

Ekim 2025

SAĞLIK

ALANINDA ULUSLARARASI
AKADEMİK ARAŞTIRMA VE ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

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 • © Ekim 2025

ISBN • 978-625-5737-59-5

© 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: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruyenyayinevi.com

e-mail: seruyenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SAĞLIK

ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK
ARAŞTIRMA VE ÇALIŞMALAR

EKİM 2025

EDİTÖRLER

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

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

KADIN SAĞLIĞI, TOPLUMUN SAĞLIĞIDIR: CİNSİYET TEMELLİ YAKLAŞIMLAR

<i>Buşra ARIK ŞEN</i>	1
<i>Belkıs CAN</i>	1
<i>Fatma DEMİRKIRAN</i>	1

BÖLÜM 2

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

<i>Fatih GÖNÜLTAŞ</i>	11
-----------------------------	----

BÖLÜM 3

FİZİKSEL AKTİVİTE SIRASINDA KAS VE BEYİN ETKİLEŞİMİ

<i>Deniz ÖZTÜRK</i>	21
---------------------------	----

BÖLÜM 4

ORGAN BAĞIŞI KONUSUNDA YAPILAN MEVZUAT DEĞİŞİKLİĞİNİN EKONOMİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ: TÜRKİYE ÖRNEĞİ

<i>Lütfiye TEKPINAR</i>	43
<i>Ayhan ULUDAĞ</i>	43
<i>Özer ARIK</i>	43

BÖLÜM 5

KEMİKTE SESSİZ ALARM: STRES KIRIĞI HASTASINA YAKLAŞIM

<i>Halise ÇİNAR</i>	59
---------------------------	----

BÖLÜM 6

KRANİAL SİNİR ANATOMİSİ VE PATOLOJİLERİ

<i>Yusuf SEÇGİN</i>	69
<i>Halil Şaban ERKARTAL</i>	69
<i>Melike TATLI</i>	69
<i>Züheir KAOUK</i>	69

BÖLÜM 7

HASTALIKLARIN PATOFİZYOLOJİSİNDE ERİPTOZUN ÖNEMİ

Ayşegül Baldemir 81

Nurten Bahtiyar 81

Birsen Aydemir 81

BÖLÜM 8

KRONİK HASTALIKLAR PERSPEKTİFİNDEN ÖĞÜN SIKLIĞI

Sevinç BAKAN 103

BÖLÜM 9

SAÇ BEYAZLAMASINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Tuğçe YILDIRIM DAL 121

BÖLÜM 10

SAFRAN ATIĞI STAMENİN BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ VE YENİLİKÇİ ÜRÜNLERDE KULLANIMI

Tuğçe YÜLECİ KURTCU 133

İlkay BURAN 133

BÖLÜM 11

AFETLERE HAZIR TOPLUMLAR: KRİZ ZAMANLARINDA SAĞLIK DAYANIKLILIĞI

Buşra ARIK ŞEN 153

Belkıs CAN 153

Fatma DEMİRKIRAN 153

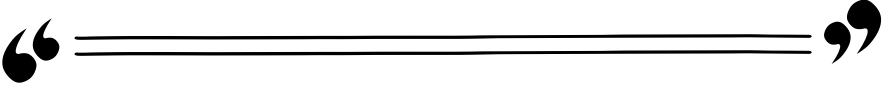
BÖLÜM 12

GEBELİKTE TRAVMA: KLİNİK YAKLAŞIM VE YÖNETİM

Fatih GÖNÜLTAŞ 165



KADIN SAĞLIĞI, TOPLUMUN SAĞLIĞIDIR: CİNSİYET TEMELLİ YAKLAŞIMLAR



Buşra ARIK ŞEN¹

Belkıs CAN²

Fatma DEMİRKIRAN³

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği PhD, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gediz Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tele Sağlık Teknikerliği Programı Öğretim Görevlisi

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği PhD, Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı Öğretim Görevlisi

3 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Profesör Doktor

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımına göre sağlık; yalnızca hastalık ve sakatlık durumunun olmaması değil fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2020). Kadın sağlığı, fertilizasyon (döllenme) sonucu fetüsün uterusu yerleşmesi ile başlayan, yetişkinlik ve yaşlılık evrelerini kapsayarak bireyin yaşamını sonlandıran sürece kadar devam eden kapsamlı bir yaşam döngüsünü ifade etmektedir. Bu uzun soluklu süreç, her bir gelişimsel aşamada farklılaşan sağlık riskleri ve morbidite risklerini barındırmakta olup, biyolojik, psikososyal, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerden derinlemesine etkilenmektedir (Taşkın, 2016). Kadın sağlığı çocuk ve aile sağlığı üzerinde belirleyici etkisi nedeniyle toplumsal açıdan da kritik bir öneme sahiptir. Çünkü kadınlar yaşamlarının farklı dönemlerinde eş ve anne kimliğine kuşanarak aile sisteminin çekirdek bileşeni haline gelmektedir. Bu sebeple kadın sağlığını aile sağlığından bağımsız bir olgu olarak ele almak mümkün değildir. Aile sağlığı; aile üyelerinin tümünün aile içinde ve dışında sağlık düzeylerinin optimal seviyede olması durumudur. Bu tanımdan yola çıkarak aile üyelerinden herhangi birinin sağlığının olumsuz etkilenmesi özellikle ailede anne rolünü üstlenen kadının sağlığının bozulması aile sağlığını en çok etkileyen durum haline gelmektedir (Taşkın, 2016). Kadın sağlığında yaşanan herhangi bir bozulma etkilerini yalnızca birey ile sınırlı kalmayarak kadının gebelik döneminde fetüsün gelişiminden başlayarak aile birliğine ve nihayetinde gelecek nesillerin sağlık profilini belirleyecek şekilde makro düzeyde yayılım gösteren bir dalga etkisi yaratmaktadır. Bu zincirleme etkiyi kırmak ve kadınların sağlıklı bir yaşam döngüsü içinde hayatını idame ettirmesi ancak toplumsal cinsiyet eşitsizliğini besleyen zararlı sosyal normların ve cinsiyet temelli eşitsizliklerin ortadan kaldırılması ile mümkün olacaktır (Karacan ve Gökçe, 2020).

TOPLUMSAL CİNSİYET EŞİTLİĞİ

Toplumsal cinsiyet eşitliği; kadınların ve erkeklerin toplumsal yaşamlarının her alanında potansiyellerini gerçekleştirebilmeleri, özgür iradeleri ile hayatlarını şekillendirebilmeleri ve topluma katkı sağlayabilmeleri için eşit ve adil şekilde haklara sahip olabilmelerini ifade eden bir anlayıştır. Bu kavram kadın ve erkeğin her türlü ayrımcılık ve baskıdan uzak topluma faydalı işler yapabilme özgürlüğüne sahip olabilmeleri durumları olarak tanımlanmaktadır (Gender Equality Policy and Strategy, 2016). Kısacası toplumsal anlamdaki her türlü hakların kullanılmasında, kaynakların ayrılmasında ve hizmet sunumu yapılmasında kadın ve erkek arasında biyolojik cinsiyetleri kadın ve erkek diye cinsiyete dayalı bir ayrım olmaması durumudur (Eryılmaz, 2020).

TOPLUMSAL CİNSİYET EŞİTSİZLİĞİ

Toplumsal cinsiyet eşitsizliği; her iki cinsiyetin de farklı özellikleri, istekleri ve beklentileri olduğunun göz ardı edilmesi, erkek ve kadın arasında bir

hiyerarşi olduğunun düşünülerek kadının ikinci plana atılması ve haklarının elinden alınması adil davranılmamasına verilen addır (Sabancılar Eren, 2021). Toplumsal cinsiyet rolleri ataerkil sistem içinde belirlenmektedir. Bu düzen içinde erkekler özne görevinde tutulup olumlu taraf olarak nitelendirilirken kadınlar pasif konumda görülen, ötekileştirilen tarafa itilmektedir. Ataerkil sistem erkeklerin aile, siyaset, ekonomi ve iş hayatı gibi çeşitli alanlarda otoriteyi elinde tuttuğu toplumsal yapıyı ifade etmektedir. Türkiye gibi pek çok ülkede ataerkil düzen içinde kadınlar erkeklere göre düşük statüde değerlendirilmek zorunda kalmış ve pek çok haklarından feragat etmek, ettirilmek mecburiyetinde bırakılmışlardır. Ataerkil düzende erkeğe yönetici, idareci, güçlü taraf otoritesi yüklenirken kadınlara ev işi, kadın işi gibi nitelendirilen görece pasif konumda yer alan işler yapmaları konusunda manipülasyonlar bilinçli veya bilinçsiz şekilde dayatılmıştır (HASUDER, 2023). Bu düzen içinde kadınlar; yaşadığı cinsiyet eşitsizliğinin etkilerinden kurtulabilmek için toplumda kendine yer edinmek, hakkı olanı alabilmek ve kendini ispatlayabilmek adına ekstra çaba sarf etmeye mecbur kalmakta bu durumun da olağan karşılanması yaşanan toplumsal cinsiyet eşitsizliğini daha da derinleştirmektedir (Sabancılar Eren, 2021). Cinsiyete dayalı ayrımcılığın temelinde eşitsizlik kavramı yer almaktadır. Toplumsal yaşamda kadınların erkeklere oranla toplumsal yaşamda temel hizmetlerden mahrum kalması, kaynaklara ve fırsatlara eşit erişim hakkının olmaması, şiddete, istismara ve ihmale uğrama oranlarının erkeklere oranla fazla olması ve çalışma ortamında erkeklere oranla haklarını yeterinde alamamaları cinsiyete dayalı ayrımcılık uçurumunun derinleşmesine sebep olmaktadır (Değirmenci, 2021). Kadınların biyolojik özellikleri (Örneğin üreme sağlığı ihtiyaçları, doğum öncesi, sırası ve sonrası bakım gereksinimleri vb.) nedeniyle sağlık hizmetlerine olan gereksinimleri erkeklere oranla daha fazladır. Ancak toplumsal cinsiyet rollerinin dayattığı sosyal ve ekonomik eşitsizlikler, kadınların sağlık hizmetine erişiminde bazı engeller meydana getirmektedir. Yaşanan bu engeller kadınların sağlık, sosyal, ekonomik vb. hayatında pek çok olumsuzluğun yaşanmasına sebep olmaktadır. Bu doğrultuda devletlerin toplumsal cinsiyet eşitsizliği ve yaşanan bu eşitsizliklerin yarattığı olumsuzluklar temelinde politikalar geliştirmesi ve kadınların karşılaştığı sistematik zorlukların aşılabilmesi adına bazı düzenlemeler yapması gerekmektedir (Karacan ve Gökçe, 2020). Kadınlara Karşı Her Türü Ayrımcılığın Önlenmesi Sözleşmesi (CEDAW), Birleşmiş Milletler öncülüğünde 1970'lerin sonunda kabul edilmiş ve pek çok ülke tarafından onaylanmıştır. Bu uluslararası belge, ikinci dalga feminizmin toplumsal cinsiyet eşitliği taleplerine yanıt niteliği taşımakta ve bu alandaki küresel duyarlılığın somut bir yansımasını oluşturmaktadır. Sözleşme, kadınlara yönelik ayrımcılığı uluslararası hukuk düzeyinde tanımlayarak bu konuda evrensel standartlar getirmiştir. Buna göre; kadınların insan hakları ve temel özgürlüklerden cinsiyet temelinde eşit şekilde yararlanmasını engelleyen veya sınırlandıran her türlü ayrımcı uygulama, insan hakları ihlali olarak kabul edil-

miştir. Uluslararası bir insan hakları belgesi olan Kadınlara Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi Sözleşmesi (CEDAW), taraf devletlere, toplumsal cinsiyet eşitliğini tesis etmek amacıyla derhal harekete geçme ve gerektiğinde geçici özel önlemler de dâhil olmak üzere, düzeltici ve dönüştürücü nitelikte politikalar benimseme yükümlülüğü getirmektedir. Sözleşmenin küresel ölçekte kabul görmesi feminist hareketin önemli bir kazanımı olarak kayda geçse de, pratikte ayrımcı gelenekler ve toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin kalıp yargılar gibi kültürel faktörlerin, pek çok toplumda kadınların insan haklarını ihlal etmeye devam ettiği gözlemlenmektedir (İçli, 2017). Türkiye’de CEDAW 1979 yılında kabul edilmiş 1981 yılında ise yürürlüğe koyulmuştur. Sözleşme esasına göre; taraf devletlerin kadınlara yönelik yapılan her türlü ayrımcılığın yasaklanması ve her türlü araçlarla kadınlara karşı ayrımcılığı ortadan kaldırmaya yönelik politika izlenmesi gerektiği kabul edilmiştir. Bu kapsamda; kadınlara karşı ayrımcılığa sebep olan davranışların ve eylemlerin yasaklanarak gerekli olması halinde yaptırımlar gerektiren mevzuatı çıkarma hakkı çıkarılan bu sözleşme ile garanti altına alınmıştır (Eroğlu, 2012). Toplumsal cinsiyet kavramı ile cinsiyet kavramı arasındaki fark ilk kez 1972 de sosyoloji alanında çalışmalar yapan sosyal bilimci olarak anılan Ann Oakley tarafından dikkat çekilmiştir. Oakley “Cinsiyet ve Toplumsal Cinsiyet” adlı çalışmasında cinsiyetin kavram olarak kadın ve erkeğin biyolojik olarak doğduklarında belirlenen bir cinsiyet ile doğmaları, toplumsal cinsiyetin ise; toplum tarafından inşa edilen farklılıkların kadın ve erkek arasında eşitsiz toplumsal rol ve sorumlular olduğundan bahsetmiştir (Ecevit, 2011).

TOPLUMSAL CİNSİYET TEMELLİ YAKLAŞIMLARIN KADIN SAĞLIĞINA OLAN ETKİSİ

Erkek ve kadın doğdukları anda biyolojik olarak ayırt edilebilecek cinsiyet farklılıkları ile dünyaya gelmektedir. Bu ayrım doğal bir ayrımken erkeklik ve kadınlık üzerinden toplumsal olarak her türlü ayrım, kadına ve erkeğe yüklenen toplumsal görevler, toplumda kadının ve erkeğin yerini belirleyen her türlü ayrım yapay bir ayrım olarak nitelendirilir. Çünkü bu ayrım doğuştan gelmeyen toplum tarafından erkeklik ve kadınlık üzerine inşa edilen suni bir ayrımdır (Küçük, 2020). Sağlıklı bir toplum yapısının inşası bireylerin sağlık hizmetine erişim fırsatlarının adil ve eşit olması ve toplumdaki her kesimin bu haklarını kullanabilmeleri temeline kurulu olmalıdır. Ancak; kadınlar ve erkekler arasındaki sosyal ve biyolojik farklılıkların gölgesinde kesişen cinsiyet temelli farklılıklar sonucu özellikle sağlık hizmetine erişimin kısıtlı olması, kadınların toplumda daha fazla hastalık yüküne sahip olmalarına ve birçok sağlık komplikasyonu yaşamalarına sebep olabilmektedir. Dolayısıyla biyolojik farklılıklarla başlayan kadın erkek farklılığı ardından sosyal eşitsizliklerin eklenmesi sonucunda bu durumdan en çok etkilenen grubun kadınlar olmasına sebep olmuştur (Karacan ve Gökçe, 2020). Kadınlar, toplumsal yapı içerisinde dezavantajlı ve hassas grup konumunda

olmalarının yanı sıra toplumsal cinsiyet temelli eşitsizliklere maruz kalmaktadırlar. Bu kesişimsel dezavantajlanma durumu bir dizi sağlık sorunu ile kadının yüzleşmesine ve mücadele etmek zorunda kalmasına sebep olmaktadır. Sağlık hizmetinden faydalanma konusunda yaşanan eşitsizlikler, istenmeyen gebelikler ve bunun anne-çocuk sağlığı üzerindeki olumsuz sonuçları, cinsel, fiziksel, psikolojik ve sözel istismar vakaları ayrıca kadının bedeninin metalaştırılması sonucunda zorla seks işçiliğine zorlanması gibi durumlar kadın sağlığını tehdit eden ciddi faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Eryılmaz, 2020). Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin kadınlar üzerindeki en büyük yansıması sağlık alanında kendini göstermektedir (Baştarcan ve Oskay, 2022; Çağaltay Kayaoğlu, 2024). Kadınların HIV/AIDS'e karşı korunmasızlığı yalnızca biyolojik faktörlerle ilgili değil aynı zamanda toplumsal cinsiyet eşitsizliği, yapısal yoksulluk, kadına yönelik şiddet ve kadınların ataerkil düzende gördükleri baskının derinleşmesi sebebi kadınların HIV/AIDS hastalığına yakalanma oranlarının artmasına ve tedavi olanaklarına erişemeyen kadınların hayatlarına kaybetmelerine sebep olmaktadır (UNAIDS, 2024; WHO, 2021). Küresel ölçekte 2024 yılında toplamda 40,8 milyon kişinin HIV/AIDS enfeksiyonu ile mücadele ettiği tespit edilmiştir. Bu popülasyonun 39,4 milyonu yetişkinlerden 1,4 milyonunu ise çocuklardan oluşturmaktadır. Toplan HIV enfeksiyonu ile mücadele eden popülasyonun %53'ü kadınlardan ve kız çocuklarından olmaktadır. Aynı yıl içinde yeni edinilmiş HIV/AIDS hastalığı nüfusunun %45'ini kadınlar ve kız çocukları oluşturmakta ve bu oranın fazlalığı kadınların orantısız yükünü açıkça ortaya koymaktadır. Söz konusu yeni vakaların coğrafi dağılımına bakıldığında 2024 yılında HIV/AIDS tanısını yeni almış kişilerin %63'ünün Özellikle Sahra Altı Afrika bölgelerinde yaşayan kadınlardan ve kız çocuklarından oluştuğu yer aldığı tespit edilmiştir. Sahra Altı Afrika bölgelerinde yaşanan yapısal eşitsizlikler, sağlık erişiminin kısıtlı olması, kadının toplumsal cinsiyet eşitsizliğine maruz kalması vb. sebeplerden kaynaklı oranın fazla olduğu dikkat çekmektedir (UNAIDS, 2024). Toplamların gelişmişlik seviyelerini gösteren göstergelerden biri kadın sağlığıdır. Toplumun yarısını oluşturan kadınların erkeklere göre eşit şartlarda çalışamamaları, haklarını alamamaları, en temel haklarından olan sağlık hizmetine erişim ve hatta yaşam haklarının elinden alınması, toplumda kadının ikinci sınıf insan muamelesi görmesi, kadınların yaşam ömürlerinin erkeklere oranla daha uzun olması fakat hastalık yüklerinin daha fazla olması o toplumun gelişmiş seviyesi ve kadın sağlığına verilen önemin en büyük ölçütlerinden biridir (Çağaltay Kadioğlu, 2024; WHO, 2019). Kadınların sağlık hizmetlerine erişiminde yaşadıkları eşitsizliklerin en trajik sonucu temel bir insan hakkı ihlali olarak değerlendirilebilecek düzeyde anne ölüm oranlarıdır. Üreme çağındaki bir kadının doğum gibi fizyolojik bir olay sırasında yaşamını yitirmesi toplumsal cinsiyet temelli adaletsizliklerin sağlık sistemlerindeki en yıkıcı tezahürlerinden birini oluşturmaktadır. Bu durum sağlık hizmetlerindeki yapısal eşitsizliklerin kadın hayatı üzerindeki kritik etkisi-

nin çarpıcı bir göstergesidir (Aydın ve Demir, 2020). 2023 yılı küresel verileri anne ölüm oranlarının kabul edilemez düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Söz konusu yılda hamilelik, doğum ve lohusalık dönemlerine bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaklaşık 260.000 kadın hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık %92'si düşük ve düşük-orta gelir grubunda yer alan ülkelerde yoğunlaşmış olup mevcut tıbbi bilgi ve kaynaklarla önlenabilir nitelikte olduğu ve 2023 yılında neredeyse her iki dakikada bir anne ölümü meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu istatistikler anne sağlığına yönelik hizmetlere erişimdeki küresel eşitsizliklerin ve sağlık altyapısındaki yapısal sorunların çarpıcı bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (WHO, 2025a). Türkiye'de 2023 yılı anne ölüm oranlarına bakıldığında ise her 100.000 canlı doğum başına düşen oran 13,5 iken Avrupa Birliği ülkelerinde bu oran 6,0 olarak tespit edilmiştir (TÜİK, 2024). Kadınların yaşadıkları tüm bu ayrımcılığın yanında bir de en temel haklarından biri olan yaşama hakları namus adı altında işlenen cinayetlerle ve kadın cinayetleri ile kendini göstermektedir. Kadın cinayetleri toplumsal ve küresel anlamda kanayan bir yaradır. Birleşmiş milletler Nüfus Fonu (UNFPA) verilerine göre her yıl dünya genelinde yaklaşık 5000 kadın namus cinayeti adı altında hayattan koparılmaktadır (UNFPA, 2021). Kadının yalnızca biyolojik açıdan kadın olarak doğması sebebi ile yaşadığı cinsiyet temelli zorbalıklar ve ayrımcılıklardan biri de kadın sünnetine maruz kalmalarıdır. Bazı yazarlar kadın sünnetini cinsiyete dayalı bir işkence biçimi olarak tanımlamıştır (Akinsulure & Chu, 2017). Kadın sünneti hala Dünya'nın farklı bölgelerinde dini ve kültürel gerekçelerle yapılmaya devam etmektedir. Kadın sünnetinde klitoris ve labiumlar kısmen ya da tamamen kesilerek yapılmakta bu uygulama fiziksel ve psikolojik açıdan kadınları riske atan bir uygulamadır. Kadın sünneti erken dönemde kanama, enfeksiyon ve ağrıya uzun vadede ise doğum komplikasyonlarına, cinsel işlev bozukluklarına ve kronik hastalıklara sebep olabilmektedir. Kadın sünnetinin yapıldığı 57 ülkede 185 çalışmanın meta-analizi yapılmıştır ve en yaygın acil komplikasyonların aşırı kanama, genital doku bölgesinin şişmesi ve idrar retansiyonu olduğu tespit edilmiştir (Berg ve diğerleri, 2014). Kadın sünnetinin uzun vadeli birçok komplikasyonu görülmektedir. Bu komplikasyonlara; kronik ağrı, dismenore, cinsel birleşme sırasında vajinal yırtıkların görülmesi, normal doğum sırasında görülen yırtıklar, vajinal fistüller ve düşük libido örnek verilebilir (WHO, 2025b). Toplumda yaşanan cinsiyet temelli yaklaşımların azaltılması ve hatta önlenmesi kadın ve erkek arasında mutualist düzeyde iyileşmelere sebep olacaktır. Toplumda yaşanan cinsiyet temelli yaklaşımlar kadınların yaşam koşullarını ve sağlık potansiyellerinin iyileşmesine sebep olurken erkekler arasındaki hastalık yükünün azalmasına, erken mortalite oranlarının düşmesine ve engelliliğe dayalı yaşam yıllarının azalmasına katkıda bulunacaktır (Veas ve diğerleri, 2021).

Toplumsal temelli cinsiyet yaklaşımlar yalnızca kadın sağlığı üzerinde

değil aynı zamanda çocuk sağlığı üzerinde de olumsuz sonuçlar doğuran sistematik bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili Yazd ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada 161 ülkenin 2019 yılı sağlık verileri kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre toplumda yalnızca %1 oranındaki toplum temelli cinsiyet ayrımcılığın maruz kalınması halinde yenidoğan ölüm hızının %60,52 oranında attığı tespit edilmiştir (Yazd vd., 2023).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kadınların rızalarının dışında maruz kaldıkları her türlü ayrımcılık, taciz, tecavüz ve bireysel hak ihlalleri toplumsal gelişmişlik önündeki en büyük engellerden biridir ve önlemlerin alınmaması halinde her geçen gün tehlike arz etmeye devam etmektedir (UNICEF, 2016). Kadınların sağlık hizmetlerine eşit erişimini temin etmek ve toplumsal cinsiyet eşitsizliklerini azaltmak için, bireysel düzeydeki farkındalık artırıcı girişimlerle yetinilmeyip, devlet kurumları ile sivil toplum örgütlerinin koordineli çalışmasını gerektiren sürdürülebilir politikaların uygulanması elzemdir. Söz konusu politikalar, sağlık hizmetlerine ulaşımı güçlendirmenin ötesinde, kadınların genel sağlık durumlarını ve yaşam standartlarını iyileştirerek toplumsal gelişime de önemli ölçüde katkıda bulunacaktır (Çağaltay Kayaoğlu, 2024). Uluslararası anlaşmaların ve ulusal mevzuatın hayata geçirilmesi süreci, çeşitli engellerle karşı karşıya kalabilmektedir. Bu engeller arasında; yetersiz mali ve insan kaynağı ayrılması, hukuki düzenlemelere yönelik toplumsal kabülün sınırlı olması ve yargı mekanizmalarının işleyişindeki aksaklıklar öne çıkmaktadır. Özellikle toplumsal cinsiyet eşitliği ve kadın hakları alanında, kültürel ve yapısal direnç unsurları da söz konusu uygulamaların önünde ek bir zorluk teşkil etmektedir. Kadına yönelik şiddetle mücadelede uluslararası sözleşmeler ve yasal düzenlemeler, etkili bir mücadelenin yapı taşlarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu yasal çerçevenin başarısı, devletlerin siyasi irade göstermesine, toplumsal düzeyde farkındalık oluşturulmasına ve konuya stratejik kaynak tahsis edilmesine bağlıdır. Toplumsal cinsiyet eşitliğinin tesis edilmesi ve kadınların sosyoekonomik açıdan güçlendirilmesi, söz konusu mücadelenin temelini oluşturan unsurlar olarak kritik önemini korumaktadır (HASUDER, 2023). Bireyler dünyaya geldiklerinde kadın veya erkek olarak biyolojik bir cinsiyetle dünyaya gelirler ama doğdukları anda biyolojik cinsiyetlerinin birbirlerine üstünlükleri yoktur. Fakat zaman içinde toplumdan topluma değişen sosyolojik cinsiyet tabuları ile büyürler. Kadın erkek arasında gözle görünmeyen ama hissedilen hayatın farklı aşamalarında ve yerlerinde kendini hissettiren kadın erkek hiyerarşi duvarı sebebi ile kadının hayatı farklı zorluklarla mücadele etmek zorunda olur bir hale gelir. Bu sebeple toplumsal normların ve geleneksel yaklaşımların azaltılması kadın ve erkek arasındaki eşitliğin sağlanması cinsiyetçi yaklaşımların engellenmesi zor değildir. Cinsiyet temelli yaklaşımların azaltılması ile anne bebek ölüm oranları

azalabilir, kadınların maruz kaldıkları bulaşıcı hastalık oranları azalabilir, üretkenlik artarak gelecek nesillere sürdürülebilir ve yaşanabilir bir gelecek bırakılabilir (Akdemirel, 2025). Cinsiyet temelli yaklaşımların kadınların ve erkeklerin yaşamlarının farklı dönemlerinde ve farklı alanlarında etkilerinin araştırılması konunun daha net bir pencere ile gözler önüne serilmesini sağlayabilir. Bu sebeple konu hakkında daha fazla çalışma yapılması ve çalışmaların detaylandırılmasının toplumsal ve akademik anlamda fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Aydın, M., & Demir, E. (2020). Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliği ve Anne Ölümleri. *Kadın Sağlığı Dergisi*, 15(2), 112-120.
- Akinsulure-Smith, A. M., & Chu, T. (2017). Exploring Female Genital Cutting Among Survivors of Torture. *Journal of immigrant and minority health*, 19(3), 769–773. <https://doi.org/10.1007/s10903-016-0419-x>
- Akdemirel, E. (2025). Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliğinin Sağlık Sonuçları ile İlişkisi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 28(1), 95-112. <https://doi.org/10.61859/hacet-tepesid.1554690>
- Berg, R. C., Underland, V., Odgaard-Jensen, J., Fretheim, A., & Vist, G. E. (2014). Effects of female genital cutting on physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 4(11), e006316. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006316>.
- Çağaltay Kayaoğlu, S. (2024). Toplumsal Cinsiyet ve Kadın Sağlığı. İçinde Hemşirelik Alanında Uluslararası Araştırma ve Değerlendirmeler. Editör Başar, F. (2024).
- Değirmenci B., (2021). Toplumsal Cinsiyet Eşitliği ve Sürdürülebilir Kalkınma Bağlamında Afet Mevzuatının Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Afet Yönetimi Anabilim Dalı Afet Yönetimi Programı, Yüksek Lisans Tezi.
- Eroğlu F. (2012). Yakın Dönem Anayasalarında Toplumsal Cinsiyet ve Kadın-Erkek Eşitliği ile İlgili Düzenlemeler Arjantin, Güney Afrika, Kenya, Kolombiya, Paraguay, Ruanda, Uganda. TBMM Araştırma Merkezi. Ankara.
- Ecevit,Y. (2011). *Toplumsal Cinsiyet Sosyolojisi*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Web-Ofset Eskişehir.
- Gender Equality Policy and Strategy, (2016). Gender equality policy and strategy 2016-2020. <https://www.globalpartnership.org/sites/default/files/2016-06-Gpe-Gender-Equality-Policy-Strategy.Pdf>. Erişim Tarihi: 25.08.2025.
- HASUDER Toplumsal Cinsiyet, Kadın ve Üreme Sağlığı Çalışma Grubu (2023). Toplumsal Cinsiyet ve Kadına Yönelik Şiddet: Sorunların Anlaşılması ve Toplumsal Değişim İçin Çözümler. HASUDER Sosyal Bilimler ve Sağlık Bülteni (SoSA) 2023 Sonbahar (8). Sayfa No 37-54. Erişim Adresi: <https://sosabulten.com/index.php/sosa/issue/view/3/3>.
- İçli, G. (2018). Toplumsal Cinsiyet Eşitliği Politikaları ve Küreselleşme. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* (30), 133-143.
- Karacan, E. Ve Gökçe, S. (2020). Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliği ve Kadın Sağlığı. *Sosyal Politika ve Sosyal Hizmet Çalışmaları Dergisi*, 1(1), 39-59.
- Küçük A (2020) Toplumsal cinsiyet açısından siyasal kültür: Şanlıurfa örneği (Yüksek lisans tezi). Şanlıurfa, Harran Üniversitesi.

- Taşkın, L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, (2016). 8. Baskı. Akademisyen Tıp Kitapevi, Ankara, 1-19.
- TÜİK 2024 Erişim Adresi: https://www.tuik.gov.tr/media/announcements/istatistiklerle_kadın2024.pdf. Erişim Tarihi: 25.08.2025.
- UNAIDS (2024). Erişim Adresi: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Erişim Tarihi:29.08.2025.
- United Nations Population Fund (UNFPA). (2021). Ending gender-based violence and harmful practices. Retrieved from <https://www.unfpa.org>
- United Nations Children's Fund. (2016). Female genital mutilation/cutting: A global concern. UNICEF. <https://www.unicef.org/documents/female-genital-mutilationcutting-global-concern>
- Veas, C., Crispi, F. & Cuadrado, C., (2021). Gender inequality and population-level health outcomes:Panel data analysis of OECD countries, *European Journal of Public Health*, 31(3).
- Yazd, S.D., Oroszlányová, M., & Pekin Alakoç, N. (2023). Understanding how gender inequality may affect children's health: An empirical study across 161 countries. *Cogent Social Sciences*, 9(1).
- World Health Organization (2020). Erişim Adresi: https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf#page=6 Erişim Tarihi: 25.08.2025.
- World Health Organization (2019). Women Health. Erişim Adresi: <https://www.who.int/health-topics/women-s-health>. Erişim Tarihi: 25.08.2025.
- World Health Organization (2025A). Maternal Mortality. Erişim Adresi: https://www-who-int.translate.google/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=tr&_x_tr_hl=tr&_x_tr_pto=tc. Erişim Tarihi: 25.08.2025.
- World Health Organization (2025b). Health risks of female genital mutilation. Erişim Adresi: [https://www-who-int.translate.google/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-\(srh\)/areas-of-work/female-genital-mutilation/health-risks-of-female-genital-mutilation?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=tr&_x_tr_hl=tr&_x_tr_pto=tc](https://www-who-int.translate.google/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-(srh)/areas-of-work/female-genital-mutilation/health-risks-of-female-genital-mutilation?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=tr&_x_tr_hl=tr&_x_tr_pto=tc). Erişim Tarihi: 29.08.2025.
- World Health Organization (2021). Erişim Adresi: https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1. Erişim Tarihi: 29.08.2025.



GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

“ ”

Fatih GÖNÜLTAŞ¹

¹ e-mail: fatnih44@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7771-3891>
İnönü Üniversitesi Genel Cerrahi Bölümü

GİRİŞ:

Graft versus hastalığı(GvHD) solid organ transplantasyonu sonrası nadir görülen fakat hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. GvHD' da, donör lenfositlerinin alıcı doku antijenini yabancı olarak tanıdığı ve bunlara karşı reaksiyon gösterdiği, bu reaksiyon sonucunda da özellikle deri,kemik iliği ve gastrointestinal sistem olmak üzere doku hasarı oluşturduğu bilinmektedir.GvHD kemik iliği nakli sonrası % 50 oranı ile sık görülür(1). GvHD en sık ince barsak nakli sonra azalan sıklıkla karaciğer, böbrek, kalp ve pankreas nakli sonrası görülür. Karaciğer transplantasyonu sonrası insidansı % 0,1- 2 olarak bildirilmiş olmasına rağmen mortalite oranı % 80- 100' dür(2, 3). 1984 yılında Starzl ve arkadaşları kombine pankreas ve dalak transplantasyonu sonrası GvHD geliştiğine dair bir çalışma yayınladılar(4).Karaciğer nakli sonrası GvHD ilk olarak 1988 yılında Burdick ve ark. tarafından tanımlandı(5). Genellikle humoral ve hücrel olmak üzere iki tip GvHD vardır. Humoral tip; ABO kan grubu uyumsuz donör- alıcılarda görülür ve genellikle hafif, kendi kendini sınırlayan hemolitik anemi ve ateş ile karşımıza çıkar. Hücrel tip ise bizim daha çok GvHD olarak bahsettiğimiz hastalığa sebep olur ve çok ciddi bir patolojik seyir izler. Hücrel tip GvHD de donör karaciğeriden kaynaklanan donör immunkompetan hücreleri aktive olup çoğalır ve bunun sonucunda alıcı dokularına karşı ciddi hasar oluşturacak immün yanıt oluşur.(3-5)

FİZYOATOLOJİ:

GvHD'de alloreaktif T hücreler yabancı protein fragmanlarını tanır ve anında yanıt vererek bağlanır. Bu fizyopatolojide ana mekanizmayı oluşturmaktadır. Floresan yardımcı hücre ayırma (Florescence Associated cell Sorting=FACS) çalışmaları cilt lezyonlarında hem CD4 hemde CD8 pozitif hücrelerin varlığını göstermiştir ancak çoğu lenfosit perforin pozitifdir ve bu da CD8(+) sitotoksik T hücrelerin ve NK(Natural Killer) hücrelerin varlığını düşündürmektedir. Özellikle transfüzyon sonrası gelişen akut GvHD olgularında dermatotropizm gösteren CD8(+) T hücreleri bildirilmiştir. Bu nedenle genel olarak araştırmacılar arasında kabul gören anlayış GvHD'de efektör hücrelerin alıcı MHC Klas I'ine karşı reaksiyon gösteren ve perforin üreten sitototksik T hücreleri olduğu yönündedir. Bunun yanında Fas ligand (Fas-L)'ın da sitoksik etkide aktif rol oynadığına dair çalışmalar vardır(6). Deri lezyonlarında keratinosit apoptozis alanları deri lezyonlarında sorumludur ve bu lezyonlara yakın NK ve CD8 pozitif T lenfositleri görülür. Bu lezyonlara satellit hücre nekrozu denir. Burada NK hücreleri perforin ve granzyme B üreterek alıcı keratinositlerin de hücre yıkımına neden olur. Efektör hücrelerin (T lenfositler ve NK'ler) etkinliğinin artması ve klonal çoğalması için dendritik hücrelerin varlığı hedef organ hasarında önemli rol oynar.

Sitokinlerin tümör nekroze edici faktör α (TNF α) hedef dokularda apoptozisten, dokulara karşı oluşan selüler yanıtta ve dokularda MHC'lerin ekspresyonundan sorumludur. Dolayısı ile TNF α özellikle akut GvHD'nin şiddetinden sorumludur. Anit-TNF α (infliximab) tedavilerinin akut GVHD şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Bununla beraber interlökin (IL)-12 varlığında T hücreleri alloantijenlerle karşılaştığında IL-2 ve interferon (IFN) γ üretimine neden olur. Bu sitokinler de monosit ve makrofaj sistemini uyarak doku hasarını arttırır. IL-12'nin akut GvHD 'nin kronik GvHD'ye dönüşümünü sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur(7).

Kronik GvHD hakkında çok az bilgi mevcuttur. Effektör hücreler T lenfositleridir ancak sitotoksik T hücreler ve NK hücreler deri lezyonlarından izole edilememiştir. Deri lezyonlarından saptanan CD4(+) hücrelerin mast hücreleri gibi doğal immünite bileşenlerini aktive ederek dokularda kollajen birikimine ve doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca plazmasitoid seri etkilenecek platelet aktive edici faktör reseptörleri için aktive edici otoantikor oluşumuna neden olarak kronik inflamasyonda görülen hücre, endotel ve ekstraselüler matriks proliferasyonuna neden olmaktadır(7).

RİSK FAKTÖRLERİ:

GvHD iki formda karşımıza çıkabilir. Bu tamamen transplantasyon sonrası zamanlama ile ilgili bir durumdur. Transplantasyondan sonra ilk 3 ay içinde görülen forma akut GvHD denir. Kronik form ise transplantasyon sonrası ilk 100 günden sonra başlayan şeklidir. Akut GvHD MHC (=HLA, majör histocompatibility complex) antijenlerinde olan uyumsuzluk veya minör histokompatibilite anijenlerinde olan ufak farklara bağlı gelişebilir. Kronik formun gelişimi ise net olarak bilinmemektedir. Akut formun uzaması ile aralıklı alevlenen ve rahatlayan akut GvHD sonrası veya tamamen de novo olarak gelişebilir. Ancak akut GvHD atağı sonrası kronik formun gelişme riski 10 kat artmaktadır(8). Bunun dışında bilinen risk faktörleri:

- Akrafa olmayan ancak HLA uyumu tam olan olgular (minör histokompatibilite komplekslerinin rol oynadığı düşünülebilir).
- Akrafa olup arada bir veya daha fazla HLA'da uyumsuzluk olan olgular
- Donör ve vericinin arasında yaş farkı olması
- Kadın donörün erkek alıcıya doku/organ vermesi.

Hematopoetik kök hücre naklinde GvHD en grifte dokunun işlevlerine yardımcı bir durumdur ve özellikle lösemi ve lenfoma gibi olgularda anti-tümör etkinliği nedeniyle arzulanabilir. Buna karşın solid organ naklinde ve özellikle karaciğer naklinde bu istenen bir durum değildir ve yaygın enfeksiyon riski nedeniyle hastalarda mortaliteye neden olabilir ve mutlak tedavisi gerekir(9)

Solid organ transplantasyonu sonrası GvHD gelişim nedenleri tam olarak ortaya konulamamış olmasına rağmen bazı risk faktörleri bildirilmiştir. Donör ve alıcı arasında ki HLA tiplerinin yakın eşleşmesi en önemli risk faktörlerinde biri olarak kabul edilir(10, 11). HLA A ve B uyumu olan hastalarda artmış GvHD riski bildirilmiştir. Bunun yanında HLA 1A'da bir alel uyumsuzluğunda %10.3 GvHD riski bildirilmiştir. Bu risk HLA DR uyumu olan hastalarda %22'ye çıkmaktadır. Bu durum minör histokompatibilite antijenlerinin GvHD patogeneğinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir(12). Karaciğer nakli öncesi kan transfüzyonu ve immünsüpresif tedavi uygulanması, glukoz intoleransı, alkolik hepatit, otoimmün hepatit, retransplantasyon, hepatoselüler karsinom(HCC), donör(genç) ile alıcı(yaşlı) arasında ki yaş farkının fazla olması, alıcı yaşı ≥ 65 yaş ve multiorgan transplantasyonu gibi risk faktörleri tanımlanmıştır(13). Smith ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; alıcı ve donör arasında ki yaş farkının ≥ 40 yaş olması ve donör HLA tiplerinin alıcının kilerle yakın eşleşmesi risk faktörleri olarak bulunmuştur(14).

KLİNİK BULGULAR VE TANI:

GvHD' de semptomlar genellikle karaciğer transplantasyonundan 1 ile 8 hafta sonra görülür. Semptomlar daha çok deri, gastrointestinal sistem ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkar. En sık görülen semptomlar eritemli sokuamöz deri döküntüleri(% 94,2), ateş(%66.6), diyare(%54) ve pansitopeni(%54)' dir. Pansitopeni ve diyare mortaliteyi artıran risk faktörleri arasındadır(13).Transplante edilen karaciğer fonksiyonlarında bozulma olmaz. Tanı, erken semptomların non-spesifik olmasına bağlı olarak gecikir. Ayırıcı tanıda (1) toksik epidermal nekroliz ve mikofenolat mofetil toksisitesi dahil olmak üzere ilaca bağlı cilt reaksiyonları; (2) viral eksantemler; (3) CMV enfeksiyonu ve Clostridium difficile koliti gibi enfeksiyöz enterit nedenleri ve (4) organ rejeksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır(15-17). CMV enfeksiyonu gelişen hastada ki klinik belirtilerin çoğu GvHD de görülür ve tanı konması ve tedaviye başlanması geçikebilir. Bu nedenle GvHD şüphesi olan hastalarda viral patojenler ekarte edilmelidir. Transplantasyon sonrası 1-8 haftada eritemli cilt lezyonları, ateş, diyare ve pansitopeni gelişen hastada GVHD'den kuşku duyulması tanı için en önemli anahtardır.

Karaciğer transplantasyonu sonrası GvHD tanısı klinik semptomlara, kimerik bir doğrulama testine ve histopatolojik bulgulara dayanır(13). Eğer hastada kızamık bir cilt lezyonu varsa cilt biyopsisi yapılmalıdır. Cilt biyopsisinde epitelyal hücre nekrozu ile birlikte epidermal diskeratozun gösterilmesi GvHD için patogonomik değildir fakat ciddi biçimde destekler(13). GvHD cilt tutulumunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi: bazal tabakanın vakuolar değişimi (grade I), keratinosit apoptozu ve dermo-epidermal tabakanın lenfositik infiltrasyonu (grade II), dermo-epidermal ayrışma ve vezikül oluşumu (grade III) ve nekroz ve epidermin kesintiye uğraması (grade IV)

olarak dört dereceye ayrılır(18). Yardımcı yöntemler tanımızı destekler: (1) deri döküntüsü biyopsisi; (2) donör periferik kan lökositik kimimerizminin tespiti; (3) mikrosatellit fenotipi; (4) periferik kan, mukoza veya derideki donör HLA tiplerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanması ve (5) deri döküntüsünde immünohistokimya kullanılarak donör lenfositlerinin tespiti gibi testler kullanılabilir(19). Periferik kan kimerizmi, LT sonrası erken dönemlerde, özellikle ilk haftada hastaların çoğunda geçici olarak görülür ve transplant sonrası üçüncü ila dördüncü haftalarda hızla azalır. Bu sebepten, geç başlangıçlı GvHD'li hastaların periferik kanında kimeriklik belirgin olmayabilir(13).

Periferik kandaki CD3 + donör lenfositleri için short tandem repeat (STR) testi yapılarak tanı hızlı bir şekilde doğrulanabilir. % 20'den yüksek seviyeler GVHD tanısını oldukça desteklemektedir. Periferde % 20 CD3 + donör lenfositlerinin altındaki STR test sonuçları diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Diyaresi olan hastalara, teşhisi destekleyebilecek endoskopi ve biyopsi yapabilirler.

Sonuç olarak; karaciğer naklinden 1 ile 8 hafta sonrasında eritemli cilt lezyonu, ateş, diyare ve pansitopeni ile gelen hastalarda GvHD' den şüphelenip, ayırıcı tanıda enfeksiyöz patojenleri ve rejeksiyonu ekarte edip zaman kaybetmeden eritemli lezyonlarda cilt biyopsisi alınmalıdır.

TEDAVİ:

Profilaksi

GvHD sonucu hasta kaybı, akut rejeksiyon olgularına kıyasla çok daha yüksek olup, hastalığın tedavisi de son derece güçtür. Bu nedenle transplantasyonla ilgilenen klinisyenlerin, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında bu komplikasyonu önlemeye yönelik stratejiler geliştirmeleri büyük önem taşır. Profilaksiye odaklanan yaklaşımlar, hem GvHD insidansını azaltmakta hem de geliştiği durumda hastalığın şiddetini sınırlayabilmektedir.

Bu bağlamda, literatürde özellikle donör-alıcı arasında HLA uyumsuzluğu, ileri yaş, immünsüpresif tedavi yoğunluğu, ve önceden geçirilmiş kan transfüzyonları gibi faktörlerin GvHD gelişimi için predispozan olduğu belirtilmiştir. Bu risk faktörlerini taşıyan olgularda, immünsüpresif tedavi rejimlerinin modifikasyonu koruyucu etki sağlayabilir.

Bu nedenle, yukarıda belirtilen risk faktörlerine sahip hastalarda kal-sinörin inhibitörlerini (örn. siklosporin, takrolimus) içeren klasik immünsüpresif tedavinin uygulanması ertelenebilir; bunun yerine azatiyoprin ve kortikosteroidler gibi daha düşük potense sahip ajanlarla tedaviye başlanması, donör lenfosit rejeksiyonunu indüklemeye yönelik genel kabul görmüş bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, alıcının immün sisteminin

donör kaynaklı patojenik lenfositleri daha erken dönemde elimine etmesine olanak tanıyarak, ağır seyirli GvHD gelişimini önlemeyi amaçlar.

Ayrıca, donör lenfositlerine özgü kısa tandem tekrar bölgeleri (STR, short tandem repeat) aracılığıyla yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı kimerizm izlemi, olası GvHD gelişiminin erken tespitinde son derece değerlidir. Özellikle periferik kanda CD3(+) T lenfosit popülasyonunun düzenli aralıklarla izlenmesi, donör hücre oranındaki artışın saptanmasına yardımcı olur. Eğer bu popülasyonda belirgin bir artış gözlenirse, immünsupresif tedavi geçici olarak kesilerek alıcının immün sisteminin donör lenfositleri hedef almasına olanak tanınmalıdır. Bu yaklaşımla amaç, GvHD'nin klinik olarak ortaya çıkmasından önce donör hücrelerinin rejeksiyonunu indüklemektir (20).

Özgün Tedavi

Karaciğer transplantasyonu sonrasında görülen GvHD'de özgün tedavi yaklaşımları konusunda bilgilerimiz hemopoetik kök hücre transplantasyonundaki deneyimlerden ibarettir. Dolayısı deneyim olgu serileri şeklinde karşımıza çıkmaktadır. GvHD' de ana mekanizma T hücrelerini içerdiği için bu hücre grubunun hedef alınması mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Bu kısımda basamak tedavi özetlenmeye çalışılacaktır.

Geç ortaya çıkan GvHD' de alıcıda yeterli lenfosit olduğu düşünülüyorsa ilk basamak olarak *immunosüpresif tedavi kesilerek* STR takibi ile donöre ait CD3(+) lenfosit miktarındaki azalma takip edilebilir. Bu yaklaşım ile alıcı immün sistemi donör patojenik lenfositleri rejeksiyon yoluyla elimine etmesi sağlanır (20).

Kortikosteroidler GvHD tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır burada kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar ve anti-lenfosit etkinliğinden faydalanılmaktadır (21). Bu yaklaşım özellikle akut GvHD' de ve deri tutulumu belirgin olan hastalarda daha etkin olarak bulunmuştur. Ancak hastaların %24-30'unda başarılı olduğu bildirilmektedir. Özellikle inflamatuvar kaskad başladıktan sonra steroidin etkisi minimal olmakta ve klonal ekspansiyon nedeniyle yeni lenfositlerin gelişimi steroid rezistan bir klinik seyir göstermektedir (22).

Steroid dirençli olgularda *antilenfosit globülinin* kullanımı bildirilmektedir. Özellikle hematopoetik kök hücre transplantasyonunda özellikle karaciğer tutulumu olan olgularda etkinliği bildirilmiştir (23). Özellikle steroidlerle kombine edildiğine deri lezyonlarında ve semptomlarda tam remisyona bildirilmekle birlikte, tedavi kesildikten sonra nüksler sık bildirilmektedir (24).

Hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynayan mekanizma, T lenfositlerinin aktivasyonu ve klonal çoğalmasındır. Donör kaynaklı T hücreleri, alı-

cının doku antijenlerini yabancı olarak algıladığında, bu hücrelerin yüzeyindeki T hücre reseptörleri (TCR) aracılığıyla antijen sunan hücrelerle (APC) etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda, hücre içi sinyal yolları aktive olur ve interlökin-2 (IL-2) salınımı artar. IL-2, T hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan en önemli sitokindir; bu nedenle T hücre aktivasyonunun ana bileşenini oluşturur.

Bu mekanizma göz önüne alındığında, GvHD tedavisinde IL-2 sinyal yolunun hedeflenmesi rasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla geliştirilen monoklonal anti-IL-2 reseptör (CD25) antikorumları örneğin basiliximab ve daclizumab– alloreaktif T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek immün yanıtı baskılamayı amaçlamaktadır. Literatürde çoklu organ tutulumu olan olgularda bu ajanlarla klinik iyileşme ve inflamasyonun kısmi **kontrolü** bildirilen çalışmalar mevcut olmakla birlikte, sonuçlar genel olarak sınırlı düzeyde kalmıştır ve etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır (25).

Buna karşın, steroide dirençli olgular veya yoğun kemik iliği tutulumu gösteren hastalarda alternatif olarak anti-TNF- α antikorumları (örneğin infliximab ve etanersept) kullanılmıştır. TNF- α , GvHD patogeneğinde apoptoz ve doku hasarını tetikleyen temel sitokinlerden biridir; bu nedenle TNF- α inhibisyonu, inflamatuvar kaskadın baskılanmasında önemli bir basamak olarak görülür. Literatürde hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen GvHD’de bu ajanlarla semptomatik düzelme ve mortalitede azalma bildirilmiş olsa da, solid organ nakli **sonrası** GvHD olgularında deneyim oldukça sınırlıdır (26).

Dolayısıyla, bu biyolojik ajanların kullanımı teorik olarak güçlü bir patofizyolojik temele dayanmakla birlikte, karaciğer veya diğer solid organ transplantasyonları sonrası görülen GvHD’de etkinlik ve güvenilirliklerini doğrulamak için daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut veriler, bu ajanların seçilmiş, tedaviye dirençli olgularda **ek veya** kurtarma tedavisi olarak düşünülebileceğini göstermektedir (25, 26).

Psöriazis tedavisinde kullanılan ve hafıza T lenfositlerini hedef alan Alefacept, immünomodülatör etkisi sayesinde GvHD tedavisinde potansiyel bir ajan olarak dikkat çekmiştir. Bu ilaç, CD2 reseptörüne bağlanarak efektör ve hafıza T hücrelerinin apoptozunu indükler, böylece allo-reaktif yanıtın baskılanmasını sağlar. İlk olarak 2005 yılında hematopoetik kök hücre nakli sonrasında gelişen GvHD olgularında kullanılmış ve bu erken çalışmalarda, özellikle steroidlere dirençli olgularda anlamlı klinik iyileşme ve histopatolojik düzelme elde edilmiştir (27).

