz, A., Demirdag, T., Yayla, B. C., Gunes, C., et al. (2019). Rotavirus infections in children in Turkey: A systematic review. *Reviews in medical virology*, 29 (1), e2020.
- Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., Steele, A. D., et al. & WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network (2012). 2008 estimate of

worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 12 (2): 136–141.

- Terzi, H.A., Aydemir, Ö. (2018). Investigation of the frequency of rotavirus and adenovirus in patients with acute gastroenteritis; *Sakarya. Sakarya Med J*, 8: 746-752.
- Thielman, N. M., & Guerrant, R. L. (2004). Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *The New England journal of medicine*, 350 (1), 38–47.
- Uyar, Y., Çarhan, A., Özkaya, E, Ertek, M. (2008). Türkiye’de 2008 yılında ortaya çıkan ilk Norovirüs salgınının laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 42: 607-615.
- Var, I., Çelik, Ç. (2017). Review of some gastroenteritis viruses causing outbreaks. *GIDA*, 42 (4): 392-404.
- Varışlı, A.N., Tekin, S., Bıçak, İ. (2019). How much trouble rotavirus and adenovirus cause in patients with acute gastroenteritis?: four-year results. *Klinik J*, 32: 67-70.
- Yılmaz, F. (2019). Çocuklarda Viral Gastroenterit Etkenlerinin Multipleks Pzr Yöntemi Ile Araştırılması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.