Sonraki yıllarda Alefacept’in solid organ transplantasyonu, özellikle karaciğer nakli sonrası ortaya çıkan GvHD olgularında da kullanılabileceğine dair sınırlı sayıda klinik gözlem rapor edilmiştir. Bu küçük olgu serilerinde, çoklu organ tutulumu bulunan hastalarda Alefacept uygulamasının %80’in

üzerinde remisyon oranı sağladığı ve uzun dönem relapsları önlemede etkili olduğu bildirilmiştir (28). İlacın bu başarısı, T hücre aktivasyonunun bas-kılanmasıyla birlikte inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasından kaynaklanmaktadır.

Alefacept tedavisi özellikle kronik **veya** steroid dirençli GvHD vakalarında umut verici bir seçenek olarak görülmekte; ancak kullanımına ilişkin deneyim sınırlı olup geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, hastaların immün durumu ve eşlik eden enfeksiyon riskleri dikkate alınarak yakın hematolojik ve enfeksiyon izlemi yapılması önerilmektedir. Güncel literatür, Alefacept'in klasik immünsüpresif tedavilere yanıt vermeyen GvHD olgularında alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (27, 28).

Hastalarda mortalitede ana etkenin enfeksiyon olduğu bu alanda uğraşan hekimlerce unutulmamalıdır. Hastalarda yoğun kemik iliği tutulumuna bağlı nötropeni mevcuttur. Dolayısı ile bu hastalara geniş spektrumlu antibiyotiklerin yanı sıra anti-fungal ajanların kullanılması hastalarda mortaliteyi büyük oranda azaltmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1-) Rai, Vikrant, Nicholas Edward Dietz, and Devendra K. Agrawal. "Immunological basis for treatment of graft versus host disease after liver transplant." *Expert review of clinical immunology* 12.5 (2016): 583-593.
- 2-) Chen, Xiao-Bo, et al. "Unsuccessful treatment of four patients with acute graft-vs-host disease after liver transplantation." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 18.1 (2012): 84.
- 3-) Perri, Roman, et al. "Graft vs. host disease after liver transplantation: a new approach is needed." *Liver transplantation* 13.8 (2007): 1092-1099.
- 4-) Starzl, Thomas E., et al. "Pancreaticoduodenal transplantation in humans." *Surgery, gynecology & obstetrics* 159.3 (1984): 265.
- 5-) Obana, Ayato, et al. "Graft-versus-host disease after liver transplantation: A global review of pathogenesis, diagnosis, and treatment strategies." *Transplantation Reviews* 39.4 (2025): 100942.
- 6-) McIver, Zachariah A., et al. "Targeting T Cell Bioenergetics by Modulating P-Glycoprotein Selectively Depletes Alloreactive T Cells To Prevent Graft-versus-Host Disease." *The Journal of Immunology* 197.5 (2016): 1631-1641.
- 7-) Kim, Grace Y., et al. "Dermatologic manifestations of solid organ transplantation-associated graft-versus-host disease: a systematic review." *Journal of the American Academy of Dermatology* 78.6 (2018): 1097-1101.
- 8-) Sharma, Amit, et al. "Graft-versus-host disease after solid organ transplantation: a single center experience and review of literature." *Annals of transplantation* 17.4 (2012): 133-139.
- 9-) Mahabal, G. D., et al. "Utility of tissue elafin as an immunohistochemical marker for diagnosis of acute skin graft-versus-host disease: a pilot study." *Clinical and Experimental Dermatology* 44.2 (2019): 161-168.
- 10-) Chaib, Eleazar, et al. "Graft-versus-host disease after liver transplantation." *Clinics* 66.6 (2011): 1115-1118.
- 11-) Kohler, Sven, et al. "Graft versus host disease after liver transplantation—a single center experience and review of literature." *Transplant International* 21.5 (2008): 441-451.
- 12-) Taylor, Anna L., Paul Gibbs, and J. Andrew Bradley. "Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within." *American Journal of Transplantation* 4.4 (2004): 466-474.
- 13-) Akbulut, Sami, Mehmet Yilmaz, and Sezai Yilmaz. "Graft-versus-host disease after liver transplantation: a comprehensive literature review." *World journal of gastroenterology: WJG* 18.37 (2012): 5240.
- 14-) Smith, Douglas M., et al. "Liver transplant-associated graft-versus-host disease." *Transplantation* 75.1 (2003): 118-126.

- 15-) Schrager, Jason J., et al. "Use of short tandem repeats for DNA fingerprinting to rapidly diagnose graft-versus-host disease in solid organ transplant patients." *Transplantation* 81.1 (2006): 21-25.
- 16-) Taylor, Anna L., et al. "Monitoring systemic donor lymphocyte macrochimerism to aid the diagnosis of graft-versus-host disease after liver transplantation." *Transplantation* 77.3 (2004): 441-445.
- 17-) Joseph, J. M., et al. "PCR confirmation of microchimerism and diagnosis of graft versus host disease after liver transplantation." *Transplant International* 12.6 (1999): 468-470.
- 18-) Murali, Arvind R., et al. "Graft versus host disease after liver transplantation in adults: a case series, review of literature, and an approach to management." *Transplantation* 100.12 (2016): 2661-2670.
- 19-) Lu, Y., et al. "Graft-versus-host disease after liver transplantation: successful treatment of a case." *Transplantation proceedings*. Vol. 40. No. 10. Elsevier, 2008.
- 20-) Chinnakotla, Srinath, et al. "Acute graft-versus-host disease after liver transplantation: role of withdrawal of immunosuppression in therapeutic management." *Liver transplantation* 13.1 (2007): 157-161.
- 21-) Martin, Paul J., et al. "A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment." (1990): 1464-1472.
- 22-) Hings, Ingrid M., et al. "Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short-versus long-term treatment." *Transplantation* 56.3 (1993): 577-580.
- 23-) Arai, Sally, et al. "Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 8.3 (2002): 155-160.
- 24-) McCaul, K. G., et al. "Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin." *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research* 9.3 (2000): 367-374.
- 25-) Sudhindran, S., et al. "Treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation with basiliximab followed by bowel resection." *American Journal of Transplantation* 3.8 (2003): 1024-1029.
- 26-) Thin, Lena, et al. "Acute graft-versus-host disease after liver transplant: Novel use of etanercept and the role of tumor necrosis factor α inhibitors." *Liver Transplantation* 15.4 (2009): 421-426.
- 27-) Shapira, M. Y., et al. "Rapid response to alefacept given to patients with steroid resistant or steroid dependent acute graft-versus-host disease: a preliminary report." *Bone marrow transplantation* 36.12 (2005): 1097-1101.
- 28-) Kamei, Hideya, et al. "Fatal graft-versus-host disease after living donor liver transplantation: differential impact of donor-dominant one-way HLA matching." *Liver Transplantation* 12.1 (2006): 140-145.



FİZİKSEL AKTİVİTE SIRASINDA KAS VE BEYİN ETKİLEŞİMİ

“ ”

Deniz ÖZTÜRK¹

¹ Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
d.ozturk@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9939-5895.

1. GİRİŞ

Bilinen en eski zamanlardan beri egzersizin; sağlıklı bir vücut ve zihni korumak için temel olduğu fikri güncelliğini korumuştur. Ancak, hareketsiz yaşamın insan sağlığı için neden zararlı olduğunu hücrel ve moleküler nedenlerle anlamaya ve fiziksel aktivitenin etkilerini dengelemek için güçlü bir ilaç olabileceğini fark etmeye insanoğlu yeni başlamıştır. Aslında bu durumun insan neslinin çok farklı ortamlarda hayatta kalma, yırtıcılardan kaçma ve yiyecek arama gibi fiziksel aktivitelerine bağlı olduğu ve fiziksel aktivitenin fizyolojimizi şekillendirdiği yadsınamayan bir gerçektir (Neufer et al, 2015; Bramble ve Lieberman, 2004; Raichlen ve Polk, 2013; Hill ve Polk, 2019). Fiziksel aktivite, hayat sürecimiz boyunca beyin sağlığı üzerinde sayısız olumlu etki sağlamaktadır. Akut egzersiz seansları bilişsel işlevi geçici olarak iyileştirirken, uzun süreli egzersiz eğitimi beyin plastisitesini uyarak, beyin fonksiyonlarını iyileştirerek ve nörolojik hastalıkları önlemeye yardımcı olduğu bilinmektedir (Walsh ve Tschakovsky, 2018).

2. BEYİN VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Fiziksel aktivite, enerji harcaması gerektiren iskelet kasları tarafından yapılan herhangi bir bedensel hareketi ifade etmektedir (Caspersen et al, 1985). Fiziksel aktivite aynı zamanda beyin işlevlerini destekleyen çeşitli hücrel ve moleküler süreçleri de uyarmaktadır (Bailey et al, 2013; Maass et al, 2015). Fiziksel aktivite ile indüklenen nöroplastisite için nörotrofik faktörlerin devreye sokulması ve vasküler sistem için daha fazla oksijen sağlanması oldukça önemlidir (Sen et al, 2008; Kandola et al, 2019). Ayrıca nörojeniz gibi diğer hücrel mekanizmaları da desteklemektedir (Boldrini et al, 2012; Kandola et al, 2019). Sürekli değişen koşullara uyum sağlama kapasitesi, beyin plastisitesi olarak bilinir, nöronların hem dış hem de iç uyaranlara yanıt olarak bağlantılarının gücünü ve bileşimini değiştirme yeteneğini ifade etmektedir. Sinaptik etkinlikteki uzun süreli potansiyasyon (iki nöron arasında sinyal iletiminde uzun süreli bir artışa neden olan sinaptik aktivite kalıpları), öğrenme ve hafıza için fizyolojik temeli oluşturmaktadır (Lim et al, 2017; Parra-Damas ve Saura, 2019). Fiziksel aktivite, nörojeniz, sinaptogeniz ve anjiyogeniz dâhil olmak üzere beyin bakımı ve plastisite için bir dizi destekleyici sistemi modüle etmektedir (Xu et al, 2019). Nörojeniz, yetişkin beyinin mevcut sinir devresine entegre olan yeni nöronların oluşumudur. Son bulgular, yetişkin hipokampal nörojenizin insanlar da dâhil olmak üzere memelilerde yaşam boyunca devam ettiğini göstermektedir (Kim et al, 2022). Nöral aktiviteyi düzenlemenin önemli bir yolu, hem postsinaptik hem de presinaptik aktiviteye bağlı sinaps-çekirdek sinyallemesidir (Lim et al, 2017; Parra-Damas ve Saura, 2019; Herbst ve Martin, 2017). Bu sinyaller farklı mekanizmalar yoluyla üretilir, örneğin:

- Endoplazmik retikulumdan kalsiyum kaynaklı kalsiyum salınımı nedeniyle kalsiyum dalgaları [35, 39, 40];

-Proteinlerin retrograd taşınması (örn. Jacob, CREB Düzenlemeli Transkripsiyonel Koaktivatör 1, CRTC1); (Abelson ile etkileşen protein 1, Abi1; amiloid öncü protein hücre içi alan ilişkili-1 protein, AIDA-1; ve aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi, NF- κ B); bu proteinler sinaptik aktiviteyi takiben transkripsiyon sonrası modifiye edilir ve çekirdeğe taşınır, burada gen transkripsiyonu ve sonrasında sinaptik plastisite üzerinde etki ederler (Parra-Damas ve Saura, 2019; Herbst ve Martin, 2017; Bading, 2013; Proepper et al, 2007).

- Çekirdekten çıktıktan sonra nöronal çevreye hareket eden ve olgun transkriptlerin baskılanmış bir durumda yerleştiği mRNA-protein komplekslerinin oluşumu ve mikrotübüle bağlı taşınması, burada aktiviteye bağlı spesifik enzimlerin aktivasyonu yoluyla lokal sinyalleme yanıt olarak, düzenleyici proteinler daha sonra örneğin fosforilasyon yoluyla modifiye edilebilir ve mRNA'lar çevrilebilir. Yeni sentezlenen proteinlerin bir kısmı sinapta birikebilirken, diğerleri kromatin yapısını ve ifadesini değiştirmek için çekirdeğe geri dönebilmektedirler (Spilker et al, 2016). Sinaps-çekirdek sinyallesini düzenleyerek, tüm bu olaylar sinaps aktivitesinin öğrenme ve hafıza için gerekli olan spesifik gen ifade programlarıyla sonuçlanmasını sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. Bu fikirle uyumlu olarak, bu sinyal proteinlerinin bozulmuş işlevi zihinsel engelliliğe, psikiyatrik bozukluklara veya nörodejenerasyona yol açmaktadır (Marcello et al, 2018; Parra-Damas ve Saura, 2019; Spilker et al, 2016)

Geçmişte, yetişkinlerde ölen hücrelerin yerini alacak yeni nöronların üretilmeyeceği genel olarak kabul ediliyordu ve bu sınırlama aynı zamanda yaşlı popülasyonda nörodejenerasyonun ve bilişsel gerilemenin ana nedeni olarak kabul ediliyordu. Ancak, 1960'lardan bu yana, birçok araştırmacı, analiz edilen tüm memelilerde, doğum sonrası ve yetişkin yaşamda, hipokampusün dentat girusunun subgranüler bölgesinde ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesinde yeni nöronların üretilebileceğini öne süren veriler sunmuşlardır (Deng et al, 2010). Özellikle, subgranüler bölgedeki nöronların farklılaştığı ve hipokampusün yerel sinir ağına entegre oldukları gösterilmiştir. Bu bulgular son derece önemlidir çünkü hipokampus, epizodik bellek ve uzamsal bellek gibi belirli bellek türlerinin oluşumu için temeldir (Deng et al, 2010; Kim et al, 2015). Ek olarak, hipokampüse bağlı öğrenme, hipokampal nörogenezin başlıca düzenleyicilerinden biridir (Gould et al, 1999): öğrenmeyi teşvik eden ortamlarda yaşamak, sıçanlarda yetişkinlerde sinir kök hücrelerinden doğan nöronların hayatta kalmasını artırmaktadır (Deng et al, 2010).

Fiziksel aktivite sırasında kasların kasılması kaynaklı salınan maddelerin, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde hafıza ve dikkat gibi beyin fonksiyonlarını iyileştirebileceğini öne süren pek çok çalışma bulunmaktadır (Hillman et al, 2008; Van, 2009)

Fiziksel aktivite, farklı patolojik rahatsızlıklar için farmakolojik olmayan bir tedavi olarak ve genel sağlık durumunun korunması için önerilmektedir. Alışkanlık haline getirilmiş egzersiz, kardiyovasküler sağlığı ve kardiyovasküler kondisyonu iyileştirdiği gibi (Rêgo et al, 2019; Sosner et al, 2017); aynı zamanda vücut kitle indeksini düşürmeye (Liaw et al, 2019) ve tip 2 diabetes mellitus kronik hastalıklarda da doğal, anti-inflamatuar bir “ilaç” olabilmektedir (Pedersen, 2017). Dahası, yüksek tansiyon gibi patolojik durumların kan-beyin bariyeri değişiklikleri ve beyin işlev bozuklukları ile güçlü ilişkisi göz önüne alındığında, fiziksel aktivitenin serebrovasküler ve bilişsel işlevler üzerinde de faydalı etkileri olduğu bilinmektedir (Rêgo et al, 2019). Ek olarak, fiziksel aktivitenin antidepresan (Rêgo et al, 2019) ve analjezik etkileri de bildirilmiştir (Da Silva Santos, 2018). Ancak, anti-inflamatuar etkilerin farklı eğitim programları arasında farklılık gösterebileceği (Cavalcante, 2017) ve düzenli egzersizin bağışıklık yeterliliğini artırıp hareketsiz bir yaşam tarzına göre enfeksiyon riskini azaltabildiği halde, akut ve yoğun aktivite nöbetlerinin tam tersi bir etkiye sahip olabileceği (Krüger, 2016) ve genel olarak sağlık üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceğini (Schwellnus et al, 2016; Peake et al, 2017) de öne süren çalışmalar vardır.

BDNF artışının egzersiz hacmiyle (aktivitenin “yoğunluğu + süresi + sıklığı” ile belirlenir) ilişkili olduğu görülmektedir (De Assis et al, 2018). Bununla birlikte, en iyi tepkilerin antrenmanlı bireyler tarafından verildiği, çoğunlukla hareketsiz bireylerin ise daha düşük veya hiç tepki göstermediği bildirilmiştir (De Assis et al, 2018; Nofuji et al, 2012). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, fiziksel egzersiz yoluyla bilişsel işlevdeki iyileştirmelerin derecesinin, ilgili aktivitelerin motor hareket özelliklerine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Gu et al, 2019; Nofuji et al, 2012; Tsai et al, 2012). Çevrenin motor beceriler üzerindeki etkilerine göre motor beceriler açık ve kapalı beceriler olarak ikiye ayrılmaktadır (Gu et al, 2019). Açık beceriler dinamik ve değişen bir ortamda gerçekleştirilirken, kapalı beceriler ise öngörülebilir ve statik bir ortamda gerçekleşmektedir (Hung et al, 2018). Buna göre, egzersiz modları açık beceri egzersizi ve kapalı beceri egzersizi olarak sınıflandırılmıştır (Hung et al, 2018; Tsai et al, 2016). Açık beceri egzersizleri (örneğin masa tenisi, tenis, squash, basketbol veya boks) katılımcıların rastgele oluşan dış uyaranlara tepkilerini değiştirmeleri gereken öngörülemeyen ortamlar, aktif karar verme ve devam eden uyum sağlamayı içermektedir (Brady, 1995; Di Russo et al, 2010; Wang et al, 2013). Açık beceri egzersizleri ağırlıklı olarak algısal ve harici olarak hızlandırılmaktadır. Buna karşılık, kapalı beceri egzersizleri (örneğin koşu, yüzme, bisiklet, golf veya okçuluk) motor hareketlerin belirli kalıpları izlediği

nispeten istikrarlı ve öngörülebilir bir ortamda gerçekleştirilmektedirler (Brady, 1995; Di Russo et al, 2010; Wang et al, 2013). Açık beceri egzersizleri BDNF seviyelerini kapalı beceri egzersizlerinden (örneğin koşu) daha fazla artırmaktadır; bunun nedeni muhtemelen açık beceri aktivitelerinin sürekli değişen durumlarla başa çıkmak için ek dikkat gerektirmesi ve muhtemelen daha keyifli olmalarıdır (Hung et al, 2018).

Genel olarak, BDNF artışının, artan katabolik gereksinimlerle ve artan mitokondriyal aktivitenin bir sonucu olarak daha yüksek reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle ilişkili olduğu görülmektedir. BDNF, beyinde mitokondriyal biyogenezi uyaran ve egzersizin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini düzenleyen bir metabotrofin görevi görmektedir (Gomez-Pinilla et al, 2008; Siteiner et al, 2011).

Aslında, BDNF gen transkripsiyonu tek bir düzenleyici yola bağlı değildir: karmaşık bir dizi faktör tarafından sinerjik olarak uyarılır ve bunlardan bazıları, yukarıda tartışıldığı gibi, yalnızca nöronlar aktif olduğunda çekirdeğe ulaşmaktadırlar. Ayrıca, daha önce bahsedilen transkripsiyon faktörü koaktivatörü PGC-1 α , enerji gerektiren koşullar altında hem kaslarda hem de nöronlarda keskin bir şekilde artar ve BDNF seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunmaktadırlar (De Assis et al, 2018).

3. KAS KASILMASI VE MİYOKİN ÜRETİMİ

İskelet kası, vücuttaki en büyük dokudur ve doğru duruş ve hareketin korunmasında temel bir rol oynamaktadır. Ayrıca, yemek sonrası insüline yanıt olarak kandan glikozu alıp glikojen olarak biriktirdiği için merkezi bir metabolik işlevi de vardır. Sonuç olarak, yaşa bağlı iskelet kas kaybı (sarkopeni olarak bilinir) yalnızca vücut stabilitesini ve hareketini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hipergliseminin de bir nedeni olabilmektedir. Öte yandan egzersiz, insülinin kısmen bağımsız olarak, hücre zarında taşıyıcı proteinlerden biri olan GLUT4'ün plazma membranına taşınmasını aktive ederek tip 2 diyabetli hastaların iskelet kaslarındaki glikoz alımını iyileştirmektedir (Dos Santos et al, 2015; Rezapour et al, 2018).

İskelet kaslarında, metabolik ve kasılma özellikleri bakımından farklılık gösteren farklı kas lif türleri bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, yavaş kasılan oksidatif (SO) liflerdir. Bunlar yüksek oranda mitokondri ve miyogloblin içerir ve daha fazla damarlanma göstermektedirler. İkincisi, hızlı kasılan glikolitik (FG) liflerdir. Glikoliz tabanlı bir metabolizmaya sahiptirler. Üçüncüsü ise, hızlı kasılan oksidatif glikolitik (FOG) liflerdir. Bunlar da ara özelliklere sahiptirler (Chaillou, 2018). Kas liflerinin kasılma özellikleri yalnızca ifade edilen kasılma proteinlerinin izoformlarına değil, aynı zamanda kalsiyum salınımı ve bazal metabolizmada yer alan birçok başka proteininin izotiplerine de bağlı bulunmaktadır (Masuzawa et al, 2018).

Nöronlara benzer şekilde, iskelet kası hücreleri de post-mitotiktir; ancak dinamiktir ve uzun süreli uyarılara yanıt olarak yapılarını ve fizyolojilerini değiştirme yeteneğine de sahiptirler; bu özellik “kas plastisitesi” olarak adlandırılmaktadır (Gundersen, 2011). Bu nedenle, örneğin hızlı yorulan kaslar kronik elektriksel uyarımı takiben daha yavaş, yorulmaya dirençli olanlara dönüşebilmektedirler. Bu yeniden şekillendirme, miyofibriler proteinlerin, kalsiyum homeostazını düzenleyen proteinlerin, glikoliz ve mitokondriyal metabolizmada yer alan enzimlerin modifikasyonları nedeniyle liflerin yapısında ve metabolizmasında genel bir değişikliğe yol açmaktadır. Tüm bu modifikasyonlar zaman ve yoğunluğa bağlı olarak oluşmaktadır ve hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası gen değişikliklerini ifade etmektedir (Gundersen, 2011; Pette ve Vrbová, 1999).

Beyinde olduğu gibi, kaslarda da gen ifadesinin fiziksel aktiviteye bağlı modifikasyonu esas olarak epigenetik olaylara bağlıdır (Dos Santos et al, 2015; Rezapour et al, 2018). Kas kasılmasında ve kas plastisitesini düzenlenmesinde genlerin rol aldığını kanıtlayan pek çok çalışma bulunmaktadır. Kas kasılması anındaki en önemli sinyal hücre içi kalsiyum hareketliliğidir. Kas liflerinin fenotiplerinin modifikasyonları ve genel olarak kasların fiziksel aktiviteye adaptasyonunun kalsiyum tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Kasılmanın moleküler temeli, uyarılma-kasılma kuplajı olarak bilinen mekanizmaya, voltaj kapılı ve ligand kapılı kanallar, kasılma proteinleri (miyozin gibi), kalsiyum bağlayıcı tampon proteinleri (kalretikülin, parvalbümin ve kalsekstrin gibi), kalsiyum sensör proteinleri (kalmodulin ve kalsinörin gibi) ve kalsiyuma bağımlı ATPazlar arasındaki karmaşık etkileşime bağlı bulunmaktadır (Gehlert et al, 2015).

3.1. Kasların Kasılmasıyla Miyokinlerin ve Metabolitlerin Salınımı

Fiziksel aktivite, kaygı giderici ve sakinleştirici olarak etki göstermektedir. Bu etkisinden dolayı da ruh halini, öz saygıyı ve bilişsel işlevleri iyileştirebilmektedir. Fiziksel aktivitenin, beyinde (ve kalp gibi diğer organlarda) sağladığı faydalar, kısmen kasların kasılmasıyla endokrin aktivitesi sonucu kana salınan peptitler (miyokinler) ve metabolitler aracılığıyla sağlanmaktadır (Delezie ve Handschin, 2018).

3.1.1. BDNF ve Katepsin-B (CTSB)

Kasılan kaslar, kasın kendisine otokrin sinyal iletiminde rol oynayan BDNF’yi serbest bıraktırmaktadır (Delezie ve Handschin, 2018; Ogborn ve Gardiner, 2010; Schnyder ve Handschin, 2015). Ayrıca, BDNF muhtemelen omuriliğin motor nöronlarına geri giden bir sinyal görevi de görmektedir. Kas kaynaklı BDNF’nin beyin üzerinde bir etkiye sahip olması da mümkündür, zira sağlam BDNF’nin yüksek kapasiteli, doyurulabilir bir taşıma sistemi aracılığıyla her iki yönde de kan-beyin bariyerini geçtiği bildirilmiştir (Pan et al, 1998).

Egzersize yanıt olarak, kaslar plazmaya yüksek seviyelerde katepsin-B (CTSB) salgırlarlar; kalpain, kalsiyum bağımlı bir sistein proteazıdır ve tüm insan dokularında üretilmektedir. Enzimatik olarak aktif olan CTSB, ekzositoz yoluyla salgılanır ve hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda hücre içi bileşenlerini parçalayabilmektedirler (Buck et al, 1992; Linebaugh et al, 1999). CTSB'nin beyindeki etki mekanizması hala tartışma konusu olmasına rağmen, kaslardan egzersize bağılı salınım sonrasında kan beyin bariyerini geçebileceği ve hipokampüste BDNF ekspresyonunu, nörogenezi ve mekânsal hafıza yeteneklerinin gelişimini destekleyebileceği kabul edilmiştir (Moon et al, 2016). Fiziksel aktivite sonrası, insanlarda CTSB seviyelerindeki değişiklikler hipokampüse bağılı hafıza fonksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (Moon et al, 2016).

3.1.2. Kaslar Tarafından Salgılanan Sitokinler

Kasılan kaslar ayrıca IL-6, IL-8 ve IL-15 gibi sitokinleri de serbest bırakır. İnterlökinlerin kan beyin bariyerinden geçişi rapor edildiğinden (Banks et al, 1995) bu moleküllerin beyin üzerinde de etki edebildiği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, beyin üzerindeki etkileri hala tartışılmaktadır. Örneğin, IL-6'ya hem nörodejeneratif hem de nöroprotektif özellikler atfedilmiştir (Rothaug et al, 2016). Benzer şekilde, IL-8'in hem nörojenik hem de nörotoksik etkileri olduğu görülmektedir (Semple et al, 2010). IL-15 reseptörlerinin, hem glial hücreler hem de nöronlar üzerinde etkili oldukları düşünülmektedir. IL-15 reseptöründen yoksun farelerde motor nöron ölümünün artması ve IL-15 tedavisinin deneysel otoimmün ensefalomiyelit semptomlarını iyileştirme yeteneği, IL-15'in nöroprotektif bir rol oynadığını düşündürmektedir. Öte yandan, çeşitli kökenlerden kaynaklanan iltihaplanmalarda kanda IL-15 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (Pan et al, 2013). Özetle, BDNF ve CTSB durumunda olduğu gibi, kas kökenli interlökin seviyelerinin muhtemelen hormetik bir davranışa ve stres durumuna verilen genel bir adaptasyon yanıtına bağılı olarak değiştiği söylenebilir.

3.1.3. Laktat

Anaerobikegzersiz sırasında büyük miktarlarda üretilen laktatın, hücreler arasında ve hücrelerin içinde organeller arasında, spesifik monokarboksilat taşıyıcıları (MCT'ler) aracılığıyla mekik dokuduğu artık yaygın olarak kabul edilmektedir ve ilginç bir şekilde laktat oksijen kıtlığı koşullarında nöronlar da dahil olmak üzere birçok hücre için yakıt görevi görmektedir (Proia et al, 2016). Dahası, G proteinine bağılı bir laktat reseptörü olan hidrosikarboksilik asit reseptörü 1 (HCAR1), intraserebral mikro damarların endotel hücrelerinde olduğu da bilinmektedir. HCAR1'in aktivasyonu, serebral vasküler endotelyal büyüme faktörü A (VEGFA) ve serebral anjiyogenezinin üretimini artırmaktadır (Morland et al, 2017). Yapılan yeni çalışmalarda, laktatın HCAR1 aracılığıyla sinyal göndererek HCAR1'in hem α hem de β

alt birimlerini içeren yanıtları aktive edebildiği ve adenosin A1, GABAB ve $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler gibi diğer reseptörlerin aktivitesiyle sinerjik olduğu da bulunmuştur. Sonuç olarak, nöronlar egzersiz sırasında laktatı substrat olarak kullanmakla kalmayıp, buna ek olarak nöronal aktivitenin düzenlenmesi de bu molekül tarafından hassas bir şekilde yapılmaktadır. Bu bulgular, laktatın fiziksel aktiviteye bağlı kas-beyin etkileşiminde oynadığı önemli rolün önemini vurgulamaktadırlar (de Castro Abrantes et al, 2019; Proia et al, 2016).

Fiziksel aktivitenin, vücut zindeliğini, öğrenme ve hafıza becerilerini geliştirmenin yanı sıra zihinsel durumda değişikliklere yol açabileceği, kaygıyı azaltabileceği ve genel bir iyilik hali sağlayabileceği bilinen bir gerçektir. Dahası, ağrı kesici etkisi de bulunmaktadır. Etki eden kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, fiziksel aktivite ile muhtemelen sinerji içinde hareket eden bu moleküller sayesinde bütün bunlar gerçekleştirilmektedir (de Castro Abrantes et al, 2019; Proia et al, 2016).

4. DOPAMİN

Dopamin üreten nöronlar serebral korteksin farklı bölgelerinde bulunmaktadır. Ancak çoğunlukla farklı çekirdeklerde düzenlendikleri ventral orta beyinde yoğunlaşmışlardır. Substantia nigra'nın pars compacta'sı ve ventral tegmental alandan oluşmuşlardır. Bu alanlardaki nöronlardan, ventromedial striatumun nucleus accumbens, limbik sistem ve prefrontal kortekse projeksiyonlar gönderilmektedir. Çoğunlukla bu projeksiyonlar duygusal, ödülle ilgili ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Esas olarak motor işlevi düzenleyen substantia nigra'nın dopaminerjik nöronları, kaudat çekirdekte ve dorsolateral striatumda bulunan nöronları innerve eden nigrostriatal yolu oluşturmaktadır (Björklund ve Dunnett, 2007; Arenas et al, 2015). Bu dopamin nöronlarının belirli rolleri olup olmadığı henüz bilinmese de bazı durumlarda, bunların nucleus accumbens ve amigdala gibi farklı bölgelere bağlanan benzersiz projeksiyon desenlerine sahip oldukları gösterilmiştir (Poulin et al, 2018).

Dopamin nöronları, hayvanların motivasyonel davranışlarını düzenleyen bir beyin ağı oluşturuyor gibi görünmektedir ve bu da onların yararlı ve zararlı şeyler arasındaki farkı öğrenmelerine ve dolayısıyla doğru eylemleri seçmelerine olanak tanımaktadır (Bromberg-Martin et al, 2010). Ayrıca, dopamin eksikliği olan farelerin uygunsuz davranışlar gösterebildiği ve aynı zamanda hedeflere ulaşmak için motive edici eylemler gerçekleştirebilmek için de dopaminin gerekli olduğu bilinmektedir (Palmiter, 2008) Gelişmiş sinir sistemine sahip memelilerde, beslenme ve hareket etme gibi birçok süreci dopamin kontrol etmekteir (Bromberg-Martin et al, 2010; Berke, 2018). Ayrıca öğrenme ve bellek oluşumu gibi hipokampal mekanizmalarda da rol aldığı (Shohamy ve Adcock, 2010), prefrontal kortekste BDNF'yi

artırdığı bilinmektedir (Perreault et al, 2013). Dopamin büyük olasılıkla diğer nörotransmitterler ve nöromodulatorlarla etkileşime girerek nöronal ateşlemeyi düzenleyen IGF-1 salınımını artırdığı da gösterilmiştir (Pristerà et al, 2019).

Belirtildiği gibi, memeli beyninin sürekli değişen çevreye uyum sağlamak için işlevsel ve yapısal özelliklerini değiştirebildiğini gösteren birçok farklı kanıt bulunmaktadır. Bu, öğrenme ve beceri edinme yoluyla, dolayısıyla bilişsel işlevlerin iyileştirilmesiyle sağlanmaktadır. Nöroplastisite, çeşitli nörotransmitterler ve nörotrofinler tarafından düzenlenmektedir ve egzersizin bu düzenlemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Hötting ve Röder, 2013). İlginç bir şekilde, fiziksel aktivite, bazı ilaçlarda olduğu gibi dopamin dâhil olmak üzere aynı nörotransmitterlerin konsantrasyonunu da benzer olarak artırmaktadır (Nock et al, 2017) ve fiziksel aktivitenin bu etkisi insanlarda ruh halini iyileştirebilmesinin bir nedeni olarak görülmektedir (Matta Mello Portugal et al, 2013; Crush et al, 2018).

Beyindeki dopamin artışı, büyük olasılıkla kalsiyum konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak, tirozin hidroksilaz enziminin daha yüksek aktivitesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (El Mestikawy et al, 1983; Itagaki et al, 1999). Fiziksel aktivite, serum kalsiyum seviyelerinde artışa neden olabilmektedir ve kalsiyum aktivitesini uyararak beyinde dopamin sentezini ve bunun sonucunda tirozin hidroksilaz enziminin fosforilasyon yoluyla aktivasyonunu uyarabilmektedir (Suttoo ve Akiyama, 2003). Özellikle, fiziksel aktiviteye zorlanan farelerin neostriatum ve nucleus accumbens'te dopamin seviyesinin hızlı bir şekilde yükseldiği ve benzer bir etkinin, yani bu beyin bölgelerindeki dopamin seviyesinde oluşan spesifik bir artışın, intraserebroventriküler kalsiyum klorür enjeksiyonuyla da elde edilebileceği gösterilmiştir. Dahası, fiziksel aktivitenin ardından fare neostriatum ve nucleus accumbens'te önemli miktarda tirozin hidroksilaz ve kalsiyum kaudat çekirdek ve putamende bulunmuştur (Suttoo ve Akiyama, 2003). Beyinde kalsiyum artışına yol açan olası bir başka mekanizmanın da, egzersizi takiben laktat salınımındaki artış kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bu, sırayla, paratiroid hormonu aktive ederek veya kemik rezorpsiyonunu destekleyerek doğrudan kalsiyum konsantrasyonunu artırabilecek kan asiditesinde bir artışa neden olacağı düşünülmektedir (Suttoo ve Akiyama, 2003).

Öte yandan, fiziksel aktiviteye bağlı dopamin artışının, mitokondriyal monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) gibi katabolik enzimlerin aktivitesindeki azalmanın da bir sonucu olabileceği de düşünülmektedir (Finberg, 2019). Genetik yapıyı mutlulukla ilişkilendirmeyi amaçlayan bir çalışmada Chen ve arkadaşları, düşük MAO-A alel genlerini taşıyan kadınların, yüksek varyantı taşıyanlardan istatistiksel olarak daha mutlu olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada şaşırtıcı bir şekilde, iki farklı

alel gen taşıyan erkekler karşılaştırıldığında mutlulukla ilgili hiçbir fark bulunamamıştır (Chen et al, 2013).

Dopamin, hareket, duygu ve öğrenmenin düzenlenmesinde rol oynayan bir maddedir. Dopaminin salgılanmasında egzersizin faydalı rolü ile ilgili pek çok kanıt olmasına karşın, bugüne kadar altta yatan mekanizmaya dair net bir açıklama hala eksik kalmıştır (Greenwood, 2019).

5. OPIOİDLER, ENDOKANNABİNOİDLER VE AĞRI KESİCİLER

Endojen opioid sistemi, endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler gibi farklı peptidlerden oluşmaktadır. Birçok çalışmada, dolaşımdaki opioidlerin ve özellikle β -endorfinin hem insanlarda hem de kemirgenlerde analjezik etkilerle ilişkili olarak fiziksel aktiviteye bağlı artışı gösterilmiştir (Da Silva Santos, 2018; Boekhoudt et al, 2016). Bununla birlikte, birçok çalışma, opioidlerin egzersizle indüklenen analjezide yer alan tek molekül olmadığını öne sürmektedir (Da Silva Santos, 2018).

Endokannabinoid sistemi, vücudun her yerinde yaygın olarak ifade edilen iki G proteinine bağlı kanabinoid reseptörü (CB1 ve CB2) ve bunların endojen ligandlarını içermektedir. Bunlardan en iyi incelenenleri, araşidonik asidin iki türevi olan N-araşidonoiletanolamin (AEA, anandamid olarak da bilinir) ve 2-araşidonoilgliseroldür (2-AG). Endokannabinoid sistem ayrıca ligandların sentezlenmesi ve parçalanması için gerekli enzimleri de içermektedir (Watkins, 2018). Endokannabinoid sistem, metabolizmanın çeşitli yönlerinin modülasyonunda kritik bir rol oynar ve hipotalamusta endokannabinoid sinyalleme, leptinin aksine iştahı korumada görev aldığı düşünülmektedir. Özellikle, CB1 muhtemelen yiyecek ile ilgili ödül devrelerinde yer almaktadır (yani, yemenin hedonik yönünden sorumludur) (Hillard, 2018). Bu endokannabinoid sistem işlevlerinin beklenen bir sonucu, daha yüksek enerji kullanımına neden olan egzersize yanıt olarak endokannabinoid üretiminin artmasıdır. Çeşitli çalışmalar, dolaşımdaki endokannabinoidlerin fiziksel aktiviteye bağlı artışı göstermesine karşın, sonuçlar bir çalışmadan diğerine önemli ölçüde farklılıklar sergilemektedir. Örneğin, AEA artışı ile egzersiz yoğunluğu arasındaki ilişkinin “ters U” şeklinde bir eğri ile tanımlandığı çalışmalar bulunmaktadır (Hillard, 2018; Raichlen et al, 2013). Yine, 2-AG’nin kısa ve yoğun patlayıcı güç gerektiren fiziksel aktivitelere yanıt olarak önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur. Bu nedenle, farklı tip, yoğunluk ve sürelerdeki egzersizlere yanıt olarak farklı endokannabinoidlerin (veya bunların farklı karışımlarının) salgılanması mümkündür. Dahası, “tercih edilen” egzersizler endokannabinoid sistemi önemli ölçüde aktive eder ve bu yanıt, ruh hali üzerindeki etkilere de katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır (Brellenthin et al, 2017).

İlginç bir şekilde, hipoksinin endokannabinoid sistemi aktivasyonunu güçlendirdiği de bildirilmiştir ve kasların egzersizle indüklenen dolaşımdaki

endokannabinoid artışının ana kaynağı olabileceği ve daha sonra kan beyin bariyerini geçebileceği öne sürülmüştür (Hillard, 2018). Genel olarak, dolaşımdaki endokannabinoid seviyeleri anksiyete ve depresyonla ters orantılı ve BDNF konsantrasyonuyla ve dolayısıyla ruh hali ve canlılık ve esenlik duygusu üzerindeki faydalı etkilerle pozitif ilişkilidir. Bununla birlikte, 2-AG ve/veya AEA seviyeleri şizofreni veya borderline kişilik bozukluğu gibi diğer bilişsel bozuklukları olan hastalarda daha yüksek olabilmektedir (Hillard, 2018). Dahası, bu gözlemler, kanabinoid ilaçlarının kullanımının psikotik bozukluklar geliştirme riskini artırdığına dair kanıtlarla tutarlıdır, muhtemelen dopamin sinyallemesinin değişmesiyle de ilişkili bulunmuştur (Cohen et al, 2019).

1960’lardan beri, uzun mesafe koşularının “koşucunun coşkusu” olarak adlandırılan, ani bir öfori ve iyi olma hissi ile birlikte analjeziye neden olabildiği bilinmekteydi. Bu aktiviteye bağlı olarak endorfin üretiminin, koşucunun coşkusunun en azından analjezik bileşeninden sorumlu olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise hem opioidlerin hem de endokannabinoidlerin fiziksel aktiviteye bağlı olarak bu yanıtın oluşmasından sorumlu oldukları ortaya konulmuştur (Da Silva Santos, 2018). Ayrıca, kanabinoid agonistlerinin beyindeki endojen opioidlerin salınımını artırabileceği de bulunmuştur (Cohen et al, 2019). Dolayısıyla, iki sistemin egzersizin anti-nosiseptif etkilerinde sinerji içinde hareket ettiği sonucuna varılabilmektedir (King-Himmelreich et al, 2017).

Ayrıca, ruh halindeki iyileşmenin, fiziksel aktiviteye bağlı olarak nörosteroidlerin ve özellikle de GABA A reseptörü ve glutamat gibi farklı nörotransmitter reseptörleri üzerinde çeşitli etkilere sahip nörosteroid bir molekül olan dehidroepiandrosteron (DHEA) seviyelerindeki artışla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Sonnenblick et al, 2018). Nörosteroidler, çeşitli nörofizyolojik ve hastalık süreçlerinde rolü olduğu gösterilen önemli nöroaktif moleküllerdir. Egzersiz sonrası ruh hali iyileşmesi ile DHEA kan seviyesi değişiklikleri arasında olası bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (Sonnenblick et al, 2018). DHEA ayrıca nükleer reseptörlere bağlanabilir, strese yanıt olarak mitokondriyal işlevin düzenlenmesine katkıda bulunabilir ve plazma membranının G-protein bağlı reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, en azından bir hepatosit hücre hattında miR-21 transkripsiyonunu artırabilir (Prough et al, 2016).

6. SONUÇ

Fiziksel aktivite, plastisiteyi uyarma, bilişsel işlevi geliştirme, depresyona yol açan mekanizmaları zayıflatma, nörojenezi uyarma ve serebrovasküler perfüzyonu iyileştirme gibi net etkilere sahip etkileşimli bir büyüme faktörü sinyalleme basamağını harekete geçirmektedir. IGF-1 sinyallemesi, fiziksel aktivitenin öğrenme ve depresyon üzerindeki etkilerinin merkezi

olabilecek BDNF sinyallemeyle birleşmektedir. Merkezi mekanizmalara ek olarak, fiziksel aktivite bilişsel gerileme için çeşitli çevresel risk faktörlerini de azaltmaktadır. Bu çevresel risk faktörlerinin çoğu arasındaki ortak mekanizma, periferde ve beyinde büyüme faktörü sinyallesini engelleyen inflamasyondur. Fiziksel aktivite, hem proinflamatuvar durumları azaltarak hem de büyüme faktörü seviyelerini doğrudan artırarak büyüme faktörü sinyallesini iyileştirebilmektedir.

Genel olarak fiziksel aktivite, vücut sağlığını iyileştirdiği gibi beyin sağlığını da geliştirici etkilere sahiptir. Duruma bu yönüyle bakıldığında fiziksel aktivitenin beyin plastisitesini, işlevlerini ve nörodejeneratif hastalıklara karşı direncini iyileştirmek için bir “yaşam tarzı müdahale tekniği” olarak görülmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Arenas, E., Denham, M., & Villaescusa, J. C. (2015). How to make a midbrain dopaminergic neuron. *Development (Cambridge, England)*, 142(11), 1918–1936.
<https://doi.org/10.1242/dev.097394>
- Bading H. (2013). Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(9), 593–608. <https://doi.org/10.1038/nrn3531>
- Bailey, D. M., Marley, C. J., Brugniaux, J. V., Hodson, D., New, K. J., Ogoh, S., & Ainslie, P. N. (2013). Elevated aerobic fitness sustained throughout the adult lifespan is associated with improved cerebral hemodynamics. *Stroke*, 44(11), 3235–3238.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002589>
- Banks, W. A., Kastin, A. J., & Broadwell, R. D. (1995). Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*, 2(4), 241–248.
<https://doi.org/10.1159/000097202>
- Berke J. D. (2018). What does dopamine mean?. *Nature neuroscience*, 21(6), 787–793.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in neurosciences*, 30(5), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Boekhoudt, L., Omrani, A., Luijendijk, M. C., Wolterink-Donselaar, I. G., Wijbrans, E. C., van der Plasse, G., & Adan, R. A. (2016). Chemogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area, but not substantia nigra, induces hyperactivity in rats. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(11), 1784–1793.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.09.003>
- Boldrini, M., Hen, R., Underwood, M. D., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Mann, J. J., & Arango, V. (2012). Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biological psychiatry*, 72(7), 562–571. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.024>
- Brady F. (1995). Sports skill classification, gender, and perceptual style. *Perceptual and motor skills*, 81(2), 611–620. <https://doi.org/10.1177/003151259508100250>
- Bramble, D. M., & Lieberman, D. E. (2004). Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*, 432(7015), 345–352. <https://doi.org/10.1038/nature03052>
- Brellenthin, A. G., Crombie, K. M., Hillard, C. J., & Koltyn, K. F. (2017). Endocannabinoid and Mood Responses to Exercise in Adults with Varying Activity Levels. *Medicine and science in sports and exercise*, 49(8), 1688–1696.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001276>
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68(5), 815–834.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>

Buck, M. R., Karustis, D. G., Day, N. A., Honn, K. V., & Sloane, B. F. (1992). Degradation of extracellular-matrix proteins by human cathepsin B from normal and tumour tissues. *The Biochemical journal*, 282 (Pt 1)(Pt 1), 273–278. <https://doi.org/10.1042/bj2820273>

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 100(2), 126–131.

Cavalcante, P. A. M., Gregnani, M. F., Henrique, J. S., Ornellas, F. H., & Araújo, R. C. (2017). Aerobic but not Resistance Exercise Can Induce Inflammatory Pathways via Toll-Like 2 and 4: a Systematic Review. *Sports medicine - open*, 3(1), 42.

<https://doi.org/10.1186/s40798-017-0111-2>

Chaillou T. (2018). Skeletal Muscle Fiber Type in Hypoxia: Adaptation to High-Altitude Exposure and Under Conditions of Pathological Hypoxia. *Frontiers in physiology*, 9, 1450. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01450>

Chen, H., Pine, D. S., Ernst, M., Gorodetsky, E., Kasen, S., Gordon, K., Goldman, D., & Cohen, P. (2013). The MAOA gene predicts happiness in women. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 40,122–125.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.018>

Cohen, K., Weizman, A., & Weinstein, A. (2019). Modulatory effects of cannabinoids on brain neurotransmission. *The European journal of neuroscience*, 50(3), 2322–2345. <https://doi.org/10.1111/ejn.14407>

Crush, E. A., Frith, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Experimental effects of acute exercise duration and exercise recovery on mood state. *Journal of affective disorders*, 229, 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.092>

Da Silva Santos, R., & Galdino, G. (2018). Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 69(1), 3–13. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.01>

De Assis, G. G., Gasanov, E. V., de Sousa, M. B. C., Kozacz, A., & Murawska-Cialowicz, E. (2018). Brain derived neutrophilic factor, a link of aerobic metabolism to neuroplasticity. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 69(3), 10.26402/jpp.2018.3.12. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.3.12>

de Castro Abrantes, H., Briquet, M., Schmuziger, C., Restivo, L., Puyal, J., Rosenberg, N., Rocher, A. B., Offermanns, S., & Chatton, J. Y. (2019). The Lactate Receptor HCAR1 Modulates Neuronal Network Activity through the Activation of Gα and Gβγ Subunits. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 39(23), 4422–4433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2092-18.2019>

- Delezie, J., & Handschin, C. (2018). Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain. *Frontiers in neurology*, 9, 698. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00698>
- Deng, W., Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(5), 339–350. <https://doi.org/10.1038/nrn2822>
- Di Russo, F., Bultrini, A., Brunelli, S., Delussu, A. S., Polidori, L., Taddei, F., Traballes, M., & Spinelli, D. (2010). Benefits of sports participation for executive function in disabled athletes. *Journal of neurotrauma*, 27(12), 2309–2319. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1501>
- Dos Santos, J. M., Moreli, M. L., Tewari, S., & Benite-Ribeiro, S. A. (2015). The effect of exercise on skeletal muscle glucose uptake in type 2 diabetes: An epigenetic perspective. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(12), 1619–1628. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.013>
- El Mestikawy, S., Glowinski, J., & Hamon, M. (1983). Tyrosine hydroxylase activation in depolarized dopaminergic terminals--involvement of Ca^{2+} -dependent phosphorylation. *Nature*, 302(5911), 830–832. <https://doi.org/10.1038/302830a0>
- Finberg J. P. M. (2019). Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 126(4), 433–448. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1952-7>
- Gehlert, S., Bloch, W., & Suhr, F. (2015). Ca^{2+} -dependent regulations and signaling in skeletal muscle: from electro-mechanical coupling to adaptation. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 1066–1095. <https://doi.org/10.3390/ijms16011066>
- Gomez-Pinilla, F., Vaynman, S., & Ying, Z. (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *The European journal of neuroscience*, 28(11), 2278–2287. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06524.x>
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., & Shors, T. J. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature neuroscience*, 2(3), 260–265. <https://doi.org/10.1038/6365>
- Greenwood B. N. (2019). The role of dopamine in overcoming aversion with exercise. *Brain research*, 1713, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.08.030>
- Gu, Q., Zou, L., Loprinzi, P. D., Quan, M., & Huang, T. (2019). Effects of Open Versus Closed Skill Exercise on Cognitive Function: A Systematic Review. *Frontiers in psychology*, 10, 1707. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01707>
- Gundersen K. (2011). Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 86(3), 564–600. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00161.x>

- Herbst, W. A., & Martin, K. C. (2017). Regulated transport of signaling proteins from synapse to nucleus. *Current opinion in neurobiology*, 45, 78–84.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.006>
- Hill, T., & Polk, J. D. (2019). BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. *American journal of physical anthropology*, 168 Suppl 67, 47–62. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23762>
- Hillard C. J. (2018). Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going?. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(1), 155–172.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.130>
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 58–65. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>
- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(9 Pt B), 2243–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>
- Hung, C. L., Tseng, J. W., Chao, H. H., Hung, T. M., & Wang, H. S. (2018). Effect of Acute Exercise Mode on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Task Switching Performance. *Journal of clinical medicine*, 7(10), 301.
<https://doi.org/10.3390/jcm7100301>
- Itagaki, C., Isobe, T., Taoka, M., Natsume, T., Nomura, N., Horigome, T., Omata, S., Ichinose, H., Nagatsu, T., Greene, L. A., & Ichimura, T. (1999). Stimulus-coupled interaction of tyrosine hydroxylase with 14-3-3 proteins. *Biochemistry*, 38(47), 15673–15680. <https://doi.org/10.1021/bi9914255>
- Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Hendrikse, J., Sabiston, C. M., & Stubbs, B. (2019). Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 525–539. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.040>
- Kim, S., Dede, A. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2015). Memory, scene construction, and the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(15), 4767–4772. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503863112>
- Kim, T. A., Syty, M. D., Wu, K., & Ge, S. (2022). Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease. *Zoological research*, 43(3), 481–496. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2021.479>
- King-Himmelreich, T. S., Möser, C. V., Wolters, M. C., Schmetzer, J., Schreiber, Y., Ferreirós, N., Russe, O. Q., Geisslinger, G., & Niederberger, E. (2017). AMPK contributes to aerobic exercise-induced antinociception downstream of endocannabinoids. *Neuropharmacology*, 124, 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.002>
- Krüger, K., Mooren, F. C., & Pilat, C. (2016). The Immunomodulatory Effects of Phy-

sical Activity. *Current pharmaceutical design*, 22(24), 3730–3748.

<https://doi.org/10.2174/1381612822666160322145107>

- Liaw, Y. C., Liaw, Y. P., & Lan, T. H. (2019). Physical Activity Might Reduce the Adverse Impacts of the FTO Gene Variant rs3751812 on the Body Mass Index of Adults in Taiwan. *Genes*, 10(5), 354. <https://doi.org/10.3390/genes10050354>
- Lim, A. F., Lim, W. L., & Ch'ng, T. H. (2017). Activity-dependent synapse to nucleus signaling. *Neurobiology of learning and memory*, 138, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.07.024>
- Linebaugh, B. E., Sameni, M., Day, N. A., Sloane, B. F., & Keppler, D. (1999). Exocytosis of active cathepsin B enzyme activity at pH 7.0, inhibition and molecular mass. *European journal of biochemistry*, 264(1), 100–109.
- <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00582.x>
- Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H. J., Müller, N. G., & Düzel, E. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry*, 20(5), 585–593. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.114>
- Marcello, E., Di Luca, M., & Gardoni, F. (2018). Synapse-to-nucleus communication: from developmental disorders to Alzheimer's disease. *Current opinion in neurobiology*, 48, 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.12.017>
- Masuzawa, R., Konno, R., Ohsawa, I., Watanabe, A., & Kawano, F. (2018). Muscle type-specific RNA polymerase II recruitment during PGC-1 α gene transcription after acute exercise in adult rats. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 125(4), 1238–1245. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00202.2018>
- Matta Mello Portugal, E., Cevada, T., Sobral Monteiro-Junior, R., Teixeira Guimarães, T., da Cruz Rubini, E., Lattari, E., Blois, C., & Camaz Deslandes, A. (2013). Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. *Neuropsychobiology*, 68(1), 1–14. <https://doi.org/10.1159/000350946>
- Moon, H. Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., Janke, E., Lubejko, S. T., Greig, N. H., Mattison, J. A., Düzel, E., & van Praag, H. (2016). Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell metabolism*, 24(2), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., Rinholm, J. E., Palibrk, V., Diget, E. H., Kennedy, L. H., Stølen, T., Hennestad, E., Moldestad, O., Cai, Y., Puchades, M., Offermanns, S., Vervaeke, K., Bjørås, M., Wisløff, U., Storm-Mathisen, J., ... Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature communications*, 8, 15557. <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>
- Neufer, P. D., Bamman, M. M., Muoio, D. M., Bouchard, C., Cooper, D. M., Goodpaster, B. H., Booth, F. W., Kohrt, W. M., Gerszten, R. E., Mattson, M. P., Hepple, R. T., Kraus, W. E., Reid, M. B., Bodine, S. C., Jakicic, J. M., Fleg, J. L., Willi-

- ams, J. P., Joseph, L., Evans, M., Maruvada, P., ... Laughlin, M. R. (2015). Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell metabolism*, 22(1), 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.011>
- Nock, N. L., Minnes, S., & Alberts, J. L. (2017). Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth defects research*, 109(20), 1711–1729. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1182>
- Nofuji, Y., Suwa, M., Sasaki, H., Ichimiya, A., Nishichi, R., & Kumagai, S. (2012). Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. *Journal of sports science & medicine*, 11(1), 83–88.
- Ogborn, D. I., & Gardiner, P. F. (2010). Effects of exercise and muscle type on BDNF, NT-4/5, and TrKB expression in skeletal muscle. *Muscle & nerve*, 41(3), 385–391. <https://doi.org/10.1002/mus.21503>
- Palmiter R. D. (2008). Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 35–46. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.003>
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553–1561. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
- Pan, W., Wu, X., He, Y., Hsueh, H., Huang, E. Y., Mishra, P. K., & Kastin, A. J. (2013). Brain interleukin-15 in neuroinflammation and behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(2), 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.009>
- Parra-Damas, A., & Saura, C. A. (2019). Synapse-to-Nucleus Signaling in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders. *Biological psychiatry*, 86(2), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.01.006>
- Peake, J. M., Neubauer, O., Walsh, N. P., & Simpson, R. J. (2017). Recovery of the immune system after exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 122(5), 1077–1087. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00622.2016>
- Pedersen B. K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600–611. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>
- Perreault, M. L., Jones-Tabah, J., O'Dowd, B. F., & George, S. R. (2013). A physiological role for the dopamine D5 receptor as a regulator of BDNF and Akt signalling in rodent prefrontal cortex. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(2), 477–483. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000685>
- Pette, D., & Vrbová, G. (1999). What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity?. *Muscle & nerve*, 22(6), 666–677. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199906\)22:6<666::aid-mus3>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199906)22:6<666::aid-mus3>3.0.co;2-z)

- Poulin, J. F., Caronia, G., Hofer, C., Cui, Q., Helm, B., Ramakrishnan, C., Chan, C. S., Dombeck, D. A., Deisseroth, K., & Awatramani, R. (2018). Mapping projections of molecularly defined dopamine neuron subtypes using intersectional genetic approaches. *Nature neuroscience*, 21(9), 1260–1271. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0203-4>
- Pristerà, A., Blomeley, C., Lopes, E., Threlfell, S., Merlini, E., Burdakov, D., Cragg, S., Guillemot, F., & Ang, S. L. (2019). Dopamine neuron-derived IGF-1 controls dopamine neuron firing, skill learning, and exploration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(9), 3817–3826. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806820116>
- Proepper, C., Johannsen, S., Liebau, S., Dahl, J., Vaida, B., Bockmann, J., Kreutz, M. R., Gundelfinger, E. D., & Boeckers, T. M. (2007). Abelson interacting protein 1 (Abi-1) is essential for dendrite morphogenesis and synapse formation. *The EMBO journal*, 26(5), 1397–1409. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601569>
- Proia, P., Di Liegro, C. M., Schiera, G., Fricano, A., & Di Liegro, I. (2016). Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1450. <https://doi.org/10.3390/ijms17091450>
- Prough, R. A., Clark, B. J., & Klinge, C. M. (2016). Novel mechanisms for DHEA action. *Journal of molecular endocrinology*, 56(3), R139–R155. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0013>
- Raichlen, D. A., & Polk, J. D. (2013). Linking brains and brawn: exercise and the evolution of human neurobiology. *Proceedings. Biological sciences*, 280(1750), 20122250. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.2250>
- Raichlen, D. A., Foster, A. D., Seillier, A., Giuffrida, A., & Gerdeman, G. L. (2013). Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *European journal of applied physiology*, 113(4), 869–875. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2495-5>
- Rêgo, M. L., Cabral, D. A., Costa, E. C., & Fontes, E. B. (2019). Physical Exercise for Individuals with Hypertension: It Is Time to Emphasize its Benefits on the Brain and Cognition. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 13, 1179546819839411. <https://doi.org/10.1177/1179546819839411>
- Rezapour, S., Shiravand, M., & Mardani, M. (2018). Epigenetic changes due to physical activity. *Biotechnology and applied biochemistry*, 65(6), 761–767. <https://doi.org/10.1002/bab.1689>
- Rothaug, M., Becker-Pauly, C., & Rose-John, S. (2016). The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochimica et biophysica acta*, 1863(6 Pt A), 1218–1227. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.018>
- Schnyder, S., & Handschin, C. (2015). Skeletal muscle as an endocrine organ: PG-C-1 α , myokines and exercise. *Bone*, 80, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
- Schwellnus, M., Soligard, T., Alonso, J. M., Bahr, R., Clarsen, B., Dijkstra, H. P., Gabbett, T. J., Gleeson, M., Häggglund, M., Hutchinson, M. R., Janse Van Rens-

- burg, C., Meeusen, R., Orchard, J. W., Pluim, B. M., Raftery, M., Budgett, R., & Engebretsen, L. (2016). How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *British journal of sports medicine*, 50(17), 1043–1052. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096572>
- Semple, B. D., Kossmann, T., & Morganti-Kossmann, M. C. (2010). Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30(3), 459–473. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.240>
- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological psychiatry*, 64(6), 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.biopsy-2008.05.005>
- Shohamy, D., & Adcock, R. A. (2010). Dopamine and adaptive memory. *Trends in cognitive sciences*, 14(10), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.08.002>
- Sonnenblick, Y., Taler, M., Bachner, Y. G., & Strous, R. D. (2018). Exercise, Dehydroepiandrosterone (DHEA), and Mood Change: A Rationale for the “Runners High”? *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 20(6), 335–339.
- Sosner, P., Guiraud, T., Gremaux, V., Arvisais, D., Herpin, D., & Bosquet, L. (2017). The ambulatory hypotensive effect of aerobic training: a reappraisal through a meta-analysis of selected moderators. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 27(3), 327–341. <https://doi.org/10.1111/sms.12661>
- Spilker, C., Nullmeier, S., Grochowska, K. M., Schumacher, A., Butnaru, I., Macharadze, T., Gomes, G. M., Yuanxiang, P., Bayraktar, G., Rodenstein, C., Geiseler, C., Kolodziej, A., Lopez-Rojas, J., Montag, D., Angenstein, F., Bär, J., D’Hanis, W., Roskoden, T., Mikhaylova, M., Budinger, E., ... Kreutz, M. R. (2016). A Jacob/Nsmf Gene Knockout Results in Hippocampal Dysplasia and Impaired BDNF Signaling in Dendritogenesis. *PLoS genetics*, 12(3), e1005907. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005907>
- Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D., & Davis, J. M. (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of applied physiology*(Bethesda,Md.:1985),111(4),1066–1071. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00343.2011>
- Sutoo, D., & Akiyama, K. (2003). Regulation of brain function by exercise. *Neurobiology of disease*, 13(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/s0969-9961\(03\)00030-5](https://doi.org/10.1016/s0969-9961(03)00030-5)
- Tsai, C. L., Pan, C. Y., Chen, F. C., Wang, C. H., & Chou, F. Y. (2016). Effects of acute aerobic exercise on a task-switching protocol and brain-derived neurotrophic factor concentrations in young adults with different levels of cardiorespiratory fitness. *Experimental physiology*, 101(7), 836–850. <https://doi.org/10.1113/EP085682>
- Tsai, C. L., Wang, C. H., & Tseng, Y. T. (2012). Effects of exercise intervention on

- event-related potential and task performance indices of attention networks in children with developmental coordination disorder. *Brain and cognition*, 79(1), 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.02.004>
- van Praag H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in neurosciences*, 32(5), 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.12.007>
- Walsh, J. J., & Tschakovsky, M. E. (2018). Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 43(11), 1095–1104. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0192>
- Wang, C. H., Chang, C. C., Liang, Y. M., Shih, C. M., Chiu, W. S., Tseng, P., Hung, D. L., Tzeng, O. J., Muggleton, N. G., & Juan, C. H. (2013). Open vs. closed skill sports and the modulation of inhibitory control. *PloS one*, 8(2), e55773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055773>
- Watkins B. A. (2018). Endocannabinoids, exercise, pain, and a path to health with aging. *Molecular aspects of medicine*, 64, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.10.001>
- Xu, X., Fu, Z., & Le, W. (2019). Exercise and Parkinson's disease. *International review of neurobiology*, 147, 45–74. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.06.003>



ORGAN BAĞIŞI KONUSUNDA YAPILAN MEVZUAT DEĞİŞİKLİĞİNİN EKONOMİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ: TÜRKİYE ÖRNEĞİ

“ ”

Lütfiye TEKPINAR¹

Ayhan ULUDAĞ²

Özer ARIK³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Nezahat Keleşoğlu Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0003-2267-771X

2 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Nezahat Keleşoğlu Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0003-2107-0350

3 Öğr. Gör. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 0000-0002-6783-3117

GİRİŞ

Bireylerin diğer tüm hak formlarından yararlanabilmesi için öncelikle yaşama hakkının korunması gerekmektedir. Sağlık hakkı insan haklarının temel bileşenlerindendir ve onurlu bir yaşamın temelini oluşturmaktadır. 1982 tarihli Türkiye Cumhuriyeti Anayasası 17. Maddesi “*herkes yaşama hakkına sahiptir*” ibaresi ile sağlık hakkının temelini oluşturan yaşam hakkı için güvence sağlamıştır (T.C. Resmi Gazete, 9 Kasım 1982, Sayı: 17863).

Hasta hakları kavramı, HHY 4. maddesinde; “Sağlık hizmetlerinden faydalanma ihtiyacı bulunan fertlerin, sırf insan olmaları sebebiyle sahip bulundukları ve T.C. Anayasası, milletlerarası antlaşmalar, kanunlar ve diğer mevzuat ile teminat altına alınmış bulunan haklarını” ifade etmektedir (T.C. Resmi Gazete, 01 Ağustos 1998, Sayı: 23420). Özlü (2007: 1) hasta haklarını şu şekilde ifade etmektedir: “*Hastanın kaybettiği sağlığını en kısa sürede, mümkün olduğunca en yüksek seviyede, en konforlu ve saygın şekilde geri getirilmesi; bunun mümkün olmadığı durumlarda ise hastalığına karşın yaşam kalitesinin korunabilmesi ve insan onuruna yakışır şekilde ölebilmesi için ihtiyaç duyacağı her türlü destek ve hizmete kolayca ulaşabilmesidir.*”

1968 yılında Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp, hukuk ve din adamlarından oluşan bir komite tarafından “biyolojik ölüm” tanımına, beyin fonksiyonlarının geri dönüşümsüz biçimde kaybedilmesi durumunu ifade eden “beyin ölümü” tanımı eklenmiştir (Özer, 2017: 47). Yaşam hakkının doğumla hatta anne karnında başladığı bilinmekte fakat nerede son bulduğu ölüm kavramına getirilen açıklamalar ile belirlenmektedir. Ölüm anının belirlenmesi bireyin hayatının sona erdiğini gösterirken öte yandan sosyal, hukuksal ve ekonomik açıdan da birçok durumu doğurmaktadır.

Biyoetik alanının öncülerinden Veatch (2010: 35) ölüm kavramını üç şekilde sınıflandırmıştır: İlki ‘Kardiyak Ölüm’dür ve geri dönüşümsüz bir şekilde kalp ve solunum işlevlerinin durması olarak tanımlamıştır; ikincisini ‘Tüm Beyin Ölümü’ olarak ifade etmiştir ve beynin tüm işlevlerinin geri dönüşümsüz olarak durması olarak tanımlamıştır; üçüncüsünü ise ‘Yüksek Beyin İşlevleri Temeline Dayalı Ölüm’ olarak ifade etmiş ve beynin vücudun işleyişi için hayati öneme sahip olan işlevlerden sorumlu olan kısımlarının geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlamıştır. Tanımlardan anlaşıldığı gibi temel şart geri dönüşsüz olmasıdır. Bu çalışmada beyin ölümü kavramı “tüm beyin ölümü anlamına” gelmektedir.

Türkiye’de Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun’da (1979), beyin ölümü yerine “tıbbi ölüm” tanımı geçmektedir (T.C. Resmi Gazete, 03 Haziran 1979). Doku ve Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliğinde ise beyin ölümü ibaresi kullanılmaktadır ve Ek 1 düzenlemesinde klinik tanısına yönelik detaylar yer almaktadır (T.C. Resmi Gazete, 03 Aralık 2022, Sayı: 32038). Beyin ölümü, sadece ölüm anını tespit etmekle kal-

mayıp, toplumsal ve ekonomik sonuçlarında yakınlarının davranışları daha fazla dikkat çekmektedir.

Türkiye’de organ bağıışı oranlarına bakıldığında kadavradan bağıışın düşük olduğu görülmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri hasta yakınlarının ölüm kavramına bakış açılarıdır. Ölümü kabul edemeyen hasta yakınları organ bağıışında bulunmamaktadır. Beyin ölümü tanısı sonrası, hasta yakınlarının üç temel görevi vardır: Doku ve organ bağıışı (nakil izni) hakkında karar vermek, yaşam desteğini sonlandırarak defin işlemlerini yapmak ya da kalp kendiliğinden durana (kardiyak arrest) kadar bekleyip sonrasında defnetmek (Uludağ vd., 2021: 441).

Türkiye’de beyin ölümü hakkında detaylara 2238 sayılı “Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki Kanun” esas alınarak çıkarılan yönetmeliklerde yer verilmiştir. 01.02.2012 tarihli 28191 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği” yürürlükten kaldırılarak 09.12.2022 tarihli 32008 sayılı Resmi Gazete’de “Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği” olarak güncellenmiştir. Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği’nin güncel hali Türkiye’de beyin ölümü vakalarının değerlendirilmesi açısından önemli değişiklik getirmiştir. 2012 yılında yayınlanan yönetmelikte beyin ölümü sonrası süreç hakkında herhangi bir açıklama bulunmamaktaydı. Bu belirsizlik beyin ölümü gerçekleşmiş bireyin yakınları tarafından organ bağıışı, defin için çıkış veya kardiyak arreste kadar yoğun bakımda kalması kararları için tercih sunmuş olmaktadır. Tıbben ölü sayılan birey için yakınlarının talebi ile kardiyak arreste kadar yoğun bakım hizmeti verilmekteydi. Bu durum sağlık çalışanlarını hastaya fayda sağlamayan tıbbi tedaviyi sağlamaya zorunlu kılmaktaydı ve çoğu zaman hasta yakınları tarafından yaşamı uzatma yönünde baskıyla karşılaşmaktaydılar. Mevzuattaki belirsizlik kıt sağlık kaynaklarının dağıtımı, etkin ve verimli yönetilmesi yönünde negatif etki üretmekteydi. 2022 yılında yürürlüğe konulan yeni yönetmelik beyin ölümü sonrası süreç için açık ifadeler belirtmektedir.

Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği Madde 8 “(5) *Beyin ölümü teşhisi konulan vakalarda organ bağıışlanması ilişkin aile veya yasal vasi onayı olmaması durumunda uygulanan organ koruma protokollerine son verilir. Aile veya yasal vasi tarafından organ bağıışında bulunulması durumunda ise organın bekleyen hastaya nakledilmesine kadar geçen süre içerisinde, verici bakımı için ihtiyaç duyulan organ koruma protokolleri devam ettirilir.*” yer almaktadır (T.C. Resmi Gazete, 03 Aralık 2022, Sayı: 32038). Yeni yönetmelikteki bu hüküm ile beyin ölümü tanısı sonrası kardiyak ölüm gerçekleşene kadar geçen dönemdeki protokol de belirlenmiş olmaktadır. Aile veya yasal vasinin karar hakkı sadece organ bağıışı yapıp yapılmaması düzeyinde kalmaktadır.

Bu çalışmanın temelini 2012 ile 2022 organ bağıışı yönetmeliklerindeki beyin ölümü sonrası aile veya yasal vasinin karar sınırlarının farklılığı sonu-

cu oluşan ekonomik etkinin sağlık sistemi açısından değerlendirilmesi oluşturmaktadır. 2012 yönetmeliğinde beyin ölümü tanısı sonrası aile veya yasal vasiyin organ bağıışı yapmadıkları takdirde kardiyak arreste kadar yoğun bakımda kalmasını isteme veya tanı sonrası alıp defnetme karar hakları bulunmaktaydı. 2022 yönetmeliğinde ise sadece organ bağıışı yapma veya yapmama hakları bulunmakta olup bağıışı yapılmayanların yoğun bakımda kardiyak arresti bekleme hakkı kalmamıştır. 2025 yılı Temmuz ayında Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun'da yapılan değişiklik ile Madde 14 – (Değişik fıkra: 21/7/2025 - 7557/13 md.) “Bir kimse sağlığında vücudunun tamamını veya organ ve dokularını, tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlar için bıraktığını güvenli kimlik doğrulama araçlarını kullanarak e-Devlet Kapısı veya Sağlık Bakanlığınca kurulan bilişim sistemleri üzerinden beyan etmiş ya da resmi veya yazılı bir vasiyetle belirtmiş veya bu konudaki isteğini iki tanık huzurunda açıklamış ise ölüden organ veya doku alınır. Bağıışçının sağlığında açıkladığı iradesinin yakınlarının hilafına olması halinde bağıışçının iradesi esas alınır.” ifadesi eklenmiştir (T.C. Resmi Gazete, 3 Haziran 1979, Sayı:16655). Böylece bireyin organ bağıışı ile ilgili kendi beden üzerindeki kararı öncelenmiştir. Bu çalışma 2012 yönetmeliğinde yer alan hükmün 2022 yılındaki yönetmelik ve 2025 yılında kanunda yapılan değişiklik ile sağlık sistemine özellikle yoğun bakımlar açısından katkılarının tespiti için gerçekleştirilmiştir. Beyin ölümü vakalarında hem hasta yakınları hem sağlık kuruluşları ve sağlık sistemi bazı maliyetlere katlanmak zorunda kalmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'deki mevzuat değişikliklerinin oluşan ve oluşabilecek maliyetleri nasıl etkilediği belirli varsayımlar altında ortaya konularak toplumsal ve ekonomik yüke dikkat çekmek istenmektedir. Araştırmada beyin ölümü vakalarının ortaya çıkardığı maliyetler, geri ödeme kurumu perspektifinde yoğun bakım paket maliyeti ve fırsat maliyeti olarak ele alınmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın amacı, 2012-2022 yılları arasındaki beyin ölümü tespiti sonrası organ bağıışını kabul etmeyen ve defin için götürülmeyen vakaların yoğun bakım ekonomik yükünün Türkiye sağlık sistemi açısından değerlendirilmesidir. Çalışmada, yoğun bakımda kardiyak arrest beklenen vakaların maliyetleri açık kaynak ulusal verilerin kullanılması ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Beyin ölümü tanısı alan hastalarla ilgili daha önce yapılan çalışmaların ışığında bu araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda Uludağ ve arkadaşlarının (2021) çalışmasındaki veriler esas alınmıştır. Beyin ölümü vakalarında standart yoğun bakım prosedürleri sürdürülmektedir bu nedenle geri ödeme kurumu perspektifinden beyin ölüm tanısı alan hastaların sağlık sistemine getirdiği yük, günlük yoğun bakım yatağı paket harcaması üzerinden hesaplanmıştır. Ayrıca fırsat maliyeti tespit edilmiştir. Araştırmadaki tıbbi maliyetler geri ödeme kurumu olarak SGK perspekti-

finden gerçekleştirilmiştir. Araştırmada maliyetler beyin ölümünden kardiyak arrest sonrasında defin işlemleri için çıkış yapılana kadar geçen süre göz önünde alınarak hesaplanmıştır.

Uludağ vd. (2021: 441) araştırmasında beyin ölümü vakalarının %38.3'ünde kalbin kendiliğinden durması beklediği, %18.3'ünde organ bağıışı yapıldığını tespit etmiştir. Kalbin kendiliğinden durana kadar geçen süre en uzun süre 216 saat, en kısa süre 1 saat, ortalama ise 42 saat bulunmuştur. Diğer araştırmalar incelendiğinde benzer sonuçların olduğu görülmektedir: Altınsoy vd. (2020: 24) 2009-2018 yıllarını kapsayan çalışmasında beyin ölümü tanısı sonrası kardiyak arrest olma zamanını yetişkinlerde $2,17 \pm 2,31$ gün; Akbaş vd.'nin (2018: 312) yaptığı çalışmada 2 saat; Ceylan vd.'nin (2019:145) beyin ölümü ve kalp ölümü arasındaki en uzun süreyi $116 (29.56 \pm 22.52)$ saat; Karasu vd.'nin (2015: 24) 18 yaş altı olgularda ortalama 6,8 gün ve 18 yaş ve üstü olgularda 2,5 gün; Al-Shammri vd.'nin (2003: 90) çalışmasında ortalama 8,2 gün olarak bulunmuştur. Bu çalışmalardan en güncel olanı referans çalışma olarak alınmıştır. Kardiyak arreste kadar geçen süre ortalaması Uludağ vd.'nin (2021: 442) çalışmasındaki değer olarak 42 saat alınmıştır. Beyin ölümü tanısı konulduktan sonra ailenin isteğiyle yaşam desteği kesilen ve nakil işlemi yapılacak beyin ölümü vakaları dışlandığı zaman bir üniversite hastanesinde 42 saatlik yoğun bakım ücreti iki günlük paket fiyatı olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakım hasta maliyetine ilişkin hesaplamalar, geri ödeme kurumu perspektifinden Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'ne (SUT) göre yapılmıştır (T.C. Resmi Gazete, 24 Mart 2013, Sayı: 28597). Yoğun bakım tedavilerinin geri ödemesi SUT eki EK-2/C listesinde yer alan puanlar ve ilave oranlar üzerinden paket fiyatlar esas alınarak hesaplanmıştır. Hesaplanan maliyetler aynı zamanda uluslararası para biri olarak dolara çevrilmiştir (US \$1 = 30.28 ₺ 25 Ocak 2024 tarihli).

Yoğun bakım tedavilerinde faturalama yöntemi ve geri ödeme tutarının belirlenmesinde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nin: "Yatarak Tedavilerde Ödeme" başlıklı 2.2.2. maddesinin birinci bendi; "Yoğun Bakım Tedavisi" başlıklı 2.4.4. H - maddesinin ikinci bendi; "Finansmanı Sağlanan Sağlık Hizmetlerinin Sağlanma Yöntemleri ve Ödeme Kuralları" başlıklı 2.2. maddesinin 15 inci bendi; "Finansmanı Sağlanan Sağlık Hizmetlerinin Sağlanma Yöntemleri ve Ödeme Kuralları" başlıklı 2.2. maddesi 20 inci bendi; "Taniya dayalı işlem üzerinden ödeme yöntemi" başlıklı maddenin 5 inci fıkrası hükümleri birlikte değerlendirilmiştir (T.C. Resmi Gazete, 24 Mart 2013, Sayı: 28597).

Sağlık hizmetlerinde fırsat maliyeti, seçilen bir sağlık hizmeti sebebiyle vazgeçilen diğer hizmetlerden dolayı kaybedilen getiri olarak tanımlanabilir (Biçer, Ayarlıoğlu, Aygün, Kısakürek, 2018: 172). Beyin ölümü vakaları için kalp kendiliğinden durana kadar geçen sürede verilen yoğun bakım maliyet kalemleri incelendiğinde; sağlık hizmeti sunucularına ödenen yoğun bakım

paket finansmanı, yatak işgali, sağlık insan kaynağı israfı, ilaç ve tıbbi cihaz kullanımı gibi önemli unsurun fırsat maliyetleri olduğuna dikkat çekilmektedir. Çalışmada tıp fakültesi hastanesinde en çok yapılan ve hayati öneme sahip bazı işlemler temsil oluşturması için seçilmiştir.

Çalışmanın Kısıtları

Çalışmada, tamamen açık kaynak verileri üzerinden analizler yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda yeni doğan beyin ölümü sayısına rastlanmadığı için yoğun bakım yatak sayısına yenidoğan yoğun bakımı dahil edilmemiştir. Beyin ölümü gerçekleştikten sonra organ nakil için bekletilenlerde farklı prosedürler uygulandığı için bu çalışmada yoğun bakım maliyetleri nakil kabul etmeyip beyin ölüm sonrası kardiyak arresti yoğun bakımda bekleyen hastaları kapsamaktadır.

Araştırmada olağan dönemler alınmış Türkiye’de COVID-19 pandemisinden etkilenen 2020 ve 2021 yılları hesaplamalara dahil edilmemiştir. Pandemi nedeniyle Sağlık Bakanlığı yoğun bakım yatak sayılarını artırmıştır. Bu nedenle araştırmada olabildiğince olağan dönem verileri incelenmiştir. Araştırmaya soyut maliyetler dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Türkiye’de 2012 sonrası beyin ölümü vakaları incelendiğinde en yüksek vakanın 2.309 ile 2019 yılında görüldüğü, Covid-19 pandemisinin etkilerinin yoğun olduğu 2020 ve 2021 yıllarında ise beyin ölümü vakalarının en düşük sayıda olduğu görülmektedir. 10 yılda ortalama 1.950 beyin ölümü vakası tespit edilmiştir. Nakil istemeyen beyin ölümü vakası ortalaması ise 1.469, nakil için onay verenlerin ortalaması %24,5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). 2019 yılı yoğun bakım yatak sayıları incelendiğinde 25.364 erişkin olmak üzere toplamda 27.142 olduğu, ortalama ise 22. 573 olarak görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Beyin Ölümü ve Nakil Oranlarının Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Beyin Ölümü	Aile Onayı ile Nakil	Nakil Oranı	Nakil İstemeyen Beyin Ölümü
2013	1.645	367	22,3	1.278
2014	1.776	397	22,3	1.379
2015	1.941	465	23,9	1.476
2016	1.997	563	28,2	1.434
2017	2.046	554	27,1	1.492
2018	2.178	598	27,5	1.580
2019	2.309	619	26,8	1.690
2020	1.391	263	18,9	1.128
2021	1.421	305	21,4	1.116
2022	1.711	289	16,8	1.422

Toplam	18.415	4420		13.995
Ortalama*	1.950	481,5	24,3	1.469
* Ortalamaya olağandışı dönem olarak Covid-19 etkisindeki 2020 ve 2021 yılları dahil edilmemiştir.				
Kaynak: TÜİK ve Sağlık Bakanlığı ¹⁷				

Tablo 2. Yetişkin Yoğun Bakım Yatak Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Sağlık Bakanlığı	Üniversite Hastanesi	Özel Hastane	Toplam
2013	7.233	3.341	6.077	16.651
2014	7.982	3.498	6.680	18.160
2015	8.537	3.660	7.685	19.882
2016	9.324	3.735	7.858	20.917
2017	10.258	3.923	8.547	22.728
2018	11.171	4.049	8.851	24.071
2019	12.136	4.168	9.060	25.364
2020	18.440	6.635	9.588	32.663
2021	18.545	4.746	10.032	33.323
2022	17.974	4.741	10.099	32.814
Average	10.577	3.889	8.107	22.573
* The years 2020 and 2021 under the influence of Covid-19 are excluded in the average.				
Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı ¹⁸				

Geri ödeme kurumu (SGK) perspektifinden bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bir hastanın bir günlük paket maliyeti aşağıdaki tabloda belirtildiği üzere 6.578,45 TL (USD \$ 217,25; US \$1 = 30.28 ₺ 25 Ocak 2024 tarihli) olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yoğun Bakım Ünitesi Günlük Paket Maliyeti

Yoğun Bakım Hizmetleri Tanıya Dayalı İşlem Puan Listesi (EK-2/C)				(EK-2/C-1)	
İşlem Kodu	İşlem Adı	İşlem Puanı	İşlem Fiyatı	İlave Oran (%)	İlave Oranlı İşlem Fiyatı
	Erişkin Bakım Hizmetleri				
P552003	Üçüncü basamak yoğun bakım hastası	5.546,75	3.289,22	100	6.578,45

Bu veriler ve varsayımlar altında bakıldığı zaman bir beyin ölümü vakasına kardiyak arreste kadar yaşam desteği verilmesi halinde yoğun bakım maliyeti 13.157 TL (USD \$ 434,50; US \$1 = 30.28 ₺ 25 Ocak 2024 tarihli) olarak tespit edilmiştir. TÜİK ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre pandeminin etkisindeki yıllar dışlandığı zaman nakil için onay vermeyen yıllık ortalama

1.469 beyin ölümü vakası vardır. Bu vakaların tümü için kardiyak arreste kadar beklendiği varsayıldığı zaman yıllık 19.327.486 TL (USD \$ 638.292,14) yoğun bakım maliyeti oluşacaktır. Referans (Uludağ 2021) çalışmasında tüm beyin ölümü vakalarından %38.3'ünde kalp kendiliğinden durana kadar beklendiği tespit edilmiştir. Bu perspektiften yıllık beyin ölümü vaka ortalamasının (1950) %38.3'ü esas alındığında ise (746,83x13.157 TL) 9.826.305 TL (USD \$ 322.514,7) maliyeti olacaktır.

Öte yandan, Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ'e göre 3. Seviye erişkin yoğun bakımda dolu yatak sayısına göre her 2 yatak için bir hemşire gerekmektedir. Yukarıda hesaplanan yatak işgal oranına göre, ortalama yoğun bakım yatak sayısı (22.573) baz alındığında Türkiye'de bir yıl içinde beyin ölümü vakaları için yoğun bakımda ayrılan yatak sayısı 361'dir. Buna göre, beyin ölümü vakaları için kalp kendiliğinden durana kadar beklendiği varsayıldığı 42 saatlik yoğun bakım tedavisi için 178 adet hemşireye ihtiyaç olduğu tahmin edilmektedir. Oysa, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2019 yılında Türkiye'de 100.000 kişiye düşen hemşire sayısı 342'dir. Tıbben ölü sayılan beyin ölümü vakalarında devam eden bu hemşire bakımının, hayata devam edebilme şansı olan diğer hastalar için verilmesi şöyle dursun, 178 hemşire için her bir vardiyada ayrılan iki günlük insan kaynağı finansmanı ilave bir mali yük oluşturmaktadır. Bunun yanında, 42 saatlik yoğun bakım tedavisinde görev alan hekim, hasta bakıcı, temizlik personeli vb. sağlık çalışanlarının finansman maliyeti ile kesilmeyen ilaç desteği, ventilatör vb. tıbbi cihaz kullanımı da söz konusu olduğundan önemli oranda fırsat maliyeti açığa çıkmaktadır.

Uludağ vd.'nin (2021:442) çalışmasındaki referans değerleri baz alarak hesapladığımız beyin ölümü tanısı konulduktan sonraki yoğun bakım harcamalarının (10.262.460 TL) fırsat maliyeti olarak, SGK perspektifinden SUT'a göre hangi alternatif vakaların yapılabileceği de önemli bir husustur. Aşağıdaki tabloda, SUT eki EK-2/C ve EK-2/C-1 Listelerinde yer alan puanlar üzerinden sık yapılan ve hayati olan bazı vakalar, yoğun bakım için harcanan paranın fırsat maliyeti olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Yoğun Bakımda Bekleyen Beyin Ölümü Vakalarının Fırsat Maliyeti

İşlem Kodu	İşlem Adı	İşlem Grubu		İşlem Puanı	İşlem Fiyatı	İlave Oran	Faturalama Fiyatı	Alternatif Vaka Sayısı	Fırsat Maliyeti
P700810	Selektif koroner anjiyografi	C	*	3.528,90	2.092,64	30%	2.720,43	35	95.215,05
P700944	Ameliyatsız Kalp Kapağı Değişimi (TAVİ)	A3	*	22.829,88	13.538,12	50%	20.307,18	40	812.287,2
P700660	Kalıcı kalp pili takılması, atriyal veya ventriküler	B	*	5.707,45	3.384,52	50%	5.076,78	41	208.147,98
P604980	Koroner arter by-pass	A3	*	98.809,57	58.594,08	50%	87.891,11	20	1.757.822,2
P609460	Whipple operasyonu	A2		136.469,65	80.926,50	40%	113.297,10	17	1.926.050,7
P610411	Low anterior rezeksiyon, laparoskopik	A3	*	120.769,60	71.616,37	50%	107.424,56	15	1.611.368,4
P609792	Gastrektomi radikal, total, laparoskopik	A3	*	119.180,53	70.674,05	50%	106.011,08	10	1.060.110,8
P615442	Derin metastatik beyin tümörleri	A2	*	117.011,16	69.387,62	30%	90.203,90	20	180.407,8
P615201	Dekompresif Kraniektomi	A2	*	45.763,71	27.137,88	40%	37.993,03	26	987.818,78
TOPLAM								224	10.262.899,11

Tablo 4'e göre, beyin ölümü tanısı konulan hastaların yoğun bakım tedavileri nedeniyle katlanılan sağlık harcamaları ile başka hastaların tedavisi için yapılabilecek yaklaşık 224 adet ameliyat fırsat maliyetini oluşturmaktadır. Bir başka ifadeyle 10.262.460 TL'lik sağlık kaynağı yaşamlarına devam edebilme şansları olan bu hastalar yerine tıbben ölü kabul edilen hastalar için harcanmıştır.

TARTIŞMA

Bireyin ölüm sonrasında cesedine ne olacağı ya da karar vericinin kim olduğu çoğunlukla dini ve hukuki kurallar ile belirlenir. Bu kurallar doğrudan ya da dolaylı olarak organ bağışı sürecini ve sağlık hizmetlerinde kaynak kullanımını da etkilemektedir.

Organ bağıışı beyin ölümü vakalarının en önemli konusudur. Literatürde yapılan bağıışlarının yarısından fazlasının beyin ölümü sonrası gerçekleştiği bildirilmektedir (Lewis, 2015: 236). Türkiye’de 01.02.2012 tarihli 28191 sayılı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği madde 14 (2)’de organ ve doku nakli koordinatörleri için “Kanuna göre gerekiyorsa verici adayının ailesinden organ ve doku bağıışı için izin alınmasından ve alınan organ ve dokunun ilgili merkeze naklinden sorumludur.” ibareleri geçmektedir. 09.12.2022 tarihli ve 32038 sayılı Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği madde 8 (5)’de “Beyin ölümü teşhisi konulan vakalarda organ bağıışlanmasına ilişkin aile veya yasal vasi onayı olmaması durumunda uygulanan organ koruma protokollerine son verilir. Aile veya yasal vasi tarafından organ bağıışında bulunulması durumunda ise organın bekleyen hastaya nakledilmesine kadar geçen süre içerisinde, verici bakımı için ihtiyaç duyulan organ koruma protokolleri devam ettirilir.” ibareleri geçmektedir (T.C. Resmi Gazete, 3 Aralık 2022, Sayı: 32038).

2022 yılında yürürlüğe giren yönetmelik beyin ölümü vakalarında tanı ve izlem sürecine kolaylaştırmıştır (Bıçakçıoğlu ve Gedik, 2023:42). Öte yandan son değişiklikle birlikte organ ve doku bağıışı tamamen aile ve yasal vasinin rızasına bırakılmıştır. Bireyin bilinci yerindeyken yaptığı organ bağıışı uygulamada geçersiz sayılmıştır. Türkiye bu organ bağıışı sistemiyle opt in sistemine daha yakın durmaktadır. Dünyaya baktığımızda Malezya, Tayland, ABD’de “açık rıza” (express consent) arayan opt in sistemini benimsemiştir (Etheredge, 2021:1990). Hollanda 2020 yılında aktif donör kaydı kanunu ile (The law “Active Donor Registration”) “varsayılan rıza”yı (presumed consent) kabul eden opt out sistemini benimsemiştir. Aynı yıl İngiltere’de opt out uygulamasına geçmiştir (Jansen vd., 2022: 3). İskoçya’da 2021’de geçiş yapmıştır. Etheredge (2021) çeşitli ülkelerde opt in ve opt out sistemleri üzerinde kapsamlı olarak yaptığı araştırmasında kullanılan bu tür sistemlerin kesin olarak artırdığı ya da azalttığı yönünde bir bulguya ulaşamamıştır. Başarılı bir organ bağıışı programının en önemli noktasının hesap verebilirlik, şeffaflık ile toplumun güvenini kazanmaktan geçtiğini ifade etmektedir (Etheredge, 2021:1986,1996).

Hasta Hakları Yönetmeliği madde 24’te “Tıbbi müdahale sırasında isteğini açıklayabilecek durumda bulunmayan bir hastanın, tıbbi müdahale ile ilgili olarak önceden açıklamış olduğu istekleri göz önüne alınır. Yeterliğin zaman zaman kaybedildiği tekrarlayıcı hastalıklarda, hastadan yeterliği olduğu dönemde onu kaybettiği dönemlere ilişkin yapılacak tıbbi müdahale için rıza vermesi istenebilir.” ifadeleri ile hastanın rızası ve onayından bahsedilmektedir (T.C. Resmi Gazete, 01 Ağustos 1998, Sayı: 23420). Organ bağıışı bir kişinin yaşam sonrası için kendi iradesiyle doku ve organlarının başka hastaların tedavisinde kullanılmasına belgelendirerek onay vermesidir. Buna rağmen yönetmeliklerde bireylerin bilinci açıkken verdikleri talimatlara yönelik bağlayıcı ifadeler yer almamaktadır.

Beyin ölümü tespiti yapılmış hastanın yakınları hastanın doğal ısıda ve renkte olması, EKG sinüs ritminde olması, göğüs kafesi inip kalkması gibi nedenlerle kuşku duymaktadır. Aslında bu kuşklar yersiz değildir çünkü hasta yakınları tarafından yaşam belirtisi olarak yorumlanmaktadır (Aydın 2006). Bu durumda beyin ölümü tanısı almış hastanın yakınlarından organ nakli için onay sürecinde hem de cenazenin çıkış işlemleri sürecinde güçlükler yaşanmaktadır.

Bu çalışmada beyin ölümünden kardiyak ölümle yoğun bakım hizmetinin sonlandırılmasına kadar geçen sürede 42 saatlik yoğun bakım hizmetinin maliyeti hesaplanmıştır. Bowtell vd. (2021: 212) beyin ölümünden organ bağışına kadar geçen sürede yoğun bakım maliyetlerini ele aldıkları çalışmada beyin ölümünden sonra yoğun bakımda ortalama bakım süresi 37,9 saatti (SD, 16,5) olduğunu tespit etmişlerdir. Ölmekte olan bir hastanın palyatif bakım için yoğun bakımda kalış süresi 33,8 saat, ölüm sürecinde olup potansiyel organ bağışısı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde kalışların süresi ise 44,7 saat olarak tespit edilmiş. Potansiyel organ bağışıcısı olarak yoğun bakıma kabul edilenlerin %64,7'sine beyin ölümü teşhisi konmuştur. %44,8'i beyin ölümü sonrası, %7,8'i ise dolaşım durduktan sonra organ bağışısı gerçekleşmiştir (Melville, 2017: e1056).

Beyin ölümü sonrası organ bağışısı yapılmadığı takdirde hastanın daha fazla yoğun bakımda kaldığı ve daha fazla bir maliyetin ortaya çıktığı görülmektedir. Organ bağışısı ile başka bir canlının hayatı alternatif maliyet olarak kurtarılırken organ bağışısı olmaksızın kardiyak ölümün beklenmesine kadar geçen sürenin sadece maliyet getirdiği açıktır.

Çalışmada Türkiye'de bir yıl içinde beyin ölümü vakalarının yatak işgal oranı %1,6 olarak tespit edilmiştir. Beyin ölümü vakalarının kompleks olduğu ve özellikle 2. ve 3. derece yoğun bakımları kullandığı bilinmektedir. Yapılan analiz yalnızca 2. ve 3. derece yoğun bakım yatak sayısı üzerinden hesaplanabilseydi yatak işgal oranının çok daha yüksek çıkacağı unutulmamalıdır. Açıklanan verilere göre Türkiye'de 2017 yılında 3. seviye erişkin yoğun bakım yatak doluluk oranı %81,7, toplamda ise erişkin yoğun bakım yatak doluluk oranı %79,3 olarak açıklanmıştır (Kamu Hastaneleri İstatistik Raporu 2017). Yerel düzeyde yapılan bir çalışmada ise 2018 yılında yoğun bakımların yatak doluluk oranı %82,04 olarak bulunmuştur. Cerrahi yoğun bakım yatağında ise %99,6 doluluk oranının tespit edilmiştir (Esen ve Yiğit, 2021:1145). Bir eğitim ve araştırma hastanesinde yapılan araştırmada 2019 yılı için yoğun bakımların yatak doluluk oranının %90,34 olduğu, 2022 yılında ise genel yoğun bakım yatak doluluk oranlarının %108,91 olduğu tespit edilmiştir (Öztürk, 2023: 619). Yoğun bakım yataklarının hayati öneme sahip olduğu düşünüldüğünde yaklaşık %2'sinin tıbben ölü sayılan beyin ölümü tanısı almış kişilerin kullanması düşündürücüdür.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bir hastanın bir günlük paket maliyeti 6.578,45 TL (USD \$ 217,25), bir beyin ölümü vakasına kendiliğinden kalbi durana kadar yaşam desteği verilmesi halinde yoğun bakım maliyeti 13.156,90 TL (USD \$ 434,50), tüm beyin ölümü vakalarından %40'ında kalp kendiliğinden durana kadar beklendiği tespit edilmiştir. Bu perspektiften ele alındığında ise 12.151.712,80 TL (USD \$ 401.311,51) maliyeti olacaktır. Bowtell vd. (2021: 212) beyin ölümünden organ bağışına kadar geçen sürede yoğun bakım maliyetlerini donör başına ortalama 7520 ABD Doları (SS, 3136 ABD Doları) toplam maliyet vardı. Toplam maliyetlere en büyük katkıyı (%72) yoğun bakım personeli maaşları oluşturmuştur (Bowtell vd., 2021: 212). Karabatsou vd. (2016: 72) yoğun bakım değişken maliyetlerinin yarıdan fazlasını ilaçların oluşturduğu tespit etmiştir. Tan vd. (2012: 86) dört Avrupa ülkesinde yaptığı çalışmada Yoğun bakım günü başına doğrudan maliyetler 1383 ± 398 € olarak tespit etmiş ve işgücü maliyetlerini özellikle de hemşirelik bakımının önemli bir maliyet faktörü olduğunu vurgulamıştır. Lefrant vd. (2015: 154) 23 Fransız yoğun bakım ünitesinin mikro maliyet çalışmasında hasta başına toplam günlük maliyeti $1425 \text{ €} \pm 520 \text{ €}$ olarak tespit etmiş ve işgücü maliyetinin toplam maliyetin büyük bir kısmını (%43) oluşturduğunu belirtmiştir. Lindemann vd. (2018: 912) organ bağışı için beyin ölümü ve kardiyak ölüm sonrası maliyetleri incelemiş ve beyin ölümü sonrası bağış (DBD- donation after brain death) donör maliyeti 33.546 dolar ve kardiyak ölüm sonrası bağış (DCD- Donation after cardiac death) maliyeti 32.020 dolar olarak belirlemiştir. Bununla birlikte, nakledilen organ başına maliyet yaklaşık 6.000 \$ farklılık gösterdi; bu da DBD bağışından elde edilen bir organın maliyetini, DCD organı başına maliyetin yaklaşık %60'ı haline getirdi.

Palpasyon ve organ bağışının değerlendirilmesi için yoğun bakım ünitesine kabul edilen bir hastanın yoğun bakım yatağı, yoğun bakım ünitesi yatak günü başına toplum için kazanılan 7,3 QALY ile sonuçlanmaktadır. Organ bağışı mümkün olduğunda ölmekte olan bir hastanın YBÜ'ye kabulü, önemli bir toplumsal fayda sağlar; YBÜ'deki hastaların hayatta kalması beklenen ortalama faydasıyla karşılaştırıldığında, YBÜ'deki yatak günü başına QALY'lerin ortalama yedi katından fazlasını sağlamaktadır (Nunnik ve Cook, 2016:39). Organ bağışı için YBÜ'ye kabul edilen hasta önemli bir toplumsal kazanç sağlarken, beyin ölümü sonrası yoğun bakım yatak işgali önemli derecede verimsiz kaynak kullanımına neden olmaktadır.

SONUÇ

Beyin ölümü vakalarında tıbben ölü sayılmalarına rağmen azımsanmayacak kadar kaynak harcanmaktaydı. Beyin ölümü gerçekleşmiş vakalar için yoğun bakım maliyetleri önemli düzeyde yatak işgali ve fırsat maliyeti içermektedir. Beyin ölümü tıbbi olarak belirlenmesi zor bir durum olmakla birlikte yakınlar tarafından da kabullenmesi zor ve zaman alan bir süreçtir. Beyin ölümünün toplum tarafından gerçek bir ölüm gibi algılanmaması sağ-

lık hizmetlerindeki kıt kaynakların verimli yönetilmesinin önünde sorunlar oluşturmaktadır. Yeni Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği (2022) kaynaklarının hayati öneme sahip olduğu yoğun bakım ünitesinde yaşam sonu kararları için önemli bir düzenleme olarak görülebilir.

2022 ve 2025 yılında yapılan mevzuattaki güncellemeler hem ekonomik hem de iş gücü açısından önemli avantajlar getirirken aile veya yasal vasilerin karar verme güçlüklerinin azaltılmasında önemli bir katkı sunmaktadır. Beyin ölümü tanısı sonrası aile veya yasal vasiye sadece organ bağıışı yapma veya yapmama dışında bir seçenek kalmamıştır.

Bundan sonraki süreçte Sağlık Bakanlığı'nın verileri ile daha ayrıntılı şekilde maliyetler incelenebilir, beyin ölümünün hasta yakını ve sağlık çalışanları üzerinde oluşturduğu soyut maliyetler ele alınabilir.

KAYNAKÇA

1. Akbaş T, Kurtpinar Z, Şenadım S, et al. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Beyin Ölümü Tanısı Konulan Olguların İncelenmesi. ACU Sağlık Bil Derg 2018; 9(3): 309-13.
2. Al-Shammri S, Nelson RF, Madavan R, Subramaniam TA, Swaminathan TR. Survival of cardiac function after brain death in patients in Kuwait. Eur Neurol 2003; 49:90–93.
3. Altınsoy S, Özdemir SŞ, Baran İ, et al. Evaluation of patients with brain death diagnosis and investigation of the effect of new regulation on the duration of diagnosis. Turk J Intensive Care 2020; 18: 21-7.
4. Aydın E. Tıp Etiği. Ankara, Güneş Kitabevi. 2006.
5. Bıçakçıoğlu M, Gedik E. Yeni yönetmelikle gelen değişiklikler. Turk J Intensive Care 2023; 21(1): 40-2
6. Biçer EB, Ayarlıoğlu MA, Aygün M, Kısakürek MM. Sağlık Kurumlarında Maliyet Muhasebesi (Editör: Halil Cem SAYIN), T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 3271, Açıköğretim Fakültesi Yayını No: 2134. E-ISBN 978-975-06-2475-9. Eskişehir. 2018
7. Bowtell MK, Ankravs MJ, Fazio T, et al. A microcosting analysis of ICU expenditure in the interval between brain death and organ donation. Crit Care Resusc 2021; 23: 211-14.
8. Ceylan İ, Seven S, Baltalı S, Tünay A, Erden V. Evaluation of non-donor brain-dead patients. İstanbul Med J 2019; 20: 144-7.
9. Etheredge HR. Assessing global organ donation policies: Opt-in vs opt-out. Risk Management and Healthcare Policy 2021; 14: 1985–1998.
10. Esen H, Yiğit V. Evaluation of intensive care bed utilization efficiency with Pabon Lasso Model. MANAS Journal of Social Studies 2021; 10: 1138-1150.
11. Hasta Hakları Yönetmeliği, T.C. Resmi Gazete, 01 Ağustos 1998, Sayı: 23420
12. Jansen NE, Williment C, Haase- Kromwijk B.J.J.M., Gardiner D. Changing to an opt out system for organ donation-reflections from England and Netherlands. Transplant International 2022; 35: 10466.
13. Karabatsou D, Tsironi, M., Tsigou, E, et al. Variable cost of ICU care, a micro-costing analysis. Intensive and Critical Care Nursing 2016; 35: 66-73.
14. Karasu D, Yılmaz C, Karadumanlı İ, Çınar YS, Pekel NB. Retrospective analysis of patients with brain death. Journal of Critical and Intensive Care 2015; 6: 23-6.
15. Lefrant JY, Garrigues B, Pribil C, et al. The daily cost of ICU patients: A micro-costing study in 23 French Intensive Care Units. Anaesth Crit Care Pain Med 2015; 34: 151–57.
16. Lewis VJ, White VM, Bell A, Mehakovic E. Towards a national model for organ donation requests in Australia: Evaluation of a pilot model. Crit Care Resusc

- 2015; 17: 233–238.
17. Lindemann J, Dageforde LA, Vachharajani N, et al. Cost evaluation of a donation after cardiac death program: How cost per organ compares to other donor types. *J Am Coll Surg* 2018; 226: 909-16.
 18. Melville A, Kolt G, Anderson D, Mitropoulos J, Pilcher D. Admission to intensive care for palliative care or potential organ donation: Demographics, circumstances, outcomes, and resource use. *Online Clinical Investigations* 2017; 45: e1050-59.
 19. Nunnink L, Cook DA. Palliative ICU beds for potential organ donors: an effective use of resources based on quality-adjusted life-years gained. *Crit Care Resusc* 2016; 18: 37-42.
 20. Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun, T.C. Resmi Gazete, 03 Haziran 1979, Sayı: 16655
 21. Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği, T.C. Resmi Gazete, 09 Aralık 2022, Sayı: 32038
 22. Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği, T.C. Resmi Gazete, 01 Şubat 2012, Sayı: 28191
 23. Özer H. “Heart-Beating Cadavers” “Warm Deads”: A socio-cultural review of the need for redefinition of death in the modern era. *MSFAU Journal of Social Sciences* 2017; 1: 45-56.
 24. Özlü, T. Hasta Hakları (Amacı, Gerekçesi, Tarihsel Arka Planı), 4. Türk-Alman Tıp Hukuku Sempozyumu, Sağlık Hakkı Özel Sayı, Kasım 2007, 1-7.
 25. Öztürk N. Yoğun Bakım Ünitelerinin Yatak Kullanım Performanslarının Değerlendirilmesi. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences* 2023; 8: 617-624.
- Public Hospitals Statistics Report 2017. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/21853/0/kamu-hastaneleri-istatistik-raporu--2017pdf.pdf>
26. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT), T.C. Resmi Gazete, 24 Mart 2013, Sayı: 28597. (24/08/2023 SUT Değişiklik Tebliği İşlenmiş Hali).
 27. Tan SS, Bakker J, Hoogendoorn, ME. et al. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: Applying a standardized costing methodology. *Value in Health* 2012; 15: 81-6.
 28. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, T.C. Resmi Gazete, 09 Kasım 1982, Sayı: 17863
 29. Uludağ A, Kara İ, Uluer MS. Beyin ölümü tanısı sonrasında hasta yakını davranışlarının incelenmesi: Bir tıp fakültesi hastanesi uygulaması. *Genel Tıp Dergisi* 2021; 3: 440-444.
 30. Veatch RM. *The Basic of Bioethics* (2nd ed.). London, Routledge. 2003. https://organkds.saglik.gov.tr/dss/public/brain_death.aspx
 31. <https://www.saglik.gov.tr/TR-84930/saglik-istatistikleri-yilliklari.html>



KEMİKTE SESSİZ ALARM: STRES KIRIĞI HASTASINA YAKLAŞIM

“ ”

Halise ÇİNAR¹

¹ Halise ÇİNAR
Öğretim Görevlisi Doktor
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü İlk ve Acil Yardım Programı, Aydın,
Türkiye
ORCID: 0000-0002-6271-8021

Tanım

Stres kırıkları, genellikle alt ekstremitelerde, kemiklerin mikroskobik kırıklarına neden olan kırıklardır (şekil 1) (May and Marappa-Ganeshan, 2023). Stres kırığı, kemiğe uygulanan strese karşı biyolojik tepkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (Costa, Borba, Correa and Moreira, 2022). Stres kırıkları, normal kemik yenilenme sürecini aşan derecede mikro travmaların birikmesi sonucu oluşan tam veya kısmi kemik kırıklarıdır (Dugan and Abreu Sosa, 2018). Çoğunlukla tekrarlanan mekanik strese maruz kalma sonucunda ortaya çıkar ve fiziksel aktivitenin arttığı durumlarda görülür; bu nedenle stres kırıkları sıklıkla askerler, dansçılar, sporcular ve koşucularda sıklıkla görülmektedir (Murphy, Peh, James and Botchu, 2024).



Şekil 1: Alt Ekstremitede Karşılaşılan Stres Kırıkları

Kaynak: <https://www.footankledallas.com/blog/stress-fractures>

Etiyoloji

Stres kırıkları, aktivite, egzersiz veya antrenman düzeninde ani bir artıştan kaynaklanmakta olup içsel ve dışsal faktörler olarak iki grupta ele alınmaktadır.

İçsel Faktörler: Zayıf fiziksel kondisyon, kadın cinsiyeti, hormonal bozukluklar, adet düzensizliği, kemik yoğunluğunun düşük olması, azalmış kas kütlesi, genu valgum, kısa bacak vb. gibi faktörler içsel faktörler arasında yer almaktadır. (McCormick, Nwachukwu and Provencher, 2012).

Dışsal Faktörler: Koşma, atlama gibi yüksek etkili spor aktiviteleri, fiziksel aktivitede ani artış, düzensiz veya eğimli koşu yüzeyi, kötü ayakkabılar, 6 aydan uzun süre aynı koşu ayakkabısının kullanımı, D vitamini, kalsiyum eksikliği ve sigara içme dışsal faktörler arasında yer almaktadır (McCormick et al., 2012; Ünal and Ercan, 2017).

Epidemiyoloji

Stres kırığı; oluşma riski ve kırığın olduğu kemik, yapılan spor, egzersiz, bireyin kondisyon durumu ve cinsiyete göre değişmektedir (Karaaslan and Örsçelik, 2020). Vücudumuzda birçok kemikte stres kırığı vakaları ile karşılaşılrsa da çoğunlukla alt ekstremitelerde kemiklerinde görülmektedir. En sık tibia, tarsal kemikler ve metatarsal kemiklerde stres kırığı ile karşılaşmaktadır (Karaaslan and Örsçelik, 2020; Tokgöz, 2016). Bazı stres kırıkları belirli sporlarda daha yaygındır. Örneğin koşucularda tibia ve metatarsal ile pelvik stres kırıkları daha yaygın görülmektedir. Engelli koşucularda patella kırığı riski daha fazladır. Jimnastikçiler, kadın futbolcular, hücum hattı oyuncular ve savunma oyuncular gibi bazı Amerikan futbolu pozisyon oyuncular ile olimpiik stil halterciler stres kırığı açısından risk altındadır. (Gagnet, Kern, Andrews, Elgafy and Ebraheim, 2018).

Fizyopatoloji

Kemik dokusu, sürekli olarak mikro düzeyde hasar oluşumu ve onarımı arasında dinamik bir denge halindedir. Bu süreçte en kritik rolü üstlenen hücre osteositlerdir. Osteositler, kemikteki mekanik yüklenmeleri algılayarak osteoblast ve osteoklast faaliyetlerini düzenleyen hücresel sinyaller üretir. Bu hücreler tarafından salgılanan sklerostin ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), kemik yapım-yıkım dengesinin korunmasında temel mediatörlerdir (Jacobs, Cameron and Bojescul, 2014).

Tekrarlayıcı veya aşırı yüklenme durumlarında osteositlerin ince uzantılarında yorgunluk hasarı gelişir. Bu durum, hücreler arası sinyal iletimini bozar ve onarım süreçlerini zayıflatır. Zamanla mikrohasarların birikimi, kemik yapısının dayanıklılığını azaltarak stres kırığı gelişimine zemin hazırlar. Araştırmalar, bu süreçte osteositlerin apoptoza uğradığını ve sklerostin düzeylerinde azalma görüldüğünü göstermektedir. Bu değişim, vücudun yeni kemik oluşumunu uyarma mekanizması olarak yorumlanmaktadır (Moreira and Bilezikian, 2017).

Stres kırığı gelişiminde sitokin aktivasyonu da önemli bir rol oynar. Özellikle interlökin-6 (IL-6), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküller, hasarlı bölgede osteoklast öncüllerinin toplanmasını ve yeni kemik dokusunun oluşumunu destekler. Deneyisel çalışmalar, yüklenmeye maruz kalan kemiklerde bu sitokinlerin arttığını, buna karşın sklerostin ekspresyonunun azaldığını göstermektedir (Moreira and Bilezikian, 2017).

Klinik olarak stres kırığı, genellikle kişinin fiziksel aktivite düzeyini ani ve belirgin biçimde artırmamasından birkaç hafta ila iki ay sonra ortaya çıkar. Bu dönemde kemik dokusu, tekrar eden mekanik yüklenmelere yeterince uyum sağlayamaz. Artan elastik ve plastik deformasyon, mikroçatlak oluşumuna ve onarım kapasitesinin aşılmasına neden olur. Sonuç olarak, mikrohasar birikimi belirli bir eşiği aştığında klinik düzeyde stres kırığı gelişir (Moreira and Bilezikian, 2017)..

Sonuç olarak, stres kırığı; tekrarlayıcı mekanik streslerin, kemik dokusunun fizyolojik onarım kapasitesini aşmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Sürecin temelinde osteosit hasarı, hücrel iletişim bozukluğu ve buna bağlı biyokimyasal yanıtların rol oynadığı düşünülmektedir (Moreira and Bilezikian, 2017).

Belirti Bulgular

- Fiziksel aktivite sırasında başlayan ve kötüleşen ağrı.
- Aktiviteyi bıraktıktan sonra geçmeyen ağrı.
- Dinlenirken daha belirgin hale gelen ağrı.
- Etkilenen kemikte veya kemiğin yakınlarında hafif bir dokunuşta bile hissedilen hassasiyet.
- Ödem

Hareket kısıtlılığı (Gaeta et al., 2005; Hadjipyrou, Hadjimichael, Kaspiris, Leptos and Georgoulis, 2023; Ünal and Ercan, 2017).

Risk Faktörleri

Belirli sporlar: Stres kırıkları, eklemlere yüksek düzeyde tekrarlayan stres uygulayan aktiviteler yapan kişilerde daha yaygındır. Bunlar arasında atletizm, kros koşusu, basketbol, tenis, dans ve jimnastik yer almaktadır (Hadjipyrou et al., 2023; Karaaslan and Örsçelik, 2020; Miller and Best, 2016).

Daha fazla aktivite: Stres kırıkları genellikle hareketsiz bir yaşam tarzından aniden antrenman rutinine geçen kişilerde görülür. Antrenman seanslarının yoğunluğunu, süresini veya sayısını hızla artıran kişiler de risk altındadır (Hadjipyrou et al., 2023; Karaaslan and Örsçelik, 2020; Miller and Best, 2016).

Kadın cinsiyeti: Kadın sporcularda stres kırığı erkek sporculara göre daha fazla görülmektedir. Daha yüksek risk, antrenman gereksinimlerini destekleyecek yeterli besin almamayla bağlantılı olabilir. Bu durum, adet düzensizliklerine ve osteoporoza neden olabilmektedir (Beck and Drysdale, 2021).

Ayak sorunları: Düz tabanlı veya yüksek, sert kemerli ayakları olan kişilerde stres kırıkları daha sık görülür. Aşınmış ayakkabılar da stres kırığının oluşumuna neden olmaktadır (Gross and Nunley, 2020).

Osteoporotik kemikler: Osteoporoz gibi durumlar kemikleri zayıflatmaktadır ve stres kırıklarının meydana gelmesini kolaylaştırmaktadır (Costa et al., 2022).

Geçmişteki stres kırıkları: Bir veya daha fazla stres kırığı geçirmiş olmak, daha fazla kırık geçirme olasılığını artırmaktadır.

Besin eksikliği: Yeme bozuklukları, D vitamini ve kalsiyum eksikliği, kemiklerde stres kırıklarının oluşmasına neden olmaktadır (Gaeta et al., 2005; Karaaslan and Örsçelik, 2020).

D vitamini, stres kırıklarının gelişimini etkileyen bir başka potansiyel faktördür. Bazı askerler üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, stres kırığı geçirenlerin ortalama D vitamini konsantrasyonu, geçirmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur. Kadın askerler üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, D vitamini takviyesinin, stres kırığı geliştirmesini önleyebileceğini göstermiştir (Miller and Best, 2016).

Nöromüsküler hipotez: Kas kaybı veya yorgunluk nedeniyle, kaslar kemiklere uygulanan kuvvetleri hafifletme yeteneğini giderek kaybeder. Bu da daha yüksek tepe stresi ve daha fazla mikro hasara neden olur (Miller and Best, 2016). ABD Deniz Harp Okulu öğrencileri üzerinde yapılan bir araştırma, en kısa sürede en fazla kilo verenlerin stres kırığı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hızlı kilo verenler, esas olarak yağ kütlesi değil kas kütlesini kaybettikleri bildirilmiştir (Armstrong, Rue, Wilckens and Frassica, 2004).

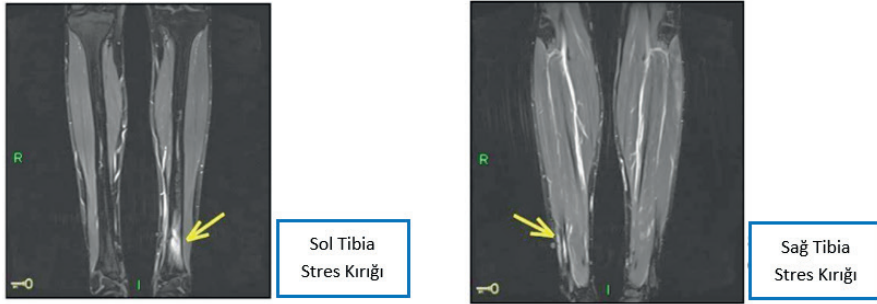
Prognoz

Genellikle, düşük riskli stres kırıkları iyileşir ve bireyler yaralanma öncesi aktivitesine kısa sürede dönebilir. Bunun için uygun rehabilitasyon protokolü uygulanmalıdır (May and Marappa-Ganeshan, 2023).

Stres Kırıklarının Tanı ve Değerlendirilmesi

Bireylerin aşırı egzersiz ya da antrenman yaptığı dönemlerde, stres kırığının olduğu ekstremitelerde ciddi ağrı şikayetleri olmaktadır (Caesar, McCol-lum, Elliot, Williams and Calder, 2013). Fizik muayenede genellikle, lokalize şişlik olsun ya da olmasın, ilgili kemik bölgesinde ağrı saptanır (Chen, Tenforde and Fredericson, 2013). Tanı görüntüleme ile doğrulanır, ancak rutin röntgen filmleri, özellikle stres kırığının başlangıcında görüntüleme yöntemleri ile tanılama zor olabilmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) en hassas ve spesifik tanı aracıdır. Stres kırığının yeri ne olursa olsun, altın standart olarak kullanılmaktadır. MRI, hem yumuşak doku hem de kemik

ödemini değerlendirme yeteneğine sahip olduğu için erken dönemde stres kırığının tanılanmasına yardımcı olduğu için önemli bir yere sahiptir (Şekil 2).



Şekil 2: Sağ ve sol tibia stres kırığı olan bir hastanın MRI görüntüsü

Kaynak: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554538/>

Bu erken belirtiler, semptomların başlangıcından bir veya iki gün sonra MRI ile tespit edilir. Ultrasonografinin, bazı metatarsal kemik stres kırığının erken tanısında hassas ve spesifik bir teknik olduğu bildirilmektedir (Moreira and Bilezikian, 2017). Ayrıca, kemik sintigrafisi artmış kemik dokunun yeniden şekillenme durumlarına duyarlıdır ve semptomların başlamasından üç ila beş gün sonra kırık belirtilerini göstermektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), MRI kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır. BT, stres kırıkları kronik hale geldiğinde ve düşük kemik döngüsü ile ilişkili olduğunda da tanıda yararlıdır (Moreira and Bilezikian, 2017; Tokgöz, 2016).

Tedavi

Stres kırıklarının tedavisinde öncelikli olarak cerrahi dışı yöntemler tercih edilmektedir. Bu tedavilerin temelini dinlenme ve etkilenen kemiğin yükten arındırılması oluşturur. Kırığın bulunduğu bölgeye bağlı olarak; ilaç tedavisi, buz uygulaması, alçı ile immobilizasyon veya koltuk değneği yardımıyla yükten korunma gibi çeşitli konservatif yaklaşımlar uygulanır. Bu süreçte hasta yakından izlenir. Olguların büyük çoğunluğunda bu konservatif yöntemlerle başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Konservatif tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ise cerrahi girişim seçenekleri gündeme gelir. Cerrahi tedavi, yalnızca diğer yöntemlerden fayda görmeyen hastalarda değil, aynı zamanda rehabilitasyon süresinin kısaltılması ve bireyin günlük yaşam aktivitelerine daha erken dönebilmesi amacıyla da uygulanabilir. Bu nedenle özellikle profesyonel sporcularda cerrahi yaklaşımlar ilk seçenek olarak planlanabilmektedir. Stres kırıkları genellikle deplase olmayan (yer değiştirmemiş) kırıklar olduğundan, operasyonlar çoğunlukla kapalı yöntemle, küçük insizyonlar aracılığıyla ve floroskopi gibi görüntüleme sistemleri eşliğinde

gerçekleştirilir. Kırığın anatomik konumuna bağlı olarak; teller, pinler, vidalar veya intramedüller çiviler kullanılarak başarılı cerrahi onarımlar yapılabilmektedir. Özellikle femur boynu stres kırıkları durumunda, kalça kırığı cerrahisinde olduğu gibi vidalama işlemi uygulanabilir ya da uygun vakalarda cerrahi dışı takip tercih edilebilir (Costa et al., 2022; Liem, Truswell and Harrast, 2013; Raasch and Hergan, 2006).

Beslenme ve tıbbi tedavi terapötik rejimin bir parçasıdır. Lappe ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada, günde 800 IU D vitamini ve 2 g kalsiyum alımının sağlanmasının stres kırığı oluşumunun önlenmesinde etkili olduğu vurgulanmaktadır. (Lappe et al., 2008).

Komplikasyonlar

Düşük riskli stres kırıklarında komplikasyonlar genellikle azdır. Bazen hasta kalıcı ağrı hissedebilir. Yüksek riskli stres kırıkları ise daha fazla risk taşır. Bu kırıklar kaynamama eğilimi gösterir ve bu nedenle cerrahi tedavi gerekebilir (Miller and Best, 2016). Bazı bireylerde cerrahi sonrası şiddetli ağrı görülmektedir. Stres kırıklarının bazıları düzgün bir şekilde iyileşmez, bu da uzun vadeli sorunlara neden olabilmektedir. Stres kırığına neden olan aktiviteye çok erken başlamamak önemlidir. Aksi takdirde, iyileşmesi zor olan daha büyük stres kırıkları riskiyle karşı karşıya kalılabilmektedir (Costa et al., 2022; McCormick et al., 2012).

Ameliyat Sonrası Rehabilitasyon ve Bakımı

Yüksek ve düşük riskli stres kırıkları aynı rehabilitasyon programını içermektedir. Her ikisi de kırığın iyileşmesi için bir süre hareketsiz kalmayı gerektirir. Genel olarak, yüksek riskli yaralanmalarda cerrahi sabitleme yapılmaktadır. Rehabilitasyon iki aşamalı olarak gerçekleştirilir. Birinci aşama aktif dinlenme aşaması olarak kabul edilmektedir. Hareketsiz kalma süresi boyunca yaralı bölge daha fazla yaralanmaya karşı korunduğundan, bisiklet, koşu ve yüzme gibi darbe içermeyen aktivitelerle aerobik kondisyon korunmaktadır. Hasta bir ila iki hafta boyunca ağrı hissetmezse, ikinci aşama başlatılabilir. İkinci aşamada, rehabilitasyon, yaralı ekstremitenin kaslarını güçlendirmeye, propriyosepsiyonu iyileştirmeye, karın ve pelvik kemer kaslarını güçlendirmeye ve bireyi yaralanma öncesi fiziksel aktivitesine geri döndürmeye başlanmaktadır (Kahanov, Eberman, Games and Wasik, 2015). Amaç, hastayı tam aktiviteye geri döndürmektir. Stres kırığı geçiren koşucular için, rehabilitasyon sürecine rehberlik etmek amacıyla yürüyüş analizi yapılması yararlı olmaktadır. Koşmaya hazır olduğunda, en iyi plan düşük seviyeden başlamak ve zaman, yoğunluk ve mesafeyi haftada yüzde 10'dan fazla artırmamaktır.

Hasta Eğitimi

Stres kırıkları için en iyi strateji önlem almaktır.

- Kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin optimize edilmesi,
- Uygun ayakkabı giyilmesi,
- Antrenman hacminin kademeli olarak artırılması,
- Uygun koşu yüzeylerinin seçilmesi
- Sigarayı bırakma.

İçsel risk faktörlerini değiştirmek daha zordur ancak bunların dışsal risk faktörlerine nasıl katkıda bulunabileceğini doğru bir şekilde anlamak, stres kırıklarının önlenmesinde kritik bir yere sahiptir. Kötü fiziksel kondisyon, hormonal bozukluklar ve adet düzensizlikleri ve azalmış kemik mineral yoğunluğu gibi bazı risk faktörleri değiştirilebilmektedir. (McCormick et al., 2012).

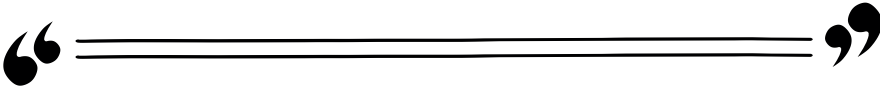
KAYNAKÇA

- Armstrong, D. W., Rue, J. P. H., Wilckens, J. H. and Frassica, F. J. (2004). Stress fracture injury in young military men and women. *Bone*, 35(3), 806–816. doi:10.1016/J.BONE.2004.05.014
- Beck, B. and Drysdale, L. (2021). Risk Factors, Diagnosis and Management of Bone Stress Injuries in Adolescent Athletes: A Narrative Review. *Sports*, 9(52), 1–24. doi:10.3390/sports9040052
- Caesar, B. C., McCollum, G. A., Elliot, R., Williams, A. and Calder, J. D. F. (2013). Stress Fractures of the Tibia and Medial Malleolus. *Foot and Ankle Clinics*, 18(2), 339–355. doi:10.1016/J.FCL.2013.02.010
- Chen, Y. T., Tenforde, A. S. and Fredericson, M. (2013). Update on stress fractures in female athletes: epidemiology, treatment, and prevention. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 6(2), 173–181. doi:10.1007/S12178-013-9167-X
- Costa, T. M. da R. lemos, Borba, V. Z. C., Correa, R. G. P. and Moreira, C. A. (2022). Stress fractures. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66(5), 765–773. doi:10.20945/2359-3997000000562
- Dugan, S. A. and Abreu Sosa, S. M. (2018). Stress Fractures. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain, and Rehabilitation* in (pp. 438–442). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-54947-9.00079-1
- Gaeta, M., Minutoli, F., Scribano, E., Ascenti, G., Vinci, S., Bruschetta, D., ... Blandino, A. (2005). CT and MR imaging findings in athletes with early tibial stress injuries: Comparison with bone scintigraphy findings and emphasis on cortical abnormalities. *Radiology*, 235(2), 553–561. doi:10.1148/radiol.2352040406
- Gagnet, P., Kern, K., Andrews, K., Elgafy, H. and Ebraheim, N. (2018). Spondylolysis and spondylolisthesis: A review of the literature. *Journal of Orthopaedics*, 15, 404–407. doi:10.1016/j.jor.2018.03.008
- Gross, C. E. and Nunley, J. A. (2020). Problematic Stress Fractures of the Foot and Ankle. *Baxter's The Foot And Ankle In Sport*, 95–104. doi:10.1016/B978-0-323-54942-4.00005-1
- Hadjispyrou, S., Hadjimichael, A. C., Kaspiris, A., Leptos, P. and Georgoulis, J. D. (2023). Treatment and Rehabilitation Approaches for Stress Fractures in Long-Distance Runners: A Literature Review. *Cureus*, 15(11). doi:10.7759/cureus.49397
- Jacobs, J. M., Cameron, K. L. and Bojeskul, J. A. (2014). Lower Extremity Stress Fractures in the Military. *Clinics in Sports Medicine*, 33(4), 591–613. doi:10.1016/J.CSM.2014.06.002
- Kahanov, L., Eberman, L., Games, K. and Wasik, M. (2015). Diagnosis, treatment, and rehabilitation of stress fractures in the lower extremity in runners. *Open Access Journal of Sports Medicine*, 6, 87–95. doi:10.2147/oaajm.s39512
- Karaaslan, B. and Örsçelik, A. (2020). Ayak ve Ayak Bileği Stres Kırıkları. A. Örsçe-

- lik (Ed.), *Ayak, Ayak Bi- leği Yaralanmaları ve Rehabilitasyonu* in (1st ed., pp. 33–40). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Lappe, J. M., Cullen, D., Haynatzki, G., Recker, R., Ahlf, R. and Thompson, K. (2008). Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 23(5), 741–749. doi:10.1359/JBMR.080102
- Liem, B. C., Truswell, H. J. and Harrast, M. A. (2013). Rehabilitation and return to running after lower limb stress fractures. *Current sports medicine reports*, 12(3), 200–207. doi:10.1249/JSR.0B013E3182913CBE
- May, T. and Marappa-Ganeshan, R. (2023). Stress Fractures. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554538/> from retrieved.
- McCormick, F., Nwachukwu, B. U. and Provencher, M. T. (2012). Stress Fractures in Runners. *Clinics in Sports Medicine*, 31(2), 291–306. doi:10.1016/J.CSM.2011.09.012
- Miller, T. L. and Best, T. M. (2016). Taking a holistic approach to managing difficult stress fractures. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11(98), 1–8. doi:10.1186/s13018-016-0431-9
- Moreira, C. A. and Bilezikian, J. P. (2017). Stress fractures: Concepts and therapeutics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(2), 525–534. doi:10.1210/jc.2016-2720
- Murphy, J., Peh, W. C. G., James, S. L. and Botchu, R. (2024). Stress Fractures. *Medical Radiology* in (Vol. Part F3755, pp. 385–405). StatPearls Publishing. doi:10.1007/174_2024_499
- Raasch, W. G. and Hergan, D. J. (2006). Treatment of Stress Fractures: The Fundamentals. *Clinics in Sports Medicine*, 25(1), 29–36. doi:10.1016/J.CSM.2005.08.013
- Tokgöz, N. (2016). Neoplazik Olmayan Kemik İliği Bozuklukları. *Türk Radyoloji Seminerleri*. doi:10.5152/trs.2017.449
- Ünal, M. and Ercan, S. (2017). Bilateral Distal Tibia Metafiz Stres Kırığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 100–104. doi:10.17343/sdutfd.285081



KRANİAL SİNİR ANATOMİSİ VE PATOLOJİLERİ



Yusuf SEÇGİN¹

Halil Şaban ERKARTAL²

Melike TATLI³

Züheir KAOUK⁴

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

2 İstanbul Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, halilerkartal@gmail.com, Orcid: 0000-0002-6558-3265

3 İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, fztmeliketatli@gmail.com, Orcid: 0000-0001-8548-2421

4 Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, zuhair9560.zk@gmail.com, Orcid: 0009-0009-2018-4269

Kranial Sinirler Hakkında Genel Bilgiler

Spinal sinirler ile sinir sisteminin periferik kısmını oluşturan kranial sinirler, belirli fonksiyonlar üzerine özelleşmiş 12 sinir çiftini içermektedir. Bu sinir çiftleri duyu lifleri, motor lifler, parasempatik lifler, tat lifleri ya da bunların farklı kombinasyonu şeklinde lifler taşımaktadır. Taşıdıkları lif tipleri fonksiyonlarına göre genel somatik afferent, genel somatik efferent, genel visceral afferent, genel visceral efferent, özel visceral afferent, özel visceral efferent ve özel somatik afferent şeklinde sıralanabilir (Arifoğlu, 2021; Arıncı & Elhan, 2020; Gilroy, 2015).

İçerdikleri lif tiplerine göre kranial sinirler (Arifoğlu, 2021)

	GSA	GSE	GVA	GVE	SVA	SVE	SSA
<i>CN I</i>					X		
<i>CN II</i>							X
<i>CN III</i>		X		X			
<i>CN IV</i>		X					
<i>CN V</i>	X					X	
<i>CN VI</i>		X					
<i>CN VII</i>	X		X	X	X	X	
<i>CN VIII</i>							X
<i>CN IX</i>	X		X	X	X	X	
<i>CN X</i>	X		X	X	X	X	
<i>CN XI</i>						X	
<i>CN XII</i>		X					

Nervus olfactorius: Koku üzerinde özelleşmiş olan bu sinir **fila olfactoria** ismi verilen çok sayıda liflerden oluşmuştur. Koku ile ilgili olan sinirler, burun boşluğunun arka üst kısmında yer alan **regio olfactoria** isimli bölgeden başlamaktadır. Buradan başlayan sinir lifleri os ethmoidale'nin lamina cribrosa'sından geçerek kafatası içine ulaşır. Kafatası içine giren lifler **bulbus olfactorius'u** oluştururken devamında **sulcus olfactorius** içinde **tractus olfactorius** olarak devam eder. Tractus olfactorius, substantia perforata anterior'a yaklaştıkça yassılaşıp üçgen şeklinde bir genişleme gösterir. Bu bölgeye **trigonum olfactorium** ismi verilir. Bu bölgeden sonra lifler genellikle **stria olfactoria medialis** ve **stria olfactoria lateralis** olmak üzere ikiye ayrılır. Ancak bazı durumlarda da **stria olfactoria intermedius** isminde bir dallanma da gözükabilir. Stria olfactoria medialis'in lifleri commissura anterior'dan karşı tarafa geçerek o tarafa ait tractus olfactorius içerisindeki **nucleus olfactorius anterior**'da sonlanır. İki taraf arasında koku bilgilerini aktarır. Stria olfactoria lateralis ise temporal lobda yer alan koku merkezi **uncus'ta** sonlanır. Koku ile ilgili bilgilerde ayrıca **entorhinal bölgede** değerlendirilir (Arifoğlu, 2021; Arıncı & Elhan, 2020; Waschke, Böckers, Paulsen, & Sargon, 2016).

Nervus opticus: Görme duyası ile ilgili olup sadece özel somatik afferent (SSA) duyu lifi içermektedir. Retina içerisinde basil (rod) ve koni (cone) isminde fotoreseptörler yer almaktadır. Bu reseptörlerden koni hücreleri aydınlık ortamda renkli ve keskin görmeyi sağlarken basil hücreleri az ışıklı, karanlık ortamda renksiz görmeyi sağlamaktadır. Gözün retina tabakasından başlayan lifler göz küresinin arkasının 3 mm medialinde yer alan **discus nervi optici**'de toplanır. Burada toplanan lifler sclera'daki lamina cribrosadan geçer ve **bulbus oculi**'yi terk ettikten sonra **nervus opticus** adını alır. Sonrasında **canalis opticus**'tan geçerek kafatası içine girer. Kafatası içerisinde bir araya giren nervus opticus'lar **chiasma opticum**'u oluşturur. Chiasma opticum'un devamında lifler tekrar ikiye ayrılarak **tractus opticus** olarak devam ederler. Tractus opticus, **corpus geniculatum laterale**'de (CGL) sinaps yapar, ardından burada bulunmakta olan hücre aksonları **radiatio optica** ismiyle **sulcus calcarinus**'ta sonlanır. Tractus opticus'un liflerinin bir kısmı CGL'den sinaps yapmadan ayrılıp **brachium colliculi superioris** aracılığıyla **colliculus superior**'a ve **area pretectalis**'e ulaşır. Colliculus superior'a giden lifler, görmenin etkin olduğu baş-boyun refleksleri ile, area pretectalis'e giden lifler ise indirekt ve direkt pupilla ışık refleksiyle bağlantı sağlarlar.

Nervus oculomotorius: Göz kaslarıyla ilgili olup parasempatik ve motor lifler içeren bir sinirdir. Bu sinirin **nuc. nervi oculomotorius** ve **nuc. oculomotorius accessorius** isminde iki adet çekirdeği vardır ve bu çekirdekler mesencephalon'da yer almaktadır. Beyin sapını **fossa interpedicularis**'ten terk eder. Sonrasında **fissura orbitalis superior**'dan geçerek göz küresine ulaşır. Orbita'da **ramus superior** ve **ramus inferior** isminde iki dala ayrılır. Ramus superior dalı daha ince olup **m. rectus superior** ve **m. levator palpebrae superioris**'in innervasyonunu sağlarken ramus inferior; **m. obliquus inferior**, **m. rectus medialis** ve **m. rectus inferior**'un innervasyonunu sağlar. Ayrıca parasempatik özellik gösteren liflerde yine ramus inferior ile taşınmaktadır.

Nervus trochlearis: İzole olarak sadece motor innervasyon görevine sahip olan sinirlerden bir olan n. trochlearis **m. obliquus bulbi superior**'u innerve eder. **Nuc. nervi trochlearis** isimli çekirdeği mesencephalon'da **colliculus inferior** seviyesinde bulunmaktadır. Bu çekirdekten çıkan lifler aquaductus mesencephali çevresinden dolanarak **velum medullare anterior**'da çapraz yapıp mesencephalon'un arka yüzünde çıkarlar. Buna göre n. trochlearis çift çapraz yapıp beyin sapını arkadan terk etmiş olmaktadır. Çift çapraz yapması sebebiyle kafa için **en uzun** seyir gösteren sinir olmuştur. **Fissura orbitalis superior**'dan geçerek orbitaya ulaşır.

Nervus trigeminus: Baş ve boyun bölgesinde motor ve duyu nitelikli lifler taşıyan ve innervasyon bakımından önemli olan bir sinirdir. Bazı lifleri **parasempatik** duyarları ve **tat** duyarlarını taşımaktadır. Bir tanesi bulbus'ta, iki tanesi pons'ta ve bir tanesi de mesencephalon'da olmak üzere dört çekirdeği vardır. Mesencephalon'da yer alan nuc. mesencephalicus nervi trigemini baş bölgesi-

ne ait proprioception duyusuyla ilgilidir. Pons'ta yer alan nuc. principalis nervi trigemini, baş bölgesine ait hafif dokunma duyusuyla ilgilidir. Pons'ta yer alan bir diğer çekirdek olan nuc. motorius nervi trigemini; m. tensor veli palatini, m. tensor tympani, m. mylohyoideus, m. digastricus venter anterior ve çiğneme kasları ile ilgilidir. Bulbus'ta yer alan son çekirdek ise yine baş bölgesine ait ağrı-ısı duyusuyla ilgilidir. Yüz, ağız boşluğu, kulak kepçesi, kafa derisinin ön kısmı, dişler, ağız boşluğu, çene eklemi ve dilin ön 2/3 kısmı, paranasal sinüsler, nasopharynx, burun boşluğu, kornea ve konjunktiva yapılarının **hafif dokunma** ve **ağrı-ısı** duyularını almaktadır. Motor olarak ise çiğneme kasları, m. mylohyoideus, m. digastricus venter anterior, m. tensor tympani ve m. tensor veli palatini'yi innerve eder. Beyin sapını pons'un lateralinden terk eden n. trigeminus'un duyu ganglionuna **ganglion trigeminale** denir. Ganglion trigeminale'den sonra n. trigeminus 3 dala ayrılır. Bu dallar sadece duyu lifi içeren **n. ophtalmicus** ve **n. maxillaris** ile hem duyu hem motor lif içeren **n. mandibularis'tir** (Arifoğlu, 2021; Erzurumlu, Şengül, & Ulupınar, 2019).

Sadece duyu lifleri içeren n. ophtalmicus; alın, burun sırtı, orbita ve cornea'nın deri duyusunu alır. Orbita'ya girdikten sonra **n. lacrimalis**, **n. frontalis** ve **n. nasociliaris** isimlerinde üç dala ayrılır. Bunlardan **n. lacrimalis**; konjunktiva, göz yaşı bezi ve üstteki göz kapağının lateral tarafının derisinde dağılırken **n. frontalis**; sinüs frontalis, alın derisi ve üst göz kapağının duyularını alır. **N. nasociliaris** ise sinus sphenoidalis, cellula ethmoidales posterior, dura mater, burun derisi, üst göz kapağı, saccus lacrimalis, caruncula lacrimalis ve konjunctiva yapılarının duyularını almaktadır. N. ophtalmicus'a benzer şekilde yine sadece duyu lifi içeren n. maxillaris ise yumuşak ve sert damak, üst çene dişleri, dişeti, üst dudak, yanağın üst yarısı, alt göz kapağı derisi, sinüs maxillaris, nasopharynx ve burun kanatları'nın duyusunu alır. **R. menigeus**, **rr. ganglionares pterygopalatini**, **nn alveolares superiores**, **n. zygomaticus** ve **n. infraorbitalis** bu sinirin dallarındandır (Arifoğlu, 2021; Chung, Chung, & Halliday, 2017).

N. mandibularis ise bu sinirin **en kalın** dalı olup hem motor hem de duyu lifleri içermektedir. Foramen ovale'den geçip fossa infratemporalis'e gelen bu sinir, deliğin altında iki truncus'a ayrılır ve sonrasında diğer dalları verir. Truncus'lar oluşmadan verdiği dallardan **r. menigeus** dura mater, periost ve mastoid hücrelerin duyusunu alırken **n. pterygoideus medialis**; m. tensor veli palatini, m. tensor tympani ve pterygoideus medialis'in motor innervasyonunu sağlar. Truncuslar'a ayrıldıktan sonra motor dalların geneli **truncus anterior'da** kalırken duyu dallarının geneli **truncus posterior'da** kalmaktadır. Truncus anterior'da yer alan dallardan **n. massetericus** m. masseter'i, **nn. temporales profundi** m. temporalis'i, **n. pterygoideus lateralis** m. pterygoideus lateralis'i innerve eder. Bu kökün tek duyu dalı olan **n. buccalis** ise yanak derisi ve mukozası ile vestibüler taraftaki diş etlerinin duysal innervasyonunu sağlamaktadır. Genellikle duyu lifi içeren truncus posteriorda ise **n. auriculo-temporalis** parotis bezi, art. temporomandibularis, auricula ve meatus acusti-

cus externus derisi, membrana tympanica ve temporal bölge duyusunu alırken **n. lingualis** ise ağız döşemesi, diş etlerinin lingual yüzü, dilin 2/3 ön kısmı gibi kısımların somatik innervasyonunu yapar. Bunun yanında yine dilin 2/3 ön kısmının tat duyusu da **n. lingualis** üzerinde **chorda tympani**'ye taşınır. Truncus posterior'dan ayrılan bir başka dal olan **n. alveolaris inferior**; alt çene dişleri, gingiva, alt dudak ve o bölgede çene derisinin duyusunu alır. Bu kökün tek motor dalı olan **n. mylohyoideus** ise m. digastricus venter anterior'un ve m. mylohyoideus'un motor innervasyonunu sağlar.

Nervus abducens: Sadece motor lif taşıyan sinirlerden biridir. **Nuc. nervi abducentis** isimli çekirdeği colliculus facialis'in derininde pons'ta bulunur. Beyim sapını **sulcus bulbopontinus'un** en medial kısmından terk eder. **Fissura orbitalis superior'dan** geçerek de orbita içerisine girer ve göz kaslarında **m. rectus lateralis'in** motor innervasyonunu sağlar.

Nervus facialis: Miks bir sinir olup çekirdekleri pons'ta yer almaktadır. **Ganglion geniculi** isminde bir duyu ganglionu olup n. facialis içinde buraya duyular buradan sonra **n. intermedius'a** aktarılır. N. facialis'in beyin sapı ile ganglion geniculi arasında yer alıp tat duyusu, somatik duyu ve parasempatik lifler içeren köküdür. Sulcus bulbopontinus'tan beyin sapını terk eder. Pons'un alt kısmında yer alan motor çekirdeğine **nuc. motorius nervi facialis** ismi verilir. Bu çekirdeğe korteksten gelen lifler çekirdeğin iki kısmına gelmektedir. Üst kısma gelen lifler her iki hemisferden gelip yüzün üst yarımında kalan kasları innerve eder. Alt kısmına gelen lifler ise yalnızca kontralateral olarak gelir ve yüzün ¼ alt yarımındaki kasların innervasyonunu sağlar. Pons'ta yer alan parasempatik çekirdeği **nuc. salivatorius superior** ise lacrimal sublingual, submandibular bezlerle birlikte burun ve damakta yer alan bezlerle ilgilidir. Ortak çekirdek olan **nuc. solitarius'ta** dilin 2/3 ön kısmının tat duyusu ile ilgilidir. Klasik olarak **supranuclear, nuclear** ve **infranuclear** olmak üzere 3 kısımda incelenirken; MSS'nden çıktıktan sonraki kısmı altı kısımda incelenir. Infranuclear parçada seyrine göre altı kısımda incelenmektedir. Bu parçalar **intracranial segment, meatal segment, labyrinthel segment, tympanic segment, mastoid segment** ve **extracranial segment** olarak isimlendirilir. Birçok fonksiyonda göre alan önemli dalları olmakla birlikte bunları **n. petrosus major, n. stapedius, chorda tympani, r. communicans, n. auricularis posterior** ve **r. muscularis** şeklinde sıralayabiliriz (Arifoğlu, 2021; Gilroy, 2015).

Korteks'ten çekirdeklere kadar olan kısmına supranuclear, çekirdeklerin olduğu kısmına nuclear ve çekirdeklerden çıkan liflerin oluşturduğu kısmına infranuclear parça denmektedir (Arifoğlu, 2021).

Nervus vestibulocochlearis: Bir diğer adı **n. statoacusticus** olan bu sinir işitme ve denge ile ilgili olup sadece duyu lifi taşımaktadır. Pons seviyesinde **nuc. vestibularis superior** ve **lateralis**, bulbus seviyesinde **nuc. vestibularis medialis** ve **inferior** olmak üzere dört adet vestibüler çekirdeği hem bulbus hem pons'ta yer alan **nuc. cochlearis ventralis** ve **nuc. cochlearis dorsalis**

isimli iki cochlear çekirdeği bulunmaktadır. **N. vestibularis** ve **n. cochlearis** olarak iki kısımda incelenen bu sinirde n. vestibularis işitme ile ilgili olup meatus acusticus internus'tan kafa içine, sulcus bulbopontinus'tan beyin sapına girer ve nuclei vestibulares'de sonlanır. Bir diğer kısmı olan n. cochlearis'te yine meatus acusticus internus'tan kafa içine ve sulcus bulbopontinus'tan beyin sapına girerek nuc. cochlearis ventralis ve dorsalis'te sonlanır (Arifoğlu, 2021; Arıncı & Elhan, 2020).

Nervus glossopharyngeus: Miks bir sinir olan n. glossopharyngeus her türlü lifi içerir. Beyin sapını **sulcus retroolivaris'ten** terkederken kafatasını **foramen jugulare'den** terk eder. Bu deliğin alt kısmında **ganglion superius** ve **ganlion inferius** isimlerinde duyu ganglionları mevcuttur. Somatik duyarlar ganglion superius'ta sinaps yaparken, genel ve özel visceral duyarlar ganglion inferius'ta sinaps yapar. Çekirdekleri bulbus'ta yer almaktadır. Ortak çekirdeklerden biri olan **nuc. ambiguus** bu sinirinde motor çekirdeğidir. M. stylopharyngeus'un motor innervasyonunu sağlar. Parasempatik çekirdeği olan **nuc. salivatorius inferior'dan** ise parotis bezinin innervasyonu sağlanır. Bir diğer ortak çekirdek **nuc. solitarius'da** genel ve özel visceral duyarlarla ilgilidir. Dilin arka 1/3 kısmının tat ve somatik duyasunu alır. Dalları **n. tympanicus, n. petrosus minör, r. communicans, r. caroticus, rr. pharyngei, rr. tonsillares ve rr. linguales'tir** (Arifoğlu, 2021; Erzurumlu et al., 2019).

Nervus vagus: Miks tip bir sinir olan n. vagus tat duyası ve genel duyu, parasempatik ve motor lifleri taşır. **En uzun** seyirli ve **en geniş** innervasyon alanına sahip kranial sinirdir. Beyin sapını **sulcus retroolivaris'ten** terk ederken kafatası'nı **foramen jugulare'den** terkeder. 9. ve 11. kranial sinirlerlerinde motor çekirdeği olan **nuc. ambiguus** bu sinirinde motor çekirdeğidir. Bu çekirdekten çıkan lifler plex. pharyngeus'a katılarak m. stylopharyngeus dışındaki pharynx kaslarını, larynx kaslarını, oesophagus'un üst kısımdaki kaslarını ve yumuşak damak akslarını innerve eder. **Nuc. dorsalis nervi vagi** ise parasempatik çekirdeğidir. Hedef organ duvarlarında sinaps yapan lifler; oesophagus'un distal kısmı, kalp kasıyla birlikte karın ve göğüs boşluğunda yer alan organların ve flexura coli sinistra'nın proksimal kısmındaki sindirim sistemi bölümlerinin düz kas ve bezlerini innerve eder. Genel ve özel visceral duyarlarla ilgili olan çekirdeği ise **nuc. solitarius'dur**. Birçok önemli dal veren n. vagus'un dalları **r. meningeus, r. auricularis (Arnold siniri), r. pharyngeus, r. caroticus, n. laryngeus superior, n. laryngeus inferior ve r. cardiacus** şeklindedir (Arifoğlu, 2021; Arıncı & Elhan, 2020; Erzurumlu et al., 2019).

Nervus accessorius: Yalnızca motor lif taşıyan sinirlerden biri olan bu sinirin çekirdeği bulbus seviyesinde yer alan **nuc. ambiguus'tur**. **Radix cranialis** ve **radix spinalis** olmak üzere iki kısmı mevcuttur. Radix cranialis nuc. ambiguus'tan köken alıp beyin sapını sulcus retroolivaris'ten terk eder. Radix spinalis ise C2-C4'ten köken alıp foramen magnum'dan kafa içerisine girer. Foramen jugulare'den önce de radix cranialis ile birleşip truncus oluşturur. Son-

rasında bu truncus kafatasını foramen jugulare'den terkeder. Bu sinirin bilinen fonksiyonları genellikle radix spinalis ile ilgilidir. Motor olarak m. trapezius ve m. sternocleidomastoideus'u innerve eder (Arifoğlu, 2021; Arıncı & Elhan, 2020).

Nervus hypoglossus: İzole olarak motor lif içeren bu sinir dil kaslarının motor innervasyonundan sorumludur. **Nuc. nervi hypoglossi** isimli motor çekirdeği bulbus seviyesinde **trigonum nervi hypoglossi** içerisinde yer alır. Beyin sapını sulcus anterolateralis'ten terk ettikten sonra kafatasında **canalis nervi hypoglossi'den** terk eder. R. lingualis dalı m. palatoglossus dışında dilin tüm ekstrinsik ve intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar (Arifoğlu, 2021; Waschke et al., 2016).

Kraniyal Sinir Patolojileri

N. olfactorius, sadece koku alma görevini gerçekleştiren bir duyu siniridir. Bu sinirde nörolojik, travmatik ve tümör gibi sebeplere bağlı olarak patolojiler gelişebilir. Özellikle frontal ve ethmoidal kemik kırıklarında, frontal lob tümörlerinde, menenjit ve diğer viral enfeksiyonlarda, Alzheimer ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklarda, vücuda alınan toksik maddelerden ve sebebi belli olmayan nedenlerden dolayı bu sinirde fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir. Anozmi; koku alma duyusunun tamamen kaybolması, hipozmi; koku alma duyusunun azalması, parozmi; koku duyusunun değişmesi, fantozmi ise hiçbir koku uyarını olmamasına rağmen hayali koku duyulması durumudur (Ahmed et al., 2022; Fatuzzo et al., 2023).

N. opticus, görme işlevini gerçekleştiren duyu siniridir. Bu sinirin lezyonunda görme kaybı, görme alanı defektleri ve renkli görme değişiklikleri gibi patolojiler görülür. İnflamasyon, travma, tümör, ödem, glokom ve genetik etkiler sonucunda meydana gelebilir. Optik nörit; inflamasyon sonucu görülen bir görme kaybıdır. Özellikle Multipl Skleroz hastalarında en sık görülen bir bulgudur. İskemik optik nöropati; kan dolaşımının bozulması sebebiyle optik sinirin etkilendiği segmentte bağlı olarak gelişen görme kaybı durumudur. Maksillofasial travmalar; bu bölgenin travması ve kırıkları sonucunda orbita bölgesi de etkilenmektedir. Bu etkilenim sonucunda da optik sinir lezyona uğrar. Optik menenjiyom; Optik sinir kılıf tümörü içinde en sık görülen menenjiomdur. Bu menenjiom sfenoid kemik'te de gelişebilir. Glokom; progresif optik sinir hasarı ve görme kaybı ile karakterize bir oküler hastalıklar gurubudur. Geri dönüşümsüz körlüğün en sık nedeni olarak bilinen glokom, progresif retinal ganglion hücre kaybı ile karakterizedir (Acar Duyan, Bozkurt Oflaz, & Tinkır Kayıtmazbatır, 2025; Bajin, 2011; Bennett, 2019; Uçar, 2021).

N. oculomotorius, göz küresinin motor hareketini ve pupilla refleksini kontrol eden motor bir kranial siniridir. Özellikle beyni besleyen arterlerde görülen anevrizma, iskemik durumlar, tümör ve travmalara bağlı olarak gelişmektedir. İntrakraniyal anevrizmalar; üçüncü kranial bası sonucunda ilk

semptom olarak pitoz; üst göz kapağı düşüklüğü ya da midriyasız; pupillanın genişlemesi görülmektedir. Bu semptomlarla birlikte diplopi; çift görme, ışık refleksi kaybı ve akomodasyon bozukluğu yani gözü odaklamada zorluk görülebilir. M. rectus superior, m. rectus inferior, m. rectus medialis, m. obliquus inferior ve m. levator palpebrae superioris kaslarının innervasyonundan sorumlu olan sinir olduğu için meydana gelen iskemik olaylar sonucunda göz küresi sadece aşağıya ve dışa doğru bakar (Alim, Demir, & Hamzaoglu, 2013; Nalçacıoğlu, Kavuncu, Budakoğlu, İlhan, & Acaroğlu, 2016).

N. trochlearis, göz kaslarından sadece m. obliquus superior'u inerve eden motor bir kranial sinirdir. Bu sinirin lezyonunda etkilenen tarafta göz küresi dışa ve yukarıya doğru kayar. Özellikle aşağıya doğru bakmak isterken belirgin bir diplopi ile karşılaşır (Khanam & Sood, 2020; Traylor & Branstetter, 2022).

N. trigeminus, duyu ve motor lifler içeren beşinci kranial sinirdir ve 3 dalı vardır: n. ophthalmicus, n. maxillaris ve n. mandibularis. Trigeminal nevralji ; trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının inerve ettiği sahaya yayılan şiddetli ağrı ataklarıyla karakterize bir durumdur. Herpes Zoster ve Multipl Skleroz hastalıklarında bu sinirin tutulumu görülmektedir. Bu sinirin lezyonunu ayrıca çiğneme kaslarının kuvvetinde azalma, yüzde ipsilateral duyu kaybı ve kornea refleksinin kaybolması gibi durumlar görülebilir (Allam, Sharma, Larkin, & Viswanathan, 2023; Cruccu, Di Stefano, & Truini, 2020; Kaleem, Amailuk, Hatoum, & Tursun, 2020).

N. abducens, gözün sadece m. rectus lateralis kasının motor innervasyonundan sorumlu altıncı kranial siniridir. Bu kas gözü dışa doğru hareket ettirir. Bu sinirin felcinde etkilenen göz dışa bakamaz, lezyon tarafına doğru bakarken görüntüde diplopi oluşması görülebilir. İskemik olaylar, intrakraniyal basınç artışı, travma, tümör ve inflamasyonlar sonucunda meydana gelebilir (Khanam & Sood, 2020; Nalçacıoğlu et al., 2016).

N. facialis motor, duyu ve parasempatik lifler içeren kranial sinirdir. Mimik kaslarının motor innervasyonunu sağlar ve dilin 2/3 ön kısmının tat duysunu alır. Ayrıca parasempatik etkisi ile göz yaşı ve tükürük salgısını salgılatır. Enfeksiyon, inme, travmalar, tümör, metabolik hastalıklar ve doğumsal kaynaklı olarak bu sinirde lezyonlar görülebilir. Bell Palsy; genellikle HSV-1 virüsü kaynaklı olan ve en sık görülen yüz felcidir. Tek taraflı tutulum görülür. Mimik kasları etkilenir ve bununla birlikte tat kaybı, m. stapedius etkilenmesi sebebiyle hiperakuzi ve göz kuruluğu da meydana gelir. Ramsay Hunt Sendromu; Varicella Zoster virüsü sebebiyle genikulat ganglion tutulumu görülür ve bunun sonucunda fasiyal paralizi, kulakta ağrı ve chaorda tympani liflerinin etkilenmesi sebebiyle de tat kaybı gelişir. Ayrıca diabetes mellitus, hipertansiyon ve B12 vitamini eksikliğiyle de n. facialis sinirinin etkilenimi görülebilir (Dalrymple, Row, & Gazewood, 2023; Kim & Lee, 2020; Kochhar, Larian, & Azizzadeh, 2016; Ottaiano, Gomez, & Freddi, 2023; Pınar et al., 2014).

N. vestibulocochlearis, işitme ve denge liflerinden oluşan duyuşal bir kranial sinirdir. Bu sinirin lezyonu genellikle viral enfeksiyonlar sonucunda gelişir. Ayrıca tümör, travma, yüksek sese maruz kalma ve yaş gibi sebeplerden dolayı da etkilenim görülmektedir. Bu sinirin etkilenimi sonucunda işitme azlığı ya da kaybı, şiddetli baş dönmesi, tinnitus, denge bozuklukları ve hatta n. facialis etkilenirse de yüz felci görülebilmektedir. Meniere hastalığı; kulakta dolgunluk veya basınç hissi, işitme kaybı, kulak çınlaması ve tekrarlayan baş dönmesi ataklarına neden olur ve çoğunlukla 30-60 yaş arası kişileri etkiler. Meniere hastalığı başlangıçta ilerleyici ancak dalgalı bir seyir izler ve ataklar kümeler halinde ortaya çıkabilir. Baş dönmesi genellikle zamanla düzelir, ancak işitme kötüleşir ve kulak çınlaması ve basınç hissi tedaviye rağmen devam edebilir (Dalrymple et al., 2023; Hoskin, 2022).

N. glossopharyngeus duyu, motor, otonom lifler taşıyan kranial sinirdir. Travma, tümör, bası, enfeksiyon, nörolojik, vasküler ve metabolik hastalıklar sonucunda bu sinirin etkilenimi söz konusu olur. Glossopharyngeal nevralji; oropharynx'ten başlayarak dile ve kulağa kadar yayılan ağrı olarak tanımlanır. Bu ağrı konuşma, çiğneme, öksürme ve yutma fonksiyonları esnasında daha da tetiklenmektedir. Disfaji; m. stylopharyngeus kasının felcinden dolayı yutma sırasında fonksiyon bozukluğu görülmesi durumudur. Bu sinirin etkilenimi genel olarak, yutmada problem, dilin 1/3 arkasında tat kaybı, gl. parotidea disfonksiyonu, ses kısıklığı ve kulak ağrısı görülmektedir (Park & Ahn, 2023).

N. vagus, baş-boyun, toraks ve abdomen boyunca uzanan en uzun kranial sinirdir. Motor, duyu ve parasempatik lifler içeren bir sinirdir. Fonksiyonları çok geniştir; yutma, ses, solunum gibi motor görevleri vardır ve birçok iç organın otonom kontrolünü sağlar. Enfeksiyon, travma, tümör, cerrahi travmalar, inme, anevrizma ve nörolojik hastalıklar sonucunda bu sinirin etkilenimi görülmektedir. N. laryngeus recurrens veya n. laryngeus superior felci sonucunda dizatri, pharynx kaslarının felci sonucunda disfaji, karıdyak aritmi, hipotansiyon, sindirim problemleri gibi otonomik fonksiyon bozuklukları ve kulak ağrısı bu sinirin lezyonu sonucu açığa çıkar (Bazoukis, Stavrakis, & Armoundas, 2023; Prescott & Liberles, 2022; Traylor & Branstetter, 2022).

N. accessorius, motor lifler içeren bir kranial sinirdir. M. sternocleidomastoideus ve m. trapezius kaslarının motor innervasyonundan sorumludur. Bu sinirin lezyonunda innerve ettiği kaslarda fonksiyon kaybı gözlemlenir. Baş hareketlerinde zayıflık, kanat scapula, omuz düşüklüğü ve omuz elevasyonunda kısıtlamalar meydana gelir. Bu etkilenimler cerrahi travmalarda, tümör, travma ve nörolojik hastalıklar sonucunda gelişebilir (AlShareef & Newton, 2018; Johal et al., 2019).

N. hypoglossus, motor lifler içeren bir kranial sinirdir. Dil kaslarının motor innervasyonundan sorumludur. Serebrovasküler hastalıklar, tümör, travma, enfeksiyon ve nörolojik hastalıklar sonucunda etkilenimi söz konusudur. Dil hareketlerinde kısıtlanma, dil kaslarının atrofi ve tek taraflı etkilenim söz ko-

nusu ise dilin sağlam tarafa kayması gibi bulgular gözlemlenebilir. Bu etkileşim sonucunda disfaji ve dizartri de görülmektedir (Barfred & Howitz, 2024; Heiser, Knopf, & Hofauer, 2019) .

KAYNAKLAR

- Acar Duyan, Ş., Bozkurt Oflaz, A., & Tinkır Kayıtmazbatır, E. (2025). Arteritik İske-mik Optik Nöropati. *Current Retina Journal/Güncel Retina Dergisi*, 9(1).
- Ahmed, A. K., Sayad, R., Mahmoud, I. A., El-Monem, A. M. A., Badry, S. H., Ibrahim, I. H., . . . Sayed, I. M. (2022). "Anosmia" the mysterious collateral damage of COVID-19. *Journal of Neuro Virology*, 28(2), 189-200.
- Alim, S., Demir, A. K., & Hamzaoglu, V. (2013). Case Report/Olgu Sunusu Künt Kafa Travması Sonrası Büyük bir İntrakranial Anevrizma Basısı Nedenli İzole Okü-lomotor Sinir Felci Isolated Oculomotor Nerve Palsy due to Compression by a Large Intracranial Aneurysm After Blunt Head Trauma. *Journal of Contempo-rary Medicine*, 3(3).
- Allam, A. K., Sharma, H., Larkin, M. B., & Viswanathan, A. (2023). Trigeminal neural-gia: diagnosis and treatment. *Neurologic clinics*, 41(1), 107-121.
- AlShareef, S., & Newton, B. W. (2018). Accessory Nerve Injury.
- Arifoğlu, Y. (2021). *Her Yönüyle Anatomi* (3 ed.).
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2020). *Anatomi*, 2. Cilt (7 ed. Vol. 2). Ankara: Güneş Kitabevi.
- Bajin, M. D. (2011). Endoskopik Orbital Dekompresyon ile Tedavi Edilen Post-Trav-matik Görme Kaybı: Olgu Sunumu. *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery*, 19(2).
- Barfred, M., & Howitz, M. F. (2024). Hypoglossusparesis after tonsillectomy. *Ugeskrift for Laeger*, 186(51), V07240481.
- Bazoukis, G., Stavrakis, S., & Armoundas, A. A. (2023). Vagus nerve stimulation and inflammation in cardiovascular disease: A state-of-the-art review. *Journal of the American Heart Association*, 12(19), e030539.
- Bennett, J. L. (2019). Optic neuritis. *Continuum: lifelong learning in neurology*, 25(5), 1236-1264.
- Chung, K. W., Chung, H. M., & Halliday, N. L. (2017). *BRS Gross Anatomi* (Y. Arifoğlu, Trans. Y. Arifoğlu Ed. 8 ed.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Cruccu, G., Di Stefano, G., & Truini, A. (2020). Trigeminal neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 754-762.
- Dalrymple, S. N., Row, J. H., & Gazewood, J. (2023). Bell palsy: rapid evidence review. *American family physician*, 107(4), 415-420.
- Erzurumlu, R., Şengül, G., & Ulupınar, E. (2019). *Nöroanatomi* (2 ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Fatuzzo, I., Niccolini, G. F., Zoccali, F., Cavalcanti, L., Bellizzi, M. G., Riccardi, G., . . . Minni, A. (2023). Neurons, nose, and neurodegenerative diseases: olfactory function and cognitive impairment. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2117.

- Gilroy, A. M. (2015). *Anatomi temel ders kitabı*: Palme Yayıncılık.
- Heiser, C., Knopf, A., & Hofauer, B. (2019). Der terminale N. hypoglossus und seine anatomische Vielfalt. *HNO*, 67(4), 242-250.
- Hoskin, J. L. (2022). Ménière's disease: new guidelines, subtypes, imaging, and more. *Current opinion in neurology*, 35(1), 90-97.
- Johal, J., Iwanaga, J., Tubbs, K., Loukas, M., Oskouian, R. J., & Tubbs, R. S. (2019). The accessory nerve: a comprehensive review of its anatomy, development, variations, landmarks and clinical considerations. *The anatomical record*, 302(4), 620-629.
- Kaleem, A., Amailuk, P., Hatoum, H., & Tursun, R. (2020). The Trigeminal Nerve Injury. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 32(4), 675-687.
- Khanam, S., & Sood, G. (2020). Trochlear nerve palsy.
- Kim, S. J., & Lee, H. Y. (2020). Acute peripheral facial palsy: recent guidelines and a systematic review of the literature. *Journal of Korean medical science*, 35(30).
- Kochhar, A., Larian, B., & Azizzadeh, B. (2016). Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 49(2), 273-284.
- Nalçacıoğlu, P., Kavuncu, S., Budakoğlu, Ö., İlhan, B., & Acaroğlu, G. (2016). Oküler Motor Sinir Paralizileri: Klinik ve Etiyolojik Analiz. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 25(4), 238-244.
- Ottaiano, A. C., Gomez, G. D., & Freddi, T. d. A. L. (2023). *The facial nerve: anatomy and pathology*. Paper presented at the Seminars in Ultrasound, CT and MRI.
- Park, J. S., & Ahn, Y. H. (2023). Glossopharyngeal neuralgia. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 66(1), 12-23.
- Pınar, E., İmre, A., Olgun, Y., Ece, A. A., Songu, M., & Aslan, H. (2014). Combined treatment in Ramsay Hunt syndrome: evaluation of clinic and prognosis. *ENT Updates*, 4(3).
- Prescott, S. L., & Liberles, S. D. (2022). Internal senses of the vagus nerve. *Neuron*, 110(4), 579-599.
- Traylor, K. S., & Branstetter, B. F. (2022). Cranial nerve anatomy. *Neuroimaging Clinics*, 32(3), 565-576.
- Uçar, M. (2021). Glokom hastalığının evrışimli sinir ağı mimarileri ile tespiti. *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, 23(68), 521-529.
- Waschke, J., Böckers, T. M., Paulsen, F., & Sargon, M. F. (2016). *Sobotta Anatomi Konu Kitabı*: Güneş Tıp Kitabevleri.



HASTALIKLARIN PATOFIZYOLOJİSİNDE ERİPTOZUN ÖNEMİ

“ ”

Ayşegül Baldemir¹

Nurten Bahtiyar²

Birsen Aydemir³

1 Doktora Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Enstitü Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8267-3836>

2 Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2420-8415>

3 Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1406-864X>

1. Eritrositlerin Yapısı ve Fizyolojisi

Olgun eritrositler, hemoglobininle yoğun biçimde dolu, çekirdek ve organellerden tamamen yoksun, yaklaşık 7-8 µm çapında, bikonkav disk şeklinde ve yüksek derecede esnek hücrelerdir. Bu karakteristik morfoloji, hücrelerin yüzey alanı/hacim oranını artırarak oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) difüzyonunu kolaylaştırır. Bikonkav yapı ile birlikte esneklik, eritrositlerin dar kılcal damarlar ve dalak sinüzoidlerinden yapısal bütünlüklerini koruyarak geçişine olanak tanır; böylece mikrosirkülasyon düzeyinde etkin gaz değişimi sağlanır. Eritrositlerin temel fizyolojik işlevleri, akciğerler ile periferel dokular arasında O₂ ve CO₂ taşınmasını gerçekleştirmek ve sistemik asit-baz dengesine katkıda bulunmaktır (Tkachenko ve ark., 2025; Virzi ve ark., 2025).

Fizyolojik koşullarda, dolaşımdaki eritrosit sayısı yaklaşık $4 \times 10^{12}/L$ düzeyindedir ve bu değer, toplam kan hacminin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Eritrositler, miyeloid kök hücrelerden türeyen eritroblastik öncüllerin farklılaşması sonucu oluşur. Başlangıçta çekirdekli olan bu öncül hücreler, retikülosit evresine geçmeden önce çekirdeklerini kaybeder; böylece yüksek hemoglobin konsantrasyonu ve optimal O₂ taşıma kapasitesi kazanılır. Eritropoez, dolaşımdaki eritrosit sayısını hassas biçimde düzenleyen dinamik bir süreçtir. Bu süreçte her gün yaklaşık 10^{11} eritrosit üretilirken, aynı sayıda eritrosit dolaşımdan uzaklaştırılır (Bosman ve ark., 2005; Qadri ve ark., 2017; Werre ve ark., 2004).

Dolaşımdaki ortalama ömürleri yaklaşık 120 gün olan eritrositler, yaşlanma sürecinin tamamlanmasının ardından dolaşımdan elimine edilir (Repsold ve Joubert, 2018; Sultan ve ark., 2020). Eritrositlerde hücre iskeleti ile plazma membranının sıkı etkileşimi sonucunda, membran iskeleti olarak adlandırılan karmaşık bir yapı oluşur. Bu yapı, eritrosit şeklinin korunması ve deformabilite özelliklerinin sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir. Membran bütünlüğünün korunması, hücrelerin dolaşım sırasında esnekliğini sürdürmesine ve dolayısıyla yaşam sürelerinin uzamasına katkıda bulunur (Pretini ve ark., 2019). Eritrosit membranındaki lipid çift tabakasının, özellikle de dış tabakadaki fosfolipit dağılımı, hem fizyolojik koşulların hem de patolojik süreçlerin anlaşılmasında önemli bir biyolojik belirteç niteliğindedir. Çekirdek ve mitokondri gibi klasik apoptotik mekanizmaların yürütülmesi için gerekli organellerin bulunmamasına rağmen, hasar görmüş eritrositler programlanmış hücre ölümü (PCD) benzeri bir mekanizma olan eriptoz sürecine girebilir (Repsold ve Joubert, 2018; Sultan ve ark., 2020).

2. Eritrositlerde Hücre Ölümü: Eriptoz ve Hücre Ölüm Mekanizmaları

Eriptoz, hasar görmüş eritrositlerin yaşam süresini kısaltarak dolaşımdan uzaklaştırılmalarını sağlayan fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. Çekirdekli hücrelerdeki apoptoza benzer şekilde, eriptoz süreci işlevini yitirmiş, yaşlanmış ya da yapısal bütünlüğü bozulmuş eritrositlerin elimine

edilmesini sağlar (Bosman ve ark. , 2005; Qadri ve ark. , 2017; Werre ve ark. , 2004). Literatürde eriptoz, uzun süre eritrositlere özgü bir PCD biçimi olarak tanımlanmış olsa da, son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, bu sürecin aslında düzenlenmiş hücre ölümü (RCD) kategorisine dahil edilebileceğini ortaya koymaktadır. Ökaryotik hücre ölümü, temel olarak kazara hücre ölümü (ACD) ve RCD olmak üzere iki ana sınıfta incelenmektedir. Hücre ölümü, ökaryotik hücrelerin en temel biyolojik özelliklerinden biri olup, yaşam döngüsünün ayrılmaz bir parçasıdır. PCD olarak adlandırılan fizyolojik süreç, çok hücreli organizmalarda embriyonik gelişim sürecinde normal morfogenez için, erişkin dönemde ise doku homeostazının ve yeniden yapılanmanın sağlanmasında kritik rol oynamaktadır (Peng ve ark., 2022).

PCD, RCD'nin özel bir alt sınıfını oluşturur ve içsel ya da dışsal stres faktörlerine yanıt olarak genetik olarak kodlanmış, iyi düzenlenmiş bir hücre ölüm mekanizması şeklinde tanımlanmaktadır (Galluzzi ve ark., 2015). Hücre, homeostazın sürdürülmesinin mümkün olmadığı geri döndürülemez bir uyarana karşılaştığında, belirli sinyal yollarının aktivasyonu sonucunda sıklıkla özgül bir hücre ölümü fenotipi gelişir (Green ve Llambi, 2015). Eriptoz, eritrositlere özgü, hemolizden önce hasarlı eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayan farklı bir hücre ölümü biçimi olarak tanımlanmaktadır. Eriptotik ve anti-eriptotik mekanizmalar arasındaki denge, normal eritrosit sayısının korunması ve kan reolojisinin sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Lang ve ark., 2012b).

Araştırmalar, eritrositlerde kaspaz-3 ve kaspaz-8 enzimlerinin mevcut olduğunu ve kalsiyum (Ca^{2+}) iyonoforları aracılığıyla başlatılabilen, apoptoza benzer bir hücre ölüm mekanizmasına girebildiklerini göstermiştir. Bu süreçte, hücre büzülmesi, membran kabarcıkları (bleb) oluşumu ve fosfolipit çift tabakasının dış yüzeyine fosfatidilserin (PS) translokasyonu gibi apoptozla ilişkili karakteristik morfolojik değişiklikler gözlenmiştir (Berg ve ark., 2001; Bratosin ve ark., 2001). Bununla birlikte, daha sonraki çalışmalar eritrositlerin klasik apoptotik sürecin temelini oluşturan mitokondriyal ve nükleer mekanizmalardan yoksun olduğunu ortaya koymuş ve bu nedenle söz konusu hücre ölüm biçimi, eritrositlere özgü bir düzenlenmiş hücre ölümü formu olarak "eriptoz" şeklinde tanımlanmıştır (Gürel, 2012; Lang ve ark., 2015a).

Eritrositler, sitokrom c, apoptotik peptidaz aktive edici faktör-1 (APAF-1) ve kaspaz-9 gibi intrinsik apoptotik mekanizmalara sahip değildir. Bu nedenle, çekirdekli hücrelerde güçlü bir apoptoz indükleyicisi olarak bilinen staurosporin, eritrositlerde hücre ölümünü tetiklemezken; Ca^{2+} iyonoforu iyonominin bu süreci başlatabilmektedir. Eritrositler çekirdeksiz olduklarından Ca^{2+} depolayamazlar; bu nedenle katyon kanallarından gerçekleşen Ca^{2+} girişi, katyon kanalı aracılı eriptoz olarak adlandırılacak sürecin merkezinde yer almaktadır (Tkachenko ve ark. , 2025). Eriptozun düzenlenmesi oldukça karmaşık olup çok sayıda hücresel mekanizmayı içermektedir. Siklin bağımlı

kinaz 4, p38 mitojenle aktive olan kinaz, kazein kinaz 1 α (CK1 α), mitojen ve strese yanıtı kinaz MSK1/2 ile Janus kinaz 3 (JAK3) gibi çeşitli kinazların bu sürecin uyarılması ya da baskılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Al Mamun Bhuyan ve Lang, 2018; Lang ve ark., 2017).

3. Eriптоz ve Eritrosit Yaşlanma Mekanizmaları: Ortak Noktalar ve Farklılıklar

Günümüzde, olgun eritrositler için tanımlanmış iki belirgin RCD yolu bulunmaktadır: apoptoza karşılık gelen eriptoz ve nekroptozun eritrositlere özgü karşılığı olarak tanımlanan eritronekroptoz. Eritrosit yaşlanması, fagositik hücreler tarafından uzaklaştırılmalarını kolaylaştıran bir dizi yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterize edilmektedir. Bu süreçte yaşlanan eritrositler; yüzey alanı ve hacim kaybı, artan hücre yoğunluğu, azalan deformabilite, katyon kaybı, membran desialilasyonu, enzimatik dengesizlikler, oksidatif stres, hemikrom birikimi, glikozillenmiş hemoglobin düzeylerinde artış, fagositozu engelleyen CD47 ekspresyonunda azalma ve protein 4.1a/protein 4.1b oranında değişiklikler gibi çok sayıda farklı özellik göstermektedir. Ayrıca, anyon değiştirici 1 (AE1) proteininde meydana gelen konformasyonel değişiklikler, yaşlanan eritrositlere özgü bir antijenin açığa çıkmasına ve bunun otolog antikorlar tarafından tanınmasına yol açarak dolaşımdan uzaklaştırılma sürecine katkıda bulunmaktadır (Tkachenko ve ark., 2025).

Bazı araştırmalarda, eritrosit yaşlanması ile eriptoz arasındaki benzerliklere dikkat çekmiş; hücre içi Ca²⁺ artışı, Gardos kanallarının Ca²⁺ bağımlı aktivasyonu, PS dışsallaşması ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisi gibi ortak mekanizmalar tanımlanmıştır. Bununla birlikte, eritrosit yaşlanmasının RCD biçimi olarak değerlendirilemeyeceği ve eriptozdan ayrı tutulması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu ayrım özellikle temizlenme hızlarındaki belirgin farklılıkla desteklenmektedir: yaşlanan eritrositler günler içerisinde dolaşımdan uzaklaştırılırken, eriptotik hücreler dakikalar içinde elimine edilmektedir (Dreischer ve ark., 2022; Ghashghaeinia ve ark., 2012; Lang ve ark., 2009).

4. Eriптоz: Moleküler Mekanizmaları Tetikleyen Faktörler

Eriptotik eritrositler dolaşımdan hızla uzaklaştırıldığından, aşırı eriptoz anemi gelişimine yol açabilir. Ayrıca bu hücreler, damar endotelinde adezyon göstererek mikrosirkülasyonun bozulmasına katkıda bulunabilir. Eriптоz genellikle eritrosit membranının yapısal bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkilidir ve hiperozmolarite, oksidatif stres, enerji yetersizliği, ağır metal toksisitesi, ksenobiyotikler veya bazı klinik tedavilerde kullanılan antibiyotikler gibi çok çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir (Lang ve ark., 2005a).

Eriptoz farklı uyaranlarla indüklenebilir: reaktif oksijen türleri aracılığıyla gerçekleşen ROS-tetikli eriptoz, seramid kaynaklı lipid temelli eriptoz, Fas sinyal yolları aracılığıyla ortaya çıkan ekstrinsik eriptoz ve kaspazların aktivasyonu ile gerçekleşen kaspaz bağımlı eriptoz, sürecin başlıca tetikle-yicileri arasında yer almaktadır. Ayrıca kalıtsal enzim eksiklikleri de eritrositlerin eriptozu karşı duyarlılığını artırmaktadır. Örneğin, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunan eritrositlerde, eriptozu indükleyen çeşitli faktörlere karşı artmış bir hassasiyet gözlenmektedir. Bu durum, eritrosit enzim eksikliklerine bağlı hücre ölümünün önemini ortaya koymaktadır (Tkachenko ve ark. , 2025).

Oksidatif stres ve hiperosmolarite, eritrositlerde klor (Cl^-) ve Ca^{2+} ge-çirgen katyon kanallarını ve proteazları aktive eder. Eriptoz, hücre içi Ca^{2+} düzeylerindeki artışla tetiklenir; bu artış, Cl^- yokluğunda prostaglandin E2 (PGE2) üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca oksidatif stres, kaspaz aktivasyonunu uyarak PS translokasyonunu hücre yüzeyine yönlendirir ve böylece makrofajlar tarafından tanınmasını sağlar. Hiperosmolarite koşullarında ise eriptoz, kaspaz aktivasyonu olmaksızın gerçekleşebilir (Nicolay ve ark., 2006).

Eritrositler dolaşım sırasında sürekli mekanik ve çevresel strese maruz kalır; örneğin akciğerlerde oksidatif stres, böbreklerde ise ozmotik şok buna örnektir. Membran bütünlüğünde meydana gelen değişiklikler, vezikül oluşumu (blebbing), hücre hacminde azalma ve PS eksternalizasyonu ile kendini gösterir. Bu değişiklikler, hem apoptoz hem de eriptozun karakteristik morfolojik özellikleri arasında yer almaktadır (Berg ve ark. , 2001).

Kalori kısıtlaması sırasında redükte glutatyon (GSH) yenilenmesindeki yetersizlik, eritrositlerin antioksidan kapasitesinde azalmaya yol açar. Enerji eksikliği, membrandaki Ca^{2+} kanallarını aktive ederek eriptozu tetikler ve siklooksijenaz-2 (COX-2) aracılığıyla PGE2 üretimini artırır. Ayrıca fosforilasyon süreçlerine ve protein kinaz C (PKC) aktivitesine müdahale ederek hücre büzülmesini destekler. Bu bağlamda, eriptoz, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun yükselmesi ve PKC aktivasyonu ile doğrudan tetiklenebilir (Nicolay ve ark. , 2006).

Yüksek sıcaklığa maruz kalan eritrositler ise koruyucu protein sentezinde yetersiz kaldığından, artan Ca^{2+} girişi hücrelerin toplu ölümüne yol açar. Hücre içi Ca^{2+} artışı, eritrosit iskelet yapısının bozulmasına neden olarak hacim küçülmesi, membran düzensizliği ve büzülme gibi eriptozu özgü morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına sebep olur (Föller ve ark., 2010).

α -Lipoik asit, Ca^{2+} duyarlı potasyum (K^+) kanallarını aktive ederek eritrosit büzülmesini teşvik eder; bu etki, hücre içi Ca^{2+} artışı ile açıklanabilir. Ayrıca adenosin trifosfat (ATP) seviyelerini düşürerek antioksidan sentezi baskılar ve eriptoz sürecini artırır. Kaspaz aktivasyonu ve oksidatif stresin

tetiklenmesi de bu mekanizmayı destekler (Kucherenko ve ark., 2010).

Eriптоz, farklı ksenobiyotik maddeler tarafından da tetiklenebilir. Örneğin, kadmiyum zehirlenmesi eritrositlerde Ca^{2+} düzeyini artırıp K^+ seviyesini düşürerek anemiye yol açar. Benzer şekilde, anti-A IgG antikorları, Ca^{2+} girişini artırır ve hücre yüzeyinde PS açığa çıkmasına sebep olarak eriptozu tetikler (Attanasio ve ark., 2007; Sopjani ve ark., 2008).

5. Eriптоz: Moleküler Mekanizmalarda Korucuyu Faktörler

Eritrosit kaybını sınırlamak amacıyla organizma çeşitli koruyucu mekanizmalar geliştirmiştir. Bu mekanizmalar arasında eritropoietin, yalnızca eritrosit farklılaşmasını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda eriptozu baskılayarak hücrelerin bütünlüğünü korur. Bu koruyucu etki, eritropoietinin Ca^{2+} geçirgen katyon kanallarını bloke etmesine bağlıdır. Bazı ksenobiyotikler de eriptozu baskılayıcı etki gösterir. Örneğin, bitkilerde bulunan timol, hücre içi Ca^{2+} düzeylerini azaltarak ve oksidatif hasarı önleyerek eriptozu engeller; ancak hücre küçülmesini engelleyemez (Kiefer ve Snyder, 2000; Mahmud ve ark., 2009). Dopamin, epinefrin ve izoproterenol gibi katekolaminler, Ca^{2+} kanallarının aktivitesini sınırlayarak eriptoz sürecini baskılar; bu etki, bu maddelerin vücuttaki doğal konsantrasyonlarının altında bile görülebilir. Adenozin ise Ca^{2+} girişini engelleyerek hem eriptozu hem de membran reorganizasyonunu önler. Kafein, eriptoz üzerinde adenozin reseptörleri, fosfodiesterazlar ve hücre içi Ca^{2+} salınımı üzerinden düzenleyici bir etki gösterir. Ayrıca, hemoglobinden türeyen nitrik oksit (NO), eritrositlerde eriptozu inhibe eder; bu mekanizma, düşük oksijenli dokularda vazodilatasyonu artıran ve hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen protein G kinaz aktivasyonu yoluyla gerçekleşir (Floride ve ark., 2008; Föller ve ark., 2008; Lang ve ark., 2008; Lang ve ark., 2005b; Niemoeller ve ark., 2006; Qadri ve ark., 2012).

6. Eriптоz: Patofizyolojik Mekanizmalar ve Klinik Önemi

6.1. Hemoliz ve Eriптоz

Fizyolojik açıdan eriptoz, hasarlı eritrositlerin dolaşımdan kontrollü biçimde uzaklaştırılmasını sağlayarak erken hemolizi önleyici bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu süreç, böbreklerde filtre edilen serbest hemoglobinin çökelerek tübüleri tıkanmasının ve buna bağlı zararlı etkilerin önüne geçilmesini sağlar. Ayrıca, eriptozun sıtma paraziti Plasmodium tarafından tetiklenen hemolize karşı önemli bir savunma mekanizması sunduğu ileri sürülmektedir. Artmış eriptoz, parazit ile enfekte eritrositlerin dolaşımdan hızla temizlenmesine katkıda bulunur (Föller ve ark., 2009b; Hortle ve ark., 2016; Qadri ve ark., 2017). Plasmodium konak hücre zarına oksidatif stres uygulayarak endojen eritrosit kanallarını aktive etmektedir (Duranton ve ark., 2002; Huber ve ark., 2002). Oksidatif stres, Ca^{2+} geçirgen kanalların aktivasyonunu uyarak eriptozu tetikler; böylece hem konak eritrositlerin

hem de patojenin fagositoz yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılması mümkün olur (Föller ve ark. , 2009b).

6.2. Eritrositoz, Neositoliz ve Eriptoz İlişkisi

Eritrositoz, kemik iliğinde eritrosit üretiminin kendiliğinden artmasıyla ortaya çıkar ve bu durumda dolaşımdaki fazla eritrositlerin uzaklaştırılmasında eriptoz önemli bir rol oynar. Kemik iliğinin aşırı eritrosit üretmesi ile karakterize edilen polisitemi vera hastalarında, eritrositlerin PS maruziyetinin arttığı tespit edilmiştir (Fujita ve ark., 2011). Bu durum, hematokrit değerlerindeki artışa bağlı olarak kardiyovasküler ve trombotik olay riskinin yükselmesiyle ilişkilendirilmektedir (Tan ve ark., 2013).

Öte yandan, neositoliz olarak adlandırılan süreçte, çok yüksek irtifalardan veya uzay uçuşlarından dönüş sonrasında genç eritrositlerin (neositler) ölüm oranında artış gözlenmektedir (Risso ve ark., 2007). *İn vitro* çalışmalarda, neositlerin diğer eritrosit alt tiplerine kıyasla plazma eritropoietin düzeyleri gibi hayatta kalma sinyallerine karşı daha hassas olduğu gösterilmiştir; bu durum, neositlerin *in vivo* hızla temizlenmesine katkıda bulunabilir. Ancak, genç eritrositlerde gerçekleşen neositoliz sürecinin eriptoz mekanizmalarıyla olası ilişkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Risso ve ark., 2014).

6.3. Anemi ve Eriptoz

Eriptoz, hasarlı eritrositlerin hemolizini önleyerek dolaşımdan kontrollü bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayan koruyucu bir süreçtir. Ancak bu mekanizma, eş zamanlı ve yeterli eritropoez ile dengelenmediğinde anemi gelişebilir. Klinik açıdan anemi; hemoglobin, hematokrit ya da eritrosit sayısının azalması şeklinde tanımlanır. Bu hematolojik parametrelerdeki bozulmalar, organ düzeyinde ciddi hipoksiye yol açabilir. Küresel epidemiyolojik veriler, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin çeşitli anemi formlarından etkilendiğini ortaya koymaktadır. Anemi; yetersiz eritrosit üretimi, artmış hemoliz, kan kaybı veya hızlanmış eriptozis gibi mekanizmalar sonucunda ortaya çıkabilir (Bissinger ve ark., 2019; Koury, 2014).

6.4. Eriptozun Prokoagülan Etkileri

Literatürde, eriptotik eritrositlerin endotel hücrelerine ve trombositlere yapışma eğiliminin arttığı, bunun mikrosirkülasyonu engelleyebileceği ve prokoagülan fenotipleri nedeniyle tromboza katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Eriptoz, membranlarında PS ekspresyonu eritrositlerin endotel hücreleri ve trombositlere bağlanma eğilimini artırarak mikrosirkülasyonun bozulmasına ve prokoagülan fenotipler aracılığıyla tromboz gelişimine zemin hazırlayabilir (Aird, 2003; Borst ve ark., 2012; Walker ve ark., 2014). Bu adezyon özellikle, PS pozitif eritrositlerin endotel ve trombosit yüzeyinde bulunan transmembran CXC kemokin ligandı CXCL16/SR-PSOX ile etkileşimi sayesinde gerçekleşir (Borst ve ark. , 2012). Endotel hücrelerinde zarla

ilişkili formda bulunan CXCL16, PS'ye ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlere afinitesi olan, temizleyici reseptör özelliğine sahip bir kemodendir. Ayrıca CXCL16'nın, akış koşullarında lökosit adezyonunda kritik rol oynadığı ve aterosklerotik lezyon bölgelerinde monosit-endotel etkileşimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Hofnagel ve ark., 2011; Shimaoka ve ark., 2004). Bu mekanizmalar, eriptotik eritrositlerin artan adezyonu ile birlikte değerlendirildiğinde, aterosklerotik bölgelerde trombotik vasküler komplikasyon riskini artırabilecek paralel bir yolak olarak öne çıkmaktadır (McCormick ve ark., 1997; Wandersee ve ark., 2004).

6.5. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Eriптоz

Kronik böbrek hastalığı (KBH), eritrositleri oksidatif stres, enerji kaybı ve üremik toksinlerden etkileyerek eriptozu artırır ve anemiye yol açar. İleri evre KBH (G4-G5) hastalarında eriptoz düzeyleri, erken evre hastalara (G1-G3) göre belirgin biçimde yüksektir (Clementi ve ark., 2022; Li ve ark., 2022). *In vitro* çalışmalar, vanadat, metilglioksal, akrolein ve indoksil sülfat gibi üremik toksinlerin eriptozu tetiklediğini ve yüksek plazma fosfatının eritrosit ölümünü artırdığını göstermiştir (Ahmed ve ark., 2013; Föller ve ark., 2008; Gao ve ark., 2015; Nicolay ve ark., 2006; Voelkl ve ark., 2014).

Ayrıca, düşük glomerüler filtrasyon ve uzun süreli diyaliz, oksidatif stresi artırırken, KBH ve diyabetin birlikte görülmesi eriptozu şiddetlendirir (Clementi ve ark., 2022). Böbrek iskemisi ve glomerüler hasar, oksidan türler aracılığıyla ortaya çıkar; hemodiyaliz ise pro-inflamatuar etkisiyle eritrosit ölümünü tetikler. ROS, eritrosit membran stabilitesini bozarak mikrovezikül oluşumu ve kaspaz aktivasyonunu tetikler; bu durum eriptozu artırarak renal anemiye kötüleştirir (Vodošek Hojs ve ark., 2020).

Ayrıca, KBH'de eritrositlerde ROS birikimi artarken, GSH seviyeleri azalır; bu durum eriptozu daha da yükseltir (Abed ve ark., 2014; Garcia ve ark., 2008). Myssina ve ark., seçici olmayan katyon kanallarının inhibisyonunun Ca^{2+} aracılı eriptozu azalttığını ve bunun, KBH'da eritropoietin replasman tedavisinin eritropoezi desteklemenin yanı sıra erken eritrosit ölümünü önleyerek hücre sağkalımını artırabileceğini göstermiştir (Myssina ve ark., 2003).

6.6. Karaciğer Yetmezliği ve Eriптоz

Karaciğer yetmezliğinde artan bilirubin, eritrositlerin eriptoz ile hızlandırılmış yıkımını tetikleyerek anemiye yol açabilir. Konjuge bilirubindeki artış, eritrositlerde Ca^{2+} artışına neden olarak PS'nin membran dışına taşınmasını ve eritrositlerin dolaşımdan erken temizlenmesini tetikler. Safra kanalı ligasyonu yapılan farelerde üç hafta içinde eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin değerlerinde azalma meydana gelmiş ve bu durum, eriptotik eritrositlerin hızlanan eliminasyonu ile bağlantılı bulunmuştur (Lang ve ark., 2015b). Kolestatik karaciğerde safra asitlerinin (glikokenodeoksikolat

ve taurokenodeoksikolat) yükselmesi hemolizi uyarır ve eritrositlerde Ca^{2+} artışı ile seramid üretimini artırarak PS dışa taşınmasını sağlar; bu mekanizma karaciğer hastalıklarında anemi ve eriptozu destekler (Lang ve ark., 2016). Wilson hastalığında, Cu^{2+} birikimi ise eriptozu tetikler ve eritrosit ile hepatositlerde seramid oluşumunu artıran asit sfingomiyelinaz aktivitesini yükseltir, bu da anemi patofizyolojisinde etkili olur. Wilson hastalığı modeline sahip sıçanlarda asit sfingomiyelinazın farmakolojik veya genetik olarak inhibe edilmesi eriptozu azaltır ve yaşam süresini uzatır; ayrıca Cu^{2+} ilişkili oksidanlar eritrosit sağkalımını düşürerek hücrel hasara katkıda bulunabilir (Lang ve ark., 2007).

6.7. Kalp Yetmezliği ve Eriptoz

Kalp yetmezliğinde sık rastlanan anemi, klinik sonuçları olumsuz etkileyebilir; bu durum inflamasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve demir eksikliği ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, kalp yetmezliği ile ilişkili aneminin artan eriptoz ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Attanasio ve ark., 2015; Uscinska ve ark., 2015; Von Haehling ve ark., 2011). Bu hastalarda PS ekspresyonu yükselmiş, hücre hacmi küçülmüş ve ROS düzeyleri artmıştır; bu artışlar, oksidatif stresin eriptotik hücre ölümünü destekleyici rolünü ortaya koymaktadır (Attanasio ve ark. , 2015; Nagarajan ve ark., 2017; Uscinska ve ark. , 2015; Von Haehling ve ark. , 2011).

6.8. Diabetes Mellitus ve Eriptoz

Diyabetli bireylerde, PS'ye maruz kalan eritrositlerin oranı artmıştır ve bu durum glikoliz yan ürünü olan metilglioksal ile ilişkilidir (Lang ve Qadri, 2012). Metilglioksal, glukoz tüketimini, ATP ve GSH üretimini azaltarak hücrenin antioksidan savunmasını zayıflatır, PS'nin hücre zarının dışına taşınmasını artırır ve böylece diyabetik mikroanjyopati ile anemiye katkıda bulunabilir (Nicolay ve ark. , 2006). Zayıf antioksidan savunma, kalp ve damar sorunlarını tetikleyebilir. Yüksek glukoz konsantrasyonu, eritrositlerde hücre içi Ca^{2+} düzeylerini artırarak katyon kanallarını aktive eder ve böylece hücrelerin yaşam süresini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca diyabette eritrosit işlev bozukluğu, Ca^{2+} artışına bağlı olmayan mekanizmalar (kaspaz-3 aktivasyonu) ile de ortaya çıkabilir (Mohammedi ve ark., 2015; Soma ve Pretorius, 2015).

6.8. Sepsis ve Eriptoz

Sepsis, enfeksiyona karşı aşırı inflamatuvar yanıtın tetiklediği çoklu organ hasarına yol açabilen, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Şiddetli sepsis hastalarında anemi de sıklıkla görülür ve artan eritrosit ölümü bu anemiden sorumlu olabilir (Aird, 2003; Kempe ve ark., 2007; Qadri ve ark., 2016; Rossaint ve Zarbock, 2015). Sepsiste eriptoz, bakteriyel bileşenler olan peptidoglikanlar, lipopeptitler, α -hemolizin, piyosiyanın ve listerioli-

zin tarafından tetiklenebilir (Föller ve ark., 2009a; Föller ve ark., 2007; Qadri ve ark. , 2016; Velásquez ve ark., 2015; Wang ve ark., 2008). Artan eriptoz, eritrositlerde seramid üretimi ve sitozolik Ca^{2+} aktivitesindeki yükselme ile paralellik gösterir (Kempe ve ark. , 2007; Qadri ve ark. , 2016). *Pseudomonas aeruginosa* virülans faktörü piyosiyanin, eritrositlerde ROS birikimini artırarak dolaşımdaki eritrositlerin temizlenmesini hızlandırır (Qadri ve ark. , 2016). Bakteriyel peptidoglikanlar ayrıca eriptotik eritrositlerin yapışmasını CXCL16'ya bağımlı olarak teşvik eder. Artan eriptoz, sepsis ile ilişkili şiddetli bir mikrosirkülasyon bozukluğuna neden olabilir (Abed ve ark., 2013; Holt-hoff ve ark., 2012).

6.9. Malignite ve Eriptoz

Anemi, malignitenin farklı evrelerinde sık karşılaşılan bir durumdur ve genellikle kan kaybı, eritropoietin üretimi veya etkinliğinin bozulması ile temel besin öğelerinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar (Gaspar ve ark., 2015; Gilreath ve ark., 2014). Akciğer kanseri hastalarında anemi, eritrositlerde sitozolik Ca^{2+} aktivitesi, seramid oluşumu, ROS üretimi ve PS maruziyetindeki artış ile paralellik göstermektedir ve tümörle ilişkili aneminin patogenezi, sitostatik tedavilerin olumsuz etkileriyle karışabilir (Bissinger ve ark., 2016; Lang ve ark., 2012a). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, paklitaksel, sorafenib, sunitinib, karmustin, estramustin, sisplatin, mitotan, mitoksantron, treosülfan, regorafenib, oksaliplatin, topotekan, lapatinib ve pazopanib gibi kemoterapötik ajanların eriptozu neden olarak kanser hastalarında anemiye şiddetlendirebileceğini göstermiştir (Arnold ve ark., 2014; Bissinger ve ark., 2015; Fazio ve ark., 2015; Jacobi ve ark., 2014; Lang ve Qadri, 2012; Lupescu ve ark., 2012; Pagano ve Faggio, 2015; Peter ve ark., 2015; Pretorius ve ark., 2016; Signoretto ve ark., 2016; Zierle ve ark., 2016; Zierle ve ark., 2015).

6.10. Hemolitik Üremik Sendrom ve Eriptoz

Hemolitik üremik sendrom (HUS), bakteriyel shiga toksini nedeniyle hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına yol açabilir. Tamamlayıcı faktör H eksikliği, HUS gelişiminde önemli bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (Fakhouri ve ark., 2017). Faktör H eksikliği veya tamamlayıcı aktivasyonun *in vitro* koşulları, eritrositlerde PS maruziyetini, artmış sitozolik Ca^{2+} aktivitesini, seramid oluşumunu ve hücre hacminde azalmayı tetikler. HUS hastalarında eritrosit zar bütünlüğünün bozulması ve artmış eriptoz, eritrosit fonksiyon bozukluğu ve anemiye katkıda bulunabilir (Lang ve ark., 2006).

6.11. Parkinson Hastalığı ve Eriptoz

Parkinson hastalığında eriptoz, kalpainler ve seramid üretimindeki modifikasyonlarla yakından ilişkilidir. Kalpainler, Ca^{2+} bağımlı sistein proteazlar olarak aksonal dejenerasyon ve apoptoz başta olmak üzere çeşitli hücresel olaylarda rol oynar (Diepenbroek ve ark., 2014; Funke ve ark., 2013; Pretorius ve ark., 2014;

Samantaray ve ark., 2013). Parkinson hastalığı, nörotoksinler ve bozulmuş Ca^{2+} dengesi ile ilişkilidir; bu durum sinaptik işlevlerin bozulmasına, plastisitenin azalmasına ve nöronal dejenerasyona yol açar. Endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondri arasındaki Ca^{2+} bağlantısı, nöronal hücrelerin ölüm riskini yükseltebilir (Arduíno ve ark., 2009; Arshad ve ark., 2014; Mattson, 2007).

Eriптоz, Ca^{2+} geçirgenliğinin nitrik oksit (NO) ve eritropoietin tarafından baskılanmasıyla önlenabilir; ayrıca NO, enzimlerin nitrozilasyonu ve Ca^{2+} kaynaklı membran karışıklığını inhibe ederek sürece katkıda bulunur. Eritropoez ve retikülositoz ile yeterli denge sağlanmazsa, eriptoz artabilir (Föller ve ark. , 2010; Lang ve ark. , 2012b; Lang ve Qadri, 2012).

6.12. Alzheimer Hastalığı ve Eriптоz

Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminde senil plak birikimi ile karakterizedir ve bu plakların ana bileşeni olan amiloid β -peptidi ($A\beta$), özellikle birikmiş formda nörotoksiktir ve nöron ölümü ile ilişkilidir (Carelli-Alinovi ve Misiti, 2017). $A\beta$, eritrosit metabolizmasını etkileyerek eritrosit işlev ve bütünlüğünü bozabilir; bu durum damar anormalliklerine ve eriptozun artmasına yol açabilir. $A\beta$, eritrosit membranında fosfolipid dönüşümünü ve seramid üretimini tetikleyerek hücre hacminde azalmaya ve PS ekspresyonunun membran yüzeyine taşınmasına neden olur. Bu mekanizma, eritrositlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırarak anemiye katkıda bulunabilir (Boas ve ark., 1998; Nicolay ve ark. , 2006). Artan eriptoz, dolaşımdaki eritrositlerin temizlenmesini hızlandırırken, PS pozitif eritrositler arter duvarındaki reseptörlere bağlanarak mikrosirkülasyonu bozabilir; bu durum, Alzheimer hastalığına özgü vasküler sorunların gelişimine katkıda bulunabilir (Nicolay ve ark. , 2006).

6.13. Yaşlanma ve Eriптоz

Yaşlı bireylerde, membranlarında PS eksprese eden eritrositlerin sayısının arttığı ve bu durumun artmış oksidatif stresle uyumlu olduğu bildirilmiştir (Lupescu ve ark., 2015). Benzer şekilde, klotho eksikliği olan farelerde enerji eksikliği ve yükselmiş oksidatif stres nedeniyle eriptozun arttığı ve eritrositlerin yaşam döngüsünün hızlandığı gözlemlenmiştir (Kempe ve ark., 2009). Progeroid fare modellerinde ise mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları, demir yüklenmesi ve oksidatif stres, eritrositlerin olgunlaşma sırasında mitokondriyi atmasını engelleyerek erken hücre ölümüne yol açmıştır. Bu bulgular, eriptozun yaşlanmaya bağlı anemi gelişiminde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (Ahlqvist ve ark., 2015).

Sonuç

Eriптоz eritrositlerin yaşam döngüsünün fizyolojik ve patofizyolojik açıdan kritik bir bileşeni olarak ortaya çıkmaktadır. Bu düzenlenmiş hücre ölümü biçimi, hem homeostazın korunmasında hem de çeşitli sistemik has-

talıkların patogeneğinde belirleyici roller üstlenmektedir. Çekirdeksiz ve mitokondrisiz bir hücre olan eritrositlerin klasik apoptotik mekanizmalardan bağımsız olarak programlanmış hücre ölümü gerçekleştirebilmesi, hematoloji ve hücre biyolojisi açısından dikkate değer bir fenomendir. Güncel bulgular, eriptozun anemi, tromboz, mikrosirkülasyon bozuklukları, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, sepsis, malignite, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma süreçleriyle yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, eriptozun tetikleyici ve baskılayıcı mekanizmalarının ayrıntılı biçimde anlaşılması, klinik sonuçların iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle farmakolojik düzeyde eriptozun modülasyonu, hematolojik bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejik yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Dolayısıyla eriptoz, yalnızca eritrosit biyolojisinin temel bir parçası değil, aynı zamanda translasyonel tıp uygulamaları açısından da önemli bir araştırma alanı olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR:

- Abed, M., Artunc, F., Alzoubi, K., Honisch, S., Baumann, D., Föller, M., and Lang, F. (2014). Suicidal erythrocyte death in end-stage renal disease. *Journal of molecular medicine* 92, 871-879.
- Abed, M., Towhid, S. T., Pakladok, T., Alesutan, I., Götz, F., Gulbins, E., and Lang, F. (2013). Effect of bacterial peptidoglycan on erythrocyte death and adhesion to endothelial cells. *International Journal of Medical Microbiology* 303, 182-189.
- Ahlqvist, K., Leoncini, S., Pecorelli, A., Wortmann, S., Ahola, S., Forsström, S., Guer-ranti, R., De Felice, C., Smeitink, J., and Ciccoli, L. (2015). MtDNA mutagenesis impairs elimination of mitochondria during erythroid maturation leading to enhanced erythrocyte destruction. *Nature communications* 6, 6494.
- Ahmed, M. S. E., Langer, H., Abed, M., Voelkl, J., and Lang, F. (2013). The uremic toxin acrolein promotes suicidal erythrocyte death. *Kidney and Blood Pressure Research* 37, 158-167.
- Aird, W. C. (2003). The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. *Mayo Clinic Proceedings* 78, 869-881.
- Al Mamun Bhuyan, A., and Lang, F. (2018). Stimulation of eryptosis by afatinib. *Cellular Physiology and Biochemistry* 47, 1259-1273.
- Arduíno, D. M., Esteves, A. R., Cardoso, S. M., and Oliveira, C. R. (2009). Endoplasmic reticulum and mitochondria interplay mediates apoptotic cell death: relevance to Parkinson's disease. *Neurochemistry international* 55, 341-348.
- Arnold, M., Bissinger, R., and Lang, F. (2014). Mitoxantrone-induced suicidal erythrocyte death. *Cellular physiology and biochemistry* 34, 1756-1767.
- Arshad, A., Chen, X., Cong, Z., Qing, H., and Deng, Y. (2014). TRPC1 protects dopaminergic SH-SY5Y cells from MPP⁺, salsolinol, and N-methyl-(R)-salsolinol-induced cytotoxicity. *Acta Biochim Biophys Sin* 46, 22-30.
- Attanasio, P., Bissinger, R., Haverkamp, W., Pieske, B., Wutzler, A., and Lang, F. (2015). Enhanced suicidal erythrocyte death in acute cardiac failure. *European Journal of Clinical Investigation* 45, 1316-1324.
- Attanasio, P., Shumilina, E., Hermle, T., Kiedaisch, V., Lang, P., Huber, S., Wieder, T., and Lang, F. (2007). Stimulation of eryptosis by anti-A IgG antibodies. *Cellular Physiology and Biochemistry* 20, 591-600.
- Berg, C., Engels, I., Rothbart, A., Lauber, K., Renz, A., Schlosser, S., Schulze-Osthoff, K., and Wesselborg, S. (2001). Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis. *Cell Death & Differentiation* 8, 1197-1206.
- Bissinger, R., Bhuyan, A. A. M., Qadri, S. M., and Lang, F. (2019). Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *The FEBS journal* 286, 826-854.
- Bissinger, R., Bouguerra, G., Stockinger, K., Abbès, S., and Lang, F. (2015). Triggering

- of suicidal erythrocyte death by topotecan. *Cellular Physiology and Biochemistry* 37, 1607-1618.
- Bissinger, R., Schumacher, C., Qadri, S. M., Honisch, S., Malik, A., Götz, F., Kopp, H.G., and Lang, F. (2016). Enhanced eryptosis contributes to anemia in lung cancer patients. *Oncotarget* 7, 14002.
- Boas, F. E., Forman, L., and Beutler, E. (1998). Phosphatidylserine exposure and red cell viability in red cell aging and in hemolytic anemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95, 3077-3081.
- Borst, O., Abed, M., Alesutan, I., Towhid, S. T., Qadri, S. M., Föller, M., Gawaz, M., and Lang, F. (2012). Dynamic adhesion of eryptotic erythrocytes to endothelial cells via CXCL16/SR-PSOX. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 302, 644-651.
- Bosman, G., Willekens, F., and Werre, J. (2005). Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis? *Cellular Physiology and Biochemistry* 16, 1-8.
- Bratosin, D., Estaquier, J., Petit, F., Arnoult, D., Quatannens, B., Tissier, J., Slomianny, C., Sartiaux, C., Alonso, C., and Huart, J. (2001). Programmed cell death in mature erythrocytes: a model for investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria. *Cell Death & Differentiation* 8, 1143-1156.
- Carelli-Alinovi, C., and Misiti, F. (2017). Erythrocytes as potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience* 9, 276.
- Clementi, A., Virzi, G. M., Milan Manani, S., Battaglia, G. G., Ronco, C., and Zanella, M. (2022). Eryptosis in patients with chronic kidney disease: a possible relationship with oxidative stress and inflammatory markers. *Journal of Clinical Medicine* 11, 7167.
- Diepenbroek, M., Casadei, N., Esmer, H., Saido, T. C., Takano, J., Kahle, P. J., Nixon, R. A., Rao, M. V., Melki, R., and Pieri, L. (2014). Overexpression of the calpain-specific inhibitor calpastatin reduces human alpha-Synuclein processing, aggregation and synaptic impairment in [A30P] αSyn transgenic mice. *Human molecular genetics* 23, 3975-3989.
- Dreischer, P., Duszenko, M., Stein, J., and Wieder, T. (2022). Eryptosis: programmed death of nucleus-free, iron-filled blood cells. *Cells* 11, 503.
- Duranton, C., Huber, S. M., and Lang, F. (2002). Oxidation induces a Cl⁻-dependent cation conductance in human red blood cells. *The Journal of physiology* 539, 847-855.
- Fakhouri, F., Zuber, J., Frémeaux-Bacchi, V., and Loirat, C. (2017). Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* 390, 681-696.
- Fazio, A., Briglia, M., Faggio, C., Alzoubi, K., and Lang, F. (2015). Oxaliplatin induced suicidal death of human erythrocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry* 37, 2393-2404.
- Floride, E., Föller, M., Ritter, M., and Lang, F. (2008). Caffeine inhibits suicidal erythrocyte death. *Cellular physiology and biochemistry* 22, 253-260.

- Föller, M., Biswas, R., Mahmud, H., Akel, A., Shumilina, E., Wieder, T., Goetz, F., and Lang, F. (2009a). Effect of peptidoglycans on erythrocyte survival. *International Journal of Medical Microbiology* 299, 75-85.
- Föller, M., Bobbala, D., Koka, S., Huber, S. M., Gulbins, E., and Lang, F. (2009b). Suicide for survival-death of infected erythrocytes as a host mechanism to survive malaria. *Cellular Physiology and Biochemistry* 24, 133-140.
- Föller, M., Braun, M., Qadri, S. M., Lang, E., Mahmud, H., and Lang, F. (2010). Temperature sensitivity of suicidal erythrocyte death. *European journal of clinical investigation* 40, 534-540.
- Föller, M., Huber, S. M., and Lang, F. (2008). Erythrocyte programmed cell death. *IU-BMB life* 60, 661-668.
- Föller, M., Shumilina, E., Lam, R., Mohamed, W., Kasinathan, R., Huber, S., Chakraborty, T., and Lang, F. (2007). Induction of suicidal erythrocyte death by listeriolysin from *Listeria monocytogenes*. *Cellular Physiology and Biochemistry* 20, 1051-1060.
- Fujita, H., Sakuma, R., Tomiyama, J., Hamaki, T., Ohwada, A., Kurosawa, S., and Nishimura, S. (2011). Increased phosphatidylserine exposure on the erythrocyte membrane in patients with polycythaemia vera. *British journal of haematology* 152, 238-240.
- Funke, C., Schneider, S. A., Berg, D., and Kell, D. B. (2013). Genetics and iron in the systems biology of Parkinson's disease and some related disorders. *Neurochemistry international* 62, 637-652.
- Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J., Vitale, I., Aaronson, S., Abrams, J., Adam, D., Alnemri, E., Altucci, L., Andrews, D., and Annicchiarico-Petruzzelli, M. (2015). Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death & Differentiation* 22, 58-73.
- Gao, C., Ji, S., Dong, W., Qi, Y., Song, W., Cui, D., and Shi, J. (2015). Indolic uremic solutes enhance procoagulant activity of red blood cells through phosphatidylserine exposure and microparticle release. *Toxins* 7, 4390-4403.
- Garcia, S. C., Schott, K., Charão, M., Moro, A., Bulcão, R., Grotto, D., Valentini, J., Bohrer, D., Cardoso, S., and Pomblum, V. (2008). Quantification of reduced glutathione by HPLC-UV in erythrocytes of hemodialysis patients. *Biomedical Chromatography* 22, 460-468.
- Gaspar, B. L., Sharma, P., and Das, R. (2015). Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology* 20, 18-25.
- Ghashghaieina, M., Cluitmans, J. C., Akel, A., Dreischer, P., Toulany, M., Köberle, M., Skabytska, Y., Saki, M., Biedermann, T., and Duszenko, M. (2012). The impact of erythrocyte age on eryptosis. *British journal of haematology* 157, 606-614.
- Gilreath, J. A., Stenehjem, D. D., and Rodgers, G. M. (2014). Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *American journal of hematology* 89, 203-212.

- Green, D. R., and Llambi, F. (2015). Cell death signaling. Cold Spring Harbor perspectives in biology 7, a006080.
- Gürel, E. İ. (2012). Eritrositlerin Programlanmış Ölümü: Eriptoz. Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences 24, 254-259.
- Hofnagel, O., Engel, T., Severs, N. J., Robenek, H., and Buers, I. (2011). SR-PSOX at sites predisposed to atherosclerotic lesion formation mediates monocyte-endothelial cell adhesion. Atherosclerosis 217, 371-378.
- Holthoff, J. H., Wang, Z., Seely, K. A., Gokden, N., and Mayeux, P. R. (2012). Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. Kidney international 81, 370-378.
- Hortle, E., Nijagal, B., Bauer, D. C., Jensen, L. M., Ahn, S. B., Cockburn, I. A., Lampkin, S., Tull, D., McConville, M. J., and McMorran, B. J. (2016). Adenosine monophosphate deaminase 3 activation shortens erythrocyte half-life and provides malaria resistance in mice. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 128, 1290-1301.
- Huber, S. M., Uhlemann, A. C., Gamper, N. L., Duranton, C., Kremsner, P. G., and Lang, F. (2002). Plasmodium falciparum activates endogenous Cl⁻ channels of human erythrocytes by membrane oxidation. The EMBO journal, 21, 22-30.
- Jacobi, J., Lang, E., Bissinger, R., Frauenfeld, L., Modicano, P., Faggio, C., Abed, M., and Lang, F. (2014). Stimulation of erythrocyte cell membrane scrambling by mitotane. Cellular Physiology and Biochemistry 33, 1516-1526.
- Kempe, D. S., Ackermann, T. F., Fischer, S. S., Koka, S., Boini, K. M., Mahmud, H., Föller, M., Rosenblatt, K. P., Kuro-o, M., and Lang, F. (2009). Accelerated suicidal erythrocyte death in Klotho-deficient mice. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology 458, 503-512.
- Kempe, D. S., Akel, A., Lang, P. A., Hermle, T., Biswas, R., Muresanu, J., Friedrich, B., Dreischer, P., Wolz, C., and Schumacher, U. (2007). Suicidal erythrocyte death in sepsis. Journal of molecular medicine 85, 273-281.
- Kiefer, C. R., and Snyder, L. M. (2000). Oxidation and erythrocyte senescence. Current opinion in hematology 7, 113-116.
- Koury, M. J. (2014). Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. Blood reviews 28, 49-66.
- Kucherenko, Y. V., Bhavsar, S. K., Grischenko, V. I., Fischer, U. R., Huber, S. M., and Lang, F. (2010). Increased cation conductance in human erythrocytes artificially aged by glycation. The Journal of membrane biology 235, 177-189.
- Lang, E., Bissinger, R., Gulbins, E., and Lang, F. (2015a). Ceramide in the regulation of eryptosis, the suicidal erythrocyte death. Apoptosis 20, 758-767.
- Lang, E., Gatidis, S., Freise, N. F., Bock, H., Kubitz, R., Laueremann, C., Orth, H. M., Klindt, C., Schuier, M., and Keitel, V. (2015b). Conjugated bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death. Hepatology 61, 275-284.

- Lang, E., Pozdeev, V. I., Gatidis, S., Qadri, S. M., Häussinger, D., Kubitz, R., Herebian, D., Mayatepek, E., Lang, F., and Lang, K. S. (2016). Bile acid-induced suicidal erythrocyte death. *Cellular Physiology and Biochemistry* 38, 1500-1509.
- Lang, E., Qadri, S. M., and Lang, F. (2012a). Killing me softly–suicidal erythrocyte death. *The international journal of biochemistry & cell biology* 44, 1236-1243.
- Lang, F., Bissinger, R., Abed, M., and Artunc, F. (2017). Eryptosis-the neglected cause of anemia in end stage renal disease. *Kidney and Blood Pressure Research* 42, 749-760.
- Lang, F., Gulbins, E., Lerche, H., Huber, S. M., Kempe, D. S., and Föller, M. (2008). Eryptosis, a window to systemic disease. *Cellular Physiology and Biochemistry* 22, 373-380.
- Lang, F., Lang, E., and Föller, M. (2012b). Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 39, 308-314.
- Lang, F., and Qadri, S. M. (2012). Mechanisms and significance of eryptosis, the suicidal death of erythrocytes. *Blood purification* 33, 125-130.
- Lang, K., Lang, P., Bauer, C., Duranton, C., Wieder, T., Huber, S., and Lang, F. (2005a). Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cellular Physiology and Biochemistry* 15, 195-202.
- Lang, P. A., Beringer, O., Nicolay, J. P., Amon, O., Kempe, D. S., Hermle, T., Attanasio, P., Akel, A., Schäfer, R., and Friedrich, B. (2006). Suicidal death of erythrocytes in recurrent hemolytic uremic syndrome. *Journal of molecular medicine* 84, 378-388.
- Lang, P. A., Kasinathan, R. S., Brand, V. B., Duranton, C., Lang, C., Koka, S., Shumilina, E., Kempe, D. S., Tanneur, V., and Akel, A. (2009). Accelerated clearance of Plasmodium-infected erythrocytes in sickle cell trait and annexin-A7 deficiency. *Cellular Physiology and Biochemistry* 24, 415-428.
- Lang, P. A., Kempe, D. S., Akel, A., Klarl, B. A., Eisele, K., Podolski, M., Hermle, T., Niemoeller, O. M., Attanasio, P., and Huber, S. M. (2005b). Inhibition of erythrocyte “apoptosis” by catecholamines. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 372, 228-235.
- Lang, P. A., Schenck, M., Nicolay, J. P., Becker, J. U., Kempe, D. S., Lupescu, A., Koka, S., Eisele, K., Klarl, B. A., and Rübben, H. (2007). Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nature medicine* 13, 164-170.
- Li, D., Zheng, X., Zhang, Y., Li, X., Chen, X., Yin, Y., Hu, J., Li, J., Guo, M., and Wang, X. (2022). What should be responsible for eryptosis in chronic kidney disease? *Kidney and Blood Pressure Research* 47, 375-390.
- Lupescu, A., Bissinger, R., Goebel, T., Salker, M. S., Alzoubi, K., Liu, G., Chirigiu, L., Mack, A. F., Qadri, S. M., and Lang, F. (2015). Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly. *Cellular physiology and biochemistry* 36, 773-783.

- Lupescu, A., Shaik, N., Jilani, K., Zelenak, C., Lang, E., Pasham, V., Zbidah, M., Plate, A., Bitzer, M., and Föller, M. (2012). Enhanced erythrocyte membrane exposure of phosphatidylserine following sorafenib treatment: an in vivo and in vitro study. *Cellular Physiology and Biochemistry* 30, 876-888.
- Mahmud, H., Mauro, D., Föller, M., and Lang, F. (2009). Inhibitory effect of thymol on suicidal erythrocyte death. *Cellular Physiology and Biochemistry* 24, 407-414.
- Mattson, M. P. (2007). Calcium and neurodegeneration. *Aging cell* 6, 337-350.
- McCormick, C. J., Craig, A., Roberts, D., Newbold, C. I., and Berendt, A. R. (1997). Intercellular adhesion molecule-1 and CD36 synergize to mediate adherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to cultured human microvascular endothelial cells. *The Journal of clinical investigation* 100, 2521-2529.
- Mohammedi, K., Bellili-Muñoz, N., Marklund, S. L., Driss, F., Le Nagard, H., Patente, T. A., Fumeron, F., Roussel, R., Hadjadj, S., and Marre, M. (2015). Plasma extracellular superoxide dismutase concentration, allelic variations in the SOD3 gene and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in people with type 1 and type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 14, 845.
- Myssina, S., Huber, S. M., Birka, C., Lang, P. A., Lang, K. S., Friedrich, B., Risler, T., Wieder, T., and Lang, F. (2003). Inhibition of erythrocyte cation channels by erythropoietin. *Journal of the American Society of Nephrology* 14, 2750-2757.
- Nagarajan, N., Oka, S., and Sadoshima, J. (2017). Modulation of signaling mechanisms in the heart by thioredoxin 1. *Free Radical Biology and Medicine* 109, 125-131.
- Nicolay, J., Schneider, J., Niemoeller, O., Artunc, F., Portero-Otin, M., Haik Jr, G., Thornalley, P., Schleicher, E., Wieder, T., and Lang, F. (2006). Stimulation of suicidal erythrocyte death by methylglyoxal. *Cellular Physiology and Biochemistry* 18, 223-232.
- Niemoeller, O. M., Kiedaisch, V., Dreischer, P., Wieder, T., and Lang, F. (2006). Stimulation of eryptosis by aluminium ions. *Toxicology and applied pharmacology* 217, 168-175.
- Pagano, M., and Faggio, C. (2015). The use of erythrocyte fragility to assess xenobiotic cytotoxicity. *Cell biochemistry and function* 33, 351-355.
- Peng, F., Liao, M., Qin, R., Zhu, S., Peng, C., Fu, L., Chen, Y., and Han, B. (2022). Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies. *Signal transduction and targeted therapy* 7, 286.
- Peter, T., Bissinger, R., Enkel, S., Alzoubi, K., Oswald, G., and Lang, F. (2015). Programmed erythrocyte death following in vitro Treosulfan treatment. *Cellular Physiology and Biochemistry* 35, 1372-1380.
- Pretini, V., Koenen, M., Kaestner, L., Fens, M., Schiffelers, R., Bartels, M., and Van Wijk, R. (2019). Red blood cells: chasing interactions. *Front Physiol* 10, 945.
- Pretorius, E., du Plooy, J. N., and Bester, J. (2016). A comprehensive review on eryptosis. *Cellular Physiology and Biochemistry* 39, 1977-2000.

- Pretorius, E., Swanepoel, A. C., Buys, A. V., Vermeulen, N., Duim, W., and Kell, D. B. (2014). Eryptosis as a marker of Parkinson's disease. *Aging (Albany NY)* 6, 788.
- Qadri, S. M., Bissinger, R., Solh, Z., and Oldenborg, P.A. (2017). Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho) physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood reviews* 31, 349-361.
- Qadri, S. M., Donkor, D. A., Bhakta, V., Eltringham-Smith, L. J., Dwivedi, D. J., Moore, J. C., Pepler, L., Ivetic, N., Nazi, I., and Fox-Robichaud, A. E. (2016). Phosphatidylserine externalization and procoagulant activation of erythrocytes induced by *Pseudomonas aeruginosa* virulence factor pyocyanin. *Journal of cellular and molecular medicine* 20, 710-720.
- Qadri, S. M., Mahmud, H., Lang, E., Gu, S., Bobbala, D., Zelenak, C., Jilani, K., Siegfried, A., Föller, M., and Lang, F. (2012). Enhanced suicidal erythrocyte death in mice carrying a loss-of-function mutation of the adenomatous polyposis coli gene. *Journal of cellular and molecular medicine* 16, 1085-1093.
- Repsold, L., and Joubert, A. M. (2018). Eryptosis: an erythrocyte's suicidal type of cell death. *BioMed Research International* 2018, 9405617.
- Risso, A., Ciana, A., Achilli, C., and Minetti, G. (2014). Survival and senescence of human young red cells in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry* 34, 1038-1049.
- Risso, A., Turello, M., Biffoni, F., and Antonutto, G. (2007). Red blood cell senescence and neocytolysis in humans after high altitude acclimatization. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 38, 83-92.
- Rossaint, J., & Zarbock, A. (2015). Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis. *Critical reviews in immunology*, 35, 277-291.
- Samantaray, S., Knaryan, V. H., Shields, D. C., and Banik, N. L. (2013). Critical role of calpain in spinal cord degeneration in P arkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 127, 880-890.
- Shimaoka, T., Nakayama, T., Fukumoto, N., Kume, N., Takahashi, S., Yamaguchi, J., Minami, M., Hayashida, K., Kita, T., and Ohsumi, J. (2004). Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells. *Journal of Leucocyte Biology* 75, 267-274.
- Signoretto, E., Zierle, J., Bissinger, R., Castagna, M., Bossi, E., and Lang, F. (2016). Triggering of suicidal erythrocyte death by pazopanib. *Cellular Physiology and Biochemistry* 38, 926-938.
- Soma, P., and Pretorius, E. (2015). Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 14, 96.
- Sopjani, M., Föller, M., Dreischer, P., and Lang, F. (2008). Stimulation of eryptosis by cadmium ions. *Cellular Physiology and Biochemistry* 22, 245-252.

- Sultan, S. A., Khawaji, M. H., Alsughayyir, J., Alfihili, M. A., Alamri, H. S., and Alrfaei, B. M. (2020). Antileukemic activity of sulfoxide nutraceutical allicin against THP-1 cells is associated with premature phosphatidylserine exposure in human erythrocytes. *Saudi Journal of Biological Sciences* 27, 3376-3384.
- Tan, X., Shi, J., Fu, Y., Gao, C., Yang, X., Li, J., Wang, W., Hou, J., Li, H., and Zhou, J. (2013). Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation. *Thrombosis and haemostasis* 109, 1025-1032.
- Tkachenko, A., Alfihili, M. A., Alsughayyir, J., Attanzio, A., Al Mamun Bhuyan, A., Bukowska, B., Cilla, A., Quintanar-Escorza, M. A., Föller, M., and Havranek, O. (2025). Current understanding of eryptosis: mechanisms, physiological functions, role in disease, pharmacological applications, and nomenclature recommendations. *Cell Death & Disease* 16, 467.
- Uscinska, E., Idzkowska, E., Sobkowicz, B., Musial, W. J., and Tycinska, A. M. (2015). Anemia in intensive cardiac care unit patients—an underestimated problem. *Advances in medical sciences* 60, 307-314.
- Velásquez, F. C., Maté, S., Bakás, L., and Herlax, V. (2015). Induction of eryptosis by low concentrations of *E. coli* alpha-hemolysin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1848, 2779-2788.
- Virzì, G. M., Clementi, A., Ronco, C., and Zanella, M. (2025). Red Cell Death in Renal Disease: The Role of Eryptosis in CKD and Dialysis Patients. *Cells* 14, 967.
- Vodošek Hojs, N., Bevc, S., Ekart, R., and Hojs, R. (2020). Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants* 9, 925.
- Voelkl, J., Alzoubi, K., Mamar, A.-K., Ahmed, M. S. E., Abed, M., and Lang, F. (2014). Stimulation of suicidal erythrocyte death by increased extracellular phosphate concentrations. *Kidney and Blood Pressure Research* 38, 42-51.
- Von Haehling, S., Jankowska, E. A., Ponikowski, P., and Anker, S. D. (2011). Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiology* 7, 119-129.
- Walker, B., Towhid, S. T., Schmid, E., Hoffmann, S. M., Abed, M., Münzer, P., Vogel, S., Neis, F., Brucker, S., and Gawaz, M. (2014). Dynamic adhesion of eryptotic erythrocytes to immobilized platelets via platelet phosphatidylserine receptors. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 306, 291-297.
- Wandersee, N. J., Olson, S. C., Holzhauser, S. L., Hoffmann, R. G., Barker, J. E., and Hillery, C. A. (2004). Increased erythrocyte adhesion in mice and humans with hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis. *Blood* 103, 710-716.
- Wang, K., Mahmud, H., Föller, M., Biswas, R., Lang, K. S., Bohn, E., Götz, F., and Lang, F. (2008). Lipopeptides in the triggering of erythrocyte cell membrane scrambling. *Cellular Physiology and Biochemistry* 22, 381-386.

- Werre, J., Willekens, F., Bosch, F., De Haans, L., Van Der Vegt, S., Van den Bos, A., and Bosman, G. (2004). The red cell revisited--matters of life and death. *Cellular and molecular biology* (Noisy-le-Grand, France) 50, 139-145.
- Zierle, J., Bissinger, R., Bouguerra, G., Abbès, S., and Lang, F. (2016). Triggering of suicidal erythrocyte death by regorafenib. *Cellular Physiology and Biochemistry* 38, 160-172.
- Zierle, J., Bissinger, R., Egler, J., and Lang, F. (2015). Lapatinib induced suicidal death of human erythrocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry* 37, 2275-2287.



KRONİK HASTALIKLAR PERSPEKTİFİNDEN ÖĞÜN SIKLIĞI

“ ”

Sevinç BAKAN¹

¹ Öğretim Görevlisi Doktor, Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankırı, Türkiye, sevincbakan@karatekin.edu.tr, Or- cid: 0000-0002-8660-7756

GİRİŞ

Öğün sıklığı bireylerin diyetssel alımını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Krononütrsiyon ve aralıklı açlık ile ilgili araştırmaların artması ile birlikte öğün zamanı, öğün sıklığı, öğün sayısı gibi konularda bilimsel önerilerde fikir ayrılıkları ortaya çıkmıştır. Krononütrsiyon, diyetle enerji alımının dağılımı, yeme süresi, öğün sıklığı, öğün düzenliliği ve bu etkenlerin metabolik sağlık ile kronik hastalık riski için önemini araştırır (Flanagan vd., 2021; Veronda vd., 2020). Krononütrsiyon besin tüketme eyleminin zamanlama, düzenlilik ve sıklık olmak üzere başlıca üç alt boyutunu kapsar. Ayrıca beslenmenin sirkadiyen ritim üzerindeki etkisini inceler (Arslan vd., 2020). Bu bilgilerden de anlaşıldığı gibi öğün sıklığı krononütrsiyonun önemli bir bileşenidir.

Öğün sıklığı konusunda bilimsel görüş birliği sağlanamamasının en önemli nedenlerinden biri öğün için genel kabul görmüş bir tanımın olmamasıdır (Gregori vd., 2011). Besin alımının öğün olarak kabul edileceği miktar, sıklık, içerik vb. konular için farklı tanımlamalar yapılmıştır (Kant & Graubard, 2015; Murakami & Livingstone, 2015; Skoczek-Rubińska vd., 2021). Bu tanımlamalara göre aynı yeme eylemi ana öğün, ara öğün, atıştırma vb. gibi farklı isimler ile nitelendirilmiştir. Ayrıca ilgili çalışmalarda yöntem farklılıkları, besin tüketiminin farklı yöntemler ile değerlendirilmesi de öğün sıklığı ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmekte zorluklar oluşturmaktadır (Kulovitz vd., 2014; Potter vd., 2018).

Metabolik açıdan değerlendirildiğinde öğün sıklığındaki değişimlerin en önemli etkisinin postprandiyal glisemi üzerinde olduğu görülmektedir (Kanaley vd., 2014). Obezite ve bazı kronik hastalıklar (diyabet, kalp damar hastalıkları vb.) için öğün sıklığının artmasını risk olarak bildiren araştırmalarda bu konuya dikkat çekilmiştir. Tüketilen her öğünün insülin salınımını uyardığı bu durumun da kronik hiperinsülinemiye neden olabileceği belirtilmiştir (Farshchi vd., 2005; Munsters & Saris, 2012; Sierra-Johnson vd., 2008). İnsülin seviyesinin artması inflamasyon parametreleri ile serbest yağ asidi düzeyinin de artmasına neden olur. Bunun sonucunda insülin direnci, diyabet, abdominal adipozite, kronik inflamasyon ve kalp damar hastalıklarına yatkınlık artabilir (Kalupahana vd., 2012). Fiziksel inaktivite süreci hızlandırır ve hastalık seyrini ağırlaştırabilir (Luna-Luna vd., 2015).

Öğün sıklığındaki artışın metabolik kontrol üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu bildiren araştırmalarda ise sık besin alımının öğünde tüketilen miktarı azaltarak glisemik yükü iyileştirdiği ve iştah kontrolüne yardımcı olabileceği açıklanmıştır. Bu durumun da hiperinsülineminin aksine post prandiyal insülin seviyelerinde pikleri engelleyebileceği ve insülin seviyelerinin daha düşük olabileceği belirtilmiştir (Heden vd., 2013; Olea López & Johnson, 2016; Stote vd., 2007).

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde beslenme önemli bir faktördür. Bu hastalıkların önlenmesi ile bireysel yaşam kalitesinin artırılmasının yanı sıra ülkelerin sağlık harcamaları da azaltılabilir (Değer., 2023). Bu bölümde diyetin önemli bir parçası olan öğün sıklığının bazı kronik hastalıkların oluşum riski, prognozu ile ilişkisi ve bu hastalıkların tedavisinde olası katkılarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Öğün Sıklığının Kronik Hastalıklar ile İlişkisi

Öğün zamanı ve sıklığının değişmesi sağlığın korunması ile hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için ilgi çeken bir konudur. Paoli ve arkadaşları (2019) konu ile ilgili derlemelerinde bu konuda epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar arasında fikir ayrılıkları bulunduğunu bildirmişlerdir. Epidemiyolojik araştırmalarda genel olarak artan öğün sıklığının kronik hastalık riskini azaltacağı belirtilmiş olmakla birlikte deneysel çalışmaların metodolojik farklılıkları nedeniyle tutarsız sonuçlar bildirdiği görülmektedir (Paoli vd., 2019).

Öğün Sıklığının Kardiyometabolik Faktörler ile İlişkisi

Öğün sıklığı ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların daha çok kardiyometabolik risklere (kan basıncı, kan lipid profili, glisemik regülasyon vb.) yoğunlaştığı görülmektedir (Abdollahi vd., 2021; Pot vd., 2016; Smith vd., 2012; Sun vd., 2022).

Öğün sıklığının artmasının insülin direnci, metabolik sendrom ve diğer kardiyometabolik risk parametreleri üzerinde olumlu etkilerin olabileceği bildirilmiştir (Pot vd., 2016; Smith vd., 2012). Amerikan Kalp Derneği, sağlıklı bir yaşam tarzı ile kardiyometabolik risk etmenlerinin yönetimi için rutin olarak öğün zamanı ve sıklığına dikkat edilen bir öğün düzeninin önemli olduğunu açıklamıştır (St-Onge vd., 2017). Kardiyometabolik risk parametreleri üzerine öğün sıklığındaki değişimlerin etkisini inceleyen bir meta analizde diyetle alınan enerjinin kısıtlanması ile birlikte öğün sıklığının artırılması ve bu müdahalenin en az 12 hafta devam ettirilmesinin kalp sağlığı için olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Abdollahi vd., 2021).

Amerika'da yapılan bir çalışmada ≥ 40 yaş katılımcılar 15 yıl süre ile takip edilmiştir. Gün boyu sadece bir ana öğün tüketen bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin arttığı rapor edilmiştir. Çalışmada ayrıca kahvaltıyı atlamanın KVH riskini, öğle ya da akşam öğünün atlamanın ise tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir. Ana öğünleri düzenli tüketen katılımcılarda 4,5 saatten daha kısa aralıklarla öğün yapmanın da tüm nedenlere bağlı ölüm riskini arttırabileceği vurgulanmıştır (Sun vd., 2022). Başka bir çalışmada ise 2-3 öğün/gün şeklinde beslenerek öğün sayısının azaltılması ve düzenli açlıkların oluşturulmasının otofajinin artması, inflamasyonun azalması, stres kontrolü, sirkadiyen ritmin

iyileşmesi ve barsak mikrobiyotasının düzenlenmesi gibi fizyolojik iyileşmeler sağlayabileceği belirtilmiştir. Kahvaltının düzenli olması ve diyetle enerji alımının günün erken saatlerine yoğunlaşmasının bu etkileri artıracığı rapor edilmiştir (Paoli vd., 2019).

Farklı çalışmalarda kahvaltıyı atlamanın glukoz ve lipid metabolizmasında trigliserid, toplam kolesterol, LDL kolesterol artışı ile HDL kolesterol seviyesinde azalma, açlık glukozunun artışı gibi bozulmalara neden olabileceği bildirilmiştir (Bonnet vd., 2020; Chen vd., 2021; Monzani vd., 2019; Sun vd., 2022). Farklı öğünleri atlamanın metabolik etkilerini değerlendiren çalışmalarda kahvaltıyı atlamanın akşam öğününü tüketmemeye kıyasla kan glukoz regülasyonu, vücut ağırlığı kontrolü ve kan lipid profilini daha fazla olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Allison vd., 2021; Bo vd., 2015; Jakubowicz vd., 2013; Nas vd., 2017). Bu çalışmaların aksine Min ve diğerlerinin (2011) araştırmasında ise kahvaltı yapmayan bireylerde serum trigliserit seviyelerinin düzenli kahvaltı tüketenlere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Min vd., 2011).

Metabolik senddrom ile öğün sıklığı ve zamanlamasını konu alan bir derlemede 6-8 öğün/gün beslenme ve günlük enerjinin ağırlıklı olarak sabah saatlerinde alınmasının başta glisemik kontrol olmak üzere kardiyovasküler parametreleri olumlu etkilediği için metabolik sendrom riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Ayrıca tek öğün beslenme, öğünlerin genel düzensizliği, kahvaltıyı atlama ve gece yeme metabolik sendrom riskini arttıran en önemli diyetel faktörler olarak açıklanmıştır. Uzun süreli açlığın ise metabolik sendrom riskine etkisinin net olmadığı vurgulanmıştır (Alkhulaifi & Darkoh, 2022). Bipolar bozukluk tanılı bireylerin katıldığı bir çalışmada ise öğün sayısı ve metabolik sendrom bileşenleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (Soreca vd., 2016).

Quadra ve diğerleri (2022) çalışmalarında kardiyometabolik risk belirteçlerinden biri olan hipertansiyon prevalansının ≥ 4 öğün/gün şeklinde beslenme ile %16 azaldığını bildirmişlerdir (Quadra vd., 2022). Artan öğün sıklığının (≥ 3 öğün/gün tüketmenin ≤ 2 öğün/gün beslenmeye göre) hipertansiyon riskini azalttığını belirten başka araştırmalar da mevcuttur (Domingos vd., 2016; Karatzi vd., 2016; S. Kim vd., 2014). Bazı çalışmalarda ise kan basıncı ile öğün sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Palmer vd., 2009; Smith vd., 2012). İlgili mekanizma tam olarak netleşmemiş olsa da öğün sıklığındaki değişimlerin kan basıncına etkisini Keller ve diğerleri (2017) endotelial disfonksiyon, sinir sistemindeki değişiklikler ve böbrek fonksiyonundaki kayıplar ile başta insülin ve leptin olmak üzere hormonal dengelerin bozulması ile ilişkili multifaktöriyel bir mekanizma ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir (Keller vd., 2017).

Öğün Sıklığının Glukoz Regülasyonu ile İlişkisi

Öğün sıklığının kronik hastalıklar ve kardiyometabolik sağlık ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda en sık değerlendirilen göstergelerden biri de glukoz regülasyonudur. Bozulmuş glukoz toleransı olan ve erken evre Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastalarının katılımı ile yapılan deneysel bir çalışmada 3 öğün/gün ve 6 öğün/gün izokalorik diyet modellerinin etkileri incelenmiştir. 24 hafta süre ile takip edilen katılımcılardan 6 öğün/gün beslenenlerde glisemik kontrolün iyileştiği ve iştahın azaldığı gözlenmiştir. Diğer bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmada sonuç olarak prediyabet tanılı, enerji kısıtlı diyetlere uyum sağlamada zorlanan bireylerde sık öğün tüketiminin klinik iyileşme, vücut ağırlığı kaybı ve iştah kontrolü için etkili bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (Papakonstantinou vd., 2018).

Sağlıklı vücut ağırlığı ve bileşimine sahip erkeklerin katıldığı başka bir müdahale çalışmasında uzun aralıklar ile beslenmenin (3 öğün/gün ve 14 öğün/gün) post prandiyal glukoz düzeyinde daha fazla artışa neden olduğu ancak bu artışların yağ oksidasyonunu etkilemediği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca azalan öğün sayısının iştah kontrolünü ile dinlenme enerji harcamasını arttırdığı; bu durumun vücut ağırlığı yönetimi için önemli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sağlıklı bireylerin katılımı ile yapılmış kısa süreli bir deneysel çalışma olması en önemli kısıtlılık olarak raporlanmış ve sonuçların uzun vadeli uygulamalarda geçerli olmama ihtimali vurgulanmıştır (Munsters & Saris, 2012).

Ağırlık kaybı amacıyla öğün atlayan 2288 kişinin 23 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada öğün atlayan bireylerde düzenli öğün tüketenlere göre diyabet tanısı alma oranının %125 arttığı rapor edilmiştir. Ancak çalışmaya başlangıç beden kütle indeksine göre düzeltme yapıldığında diyabet riski ile öğün sıklığı ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Çalışma bulgularından elde edilen sonuçlara göre özellikle kan basıncı ve kolesterol seviyeleri yüksek bireylerde ağırlık kaybı amacıyla öğün atlamanın diyabet tanısı için değiştirilebilir bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (Carew vd., 2021).

Kore’de orta yaşlı (40-69 yaş) 5470 yetişkinin katıldığı çalışmada öğün sıklığının artmasının insülin direnci insidansının azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin erkeklerde, diyabeti olmayan bireylerde ve sağlıklı vücut ağırlığına sahip olanlarda daha belirgin olduğu açıklanmıştır (Ryu vd., 2025).

Artan öğün sıklığının glukoz regülasyonu üzerine etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte post prandiyal insülin yanıtı ile ilişkili olduğu öngörülmektedir. Sık öğün aralıkları ile daha küçük porsiyonlu yiyecekler tüketmek diyetle besin alımı yükünün gün içine yayılmasını sağlayarak post prandiyal kan glukoz düzeyinin aşırı yükselişini önler ve insülin salınımını azaltır. Böylece tokluk hissi artar, serbest yağ asidi oluşum miktarı azalır.

Sonuç olarak hiperinsülinemi önlenir ve inflamasyon düzeyi azalır (Papakonstantinou vd., 2016a). İnsülin seviyesinin artması oksidatif stresle birlikte endotelial disfonksiyonun artması, kan lipid profilinin bozulması başta olmak üzere uzun vadede bunlar ile bağlantılı diğer olumsuz durumlara neden olabilir (Lautt, 2007). Farklı araştırmalarda öğün sıklığının artmasının (>3 öğün/gün) gastrik boşalma süresini uzattığı, barsaktan tokluk hormonlarının salınımını arttırdığı böylece glukoz ve insülin düzeylerini iyileştirdiği belirtilmiştir (Capasso & Izzo, 2008; Hibi vd., 2019; Solomon vd., 2008).

Türkiye’de yayınlanmış diyabet tanı ve tedavi kılavuzlarında T2DM tanılı bireyler için öğün sıklığı konusunda farklı öneriler sunulmuştur. Türkiye Diyabet Vakfı tarafından hazırlanan kılavuzda sık aralıklarla (2-3 ana öğün, 2-4 ara öğün) küçük porsiyonların tüketimi önerilmektedir (Türkiye Diyabet Vakfı, 2019). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin yayınladığı kılavuzda ise öğün sıklığının kişiye özgü olarak diyabet tipi, medikal tedavi (insülin tipi, ilaç miktarı ve türü vb.), fiziksel aktivite düzeyi, mevcut durumdaki kan glukoz seviyeleri ve yaşam tarzı gibi bileşenler değerlendirilerek belirlenmesi önerilmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan klinik rehberde ise ilgili faktörler hakkında detaylı bilgi verilerek öğün sıklığının bireye özgü olarak belirlenmesi önerilmiştir. Rehberde göre T2DM tanılı insülin tedavisi almayan kişilerin ana ve ara öğünlerden oluşan 4-6 öğün/gün besin tüketmesi ve öğün saatlerinin benzer olması tavsiye edilmiştir. Kısa etkili insülin kullanan bireylerde üç ana ile birlikte üç ara öğün tüketilmesi önerilirken, hızlı etkili insülin analogu ile tedavi edilen bireylerde üç ana öğünün mutlaka düzenli olarak tüketilmesi ara öğün sıklığının da kişinin mevcut yaşam tarzına göre düzenlenmesi önerilmiştir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017).

Tip 1 diyabet (T1DM) ile ilgili yapılan çalışmalarda ise genel olarak küçük porsiyonlar ile daha sık aralıklar ile tüketilen öğünlerin glisemik kontrolün sağlanmasını kolaylaştırdığı ve öğün atlamanın riskli olduğu vurgulanmıştır (Øverby vd., 2008; Wisting vd., 2017). Tip 1 diyabet tanısı alan bireyler için öğün düzeni konusunda önemli olan bir diğer alışkanlık ise kahvaltı tüketimi olmalıdır. Kahvaltıyı atlayan bireylerde glisemik regülasyonun düzenli kahvaltı tüketenlere göre daha kötü ve düzenlenmesinin zor olduğu bildirilmiştir (Ahola vd., 2019; Sierra-Johnson vd., 2008).

Glisemik regülasyonun tedavi başarısı için önemli olduğu hastalıklardan biri de Polikistik Over Sendromu (PKOS)’dur. Değişen öğün sıklığının PKOS üzerine etkilerini araştırmayı amaçlayan bir çalışmaya vücut ağırlığı normal aralıkta olan PKOS tanılı kadınlar katılmıştır. Çalışmada 6 öğün/gün şeklinde beslenmenin 3 öğün/gün şeklinde beslenmeye göre insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve iştahı azalttığı bildirilmiştir (Papakonstantinou vd., 2016). Başka bir çalışmada ise PKOS’lu kadınların atıştırma sayılarının fazla olduğu ve bu kadınlarda ana öğünleri atlama alışkanlığının daha sık görüldüğü bil-

dirilmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgulara göre PKOS tanılı kadınlarda menstrüal düzensizliklerin tek başına diyet kalitesi ve fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkili olmadığı, ana öğünleri atlama ve daha sık ara öğün tüketiminin de etkili olabileceği rapor edilmiştir (Łagowska & Pieczyńska, 2022).

Öğün Sıklığının Diğer Bazı Hastalıklar ile İlişkisi

Öğün sıklığındaki değişimlerin böbrek sağlığı, sindirim sistemi, ruh sağlığı ve diğer bazı hastalıklar ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.

İlgili çalışmalarda öğün sıklığının azalmasının kronik böbrek yetmezliği (KBY) riskini arttırabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmaların sayısının az olması ve metodolojik kısıtlılıklarına rağmen öğün sıklığındaki azalma, özellikle kahvaltı öğününü atlama ve yatmadan önce ara öğün tüketiminin KBY oluşumuna neden olabilecek diyetel alışkanlıklar olduğu belirtilmiştir (Kim vd., 2020; Michishita vd., 2016a, 2016b). Ayrıca diabetes mellitus, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların prognozunun kötü olduğu durumların da KBY'ye neden olabileceği bilinmektedir. Bu hastalıklar ile ilgili yapılan araştırmaların birçoğunda azalan öğün sıklığının kronik hastalıkların riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle öğün sıklığındaki azalma dolaylı olarak KBY riskinin artmasına neden olabilir (Costa vd., 2021).

Öğün sıklığı ile bazı sindirim sistemi hastalıklarının ilişkisini inceleyen araştırmalar da yapılmıştır. Fonksiyonel dispepsi tedavisinde öğün sonrası şikayetleri azaltmak ve sindirimi kolaylaştırmak için küçük porsiyonlu öğünlerin sık tercih edilmesi önerilir (Pesce vd., 202). Bazı çalışmalarda ana öğünleri atlama, toplam öğün sayısının azalması, öğün zamanlarının değişken olması gibi öğün düzensizliklerinin dispepsi ve fonksiyonel dispepsinin neden olduğu yakınmaları (epigastrik ağrı, midede dolgunluk hissi, yanma vb.) arttırdığı belirtilmiştir (Hassanzadeh vd., 2016; Pesce vd., 2020; Xu vd., 2017). Türkiye’de yapılan araştırmalarda ise öğün düzensizliği ve fonksiyonel dispepsi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Colak vd., 2022; Göktaş vd., 2016).

Gastroözefageal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisinde de öğün sıklığındaki değişimler etkili olabilir. Geç akşam öğünü, daha büyük porsiyonlu öğünler, hızlı yemek yeme ile öğün düzenindeki düzensizlikler GÖRH ile ilişkili diyetel alışkanlıklar olarak tanımlanmıştır (Taraszewska, 2021). Gastroözefageal reflü hastalığı tanısı almış bireylere büyük porsiyonlu yiyeceklerin olduğu öğünler yerine küçük miktarlarda yiyeceklerin sıklıkla tüketildiği öğünler önerilmesine rağmen ilgili çalışmaların birçoğunda öğün sıklığı ile GÖRH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Jarosz & Taraszewska, 2014; Randhawa vd., 2015; Song vd., 2011). İran’da yapılan bir araştırmada ise yalnızca kadınlarda GÖRH semptomları ile öğün sıklığı arasında

ters yönlü anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir (Vakhshoori vd., 2018). Aynı ülkede yapılan diğer bir çalışmada ise öğün sıklığı ile İrritabl barsak sendromu (İBS) arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Ancak fazla kilolu/obez bireyler ve kadınlarda artan öğün sıklığının İBS riskini zayıf olasılıkla da olsa azaltabileceği bildirilmiştir (Vakhshoori vd., 2021).

Öğün düzensizliğinin ruh sağlığını etkileyebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Japonya’da erkek katılımcıların ağırlıklı olarak yer aldığı bir çalışmada öğün düzensizliği olan çalışanlarda uyku ve mental sağlık problemlerinin daha yaygın görüldüğü bulunmuştur. Bu durumun öğün düzensizliğinin neden olduğu dengesiz beslenme, sık sık kahvaltıyı atlama, atıştırma sıklığının artması ve son öğünden uykuya dalmaya kadar geçen sürenin yetersizliği ile açıklanabileceğini belirtilmiştir (Tahara vd., 2021). Kore’de yaşlı popülasyon ile yapılan bir çalışmada ise öğün atlama ile stres, depresyon ve intihar eğilimi arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Kahvaltıyı atlayanlarda depresyon ve intihar eğilimi sıklığının, akşam yemeğini atlayanlarda ise intihar eğiliminin daha yüksek olduğu görülmüştür (Kwak & Kim, 2018). Her iki çalışmada da öğün düzensizliğinin kişilerin ruh sağlığını bozabilecek bir faktör olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Bazı çalışmalarda öğün sıklığının değişmesinin migrenin klinik seyrini etkileyebileceği bildirmiştir. Migren tanılı hastaların katılımı ile yapılan bir çalışmada gece ara öğününü düzenli tüketmenin baş ağrısı sıklığını %40 oranında azaltabileceği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca açlık süresinin uzaması ve öğün atlamanın migren atakları ve gerilim tipi baş ağrısı sıklığını arttırabileceği de vurgulanmıştır. Ancak bu ilişkiyi kesinleştirmek için daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (Turner vd., 2014). Rockett ve diğerlerinin (2012) araştırmasında da öğün atlamak ve açlık, diyetel faktörler arasında migren ataklarını en çok tetikleyen durumlar olarak açıklanmıştır (Rockett vd., 2012).

Öğün Sıklığının Gestasyon ile İlişkisi

Bazı çalışmalarda öğün sıklığının değişmesinin gestasyon döneminde yaşanabilecek bazı olumsuzluklar ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.

Gebe adolesanlarda kalsiyum alımında kahvaltı yapma ve öğün sıklığının etkisini araştıran bir çalışmada düzenli kahvaltı tüketiminin ve günde en az üç öğün beslenmenin kalsiyum alımını arttırdığı bildirilmiştir. Ancak kalsiyum alımının öğün sıklığından bağımsız olarak tüm katılımcılarda günlük gereksinimin altında olduğu için düzenli kahvaltı yapmaları, yeme sıklığını arttırmaları ve kalsiyumundan zengin besinlere öğünlerinde yer vermelerinin önerilmesi gerektiği belirtilmiştir (Pinho-Pompeu vd., 2020).

Maternal glukoz düzeyindeki değişimin preterm doğum riskini arttırabileceği hipotezine dayanarak gebe kadınlarda öğün sıklığındaki farklılık-

ların preterm doğum ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın temel dayanağı öğün sıklığının değişmesinin glukoz regülasyonunu sıklıkla etkilemesidir. Çalışmaya katılan gebelerde kahvaltı, öğle yemeği, akşam yemeği ve ilave bir ara öğün tüketmenin 3 ana öğün ve 3 ara öğün beslenmeye göre daha iyi bir glisemik kontrol sağlayarak preterm doğum riskini azalttığı bildirilmiştir. Akşam saatlerinde besin alımının artması da erken doğum için önemli bir risk faktörü olarak açıklanmıştır (Englund-Ögge vd., 2017).

Doğumdan önceki öğün düzeninin doğum zamanına etkisini incelemek için yapılan 607 katılımcının dahil olduğu bir çalışmada doğumdan bir hafta öncesinde üç ana öğünü düzenli tüketen kadınlarda doğumun zamanında gerçekleşme olasılığı yüksek bulunmuştur. Güvenilirlik düzeyi yüksek olmasa da özellikle gebeliğin son döneminde öğün atlamanın erken doğum riskini arttırabileceği belirtilmiştir (Nulty vd., 2022).

Gestasyonel diyabet tanılı bireylerde 3 ana öğün ve 3 ara öğün şeklinde toplam 6 öğün/gün olacak şekilde beslenmenin ≤ 2 öğün/gün tüketmeye kıyasla hedeflenen glukoz düzeylerini sağlamak için daha sağlıklı bir model olduğu bildirilmiştir (Morris vd., 2019).

Sonuç ve Öneriler

Öğün sıklığı, bireylerin toplam besin alımını, diyet kalitesini, iştah kontrolünü ve metabolik regülasyonu etkilediği için diyetin önemli bir bileşenidir. Öğün sıklığının değişmesinin bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de etkili olabileceğini belirten birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda tercih edilen yöntemlerin farklı olması, değerlendirme kriterlerinin benzer olmaması ve ortak terminolojinin oluşturulamaması gibi nedenlerle konu ile ilgili görüş birliği sağlanamamıştır. Öğün sıklığının kronik hastalıklar ile ilişkisini açıklamak için daha büyük katılımlar ile ortak kabul görmüş yöntemleri kullanarak daha fazla araştırma yapılmalıdır. Sağlık profesyonelleri kronik hastalığı olan bireylerin tıbbi beslenme tedavisini düzenlerken ayrıntılı değerlendirmeler ile öğün sıklığı ve içeriğini mutlaka kişiye uygun olarak planlamalıdır. Öğün sıklığı ve diyetin tamamında yapılacak iyileştirmeler kronik hastalık yükünü hem bireysel hem de ülkelerin sağlık hizmetleri açısından azaltabilir.

KAYNAKLAR

- Abdollahi, S., Kazemi, A., de Souza, R. J., Clark, C. C. T., & Soltani, S. (2021). The effect of meal frequency on biochemical cardiometabolic factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 40(5), 3170–3181. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.038>
- Ahola, A. J., Mutter, S., Forsblom, C., Harjutsalo, V., & Groop, P.-H. (2019). Meal timing, meal frequency, and breakfast skipping in adult individuals with type 1 diabetes - associations with glycaemic control. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56541-5>
- Alkhulaifi, F., & Darkoh, C. (2022). Meal timing, meal frequency and metabolic syndrome. *Nutrients*, 14(9), 1719. <https://doi.org/10.3390/nu14091719>
- Allison, K. C., Hopkins, C. M., Ruggieri, M., Spaeth, A. M., Ahima, R. S., Zhang, Z., ... Goel, N. (2021). Prolonged, controlled daytime versus delayed eating impacts weight and metabolism. *Current Biology*, 31(3), 650-657.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.10.092>
- Arslan, E., Özlü, T., Kenger, E. B., & Ergün, C. (2020). A new risk factor for cardiometabolic syndrome: Chrononutrition. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*, 32(3), 139–145. <https://doi.org/10.5336/CARDIOSCI.2020-75175>
- Bayram Değer, V. (2023). Kronik hastalıklar ve toplumsal önemi. *Artuklu International Journal of Health Sciences*, 3(1), 103–108. <https://doi.org/10.58252/artukluider.1229206>
- Bonnet, J. P., Cardel, M. I., Cellini, J., Hu, F. B., & Guasch-Ferré, M. (2020). Breakfast skipping, body composition, and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obesity*, 28(6), 1098–1109. <https://doi.org/10.1002/oby.22791>
- Bo, S., Fadda, M., Castiglione, A., Ciccone, G., De Francesco, A., Fedele, D., ... Broglio, F. (2015). Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *International Journal of Obesity*, 39(12), 1689–1695. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.138>
- Camboim Rockett, F., Castro, K., Rossoni de Oliveira, V., da Silveira Perla, A., Fagundes Chaves, M. L., & Schweigert Perry, I. D. (2012). Perceived migraine triggers: do dietary factors play a role? *Nutricion Hospitalaria*, 27(2), 483–489. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200020>
- Capasso, R., & Izzo, A. A. (2008). Gastrointestinal regulation of food intake: general aspects and focus on anandamide and oleylethanolamide. *Journal of Neuroendocrinology*, 20 Suppl 1, 39–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01686.x>
- Carew, A. S., Mekary, R. A., Kirkland, S., Theou, O., Siddiqi, F., Urquhart, R., ... Cahill, L. E. (2021). Prospective study of skipping meals to lose weight as a predictor of incident type 2 diabetes with potential modification by cardiometabolic risk

- factors: the canadian 1995 nova scotia health survey. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(4), 306–312. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.09.009>
- Chen, L., Li, X., Du, X., Liu, W., Du, J., Guo, L., ... Ma, C. (2021). Cross-sectional association of meal skipping with lipid profiles and blood glucose in Chinese adults. *Nutrition*, 90, 111245. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111245>
- Colak, H., Gunes, F. E., Ozen Alahdab, Y., & Karakoyun, B. (2022). Investigation of eating habits in patients with functional dyspepsia. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 33(8), 673–681. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.21502>
- Costa, N. A., Pereira, A. G., Dorna, M. de S., Rodrigues, H. C. N., Azevedo, P. S., Paiva, S. A. R., ... Minicucci, M. F. (2021). Meal timing and frequency implications in the development and prognosis of chronic kidney disease. *Nutrition*, 91–92, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111427>
- Domingos, T. B., Pereira, A. F., Yokoo, E. M., & Salles-Costa, R. (2016). Low fruit consumption and omission of daily meals as risk factors for increased blood pressure in adults. *The British Journal of Nutrition*, 116(4), 683–691. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002397>
- Englund-Ögge, L., Birgisdottir, B. E., Sengpiel, V., Brantsæter, A. L., Haugen, M., Myhre, R., ... Jacobsson, B. (2017). Meal frequency patterns and glycemic properties of maternal diet in relation to preterm delivery: Results from a large prospective cohort study. *PLoS ONE*, 12(3), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172896>
- Farshchi, H. R., Taylor, M. A., & Macdonald, I. A. (2005). Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 16–24. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.16>
- Flanagan, A., Bechtold, D. A., Pot, G. K., & Johnston, J. D. (2021). Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *Journal of Neurochemistry*, 157(1), 53–72. <https://doi.org/10.1111/jnc.15246>
- Göktaş, Z., Köklü, S., Dikmen, D., Öztürk, Ö., Yılmaz, B., Asıl, M., ... Arslan, S. (2016). Nutritional habits in functional dyspepsia and its subgroups: a comparative study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(8), 903–907. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1164238>
- Gregori, D., Foltran, F., Ghidina, M., & Berchiolla, P. (2011). Understanding the influence of the snack definition on the association between snacking and obesity: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 62(3), 270–275. <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.530597>
- Hassanzadeh, S., Saneei, P., Keshteli, A. H., Daghighzadeh, H., Esmailzadeh, A., & Adibi, P. (2016). Meal frequency in relation to prevalence of functional dyspepsia among Iranian adults. *Nutrition*, 32(2), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.022>

- Heden, T. D., Liu, Y., Sims, L. J., Whaley-Connell, A. T., Chockalingam, A., Dellsperger, K. C., & Kanaley, J. A. (2013). Meal frequency differentially alters postprandial triacylglycerol and insulin concentrations in obese women. *Obesity*, 21(1), 123–129. <https://doi.org/10.1002/oby.20247>
- Hibi, M., Hari, S., Yamaguchi, T., Mitsui, Y., Kondo, S., & Katashima, M. (2019). Effect of short-term increase in meal frequency on glucose metabolism in individuals with normal glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomized crossover clinical trial. *Nutrients*, 11(9), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu11092126>
- Jakubowicz, D., Barnea, M., Wainstein, J., & Froy, O. (2013). High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*, 21(12), 2504–2512. <https://doi.org/10.1002/oby.20460>
- Jarosz, M., & Taraszewska, A. (2014). Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 9(5), 297–301. <https://doi.org/10.5114/pg.2014.46166>
- Kalupahana, N. S., Moustaid-Moussa, N., & Claycombe, K. J. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(1), 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.011>
- Kanaley, J. A., Heden, T. D., Liu, Y., & Fairchild, T. J. (2014). Alteration of postprandial glucose and insulin concentrations with meal frequency and composition. *British Journal of Nutrition*, 112(9), 1484–1493. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002128>
- Kant, A. K., & Graubard, B. I. (2015). 40-Year trends in meal and snack eating behaviors of American Adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(1), 50–63. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.06.354>
- Karatzi, K., Georgiopoulos, G., Yannakoulia, M., Efthimiou, E., Voidonikola, P., Mitrakou, A., ... Stamatiopoulos, K. (2016). Eating frequency predicts new onset hypertension and the rate of progression of blood pressure, arterial stiffness, and wave reflections. *Journal of Hypertension*, 34(3), 429–437; discussion 437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000822>
- Keller, K., Rodríguez López, S., & Carmenate Moreno, M. (2017). Association between meal intake behavior and blood pressure in Spanish adults. *Nutrición Hospitalaria*, 34(3), 654. <https://doi.org/10.20960/nh.487>
- Kim, S., Park, G.-H., Yang, J. H., Chun, S. H., Yoon, H.-J., & Park, M.-S. (2014). Eating frequency is inversely associated with blood pressure and hypertension in Korean adults: analysis of the Third Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 481–489. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.9>
- Kim, Y. J., Yoon, J. H., Choi, H. S., Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K., & Kim, S. W. (2020). Meal frequency and skipping breakfast are associated with chronic kidney disease. *Nutrients*, 12(2), 331. <https://doi.org/10.3390/nu12020331>
- Kulovitz, M. G., Kravitz, L. R., Mermier, C., Gibson, A. L., Conn, C. A., Kolkmeier, D., & Kerksick, C. M. (2014). Potential role of meal frequency as a strategy for

- weight loss and health in overweight or obese adults. *Nutrition*, 30(4), 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.08.009>
- Kwak, Y., & Kim, Y. (2018). Association between mental health and meal patterns among elderly Koreans. *Geriatrics & Gerontology International*, 18(1), 161–168. <https://doi.org/10.1111/ggi.13106>
- Łagowska, K., & Pieczyńska, J. M. (2022). Not only diet quality and physical activity but also snacking and skipping meals could be related with menstrual disorders in PCOS. *Women & Health*, 1–11. <https://doi.org/10.1080/03630242.2022.2106529>
- Lautt, W. W. (2007). Postprandial insulin resistance as an early predictor of cardiovascular risk. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(5), 761–770.
- Luna-Luna, M., Medina-Urrutia, A., Vargas-Alarcón, G., Coss-Rovirosa, E., Vargas-Barrón, J., & Pérez-Méndez, Ó. (2015). Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Archives of Medical Research*, 46(5), 392–407. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.007>
- Michishita, R., Matsuda, T., Kawakami, S., Kiyonaga, A., Tanaka, H., Morito, N., & Higaki, Y. (2016a). The accumulation of healthy lifestyle behaviors prevents the incidence of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged and older males. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 21(3), 129–137. <https://doi.org/10.1007/s12199-016-0506-6>
- Michishita, R., Matsuda, T., Kawakami, S., Kiyonaga, A., Tanaka, H., Morito, N., & Higaki, Y. (2016b). The association between unhealthy lifestyle behaviors and the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Middle-Aged and Older Men. *Journal of Epidemiology*, 26(7), 378–385. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150202>
- Min, C., Noh, H., Kang, Y.-S., Sim, H. J., Baik, H. W., Song, W. O., ... Joung, H. (2011). Skipping breakfast is associated with diet quality and metabolic syndrome risk factors of adults. *Nutrition Research and Practice*, 5(5), 455. <https://doi.org/10.4162/nrp.2011.5.5.455>
- Monzani, A., Ricotti, R., Caputo, M., Solito, A., Archero, F., Bellone, S., & Prodam, F. (2019). A systematic review of the association of skipping breakfast with weight and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. What Should We Better Investigate in the Future? *Nutrients*, 11(2), 387. <https://doi.org/10.3390/nu11020387>
- Morris, M. A., Hutchinson, J., Gianfrancesco, C., Alwan, N. A., Carter, M. C., Scott, E. M., & Cade, J. E. (2019). Relationship of the frequency, distribution, and content of meals/snacks to glycaemic control in gestational diabetes: The myfood24 GDM Pilot Study. *Nutrients*, 12(3), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu12010003>
- Munsters, M. J. M., & Saris, W. H. M. (2012). Effects of meal frequency on metabolic profiles and substrate partitioning in lean healthy males. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038632>
- Murakami, K., & Livingstone, M. B. E. (2015). Eating frequency is positively associated

- with overweight and central obesity in US adults. *Journal of Nutrition*, 145(12), 2715–2724. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219808>
- Nas, A., Mirza, N., Hägele, F., Kahlhöfer, J., Keller, J., Rising, R., ... Bosy-Westphal, A. (2017). Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(6), 1351–1361. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151332>
- Nulty, A. K., Bovbjerg, M. L., Herring, A. H., Siega-Riz, A. M., Thorp, J. M., & Evenson, K. R. (2022). Meal patterning and the onset of spontaneous labor. *Birth*, 49(1), 123–131. <https://doi.org/10.1111/birt.12583>
- Olea López, A. L., & Johnson, L. (2016). Associations between restrained eating and the size and frequency of overall intake, meal, snack and drink occasions in the UK Adult National Diet and Nutrition Survey. *PLOS ONE*, 11(5), e0156320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156320>
- Øverby, N. C., Margeisdottir, H. D., Brunborg, C., Dahl-Jørgensen, K., Andersen, L. F., & Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. (2008). Sweets, snacking habits, and skipping meals in children and adolescents on intensive insulin treatment. *Pediatric Diabetes*, 9(4 Pt 2), 393–400. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00381.x>
- Palmer, M. A., Capra, S., & Baines, S. K. (2009). Association between eating frequency, weight, and health. *Nutrition Reviews*, 67(7), 379–390. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00204.x>
- Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A., & Moro, T. (2019). The Influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040719>
- Papakonstantinou, E., Kechribari, I., Mitrou, P., Trakakis, E., Vassiliadi, D., Georgousopoulou, E., ... Dimitriadis, G. (2016). Effect of meal frequency on glucose and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomised trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(5), 588–594. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.225>
- Papakonstantinou, E., Kontogianni, M. D., Mitrou, P., Magriplis, E., Vassiliadi, D., Nomiokos, T., ... Dimitriadis, G. (2018). Effects of 6 vs 3 eucaloric meal patterns on glycaemic control and satiety in people with impaired glucose tolerance or overt type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes & Metabolism*, 44(3), 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.03.008>
- Pesce, M., Cargiolli, M., Cassarano, S., Polese, B., Conno, B. De, Aurino, L., ... Sarnelli, G. (2020). Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 26(5), 456–465. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i5.456>
- Pinho-Pompeu, M., Paulino, D. S. M., & Surita, F. G. (2020). Influence of breakfast and meal frequency in calcium intake among pregnant adolescents. *Maternal & Child Nutrition*, 16(4), e13034. <https://doi.org/10.1111/mcn.13034>
- Pot, G. K., Almoosawi, S., & Stephen, A. M. (2016). Meal irregularity and cardiome-

- tabolic consequences: results from observational and intervention studies. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 75(4), 475–486. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000239>
- Potter, M., Vlassopoulos, A., & Lehmann, U. (2018). Snacking recommendations worldwide: A scoping review. *Advances in Nutrition*, 9(2), 86–98. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx003>
- Quadra, M. R., Santos, L. P. Dos, Schäfer, A. A., & Meller, F. de O. (2022). [Influence of sleep and chrononutrition on hypertension and diabetes: a population-based study]. *Cadernos de Saude Publica*, 38(7), e00291021. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT291021>
- Randhawa, M. A., Mahfouz, S. A.-D. M., Selim, N. A., Yar, T., & Gillessen, A. (2015). An old dietary regimen as a new lifestyle change for Gastro esophageal reflux disease: A pilot study. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(5), 1583–1586.
- Ryu, H.-E., Lee, J. H., Park, B., Heo, S.-J., & Kwon, Y.-J. (2025). Impact of Meal Frequency on Insulin Resistance in Middle-Aged and Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Diabetes & Metabolism Journal*, 49(2), 311–320. <https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0407>
- Sierra-Johnson, J., Undén, A.-L., Linestrånd, M., Rosell, M., Sjogren, P., Kolak, M., ... Hellénus, M.-L. (2008). Eating meals irregularly: a novel environmental risk factor for the metabolic syndrome. *Obesity*, 16(6), 1302–1307. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.203>
- Skoczek-Rubińska, A., Muzsik-Kazimierska, A., Chmurzynska, A., Walkowiak, Prof. J., & Bajerska, J. (2021). Snacking may improve dietary fiber density and is associated with a lower body mass index in postmenopausal women. *Nutrition*, 83. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111063>
- Smith, K. J., Blizzard, L., McNaughton, S. A., Gall, S. L., Dwyer, T., & Venn, A. J. (2012). Daily eating frequency and cardiometabolic risk factors in young Australian adults: cross-sectional analyses. *The British Journal of Nutrition*, 108(6), 1086–1094. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006398>
- Solomon, T. P. J., Chambers, E. S., Jeukendrup, A. E., Toogood, A. A., & Blannin, A. K. (2008). The effect of feeding frequency on insulin and ghrelin responses in human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 100(4), 810–819. <https://doi.org/10.1017/S000711450896757X>
- Song, J. H., Chung, S. J., Lee, J. H., Kim, Y.-H., Chang, D. K., Son, H. J., ... Rhee, P.-L. (2011). Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and dietary factors in Korea. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 17(1), 54–60. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.1.54>
- Soreca, I., Wallace, M. L., Hall, M. H., Hasler, B. P., Frank, E., & Kupfer, D. J. (2016). The association between meal timing and frequency with cardiometabolic profile in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(6), 453–458. <https://doi.org/10.1111/acps.12578>

- St-Onge, M. P., Ard, J., Baskin, M. L., Chiuve, S. E., Johnson, H. M., Kris-Etherton, P., & Varady, K. (2017). Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. In *Circulation*, 135(9), 96–121. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000476>
- Stote, K. S., Baer, D. J., Spears, K., Paul, D. R., Harris, G. K., Rumpler, W. V., ... Mattson, M. P. (2007). A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(4), 981–988. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.981>
- Sun, Y., Rong, S., Liu, B., Du, Y., Wu, Y., Chen, L., ... Bao, W. (2022). Meal Skipping and Shorter Meal Intervals Are Associated with Increased Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality among US Adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.08.119>
- Tahara, Y., Makino, S., Suiko, T., Nagamori, Y., Iwai, T., Aono, M., & Shibata, S. (2021). Association between Irregular Meal Timing and the Mental Health of Japanese Workers. *Nutrients*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/nu13082775>
- Taraszevska, A. (2021). Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 72(1), 21–28. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0145>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, & Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2017). Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi. Ankara, No: 1070.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2020). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 14. Baskı, Ankara.
- Türkiye Diyabet Vakfı (2019). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 9. Baskı, İstanbul.
- Turner, D. P., Smitherman, T. A., Penzien, D. B., Porter, J. A. H., Martin, V. T., & Houle, T. T. (2014). Nighttime snacking, stress, and migraine activity. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(4), 638–643. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.08.013>
- Vakhshoori, M., Keshteli, A. H., Saneei, P., Esmailzadeh, A., & Adibi, P. (2018). Relationship Between Meal Frequency and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Iranian Adults. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(11), 2998–3008. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5200-7>
- Vakhshoori, M., Saneei, P., Esmailzadeh, A., Daghighzadeh, H., Hassanzadeh Kesh-teli, A., & Adibi, P. (2021). The association between meal and snack frequency and irritable bowel syndrome. *Public Health Nutrition*, 24(13), 4144–4155. <https://doi.org/10.1017/S1368980020002967>
- Veronda, A. C., Allison, K. C., Crosby, R. D., & Irish, L. A. (2020). Development, validation and reliability of the Chrononutrition Profile - Questionnaire. *Chronobiology International*, 37(3), 375–394. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1692349>
- Wisting, L., Reas, D. L., Bang, L., Skriverhaug, T., Dahl-Jørgensen, K., & Rø, Ø. (2017). Eating patterns in adolescents with type 1 diabetes: Associations with meta-

bolic control, insulin omission, and eating disorder pathology. *Appetite*, 114, 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.035>

Xu, J.-H., Lai, Y., Zhuang, L.-P., Huang, C.-Z., Li, C.-Q., Chen, Q.-K., & Yu, T. (2017). Certain Dietary Habits Contribute to the Functional Dyspepsia in South China Rural Area. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 3942–3951. <https://doi.org/10.12659/msm.902705>



SAÇ BEYAZLAMASINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

“ ”

Tuğçe YILDIRIM DAL¹

¹ Öğr. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Saç Bakımı ve Güzellik Hizmetleri Bölümü, Tokat, Türkiye. ORCID: 0000-0001-8732-6932, e-mail: tugce.yildirimdal@gop.edu.tr, Tel: 0561 610 4634

GİRİŞ

Saç beyazlaması, yaşlanmanın en belirgin fiziksel göstergelerinden biri olup, bireylerin estetik görünümü ve psikososyal durumu üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Saç renginin temel belirleyicisi olan melanin pigmentinin üretimindeki azalma, saç foliküllerinde bulunan melanositlerin ve melanosit kök hücrelerinin işlev kaybı sonucunda ortaya çıkar. Bu biyolojik süreç, genetik, çevresel, hormonal ve psikolojik birçok faktörün etkileşimiyle şekillenmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, saç beyazlamasının yalnızca yaşa bağlı doğal bir olay olmadığını, aynı zamanda genetik yatkınlık, oksidatif stres, psikolojik stres, hormonal değişiklikler ve beslenme gibi çok yönlü etkenlerin katkısı ile gelişen kompleks bir mekanizma olduğunu ortaya koymuştur (Plikus & ark., 2008; Wood & ark., 2009).

Saç beyazlaması yalnızca biyolojik bir süreç olarak değil, aynı zamanda bireylerin estetik algılarını ve kozmetik ürün tercihlerine yönelik davranışlarını da şekillendiren bir olgudur. Son yıllarda saç pigmentasyonunu korumaya veya geri kazandırmaya yönelik kozmetik ürünlerin kullanımı artış göstermiştir. Ancak bu ürünlerde yer alan kimyasal bileşenlerin uzun vadeli etkileri, sağlık iletişimi açısından önemli bir tartışma alanı oluşturmıştır. Doğal ve organik içerikli kozmetik ürünlerin tercih edilmesi yönünde artan toplumsal eğilim, hem bireylerin sağlık bilincinin hem de sürdürülebilir güzellik anlayışının güçlendiğini göstermektedir (Yılmaz, 2025a; Yıldırım Dal & Yılmaz, 2025). Bu bağlamda, saç beyazlamasına yönelik kozmetik müdahalelerin yalnızca estetik bir tercih değil, aynı zamanda sağlık odaklı bir farkındalık süreci olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Oğuz & Uçar, 2022).

Genetik faktörler, saç beyazlamasının başlangıç zamanı ve ilerleyiş hızını belirlemede kritik bir rol oynarken, melanosit kök hücrelerinin tükenmesi ve işlevselliklerinin azalması pigment üretimindeki düşüşün biyolojik temelini oluşturur. Ayrıca, çevresel faktörler ve yaşam tarzına bağlı stres, oksidatif hasar mekanizmalarıyla melanositlerin sağlığını olumsuz etkileyerek saç pigmentasyonunun kaybını hızlandırabilir (Arck & ark., 2006). Bunun yanı sıra, hormonal değişikliklerin ve beslenme eksikliklerinin de saç beyazlamasında önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Bu çalışma, saç beyazlamasının altında yatan biyolojik ve çevresel faktörleri ayrıntılı şekilde inceleyerek, saç pigmentasyonunun korunmasına yönelik potansiyel müdahaleleri bilimsel bir perspektiften değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Böylece, saç beyazlamasının mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve etkili önleyici stratejilerin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Genetik Faktörlerin Saç Beyazlamasına Etkisi

Saç beyazlaması, saç foliküllerindeki melanositlerin melanin üretme kapasitesinin azalması sonucunda ortaya çıkan ve yaşlanmanın en belirgin fiziksel belirtilerinden biri olan bir süreçtir. Bu biyolojik olayın gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rolü bulunmaktadır (Tobin, 2005). Yapılan genetik çalış-

malar, saç beyazlamasına yatkınlığın kalıtsal olduğunu ve çeşitli genetik varyasyonların bu süreci etkilediğini ortaya koymuştur (Adhikari & ark., 2016).

Birçok araştırma, özellikle IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4) geninin saç renginin ve beyazlamasının belirlenmesinde kritik bir role sahip olduğunu göstermiştir (Adhikari & ark., 2016). IRF4, melanositlerin melanin üretimini düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve genetik varyantları erken saç beyazlamasıyla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, FGF5 (Fibroblast Growth Factor 5) ve KIF1A (Kinesin Family Member 1A) genleri de saç büyüme döngüsü ve melanosit fonksiyonu üzerinde etkili genler arasında yer almaktadır (Praetorius & ark., 2013).

Ayrıca, genetik hastalıklarla ilişkili genler de saç beyazlamasında genetik mekanizmaları anlamada ipuçları sunmaktadır. Örneğin, PAX3 (Paired Box Gene 3) genindeki mutasyonlar Waardenburg sendromu (işitme kaybı ve pigment bozuklukları ile karakterize edilen doğumsal bir genetik sendrom) ile ilişkilendirilmiş ve bu sendrom erken saç beyazlaması ile karakterizedir (Read ve Newton, 1997). Telomeraz genleri olan TERC (Telomerase RNA Component) ve TERT'deki (Telomerase Reverse Transcriptase) mutasyonların, hücre yaşlanma süreçleri aracılığıyla erken saç beyazlamasına katkı sağladığı bilinmektedir (Armanios & Blackburn, 2012).

Sonuç olarak, saç beyazlaması genetik faktörlerin kompleks bir etkileşimi sonucu gelişen bir fenomendir. Genetik yatkınlık, bireylerin saç pigmentasyonunun korunmasında veya kaybında belirleyici bir unsur olup, çevresel faktörlerle birlikte sürecin hızını ve başlangıç yaşını etkiler (Kim & Lee, 2019). Genetik çalışmalar, saç beyazlamasının altında yatan moleküler mekanizmaların açığa çıkarılması ve potansiyel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemli bir alan olmaya devam etmektedir.

Melanosit Kök Hücrelerinin Saç Beyazlamasına Etkisi

Saç pigmentasyonunun devamlılığı, saç foliküllerinde bulunan melanosit kök hücrelerinin sağlıklı işleyişine bağlıdır. Melanositler, saç teline rengini veren melanin pigmentini sentezleyen hücrelerdir ve bu hücrelerin yenilenmesi anajen fazda MSC'lerin (Melanocyte Stem Cells) aktifleşmesiyle sağlanır (Nishimura & ark., 2005). Melanosit kök hücrelerinin sayısının azalması veya işlevlerinin bozulması, saç pigmentasyonunun kaybına ve dolayısıyla saç beyazlamasına yol açan temel biyolojik mekanizmalardan biridir (Plikus & ark., 2008).

Nishimura ve arkadaşlarının (2005) yaptığı fare modeli çalışmasında, melanosit kök hücrelerinin yaşlanma, genetik faktörler ve çevresel stresler sonucunda tükenerek saç folikülündeki melanosit yenilenmesini engellediği gösterilmiştir. Bu tükenme, saçın pigment üretme kapasitesinin azalmasına ve geri dönüşü olmayan beyazlamaya neden olmaktadır. Plikus ve arkadaşları (2008) da melanosit kök hücrelerinin oksidatif stres, hücre yaşlanma ve stres kaynaklı moleküler

hasarlarla karşılaştığında fonksiyonlarını kaybederek saç pigmentasyonunun azalmasını tetiklediğini ortaya koymuştur.

Ek olarak, Praetorius ve arkadaşları (2013) psikolojik stresin sempatik sinir sistemi aracılığıyla melanosit kök hücrelerinin aşırı aktivasyonunu ve hızla tükenmesini tetiklediğini fare modellerinde göstermiştir. Bu bulgu, melanosit kök hücrelerinin çevresel ve psikolojik faktörlerden doğrudan etkilendiğini ve saç beyazlamasının mekanizmasında kritik bir rol oynadığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, melanosit kök hücrelerinin sağlıklı bir şekilde korunması ve işlevlerinin sürdürülebilmesi, saç pigmentasyonunun devamlılığı için esastır. Bu hücrelerin tükenmesi, saçın beyazlamasında temel moleküler ve hücresel süreçlerin başında gelmekte olup, yaşlanma ve stres gibi faktörlerin etkisiyle hızlanabilmektedir. Bu nedenle, melanosit kök hücrelerinin biyolojisi, saç beyazlamasının önlenmesi veya geciktirilmesi için potansiyel tedavi hedefleri olarak araştırılmaya devam etmektedir (Plikus & ark., 2008; Nishimura & ark., 2005).

Oksidatif Stresin Saç Beyazlamasına Etkisi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ile vücudun antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu hücresel hasarın artmasıdır (Birben & ark., 2012). Saç foliküllerinde bulunan melanositler ve melanosit kök hücreleri, oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı oldukça hassastır. Bu hücrelerde meydana gelen oksidatif hasar, saç pigmentasyonunun azalmasına ve saçın beyazlamasına yol açar (Arck & ark., 2006).

Wood ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada, saç foliküllerinde hidrojen peroksit (H_2O_2) birikiminin arttığı ve bunun melanin sentezini engellediği gösterilmiştir. H_2O_2 , melanositlerin fonksiyonlarını bozarak DNA hasarına, mitokondriyal disfonksiyona ve hücresel apoptoza neden olmaktadır. Bu durum, melanosit kök hücre havuzunun azalmasına ve pigment üretiminin geri dönüşü olmayan şekilde düşmesine yol açar. Ayrıca yaşlanma süreci ile birlikte H_2O_2 'in detoksifikasyonunu sağlayan enzimlerin (katalaz gibi) aktivitesinde azalma meydana gelmektedir; bu da oksidatif stresin saç pigmentasyonu üzerindeki etkisini artırmaktadır (Wood & ark., 2009).

Arck ve arkadaşları (2006) oksidatif stresin saç beyazlamasında kritik bir faktör olduğunu ve antioksidan savunma mekanizmalarının güçlendirilmesinin saç pigmentasyonunu koruyabileceğini vurgulamıştır. Tobin (2011) ise melanosit kök hücrelerinin oksidatif hasar karşısında daha savunmasız olduğunu ve bu hücrelerde oluşan DNA hasarının pigment üretim kapasitesinin azalmasına neden olduğunu belirtmiştir.

Sonuç olarak, oksidatif stres saç beyazlamasının temel moleküler mekanizmalarından biridir ve bu sürecin anlaşılması, yaşa bağlı pigment kaybının önlenmesi için önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Antioksidan terapiler ve oksidatif hasarı azaltmaya yönelik yaklaşımlar, saç pigmentasyonunun

korunmasında ve saç beyazlamasının geciktirilmesinde potansiyel tedavi yöntemleri olarak değerlendirilmektedir (Arck & ark., 2006; Tobin, 2011; Wood & ark., 2009).

Psikolojik Stresin Saç Beyazlamasına Etkisi

Psikolojik stres, vücudun homeostazını bozan ve çeşitli biyolojik sistemlerde değişikliklere yol açan önemli bir çevresel faktördür (McEwen, 2007). Son yıllarda yapılan araştırmalar, stresin saç foliküllerinde bulunan melanosit kök hücrelerinin işlevini olumsuz etkileyerek saç pigmentasyonunun azalmasına ve beyazlamaya yol açabileceğini göstermiştir (Zhang & ark., 2020).

Zhang ve arkadaşlarının (2020) Nature dergisinde yayımlanan çalışmasında, fare modellerinde psikolojik stresin sempatik sinir sistemini aşırı uyarak noradrenalin salgısının artmasına neden olduğu ve bunun melanosit kök hücrelerinin hızla tükenmesini tetiklediği bulunmuştur. Bu hızlı tükenme, saç pigmentinin geri dönüşü olmayan bir şekilde kaybına yol açar ve beyazlamayı hızlandırır. Araştırma, psikolojik stresin sadece geçici değil, aynı zamanda kalıcı saç beyazlamasına da neden olabileceğini vurgulamaktadır.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rosenberg ve arkadaşları (2021) stresli dönemlerde saç pigmentasyonunun azaldığını, stres seviyesi düştüğünde ise pigmentasyonun kısmen geri kazanılabileceğini göstermiştir. Bu durum, stresin saç beyazlaması üzerindeki etkisinin belirli ölçüde geri dönüşümlü olabileceğine işaret etmektedir.

Psikolojik stres, oksidatif stres mekanizmalarını da tetikleyerek saç foliküllerinde serbest radikal birikimine ve hücre hasara yol açar. Bu da melanositlerin ve melanosit kök hücrelerinin pigment üretme kapasitesini azaltır (Arck & ark., 2006). Stresin neden olduğu bu biyolojik değişiklikler, saç pigmentasyonunun azalmasının temel mekanizmalarından biridir.

Sonuç olarak, psikolojik stres saç beyazlamasında önemli bir tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. Stresin yönetilmesi ve psikososyal destek, saç pigmentasyonunun korunması ve beyazlamanın geciktirilmesi açısından potansiyel önleyici stratejiler olarak değerlendirilmektedir (Rosenberg & ark., 2021).

Yaşlanma Sürecinin Saç Beyazlamasına Etkisi

Yaşlanma, saç beyazlamasının en temel ve yaygın nedenlerinden biridir. Bu süreç, saç foliküllerinde yer alan pigment üretici hücreler olan melanositlerin fonksiyon kaybına ve melanosit kök hücrelerinin tükenmesine bağlı olarak gelişir (Tobin, 2011). Saç pigmentasyonu, melanositlerin ürettiği melanin adlı pigment sayesinde oluşur; ancak yaş ilerledikçe bu hücrelerin hem sayısı azalmakta hem de pigment üretme kapasiteleri zayıflamaktadır (Nishimura, Granter & Fisher, 2005).

Yaşlanmayla ilişkili saç beyazlaması, melanosit kök hücrelerinde meydana gelen hücre yaşlanma, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres

birikimi gibi biyolojik mekanizmalarla ilişkilidir (Van Neste & Tobin, 2004). Özellikle saç büyümesinin aktif olduğu anajen fazında, yeni melanositlerin melanosit kök hücrelerinden yeterli şekilde yenilenememesi, melanin üretiminde azalmaya ve dolayısıyla saç tellerinin beyazlamasına neden olmaktadır (Nishimura, 2011).

Nishimura ve arkadaşlarının (2005) yaptığı önemli bir çalışmada, yaşlanmanın melanosit kök hücre havuzunun zamanla bozulmasına yol açtığı ve bu hücrelerin diferansiyasyon, senesens ve apoptoz süreçleriyle tükenmeye başladığı gösterilmiştir. Bu tükenme geri dönüşü olmayan bir biçimde gerçekleştiği için yaşa bağlı saç beyazlaması kalıcıdır.

Ayrıca, yaşla birlikte artan oksidatif stres de saç beyazlamasında önemli rol oynar. Serbest radikallerin birikimi, melanositlerde DNA hasarına ve hücre ölümüne neden olur (Wood & ark., 2009). Özellikle hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi pro-oksidan maddelerin saç folikülünde birikmesi, melanin sentezini inhibe ederek pigmentasyon kaybına yol açar.

Sonuç olarak, yaşlanma, hem melanosit kök hücrelerinde hem de melanin sentez sürecinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle saç beyazlamasının temel belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu sürecin biyolojik temelleri, saç pigmentasyonunun yaşa bağlı olarak neden geri kazanılamadığını açıklamakta ve yaşlanma karşıtı müdahaleler için bilimsel zemin oluşturmaktadır.

Hormonal Değişikliklerin Saç Beyazlamasına Etkisi

Hormonal değişiklikler, insan vücudunun birçok fizyolojik süreci üzerinde olduğu gibi saç pigmentasyonunda da önemli rol oynamaktadır. Özellikle tiroid hormonları, adrenal hormonlar ve melanosit-stimüle edici hormonlar (MSH) gibi bazı endokrin faktörlerin saç renginin korunmasıyla doğrudan ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Slominski, Zmijewski & Paus, 2004).

Tiroid hormonları, saç foliküllerinin büyüme döngüsünü ve melanosit fonksiyonunu düzenleyici etkileriyle bilinmektedir. Hipotiroidizm veya hipertiroidizm durumlarında saç dökülmesinin yanı sıra pigment kaybı da sık görülür. Bu hormonal dengesizlikler, melanosit aktivitesini azaltarak saçların erken yaşta beyazlamasına neden olabilir (Kumar, Shamim & Nagaraju, 2018). Özellikle tiroid disfonksiyonuna bağlı melanin sentezinde azalma, saç pigmentasyonunun sürdürülebilirliğini bozar.

Bununla birlikte, melanosit-stimüle edici hormon (α -MSH), hipofiz bezinden salgılanan bir hormondur ve melanositlerde melanin üretimini artırıcı etki gösterir. α -MSH düzeylerindeki azalma, saç pigmentasyonunun azalmasına katkı sağlayabilir. Slominski ve arkadaşları (2004), saç foliküllerinde bulunan endokrin benzeri sistemlerin, melanosit fonksiyonlarını hormonlar aracılığıyla doğrudan etkilediğini vurgulamıştır.

Ayrıca, menopoza sonrası dönemde kadınlarda östrojen düzeylerindeki düşüşün, saçın yapısında ve renginde değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir. Östrojenin melanosit üzerindeki antioksidan etkilerinin azalması, melanin üretimini

olumsuz yönde etkileyebilir (Kang & ark., 2021). Hormonal değişikliklerin saç pigmentasyonuna olan etkileri yalnızca endokrin bezler ile sınırlı kalmamakta, aynı zamanda bu hormonların hücrel stres yanıtlarını ve oksidatif dengeyi düzenleme rolleri üzerinden de saç beyazlamasını etkilediği düşünülmektedir. Özellikle stres hormonları olan kortizol ve adrenalin, dolaylı yollarla melanosit kök hücrelerinin tükenmesini hızlandırabilir (Zhang & ark., 2020).

Sonuç olarak, hormonal dengenin bozulması saç pigmentasyonu üzerinde hem doğrudan hem dolaylı etkiler oluşturmakta ve bu durum saç beyazlamasının endokrinolojik boyutunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, hormonal faktörlerin değerlendirilmesi, saç beyazlamasının nedenlerini anlamada önemli bir başlık olarak ele alınmalıdır.

Çevresel Faktörlerin Saç Beyazlamasına Etkisi

Saç beyazlaması, yalnızca genetik ve yaşlanma süreçleriyle sınırlı olmayan, aynı zamanda çevresel faktörlerle de şekillenen kompleks bir biyolojik olaydır. Ultraviyole (UV) radyasyonu, hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma ve beslenme alışkanlıkları, saç foliküllerinde melanositlerin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek melanin üretiminin azalmasına neden olabilir (Trueb, 2003).

UV radyasyonu, saç derisinde ve saç folikülündeki melanositleri oksidatif strese maruz bırakarak melanin sentezini inhibe eder. Yüksek miktarda UV maruziyeti, serbest radikal üretimini artırır, bu da DNA hasarı ve melanosit apoptozisiyle sonuçlanabilir (Pillai & ark., 2005). UVB ışınlarının melanosit kök hücrelerine zarar verdiği ve bu hasarın saç pigmentasyonunu bozduğu gösterilmiştir.

Hava kirliliği, ozon ve ağır metallerin saç folikülleri üzerinde toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Hava kirliliğine bağlı olarak foliküler mikroçevrede oksidatif stresin artması, melanositlerin yapısal bütünlüğünü zayıflatmakta ve melanin üretimini azaltmaktadır (Bahta & ark., 2008). Ayrıca, sigara kullanımı gibi bireysel çevresel alışkanlıklar da saç beyazlamasıyla ilişkilendirilmiştir. (Zayed & ark., 2013). Bu etki, saç köklerinde serbest radikal üretiminin artmasına ve pigment hücrelerinin erken yaşta tükenmesine neden olmaktadır.

Kimyasallara maruz kalma, özellikle saç boyaları, deterjanlar ve bazı kozmetik ürünlerdeki toksik maddeler, saçlı deride inflamasyon ve oksidatif stres oluşturarak melanosit fonksiyonunu bozar. Bu ürünlerde bulunan hidrojen peroksit gibi ajanlar, melanin sentezine doğrudan müdahale edebilir (Wood & ark., 2009). Günümüzde saç beyazlamasını önleme veya azaltma amacıyla kullanılan kozmetik ürünlerin içeriğinde yer alan kimyasal bileşenler, uzun vadede saçlı deride oksidatif stresin artmasına ve melanosit fonksiyonlarının zayıflamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda doğal ve organik kozmetik ürünlere yönelim dikkat çekici biçimde artmıştır. Bitkisel kökenli antioksidan bileşenler (örneğin yeşil çay polifenoller, argan yağı, E vitamini, üzüm çekirdeği ekstresi ve aloe vera) melanositleri serbest radikal hasarına karşı koruyarak melanin sentezinin devamlılığını destekleyebilir (Yılmaz, 2025b). Ayrıca, doğal içerikli ürünlerin tercih edilmesi yalnızca estetik kaygılardan değil, aynı zamanda sağlık bilinci ve sürdürülebilir

güzellik anlayışının güçlenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu yönüyle, saç beyazlamasıyla mücadelede doğal ve organik kozmetik ürünlerin kullanımı, hem bireysel sağlık hem de çevresel farkındalık açısından önem taşımaktadır (Yılmaz & Yıldırım Dal, 2025).

Son olarak, beslenme yetersizlikleri, özellikle vitamin B12, folik asit, çinko ve bakır eksiklikleri, saç pigmentasyonunda bozulmalara neden olabilir. Bu mikroblesinler melanin sentezi ve DNA tamiri gibi süreçlerde rol oynar. Eksiklikleri ise pigment hücrelerinin erken fonksiyon kaybına neden olabilir (Fatemi Naieni & ark., 2012). Tüm bu bulgular, çevresel faktörlerin saç pigmentasyonu üzerinde ciddi etkiler yaratabileceğini ve bu etkilerin, özellikle oksidatif stres yoluyla melanosit fonksiyonlarını bozduğunu göstermektedir.

Beslenme ve Vitamin Eksikliklerinin Saç Beyazlamasına Etkisi

Saç pigmentasyonu, başta melanin üretimi olmak üzere birçok biyokimyasal sürecin sonucudur. Bu süreçlerde görev alan vitamin ve minerallerin yetersizliği, saçın erken beyazlamasında önemli bir role sahiptir. Beslenme, saç sağlığının temel yapı taşlarından biridir ve belirli mikroblesin eksiklikleri, melanosit fonksiyonu ve melanin biyosentezinde aksaklıklara yol açarak pigmentasyon kaybını hızlandırabilir.

Vitamin B12 eksikliği, en sık raporlanan nedenlerden biridir. Vitamin B12, DNA sentezi ve metilasyon süreçlerinde rol oynar ve melanositlerin sağlıklı şekilde çoğalması için gereklidir. Yapılan klinik araştırmalarda, erken saç beyazlaması olan bireylerde B12 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Fatemi Naieni & ark., 2012; Bhat & ark., 2013). Ayrıca B12 eksikliğine bağlı aneminin, oksijen taşınımını azaltarak saç folikül hücrelerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Folat ve demir eksiklikleri de saç pigmentasyonu üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Folik asit, DNA sentezi ve onarımı için elzemdir. Eksikliğinde melanositlerin bölünmesi ve fonksiyonlarında azalma meydana gelir. Demir ise, tirozinaz enziminin aktivitesinde rol oynar ve bu enzim melanin sentezinde anahtar görevdedir (Singh & ark., 2021).

Bakır eksikliği, tirozinaz enziminin kofaktörü olması nedeniyle melanin üretimini doğrudan etkiler. Bakır seviyelerinin düşük olduğu bireylerde, tirozinaz aktivitesinin azalmasıyla birlikte melanin üretimi de düşer ve bu durum saçın erken beyazlamasına yol açabilir (Bhat & ark., 2013).

Çinko, saç gelişimi ve melanosit işlevi üzerinde kritik bir rol oynar. Antioksidan özellikleriyle birlikte serbest radikallerin zararlarını azaltır. Çinko eksikliği, melanositlerin oksidatif strese karşı savunmasız hale gelmesine neden olarak pigment kaybına katkıda bulunur (Fatemi Naieni & ark., 2012).

Bu bulgular, saç pigmentasyonunun korunmasında yeterli ve dengeli beslenmenin önemini vurgulamakta; özellikle B12, folik asit, çinko, bakır ve demir gibi mikroblesinlerin eksikliğinin erken saç beyazlamasında belirleyici faktörler olduğunu ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Saç beyazlaması, genetik, biyolojik, çevresel ve psikolojik faktörlerin etkileşimiyle şekillenen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu çalışmada ele alınan bulgular, saç pigmentasyonunun korunmasında genetik faktörlerin belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Ailede erken saç beyazlaması öyküsünün bulunması, bireyde saç pigmentasyonunun erken kaybı riskini artırmaktadır. Melanosit kök hücrelerinin yaşlanma, oksidatif stres ve psikolojik stres gibi faktörlere bağlı olarak işlevselliğinin azalması, saç foliküllerindeki melanin üretiminin azalmasının temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu bağlamda, melanosit kök hücre havuzunun tükenmesi, geri dönüşü olmayan pigment kaybının başlıca nedenlerinden biridir.

Oksidatif stresin, saç beyazlamasında önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğu ve reaktif oksijen türlerinin melanositlerde DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoza yol açarak pigment üretimini engellediği saptanmıştır. Hidrojen peroksit birikimi ve antioksidan enzimlerin azalışı, bu süreci hızlandırmakta ve saç pigmentasyonunun kaybını tetiklemektedir. Ayrıca psikolojik stresin, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu yoluyla melanosit kök hücrelerinin tükenmesine neden olduğu ve bu etkinin kısmen geri dönüşümlü olabileceği bulgularla desteklenmiştir. Yaşlanmanın etkisiyle birlikte melanositlerin ve kök hücrelerin fonksiyonel kapasitesinin azalması ve hormonal değişikliklerin pigmentasyon üzerindeki olumsuz etkileri, saç beyazlamasını hızlandıran diğer faktörler olarak öne çıkmaktadır.

Bununla birlikte, çevresel faktörler, özellikle UV ışınları, kimyasal maruziyetler ve sigara kullanımı, saç foliküllerinde oksidatif hasarı artırarak melanosit işlevini olumsuz yönde etkilemektedir. Beslenme ve vitamin eksiklikleri, özellikle B12 vitamini, demir ve bakır gibi elementlerin yetersizliği, saç pigmentasyonunun korunmasında önemli bir rol oynamaktadır ve bu eksiklikler saç beyazlamasının erken başlamasında katkıda bulunabilir.

Bu çok faktörlü etkileşimler, saç beyazlamasının önlenmesi ve geciktirilmesi için geliştirilecek tedavi ve koruyucu stratejilerin multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kıldığını göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, saç pigmentasyonunun moleküler mekanizmalarını daha ayrıntılı inceleyerek, melanosit kök hücrelerinin korunması ve oksidatif stresin yönetilmesi üzerine yoğunlaşması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, psikolojik stresin kontrol altına alınması ve stres yönetimi uygulamalarının saç sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin klinik araştırmalarla desteklenmesi, bütüncül bir saç beyazlama önleyici yaklaşımın geliştirilmesinde kilit rol oynayacaktır.

Sonuç olarak, saç beyazlaması yalnızca estetik bir sorun değil, aynı zamanda genetik, fizyolojik ve çevresel faktörlerin bir araya geldiği karmaşık bir biyolojik olaydır. Bu nedenle, saç pigmentasyonunu koruma ve beyazlamayı geciktirme hedefi, çok boyutlu ve kişiye özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesini gerektirmektedir.

KAYNAKÇA

- Adhikari, K., Mendoza-Revilla, J., Chacón-Duque, J. C., Fuentes-Guajardo, M., Ruiz-Linares, A. & Gomez-Valdés, J. (2016). A genome-wide association scan in admixed Latin Americans identifies loci influencing facial and scalp hair features. *Nature Communications*, 7, 10815.
- Arck, P. C., Overall, R., Spatz, K., Liezmann, C., Handjiski, B., Klapp, B. F. & Paus, R. (2006). Stress inhibits hair growth in mice by inducing premature catagen development and perifollicular inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(6), 1356–1365.
- Bahta, A. W., Farjo, N. & Farjo, B. (2008). Premature senescence of balding dermal papilla cells in vitro is associated with p16INK4a expression. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(5), 1088–1094.
- Beek, N. V., Bodo, E., Kromminga, A., Gaspar, E., Meyer, K., Zmijewski, M. A., Słominski, A., Wenzel, B. E. & Duraklama, R. (2008). Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11), 4381–4388.
- Bhat, R. M., Sharma, R., Pinto, A. C., Dandekeri, S. & Martis, J. (2013). Evaluation of serum iron, serum ferritin and total iron binding capacity in patients with premature canities. *International Journal of Trichology*, 5(1), 20–23.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S. & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19.
- Fatemi Naieni, F., Ebrahimi, B., Vakilian, H. R., & Shahmoradi, Z. (2012). Serum iron, zinc, and copper concentration in premature graying of hair. *Biological Trace Element Research*, 146(1), 30–34.
- Kang, H. Y., Lee, J. W., Papaccio, F., Bellei, B. & Picardo, M. (2021). Alterations of the pigmentation system in the aging process. *Pigment cell & melanoma research*, 34(4), 800–813.
- Kumar, A. B., Shamim, H. & Nagaraju, U. (2018). Premature graying of hair: review with updates. *International journal of trichology*, 10(5), 198–203.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904.
- Nishimura, E. K. (2011). Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation. *Pigment cell & melanoma research*, 24(3), 401–410.
- Nishimura, E. K., Granter, S. R. & Fisher, D. E. (2005). Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science*, 307(5710), 720–724.
- Pillai, S., Oresajo, C. & Hayward, J. (2005). Ultraviolet radiation and skin aging: Roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies

for prevention of inflammation-induced matrix degradation – A review. *International Journal of Cosmetic Science*, 27(1), 17–34.

- Plikus, M.V, J. A. Mayer, D. de la Cruz, R.E. Baker, P.K. Maini, R. Maxson, & C.M. Chuong. (2008). Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature*. 451:340–344.
- Poonia, K. & Bhalla, M. (2024). *Premature graying of hair: A comprehensive review and recent insights*. *Indian Dermatology Online Journal*, 15(5), 721–731.
- Praetorius, C., Grill, C., Stacey, S. N., Metcalf, A. M., Gorkin, D. U., Robinson, K. C., Otterloo, E. V., Kim, R. S. Q., Bergsteinsdottir, K., Ogmundsdottir, M. H., Magnusdottir, E., Mishra, P. J., Davis, S. R., Guo, T., Zaidi, M. R., Helgason, A. S., Sigurdsson, M. I., Meltzer, P. S., Merlino, G., Petit, V., Larue, L., Loftus, S. K., Adams, D. R., Sobhiafshar, U., Emre, N. C. T., Pavan, V. J., Cornell, R., Smith, A. G., McCallion, A. S., Fisher, D. E., Stefansson, K., Sturm, R. A., & Steingrims-son, E. (2013). A polymorphism in IRF4 affects human pigmentation through a tyrosinase-dependent MITF/TFAP2A pathway. *Cell*, 155(5), 1022–1033.
- Read, A. P. & Newton, V. E. (1997). Waardenburg syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 34(8), 656–665.
- Rosenberg, A. M., Rausser, S., Ren, J., Mosharov, E. V., Sturm, G., Ogden, R. T., Patel, P., Soni, R. K., Lacefield, C., Tobin, D. J., Paus, R. & Picard, M. (2021). Quantitative mapping of human hair greying and reversal in relation to life stress. *Elife*, 10, e67437.
- Singh, R., Madke, B., Bansod, S. & Yadav, N. (2021). Premature graying of hair: A concise review. *Cosmoderma*, 1.
- Slominski, A., Zmijewski, M. A. & Paus, R. (2004). Melanogenesis during the anagen–catagen–telogen transformation of the murine hair cycle. *Journal of Investigative Dermatology*, 122(2), 497–499.
- Tobin, D. J. (2005). Hair in Toxicology: An Important Bio-Monitor. London: *Royal Society of Chemistry*
- Tobin, D. J. (2011). Age-related hair pigment loss. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 18(3), 235–241.
- Trueb, R. M. (2003). Association between smoking and hair loss: Another opportunity for health education against smoking? *Dermatology*, 206(3), 189–191.
- Van Neste, D. & Tobin, D. J. (2004). Hair cycle and hair pigmentation: Dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron*, 35(3), 193–200.
- Wood, J. M., Decker, H., Hartmann, H., Chavan, B., Rokos H., Spencer J. D., Hasse, S., Thornton, M. J., Shalbah, M., Paus, R. & Schallreuter, K. U. (2009). Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair. *FASEB Journal*, 23(7), 2065–2075.
- Yıldırım Dal, T. & Yılmaz, D. (2025). Sustainable Beauty Concept: A Conceptual Review Through Environmental, Social, and Economic Dimensions. In: Tahtalı, Y. & Demir, İ. & Bayyurt, L. (eds.), *Current Approaches in Applied Statistics*

I. Özgür Yayınları. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub862.c3495>

- Yılmaz, D. (2025a). Doğal ve organik kozmetik ürünlerde tüketici algısı: Toplumsal cinsiyet ve medya etkisi bağlamında nitel bir inceleme. *Pazarlama ve Pazarlama Araştırmaları Dergisi*, 18(3), 637-674.
- Yılmaz, D. (2025b). Sustainability in the Cosmetics Industry: Environmental Impacts, Statistics, and Solutions. In: Tahtalı, Y. & Demir, İ. & Bayyurt, L. (eds.), *Current Approaches in Applied Statistics I*. Özgür Yayınları. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub862.c3490>
- Yılmaz, D., & Yıldırım Dal, T. (2025, April 25–27). Doğal ve organik kozmetik ürünler: Tüketici eğilimleri ve düzenleyici çerçeve. In Balkan 13th International Conference on Social Sciences Proceeding Book (pp. 242–249). Skopje. ISBN: 978-625-5962-64-5.
- Zayed, A. A., Shahait, A. D., Ayoub, M. N. & Yousef, A.-M. (2013). Smokers' hair: Does smoking cause premature hair graying? *Indian Dermatology Online Journal*, 4(2), 90–92.
- Zhang, B., Ma, S., Rachmin, I., He, M., Baral, P., Choi, S., Gonçalves, W. A., Shwartz, Y., Fast, E. M., Su, Y., Zon, L. I., Regev, A. & Hsu, Y. C. (2020). Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature*, 577(7792), 676–681.



SAFRAN ATIĞI STAMENİN BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ VE YENİLİKÇİ ÜRÜNLERDE KULLANIMI

“ ”

Tuğçe YÜLECİ KURTCU¹

İlkay BURAN²

¹ Gıda Müh. Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gıda Toksikolojisi ABD,
ORCID: 0009-0001-8662-0715

² Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik
ABD, ORCID: 0000-0001-5089-1284

1. Atıklar ve Önemi

Küresel Gayrisafi Yurt İçi Hasıla'daki artışla birlikte atık üretimi de ciddi bir çevresel sorun haline gelmiştir (Karmakar vd., 2024a; 2024b). Özellikle kullanılmayan ve atık hale gelen malzemelerin değerlendirilmesi, yalnızca sürdürülebilir kalkınmayı desteklemekle kalmayıp aynı zamanda kaynak kıtlığı ve çevresel bozulma gibi sorunların azaltılmasına da katkı sağlamaktadır (Karmakar vd., 2024c; Roychowdhury vd., 2011). Gıda tabanlı atıklar, günümüzde ekonomik, çevresel ve sosyal boyutlarıyla öne çıkan küresel bir problem haline gelmiştir (Pimentel vd., 2022; Quested vd., 2013; Buzby ve Hyman, 2012). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, her yıl yaklaşık 1,3 milyar ton gıda kaybı veya israfı yaşanmakta ve bu durum kaynak kullanımı, biyolojik çeşitlilik ve iklim değişikliği üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (FAO, 2019). Bu olumsuz tabloya rağmen, gıda atıklarının içerdiği polifenoller, flavonoidler, vitaminler gibi biyoaktif bileşiklerin geri kazanımı, sürdürülebilir kaynak yönetimi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır (He vd., 2023; Esteban-Lustres vd., 2022). Bu bileşiklerin nutrasötik, farmasötik ve fonksiyonel gıda üretiminde kullanımı, gıda ve ilaç endüstrileri arasında güçlü bir sinerji yaratmaktadır (Rony vd., 2024; Afedzi vd., 2023; Jurić vd., 2023; Mapstone vd., 2022). Gıda sanayisinden kaynaklanan atıkların değerlendirilmesi, yalnızca çevresel kaygıların giderilmesine katkı sağlamakla kalmayıp aynı zamanda ekonomik değer üretimi açısından da kritik öneme sahiptir (Hadj Saadoun vd., 2021). Özellikle Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları'nın 12.3 hedefi doğrultusunda, 2030 yılına kadar gıda israfının yarıya indirilmesi hedeflenmektedir (FAO, 2019). Bu çerçevede, döngüsel ekonomi ve biyoeкономи kavramları ışığında, biyokütlenin yeniden değerlendirilmesi ulusal politikalarca desteklenmektedir (Avrupa Komisyonu, 2012). Bahçe bitkileri sektörü ise yüksek biyokütle üretimi nedeniyle önemli bir atık kaynağı olup, işleme sürecinde %60'a kadar atık ve yan ürün üretimine neden olmaktadır (Hadj Saadoun vd., 2021; Gullón vd., 2020; Clementz vd., 2019; Sagar vd., 2018; Barba vd., 2017). Dolayısıyla, atıkların çevresel ve ekonomik değerinin fark edilmesi, sürdürülebilir kalkınma için stratejik bir gereklilik halini almıştır.

Fonksiyonel gıdalar ya da içerikleri; yalnızca temel beslenme gereksinimlerini karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda metabolik süreçler üzerinde olumlu etkiler gösteren ve hastalıklardan korunmada önemli rol oynayan besin öğeleri olarak tanımlanmaktadır (Dayısoylu vd., 2014). Sağlık açısından faydalı olan bu gıdalar; biyoaktif peptitler, oligosakkaritler, organik asitler, yüksek biyoyararlanıma sahip kalsiyum, konjuge linoleik asit gibi bileşenlerin yanı sıra, probiyotikler, prebiyotikler, flavonoidler ve karotenoidler gibi biyolojik olarak etkili maddeleri de içerebilir (Cencic ve Chingwaru, 2010; Roberfroid, 2000b). Fonksiyonel gıdalar, günlük beslenme düzenine dâhil edilebildiği gibi; işlenmemiş, özel kullanım amaçlarına yönelik olarak formüle edilmiş ya da vitamin, mineral, yağ asidi ve antioksidan gibi katkı mad-

deleriyle zenginleştirilmiş ürünler şeklinde de sunulabilmektedir (Anonim, 2014; Krystallis vd., 2008).

Antosiyaninler kanser karşıtı, antioksidan ve iltihap önleyici özelliklerine sahip bir flavonoid grubudur. Bu bileşikler bitkilerde, sebzelerde ve meyvelerde doğal olarak bulunan kırmızı, mavi veya mor renge neden olan suda çözünen pigmentlerdir (Ghodrati Shahtouri vd., 2024). Antosiyaninler renge ek olarak enzimler ve bakteriler tarafından meydana getirilebilen bozulmayı geciktirerek gıdanın kalitesini artırabilir (de Moura vd., 2024).

Safran, kurutulmuş stigmalarından çiçek ve metabolitler için yetiştirilmiştir. Pikrokrosin, kaempferol, safranal, fenol, delfinidin, flavonoid ve krosetin safrandaki birincil fitokimyasallardır ve iyi kalitede biyoaktivite ve antioksidan potansiyele sahiptirler (Rahaman vd., 2021). Kimyasal analizden sonra safran stigmalarında yağ, karbonhidratlar, mineraller, vitaminler ve antosiyaninler, karotenoidler, flavonoidler ve terpenler gibi diğer ikincil metabolitler keşfedilmiştir (Cardone vd., 2020). Stigma, antosiyaninler, pigmentler, flavonoidler, uçucu hoş kokulu esanslar ve vitaminler gibi biyoaktif elementler içerir (Ibtissam vd., 2019). Bir kimyasal çalışmaya göre safran stigmalarında 150'den fazla uçucu ve uçucu olmayan kimyasal keşfedilmiştir (Siddiqui vd., 2018). Safranal, krosetin ve pikrokrosin esterleri safranda bulunan üç ana kimyasaldır. Karbonhidratlar, ham lif, proteinler, lipitler, antosiyaninler, mineraller, karotenoidler, flavonoidler ve çeşitli diğer besinler de mevcuttur. Bu biyoaktif bileşikler insan sağlığına yardımcıdır (Ibtissam vd., 2019).

2. Safran Çiçeği ve Atıkları

Safran (*Crocus sativus* L.), Iridaceae familyasından çok yıllık bir bitkidir. İran, İspanya, İtalya, Fas, Azerbaycan, Fransa, Yunanistan, Çin, Türkiye, Mısır, Hindistan ve Meksika'da yaygın olarak yetiştirilmektedir (Moshe, 1999). Safran dünyadaki en pahalı baharattır ve şu anda baharat ve gıda boyası olarak kullanılmasına rağmen, geleneksel tıp safranı çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanmıştır. Safran, aralarında sedatif, antispazmodik ve mide uyarıcı aktivitelerin (Sampathu, Shivashankar, Lewis ve Wood, 1984) yanı sıra antitümör (Abdullaev ve Espinosa-Aguirre, 2004; Nair vd, 1995; Nair vd, 1991; Salomi vd, 1991), hipolipidemik (Abe & Saito, 2000), antikonvülsan (Khosravan, 2002; Zargari, 1990), antioksidan (Karimi vd, 2010; Hosseinzadeh vd; 2009), anti-depresan (Hosseinzadeh, Karimi ve Niapoor, 2003) ve anti-hiperglisemik özelliklere sahiptir (Kazeem ve Davies, 2016; Elgazar ve ark., 2013; Mohajeri ve ark., 2009). Tüm bu özellikler bitkinin ticari olarak değerli tek kısmı olan stigmalara atfedilmiştir. Bitkinin diğer kısımları veya stigmaların hasadı sırasında oluşan yan ürünler (atık) çok daha az çalışılmıştır (Zheng, Li, Ma, Han ve Qin, 2011).



Şekil 2.1 Safran Çiçeği Kısımları (Cerdá-Bernad vd., 2023).

Çizelge 2.1 Safran çiçeklerinin dondurularak kurutulmuş her bir kısmının bileşimi (100g/kcal) (Serrano Diez vd., 2013).

Malzeme	Nem	Kül	Proteinler	Lipitler	Mevcut karbonhidratlar	Şekerleri azaltmak	Enerji
Tepeler	10,76 ± 0,24c	6,16 ± 0,05a	8,17 ± 0,27a	2,22 ± 0,29a	64,9 ± 0,4e	40,3 ± 1,8gün	312,2 ± 2,2a
Stamenler	9,80 ± 0,32b	11,43 ± 0,56e	24,05 ± 0,32f	10,73 ± 0,38gün	33,8 ± 0,8a	4,3 ± 1,3a	328,0 ± 5,4b
Stiller	9,86 ± 0,64b	8,33 ± 0,07c,d	11,75 ± 0,37gün	3,51 ± 0,21b	58,6 ± 1,2b	15,0 ± 0,9b	313,2 ± 1,2a
Damgalar	3,84 ± 0,08a	6,60 ± 0,66a,b	13,63 ± 1,12e	8,76 ± 0,16c	62,0 ± 0,3gün	16,5 ± 0,9b	381,2 ± 3,1c
Bütün çiçekler	10,35 ± 0,56b,c	7,39 ± 0,12b,c	10,07 ± 0,24c	3,16 ± 0,49b	61,2 ± 0,2c,d	33,0 ± 0,9c	313,6 ± 4,2a
Biyo-kalıntılar	10,78 ± 0,65c	8,52 ± 1,18gün	9,50 ± 0,25b	2,82 ± 0,78a,b	59,9 ± 0,2b,c	41,5 ± 1,7gün	303,1 ± 7,0a

Bir sütundaki farklı harfler anlamlı istatistiksel farkı göstermektedir (p < 0.05)

a: Enerji proteinler ve yarıyıslı karbonhidratlar için 4kcal/g, lipitler için 9kcal/g kullanılmıştır.

1 kg stigma üretmek için 53 kg tepal, 9 kg stamen, 1 kg stil ve yaklaşık 1500 kg yaprağın da üretildiğinin vurgulanması gerekir. Bu kalıntılar genellikle atılır veya hayvan yemi olarak kullanılır (Naim vd., 2022). Ancak, yıllar geçtikçe dairesel ekonomi tasarımı potansiyel kullanımları için büyük ilgi ortaya çıktı. Özellikle, tepaller flavonoidler (örneğin kaempferol, naringenin, antosiyaninler) ve apokarotenoidler (safranal, pikrosin veya krosinler) gibi değerli bileşiklerin geri kazanılması için büyük ölçüde incelenmiştir

(Ruggieri vd., 2023; Hashemi vd., 2020; Ghorbandoust Goleroudbary ve Gho-reish, 2016; Zeka vd., 2015). Daha sıklıkla, safran kalıntıları yukarıda belirtilen biyoaktifleri geri kazanmak ve zahmetli tek moleküllü saflaştırmadan kaçınmak için sulu veya hidro-alkollü özütlerin hazırlanmasında kullanılır. Bu tür özütler çeşitli amaçlar için literatürde yaygın olarak araştırılmıştır; antidepresan, anti-inflamatuar, antinosiseptif, antihipertansif, antikanser ve antitümör aktivitelere sahiptirler (Fazeli Nasab, 2019).

Yapılan çalışmalarda, safran çiçek yan ürünlerinin, yüksek antioksidan aktiviteye sahip polifenoller, özellikle flavonoidler (antosiyantinler, flavonoller) gibi bileşiklerin bir kaynağı olarak besinsel ve biyolojik düzeylerde potansiyeli bildirilmiştir. Besinsel bileşimleri arasında karbonhidratlar (~%70), proteinler (~%8), lipitler (~%4), lif (~%27), makro ve mikro mineraller, çözünür şekerler ve C vitamini bulunur (Cerdá-Bernad vd., 2022a; Cerdá-Bernad vd., 2022b; Serrano-Díaz vd., 2013). Bu nedenle, safran çiçek yan ürünlerinin, yeni fonksiyonel gıda ürünlerinin üretimi için yüksek katma değerli, sürdürülebilir vegan içerikler olarak kullanımı yoluyla değerlendirilmesi, çevresel etkilerinin en aza indirilmesine yol açacak, safran endüstriyel sektörünün sürdürülebilirliğini ve karlılığını sağlamanın yanı sıra, safran çiftçileri için yeni bir gelir kaynağı oluşturacak alternatif bir bitkisel kaynak geliştirecektir.

2.1. Stamenin Kimyasal ve Biyolojik Aktiviteleri

Safran çiçeğinin tepcikleri ve yaprakları, flavonol glikozitleri, flavonoid glikozitler, krosin ve kaempferolün yanı sıra antosiyantinler ve lutein diester gibi diğer bileşikler de önemli miktarda içerir (Sun vd., 2020; Ahrazem vd., 2018; Zeka vd., 2015; Tirillini vd., 2006; Hosseinzadeh ve Younesi., 2002), bu da bunların fonksiyonel gıdaların ve kozmetik formülasyonlarının geliştirilmesi için iyi biyoaktif bileşik kaynakları ve gıda ve biyomedikal uygulamalar için doğal bir antosiyantin renk kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (Kakourid., 2017; Abbasvali vd., 2016; Tuberoso vd., 2016).

Safran stamenleri, yüksek kül, protein, çözünür şekerler (Shadmehri Ahmadi vd., 2019) ve doymamış yağ asitleri (Chichiriccò vd., 2019) içeriğiyle karakterize edilir. Yapılan analizlere göre stamenlerin nem oranı %9.80, kül oranı %11.43, protein oranı %24.45, lipit oranı %10.73, karbonhidrat oranı %33.8 ve diyet lifi oranı ise %32.3 olarak belirlenmiştir (Jadouali vd., 2019). Polifenoliklerin, polisakkaritlerin ve flavonoidlerin toplam miktarları, tepalere kıyasla stamenlerde daha düşüktür (Mottaghipisheh, 2020; Sun vd., 2020).

Bugüne kadar safran stamenlerinin biyolojik aktivitesini ele alan birkaç çalışma yürütülmüştür. Menghini ve arkadaşları (2018), stamenlerin, in vitro ve ex vivo farmakolojik inflamasyon ve oksidatif stres modelleri kullanılarak değerlendirilen herhangi bir genotoksik veya sitotoksik etki olmadığına koruyucu bir etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Montoro ve arkadaşları da (2012) stamenlerin iyi antioksidan ve anti-mikrobiyal aktiviteler gösterdiğini bildirmişlerdir.

Crocus sativus L. bitkisinin Meşhed (İran) bölgesinde yetiştirilen örneklerinden elde edilen anter dokusunun (stamen) fenolik ve flavonoid bileşen içeriklerini ve bu bileşenlerin antioksidan aktivitelerini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada etanol, metanol ve saf su kullanılarak yapılan ekstraksiyonlar sonucunda en yüksek toplam fenolik içerik (TPC: 7.29 mg GAE/g KM) ve toplam flavonoid içerik (TFC: 3.77 mg QE/g KM) etanol ekstraktında elde edilmiştir. Antioksidan aktivite, Serbest radikal giderme kapasitesi ölçümü (renk değişimiyle) (DPPH) ve Demir ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) indirgeme gücü ölçümü (renk artışıyla) (FRAP) yöntemleriyle değerlendirilmiş; etanol ekstraktında flavonoidlerin radikal süpürücü etkisi %88, askorbik asidin indirgeme gücü ise %76.07 olarak ölçülmüştür. RP-HPLC analizi sonucunda galik asit, sirinik asit ve vanilik asit başlıca fenolik bileşikler olarak tespit edilirken; kuersetin, pirogallol ve kaempferol ise en yüksek oranda bulunan flavonoid bileşiklerdir. Elde edilen veriler, safran çiçeğinin tarımsal atık olarak değerlendirilen anterlerinin (stamenlerinin), biyolojik açıdan aktif bileşikler açısından zengin bir kaynak olduğunu ve gıda, kozmetik ile farmasötik alanlarda işlevsel katkı maddesi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Mahood vd., 2023).

Safran çiçeği atıklarında antioksidan ve metal şelatlama gibi bir dizi biyolojik aktivite ve yüksek kaliteli yan ürünler bildirilmiştir (Zeka vd., 2015; Sani vd., 2013; Serrano-Díaz vd., 2013; Serrano-Díaz vd., 2012; Argento vd., 2010; Termentzi ve Kokkalou, 2008). Bu çalışmalar, anterlerin protein ve şeker açısından zengin ve lipit açısından daha az olduğunu ve yararlı mikro elementler ve antioksidan bileşikler içerdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca polenin mikro-makro elementlerinin analizi ve hem polenit'te hem de anter duvarının iç hücre tabakasında bulunan yağ asidi içeriğinin bir sonucu olarak safran anterlerinin diyet özelliklerine de dikkat çekmektedir (Chichiriccò vd., 2016).

Çizelge 2.2 Dondurularak kurutulmuş safran parçaları ve çiçeksel biyo-atıkların 19–30 yaş arası erkekler için Beslenme Referans Alımlarının (DRA/100g) (Serrano-Díaz vd., 2013).

Malzeme	Proteinler ^a	Lipidler ^b	Karbonhidratlar ^a	Toplam DF ^{c, d}	P	Mg	Yaklaşık	Fe	K ^e	Na ^e
Tepeler	14.6	8.1	49.9	72.4	33.1	31.3	9.8	350.0	28.8	0,8
Stamenler	42.9	39.0	26.0	85.0	84.1	54.1	30.9	303.8	80.8	0,7
Stiller	21.0	12.8	45.1	48.7	42.3	86.2	17.8	433,8	38.6	1.3
Damgalar	24.3	31.9	47.7	36.3	46.7	26.7	13.5	141,3	31.6	0,7

Malzeme	Proteinler ^a	Lipitler ^b	Karbonhidratlar ^a	Toplam DF ^{c, d}	P	Mg	Yaklaşık	Fe	K ^c	Na ^c
Bütün çiçekler	18.0	11.5	47.1	37.9	39,8	34.7	11.3	200.0	29.7	0,7
Biyo-kalıntılar	17.0	10.3	46.1	66.1	40.9	116,8	16.0	200.0	36.9	0,9

a: Önerilen Besin Ödenekleri (RDA'lar).b: Kabul Edilebilir Makrobesin Dağılım Aralığı (AMDR).c: Yeterli Alımlar (AIs). d:DF, diyet lifi.

Safran çiçeklerinden elde edilen farklı materyalleri yakın bileşim, mineraller, DF, şekerler, anyonlar ve organik asitler açısından karakterize eden bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Safranın bütün çiçekleri ve safran baharatı üretiminden elde edilen biyolojik kalıntılar düşük enerji sağladığı, düşük lipit ve yüksek karbonhidrat seviyeleri içerdiği; Ca, K, Mg, P ve Fe mineral içeriklerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ercikler, en yüksek kül, protein, lipit, toplam ve çözünmeyen DF içeriğine sahip çiçek kısımlarıdır ve en düşük mevcut karbonhidrat ve toplam şeker içeriklerine sahiptir. Çiçek biyolojik kalıntılarının, erciklerin ve stigmaların çözünmeyen/çözünür DF oranı, dengeli bir DF kaynağı olarak uygun olduğu tespit edilmiştir. Çiçekler ve safran biyolojik kalıntıları, özellikle demir açısından yüksek mineral katkısı göstermektedir. Bu veriler, *C. sativus* çiçeklerinin safran baharatı üretiminin ötesinde olası kullanımlarını genişletmeye yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur(Serrano-Diaz vd., 2013).

Yapılan bir çalışma, İran'ın Meşhed bölgesinden elde edilen safran kurutulmuş anterlerinde (erkek organ) toplam flavonoid içeriği (TFC), TFC ve antioksidan aktivitenin etanolik ekstraktlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Etanol, en etkili çözücü olurken, onu metanol takip etmiş; distile su ise en düşük verimi sağlamıştır. Bu fitokimyasal içerikler, DPPH radikal süpürme kapasitesi ve FRAP indirgeme gücü gibi antioksidan aktivitelerle pozitif yönde ilişkilendirilmiştir. Kullanılan çözücü türünden bağımsız olarak, flavonoidlerin antioksidan aktivitesi askorbik asitten daha yüksek bulunmuştur. Etanolik anter ekstraktlarında tespit edilen en baskın fenolik bileşik gallik asit olup, bunu vanilik asit ve siringik asit takip etmiştir. Flavonoidler arasında en yüksek miktarda tespit edilen bileşik kuersetin olmuş, onu pirogalol ve kaempferol izlemiştir. Bu çalışma, genellikle safran baharatı üretiminde atık olarak görülen çiçek anterleri gibi yüksek kaliteli çiçeksel biyo-atıkların sürdürülebilir bir şekilde değerlendirilerek yüksek verimli ve güçlü antioksidan bileşikler (fenolikler, flavonoidler) içeren değerli ürünlere dönüştürülmesinin mümkün olduğunu göstermiştir (Mahood vd.,2023).

Çizelge 2.3 C. sativus L. (safran) anterlerinden toplam fenolik (TPC) ve toplam flavonoid içeriği (TFC) üzerine ekstraksiyon çözücüsünün etkisi (Mahood vd.,2023).

	TPC (mg GAE g ⁻¹ KAA)	TFC (mg QE g ⁻¹ KAA)
Etanol	7,29 ± 0,01 a	3,77 ± 0,07 a
Metanol	6,56 ± 0,01 b	2,60 ± 0,12 b
Saf su	1,87 ± 0,03 c	1,10 ± 0,12 c
p-değerleri	0,000 ***	0,000 ***

Ortalama değerler (n = 3) ± standart sapma (SD) ile verilmiştir. Aynı sütun içinde farklı harfler, çözücüler arasında anlamlı farklılıkları ifade eder (Duncan testi, p < 0,05). *** p ≤ 0,001

Mahood ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki bulgularla tutarlı olarak, ilkbaharda toplanan safran (Horozic ve ark., 2019) ve *C. sativus L.* uyanan kormlarında (Esmaeili ve ark., 2011), Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak yapılan ekstraksiyonlarda da etanolün toplam fenoller açısından en uygun çözücü olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, Rahaiee ve ark. (2015), Jadouali ve ark. (2017) ve Yousuf ve ark. (2018), safran çiçeğinin farklı kısımlarından (stil, petal, stamen, dişicik) elde edilen özütlerde toplam fenolik içeriğin hem nitel hem de nicel açıdan en yüksek düzeyde elde edilmesi açısından etanolün metanol, su, etil asetat, dietil eter ve hekzan gibi diğer çözücülere kıyasla daha uygun olduğu belirtilmiştir.

3. Stamenin Yenilikçi Kullanım Alanları

Safran (*Crocus sativus L.*), dünyanın en değerli baharatlarından biri olarak bilinirken, üretim sürecinde ortaya çıkan stamen (erkek organ) gibi bitkisel yan ürünler uzun yıllar boyunca çoğunlukla atık olarak değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda artan sürdürülebilirlik arayışları ve döngüsel ekonomi yaklaşımları doğrultusunda, bu atık kısımların potansiyel biyoaktif bileşikler açısından zengin olduğu keşfedilmiş ve yenilikçi kullanım alanları üzerine çalışmalar hız kazanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, safran çiçeğinin insan beslenmesinde ve sağlığında terapötik potansiyele sahip değerli bir besin kaynağı olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle stigmatik lobları alınmış safran çiçekleri, üreticiler tarafından genellikle atık olarak değerlendirilse de bu kısımların değerlendirilmesi önemli avantajlar sunmaktadır (Cornara ve ark., 2017). Safranın anter ve polenlerinde, omega serisine ait bazı değerli yağ asitleri bol miktarda bulunmakta olup, bu yağ asitleri ve türevleri antimikrobiyal, bağışıklık düzenleyici, sinir sistemi destekleyici, yaşlanma karşıtı ve antiinflamatuvar gibi çeşitli biyolojik etkiler gösterebilmektedir. Bitkisel kökenli omega yağ asitleri, insan sağlığı açısından güvenli bir kaynak olarak öne çıkarken; deniz ürünlerinden elde edilen yağlar (örneğin balık yağı), çevresel kirleticiler nedeniyle teratojenik, mutajenik ve kanserojen riskler taşıyabilmekte ya da su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan antibiyotikler nedeniyle sağlık açısından tehdit

oluşturabilmektedir (Abedi ve Sahari, 2014). Taze toplanan safran çiçeklerinden stamenlerin (erkek organ) kolaylıkla ayrılabilmesi, özellikle stigmatik parçaların çıkarılması sırasında kontaminasyon riskinin en aza indirildiği anlamına gelmektedir. Bu durum, safran polenlerinin gıda olarak değerlendirilmesini hem güvenli hem de pratik hale getirmektedir (Campos ve ark., 2008). Ancak, safran bitkisinin ağır metallerce kirlenmiş topraklarda yetiştirilmesi durumunda bu maddeler özellikle stamen ve tepal (çiçek yaprakları) gibi yapılarda birikebileceğinden, yetiştiricilik alanlarının dikkatle seçilmesi besin değeri ve ürün kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır (Chichiricò vd., 2019).

Asgarpanah ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *Crocus sativus* L. (safran) çiçeğinin erkek organı (stamen) ve taç yapraklarının (petal) gıda kaynaklı bakterilere karşı antibakteriyel etkisini değerlendirilmiştir. Stamenlerin metanol ekstraktı ve sulu alt fraksiyonu, özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*'a karşı yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir (MIC: 62.5 mg/ml). Etil asetat alt fraksiyonu, *Shigella dysenteriae*'ye karşı etkili olmuş (MIC: 15.6 mg/ml). Genel olarak stamen fraksiyonlarının antibakteriyel etkisi, fenolik bileşik içeriğiyle ilişkilendirilmiştir. Sulu fraksiyon en yüksek fenolik ve flavonoid içeriğe sahiptir. Sonuçlar, stamenlerin potansiyel doğal antibakteriyel ajan olarak değerlendirilebileceğini ve gıda koruyucu olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çizelge 3.1 *C. sativus* stamen'in toplam ekstraktı ve alt fraksiyonlarının ortalama inhibisyon zon çapı (mm) (n=3) (Asgarpanah vd., 2013).

Konsantrasyon (mg/ml)	Mikroorganizma	1000	500	250	125	62.5	31.2
Staphylococcus aureus ATCC 25923	Metanol	17	14	-	-	-	-
	Kloroform	12	10	-	-	-	-
	Etil asetat	15	12	-	-	-	-
	Su	17	13	11	-	-	-
Bacillus cereus PTCC 1247	Metanol	16	13	10	-	-	-
	Kloroform	12	11	-	-	-	-
	Etil asetat	15	13	11	10	-	-
	Su	16	13	10	-	-	-
Salmonella typhi ATCC 19430	Metanol	14	12	10	-	-	
	Kloroform	14	12	10	-	-	
	Etil asetat	17	13	11	-	-	
	Su	16	13	11	10	-	
Escherichia coli ATCC 25922	Metanol	11	10	-	-	-	
	Kloroform	12	11	-	-	-	
	Etil asetat	14	11	-	-	-	
	Su	11	10	-	-	-	

Shigella dysenteriae PTCC 1188	Metanol	18	15	12	-	-	
	Kloroform	16	14	11	-	-	
	Etil asetat	21	15	13	11	-	-
	Su	17	13	15	11	10	-

Not: “-” işareti, o konsantrasyon düzeyinde inhibisyon gözlenmediğini veya test edilmediğini belirtir.

Crocus sativus (safran) bitkisinin taç yaprakları (petal) ve erkek organları (stamen) içindeki toplam flavonoidlerin, laboratuvar ortamında antimikrobiyal ve antioksidan (serbest radikal temizleyici) özelliklerini değerlendirmeyi amaçlayan başka bir çalışmada toplam flavonoidler, etanol çözeltisiyle ultrasonik ekstraksiyon yöntemiyle çıkarılmış ve saflaştırılmıştır. 25 farklı mikro-organizmaya (bakteri, mantar) karşı mikro dilüsyon yöntemiyle antimikrobiyal etkiler test edilmiştir. En güçlü antimikrobiyal etki, ağız bakterilerine karşı (*P. gingivalis*) görülmüştür. Ayrıca flavonoidlerin DPPH ve ABTS serbest radikallerin temizleme gücü incelenmiştir. Antioksidan etkinlikte ABTS radikalini %97.73 oranında temizleme başarısı göstermiştir (Chen vd., 2017).

Bellachioma ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada, farklı demleme işlemlerinden ve farklı safran çiçeği parçalarından (stamen ve tepaller) elde edilen infüzyonları hem işlevsel hem de duyusal özellikler açısından değerlendirilmiştir. Bu amaçla, toplam polifenoller ve toplam flavonoidler, *in vitro* antioksidan analizleri ve hedeflenmemiş fenolik profillemeye uygulanmıştır. Genel olarak, tepaller stamen infüzyonlarından daha yüksek polifenol ve flavonoid içeriği göstermiş ve biyoaktif içerikleri demleme sürecinden çok demleme sıcaklığına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular hem antioksidan kapasitesi hem de fenolik profillemeye ile tutarlı sonuçlar vermiştir. Çok değişkenli istatistikler, ‘kaynatılmış’ ve ‘soğuk’ infüzyonları ayırt eden polifenollerini vurgulamış, bunlar esas olarak flavonoidler, fenolik asitler ve alkilfenol 5-pentadecylresorsinol’ü (daha yüksek demleme sıcaklıklarında güçlü bir aşağı birikim göstermiştir). Antosiyaninler, flavonlar, flavonoller ve lignanlar ile *in vitro* antioksidan analizleri arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Genel olarak, soğuk demleme fenolik bileşiklerini çıkarmada başarılı olmuş ve daha iyi duyusal özellikler sağlamıştır, bu da bunun tüketiciler tarafından daha iyi kabul gören safran bazlı fonksiyonel içecekler geliştirmek için değerli bir strateji olabileceğini göstermiştir (Bellachioma vd., 2022).

Çizelge 3.2 Farklı demleme koşullarında stamen ve tepal infüzyonlarındaki toplam polifenol ve flavonoid içerikleri: sıcak (H), kaynatılmış (B), oda sıcaklığı (RT) ve soğuk (C)

		Toplam polifenoller	Flavonoidler
		mg GAE/L	mg CE/L
Tepeler	H	83 ± 22 ^a	34 ± 17 ^a
	B	159 ± 12 ^b	74 ± 22 ^b
	RT	186 ± 55 ^b	89 ± 17 ^b
	C	186 ± 36 ^b	91 ± 17 ^b
Stamenler	H	105 ± 20 ^a	28 ± 17 ^a
	B	80 ± 15 ^a	55 ± 16 ^a
	RT	94 ± 29 ^a	45 ± 25 ^a
	C	99 ± 24 ^a	46 ± 24 ^a

Veriler ortalama ± SD, $n = 6$ olarak ifade edildi. Her sütundaki örnekler arasındaki istatistiksel farklılıkları farklı harflerle gösterildi (Tukey'in post hoc çoklu karşılaştırma testi $P < 0,05$). CE, kateşin eşdeğerleri; GAE, galik asit eşdeğerleri.

Başka bir çalışma, safran üretimi sırasında ortaya çıkan çiçeksel yan ürünlerin (tepal ve stamen) laktik asit fermentasyonu yoluyla değerlendirilmesini ve antimikrobiyal etkili özütlerin üretim potansiyelini araştırmaktadır. Çalışmada, 20 mikrobiyal suşun (19 laktik asit bakterisi ve 1 maya) büyüme yetenekleri değerlendirilmiş ve en iyi uyum sağlayan dört suş (*L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *P. acidilactici*) seçilmiştir. Fermente edilen matrikslerden elde edilen özütlerin *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antimikrobiyal etkileri test edilmiştir. Özellikle fermente matrikslerden elde edilen özütlerin antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) değerlerinin 25–50 mg/mL arasında değiştiği belirlenmiştir. İtalya, İspanya ve Cezayir gibi farklı Akdeniz bölgelerinden temin edilen safran çiçek yan ürünleri ile yapılan deneylerde benzer büyüme ve antimikrobiyal etkiler gözlenmiş, bu da yöntemin uygulanabilirliğini ve tekrarlanabilirliğini desteklemektedir. Elde edilen sonuçlar, safran çiçeksel yan ürünlerinin sürdürülebilir ve katma değerli antimikrobiyal bileşenler elde etmek için umut verici bir kaynak olabileceğini göstermektedir. Bilinen kadarıyla, bu, safran çiçek yan ürünlerinin mikrobiyal büyüme için substrat olarak kullanılmasını öneren ilk çalışma olmuştur (Figuccia vd., 2025).

Gallik asit (GA) taşıyıcısı olarak anterlerden elde edilen safran polenin (SP) kullanılabilirliğini ve bu taşıyıcı sistemin ayçiçek yağının oksidatif stabilitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan başka bir çalışmada ise GA, model bir nötraseutik olarak seçilmiş ve SP ile mikroenkapsülasyonu yapılmıştır. Tarama elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri, GA'nın polen

yüzeyindeki boşluklara ve iç yapıya başarıyla yüklendiğini göstermiştir. En yüksek enkapsülasyon verimi %42,4 olarak bulunmuştur. GA'nın yağda salım oranı ise 72 saat sonunda yalnızca %30 olmuştur. Antioksidan aktivite testleri, saf GA'ya kıyasla SP'nin ayçiçek yağının oksidatif stabilitesini belirgin biçimde artırdığını göstermiştir. Ancak SP içerisine yüklenen GA'nın çok yavaş salındığı için bu etkinin aynı ölçüde yansımadığı belirlenmiştir. Yine de SP'nin yüksek enkapsülasyon verimi, kontrollü salım özellikleri ve tarihsel olarak gıda ve tıpta yaygın kullanımı, onu potansiyel bir taşıyıcı ve doğal antioksidan adayı yapmaktadır. Sonuç olarak, SP'nin hem doğrudan antioksidan olarak hem de fenolik bileşiklerin ağız yoluyla kontrollü salımı için uygun bir taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Salamat vd., 2024).

Başka bir çalışmada, safran baharatı üretimi sırasında atık olarak ortaya çıkan safran çiçeği erkek organlarının (stamen) dietil eterle elde edilen lipofilik özütlerinin kimyasal yapısı ve antimikrobiyal özelliklerini incelenmiştir. Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) analizleriyle yapılan karakterizasyon sonucunda, özütlerin yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitleri (linoleik ve linolenik asitler başta olmak üzere) içerdiği belirlenmiştir. Bu özütlerin, başta *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* olmak üzere bazı gıda kaynaklı patojenler üzerindeki antimikrobiyal etkisi hem laboratuvar ortamında (in vitro) hem de az yağlı UHT süt matriksi içinde test edilmiştir. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda (9 mg/mL) kullanıldığında *S. aureus* ve *E. coli* popülasyonlarında önemli azalmalar gözlenmiştir. Düşük sıcaklıkta (6 °C) yapılan deneylerde, özütlerin etkinliği daha da artmış ve sinerjik etki göstermiştir. Sonuçlar, safran çiçeği erkek organlarından elde edilen lipofilik özütlerin antimikrobiyal etki gösterdiğini ve bu özelliğin gıda muhafazası ya da doğal antimikrobiyal katkı maddesi olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu çalışma safran üretimi sonrası oluşan biyokütlenin katma değeri yüksek ürünlere dönüştürülmesine yönelik sürdürülebilir bir yaklaşım sunmaktadır (Zara vd., 2021).

4. Sonuç ve Öneriler

Günümüzde sürdürülebilir kaynak yönetimi ve döngüsel ekonomi ilkeleri doğrultusunda, tarımsal üretim süreçlerinde ortaya çıkan bitkisel atıkların değerlendirilmesi büyük önem kazanmıştır. Safran çiçeği üretiminde ortaya çıkan tepal, stamen ve diğer çiçeksel parçalar genellikle atık olarak değerlendirilmekte iken, bu materyallerin içerdiği zengin biyoaktif bileşenler başta flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler ve doymamış yağ asitleri olmak üzere onları fonksiyonel gıda, kozmetik ve farmasötik ürünlerde potansiyel katkı maddesi haline getirmektedir.

Bu çalışma, özellikle safran çiçeğinin stamen kısmının kimyasal bileşimini, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerini ortaya koyarak, bu kısmın

atık değil, yüksek katma değerli bir biyokütle olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Etanolik özütlerde yüksek fenolik ve flavonoid içeriklerin bulunması, stamenlerin doğal koruyucu ve sağlığı destekleyici ajanlar olarak kullanımını desteklemektedir.

Gelecek çalışmalarda, stamenlerin mikrobiyal fermentasyon, mikroenkapsülasyon ve ekstraksiyon teknolojileriyle daha verimli şekilde işlenerek, fonksiyonel içecekler, doğal gıda koruyucuları ve biyoaktif kapsüller gibi yenilikçi ürünlerin geliştirilmesine yönelik AR-GE faaliyetlerinin artırılması önerilmektedir. Ayrıca, stamenlerin içerdiği omega yağ asitleri ve mineraller açısından da detaylı besinsel analizlerle desteklenerek, bu yan ürünlerin gıda takviyesi olarak değerlendirilmesi sürdürülebilir tarım ve ekonomik kalkınma açısından önemli bir fırsat sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abbasvali, M.; Ranaei, A.; Shekarforoush, S.S.; Moshtaghi, H. (2016). The Effects of Aqueous and Alcoholic Saffron (*Crocus sativus*) Tepal Extracts on Quality and Shelf-Life of Pacific White Shrimp (*Litopenaeus vannamei*) During Iced Storage. *J. Food Qual*, 39, 732–742.
- Abedi, E., Sahari, M.A., (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties, *Food Sci. Nutr.* 2(5), 443–463.
- Abe, K., & Saito, H. (2000). Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation, *Phytotherapy Research*, 14(3), 149–152.
- Abdullaev, F. I., & Espinosa-Aguirre, J. J. (2004). Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials, *Cancer Detection and Prevention*, 28(6), 426–432.
- Afedzi, A. E. K., Obeng-Boateng, F., Aduama-Larbi, M. S., Zhou, X., & Xu, Y., (2023). Valorization of Ghanaian cocoa processing residues as extractives for value-added functional food and animal feed additives – a review, *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 52.
- Ahrazem, O.; Argandoña, J.; Fiore, A.; Aguado, C.; Luján, R.; Rubio-Moraga, Á.; Marro, M.; Araujo-Andrade, C.; Loza-Alvarez, P.; Diretto, G.; et al. (2018). Transcriptome analysis in tissue sectors with contrasting crocins accumulation provides novel insights into apocarotenoid biosynthesis and regulation during chromoplast biogenesis, *Sci. Rep.* 8, 1–17.
- Anonim, Web Sitesi: Fonksiyonel Gıdaların Tanımı ve Sınıflandırılması. <http://www.kimyaevi.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF679A66406202CCB05EE9FC1962A0296C>, Erişim Tarihi: 11/10/2014.
- Rahaman, A. Kumari, M. A. Farooq et al. (2021). Novel extraction techniques: an effective way to retrieve the bioactive compounds from saffron (*crocus sativus*), *Food Reviews International*, vol. 37, pp. 1–29.
- Argento, S., Branca, F., Siracusa, L., Strano, T., Napoli, E.M., Ruberto, G., (2010). Re-evaluation of saffron floral wastes: analysis of saffron flowers defatted hydro alcoholic extracts, *Acta Hort* 350, 251–260.
- Asgarpanah, J., Darabi-Mahboub, E., Mahboubi, A., Mehrab, R., & Hakemivala, M., (2013). In-Vitro Evaluation of *Crocus Sativus* L. Petals and Stamens as Natural Antibacterial Agents Against Food-Borne Bacterial Strains: *Crocus sativus* L. petals and stamens as natural antibacterial agents against food-borne bacterial strains, *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 69–82.
- Avrupa Komisyonu (2012). (Directorate-General for Research and Innovation), Innovating for sustainable growth : A bioeconomy for Europe, Publications Office of the European Union.

- Barba, F. J., Putnik, P., Bursa' c Kova' cevi' c, D., Poojary, M. M., Roohinejad, S., Lorenzo, J. M., et al. (2017). Impact of conventional and non-conventional processing on prickly pear (*Opuntia* spp.) and their derived products: From preservation of beverages to valorization of by-products. *Trends in Food Science & Technology*, 67, 260–270.
- Bellachioma, L., Rocchetti, G., Morresi, C., Martinelli, E., Lucini, L., Ferretti, G.,... & Bacchetti, T. (2022). Bitkisel infüzyonlar için *Crocus sativus* çiçek parçalarının değerlendirilmesi: demleme koşullarının fenolik profillemeye, antioksidan kapasite ve duyu özellikleri üzerindeki etkisi *Uluslararası Gıda Bilimi ve Teknolojisi Dergisi*, 57 (6), 3838-3849.
- B. Fazeli Nasab, (2019). Evaluation of antibacterial activities of hydroalcoholic extract of saffron petals on some bacterial pathogens, *J Med Bacteriol* 8 8–20
- Buzby, J. C., & Hyman, J. (2012). Total and per capita value of food loss in the United States. *Food Policy*, 37(5), 561–570.
- Campos, M.G.R., Bogdanov, S., de Almeida-Muradian, L.B., Szczesna, T., Mancebo, Y., Frigerio, C., Ferreira, F., (2008). Pollen composition and standardisation of analytical methods *J. Apicult. Res.* 47, 156–163.
- Cardone, L., Castronuovo, D., Perniola, M., Cicco, N., & Candido, V. (2020). Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview. *Scientia Horticulturae*, 272, 109560.
- Cencic, A. and Chingwaru, W. (2010). The role of functional foods, nutraceuticals and food supplements in intestinal health *Nutrients*, 2, 611–625.
- Cerdá-Bernad, D.; Clemente-Villalba, J.; Valero-Cases, E.; Pastor, J.-J.; Frutos, M.-J. (2022a). Novel insight into the volatile profile and antioxidant properties of *Crocus sativus* L. flowers. *Antioxidants*, 11, 1650.
- Cerdá-Bernad, D.; Costa, L.; Serra, A.T.; Bronze, M.R.; Valero-Cases, E.; Pérez-Llamas, F.; Candela, M.E.; Arnao, M.B.; Barberán, F.T.; Villalba, R.G.; et al (2022b). Saffron against neuro-cognitive disorders: An overview of its main bioactive compounds, their metabolic fate and potential mechanisms of neurological protection, *Nutrients* 14, 5368.
- Chen, K., Wang, X. M., Chen, F., & Bai, J. (2017). In vitro Antimicrobial and Free Radical Scavenging Activities of the Total Flavonoid in Petal and Stamen of *Crocus sativus*, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79-3.
- Chichiriccò, G.; Ferrante, C.; Menghini, L.; Recinella, L.; Leone, S.; Chiavaroli, A.; Brunetti, L.; Di Simone, S.; Ronci, M.; Piccone, P.; et al. (2019). *Crocus sativus* by-products as sources of bioactive extracts: Pharmacological and toxicological focus on anthers. *Food Chem. Toxicol.*, 124, 7–14.
- Chichiriccò, G., Lanza, B., Piccone, P., Poma, A., (2016). Nutrients and heavy metals in flowers and corms of the Saffron *Crocus sativus* L.), *Med. Aromatic Plants* 5, 254–258.
- Clementz, A., Torresi, P. A., Molli, J. S., Cardell, D., Mammarella, E., & Yori, J. C.

- (2019). Novel method for valorization of by-products from carrot discards, *Lebensmittel- Wissenschaft & Technologie*, 100, 374–380.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., Burlando, B., (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products, *Front. Pharmacol.* 8, 412.
- Dayısoylu, K.S., Gezginc, Y. ve Cingöz, A. (2014). Fonksiyonel gıda mı, fonksiyonel bileşen mi? *Gıdalarda fonksiyonellik*, Gıda, 39(1), 57-62.
- de Moura, C., Vieira do Carmo, M.A., Xu, Y.Q., Azevedo, L., Granato, D., (2024). Anthocyanin-rich extract from purple tea: chemical stability, cellular antioxidant activity, and protection of human erythrocytes and plasma, *Curr. Res. Food Sci.* 8.
- Elgazar, A. F., Rezaq, A. A., & Bukhari, H. M. (2013). Anti-hyperglycemic effect of saffron extract in alloxan-induced diabetic rats, *European Journal of Biological Sciences*, 5(1), 14–22.
- Esmaili N, Ebrahimzadeh H, Abdi K, Safarian S.(2011). Determination of some phenolic compounds in *Crocus sativus* L. corms and its antioxidant activities study. *Pharmacognosy Magazine* 7(25):74-80.
- Esteban-Lustres, R., Torres, M. D., Piñeiro, B., Enjamio, C., & Domínguez, H. (2022). Intensification and biorefinery approaches for the valorization of kitchen wastes – a review. *Bioresource Technology*, 360, Article 127652.
- FAO(2019). (A. C. Di). Moving forward on food loss and waste reduction. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 180. ISBN 978-92-5-131789-1.
- Figuccia, S., Ricci, A., Bresciani, L., Mena, P., Del Rio, D., Frutos, M. J.,... & Lazzi, C. (2025). Valorisation of saffron floral by-products through fermentation: a focus on the antimicrobial activity, *Food Bioscience*, 68, 106555.
- Food and Agriculture Organization(FAO) (2019)... The State of Food and Agriculture: Moving forward on food loss and waste reduction, The Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Ghodrati Shahtouri, M., Fooladi, E., Feizy, J., Jahani, M., & Marrazza, G. (2024). Valorization of saffron production waste: Isolation of anthocyanins from saffron petal extract by zirconium-based adsorbents, *LWT*, 201, 116233.
- Goleroudbary, M. G., & Ghoreishi, S. M. (2016). Response surface optimization of safranal and crocin extraction from *Crocus sativus* L. via supercritical fluid technology. *Journal of Supercritical Fluids*, 108, 136–144.
- Gull' on, P., Gull' on, B., Astray, G., Carpena, M., Fraga-Corral, M., Prieto, M. A., et al. (2020). Valorization of by-products from olive oil industry and added-value applications for innovative functional foods, *Food Research International*, 137, Article 109683.
- Hadj Saadoun, J., Bertani, G., Levante, A., Vezzosi, F., Ricci, A., Bernini, V., et al. Fermentation of agri-food waste: A promising route for the production of aroma compounds. *Foods*(Basel, Switzerland), 10(4), 707.
- Hashemi Gahruie, H., Parastouei, K., Mokhtarian, M., Rostami, H., Niakousari, M., &

- Mohsenpour, Z. (2020). Application of innovative processing methods for the extraction of bioactive compounds from saffron (*Crocus sativus*) petals. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 19, 100261.
- He, X., Wang, Y., Zhang, Y., Wang, C., Yu, J., Ohtake, H., & Zhang, T. (2023). The potential for livestock manure valorization and phosphorus recovery by hydrothermal technology - a critical review. *Materials Science for Energy Technologies*, 6, 94–104.
- Horozić E, Kolarević L, Zukić A, Bjelošević D, Mekić L, Ademović Z, (2019). Hu-sejnagić D Effects of extraction solvent and technique on the antioxidant and antimicrobial activity of spring saffron(*Crocus vernus*(L.) Hill). *Acta Medica Saliniana* 49(2):19-23.
- Hossein-zadeh, H., Modaghegh, M. H., & Saffari, Z. (2009). *Crocus sativus* L.(Saffron) extract and its active constituents(crocin and safranal) on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 6(3), 343–350.
- Hossein-zadeh, H., Karimi, G., & Niapoor, M(2003). Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. Paper presented at the I International Symposium on Saffron Biology and Biotechnology 650.
- Hossein-zadeh, H.; Younesi, H.M. (2002). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol.*, 2, 7.
- Ibtissam, M., Addi, M., & Berrichi, A. (2019). Traditional and modern uses of saffron (*Crocus sativus*). *Cosmetics*, 6(4), 63.
- Jadouali SM, Bouzoubaâ Z, Majourhat K, Mamouni R, Gharby S, Atifi H(2017). Polyphenols content, flavonoids and antioxidant activity of petals, stamens, styles and whole flower of *Crocus sativus* of Taliouine, *Acta Horticulturae* 1184:301-308.
- Jadouali, S. M., Atifi, H., Mamouni, R., Majourhat, K., Bouzoubaâ, Z., Laknifli, A., & Faouzi, A. (2019). Chemical characterization and antioxidant compounds of flower parts of Moroccan *Crocus sativus* L, *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 18(4), 476–480.
- Jurić, M., Donsi, F., Bandić, L. M., & Jurić, S. (2023). Natural-based electrospun nanofibers: Challenges and potential applications in agri-food sector, *Food Bioscience*, 56, Article 103372.
- Kakouri, E.; Daferera, D.; Paramithiotis, S.; Astraka, K.; Drosinos, E.H.; Polissiou, M.G. (2017). *Crocus sativus* L. tepals: The natural source of antioxidant and antimicrobial factors. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants*, 4, 66–74.
- Karimi, E., Oskoueian, E., Hendra, R., & Jaafar, H. Z. (2010). Evaluation of *Crocus sativus* L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity, *Molecules*, 15(9), 6244–6256.

- Karmakar, R., Rajor, A., Kundu, K., Singh, N., Kumar, R., Gangwar, P., Savita, Vimal, V., Chaudhary, B., Gorai, S., Kumar, P., Naithani, P., Naithani, S., Sharma, R., Kumar, N., Bhattacharya, S., & Singh, A. V. V. (2024a). Effects of algal biodiesel–petro-diesel blends in emission from IC engine, *Climate Crisis and Sustainable Solutions*, 55–64.
- Karmakar, R., Tripathi, V., Sharma, P. K., Bhattacharya, S., Singh, N., & Naithani, S. (2024b). Advancing disaster management through biofuel integration: A comprehensive review. *Environment Conservation Journal*, 25(3), 897–912.
- Karmakar, R., Tripathi, V., Kumar, P., Singh, N., & Kumar, R.. (2024c). The interplay of fossil fuels and natural disasters. *Climate Crisis and Sustainable Solutions*, 91–106
- Kazeem, M. I., & Davies, T. C. (2016). Anti-diabetic functional foods as sources of insulin secreting, insulin sensitizing and insulin mimetic agents. *Journal of Functional Foods*, 20, 122–138.
- Khosravan, V. (2002). Anticonvulsant effects of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigmas in mice. *Archives of Iranian Medicine*, 5(1), 44.
- Krystallis, A., Maglaras, G. and Mamalis, S. (2008). Motivations and cognitive structures of consumers in their purchasing of functional foods., *Food Qual Preference*, 19, 525-538.
- Mahood, H., Dahham, A. A., Sarropoulou, V., & Tzatzani, T.-T. (2023). Safran anterle-rinde (*Crocus sativus* L.) fenolik ve flavonoid bileşiklerin ekstraksiyonu ve anti-tioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Notulae Scientia Biologicae*, 15(4), 11640.
- Mapstone, L. J., Leite, M. N., Purton, S., Crawford, I. A., & Dartnell, L. (2022). Cyanobacteria and microalgae in supporting human habitation on Mars. *Biotechnology Advances*, 59, 107946.
- Siddiqui, M. J., Saleh, M. S. M., Basharuddin, S. N. B. B., et al. (2018). Saffron (*Crocus sativus* L.): As an antidepressant. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 10(4), 173–180.
- Mohajeri, D., Mousavi, G., & Doustar, Y. (2009). Antihyperglycemic and pancreas protective effects of *Crocus sativus* L. stigma ethanolic extract on rats with alloxan-induced diabetes. *Journal of Biological Sciences*, 9(4), 302–310.
- Montoro, P., Maldini, M., Luciani, L., Tuberoso, C. I. G., Congiu, F., & Pizza, C. (2012). Radical scavenging activity and LC-MS metabolic profiling of petals, stamens, and flowers of *Crocus sativus* L. *Journal of Food Science*, 77, C893–C900.
- Moshe, N. (1999). *Saffron cultivation saffron* (pp. 1–17). CRC Press.
- Mottaghipisheh, J., Sourestani, M. M., Kiss, T., Horváth, A., Tóth, B., Ayanmanesh, M., Khamushi, A., & Csupor, D. (2020). Comprehensive chemotaxonomic analysis of saffron crocus tepal and stamen samples, as raw materials with potential antidepressant activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 184, 113183.

- Nair, S. C., Kurumboor, S. K., & Hasegawa, J. H. (1995). Saffron chemoprevention in biology and medicine: A review. *Cancer Biotherapy*, 10(4), 257–264.
- Nair, S. C., Pannikar, B., & Panikkar, K. R. (1991). Antitumour activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer Letters*, 57(2), 109–114.
- Naim, N., Fauconnier, M.-L., Ennahli, N., Tahiri, A., Baala, M., Madani, I., Ennahli, S., & Lahlali, R. (2022). Chemical composition profiling and antifungal activity of saffron petal extract. *Molecules*, 27, 1–12.
- Pimentel, B. F., Misopoulos, F., & Davies, J. (2022). A review of factors reducing waste in the food supply chain: The retailer perspective. *Cleaner Waste Systems*, 3, 100028.
- Rahaiee, S., Moini, S., Hashemi, M., & Shojaosadati, S. A. (2015). Evaluation of anti-oxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (*Crocus sativus* L.): A review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(4), 1881–1888.
- Roberfroid, M. B. (2000b). Concepts and strategy of functional food science: The European perspective. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 1660–1664.
- Rony, Z. I., Rasul, M. G., Jahirul, M. I., & Mofijur, M. (2024). Harnessing marine biomass for sustainable fuel production through pyrolysis to support United Nations sustainable development goals. *Fuel*, 358(A), 130099.
- Roychowdhury, A., Karmakar, R., Kundu, K., & Dahake, V. R. (2011). Algal biodiesel: Future prospects and problems. *Water and Energy International*, 68(11), 44–51.
- Sagar, N. A., Pareek, S., Sharma, S., Yahia, E. M., & Lobo, M. G. (2018). Fruit and vegetable waste: Bioactive compounds, their extraction, and possible utilization. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(3), 512–531.
- Salamat, S., Karami, T., Sabahi, H., & Jafari, Y. (2024). Safran poleni ve safran poleni/galik asit mikrokapsülünün ayçiçek yağının oksidatif kararlılığı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi. *Gıda Kimyası İlerlemeleri*, 5, 100816.
- Salomi, M. J., Nair, S. C., & Panikkar, K. R. (1991). Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutrition and Cancer*, 16(1), 67–72.
- Sampathu, S. R., Shivashankar, S., Lewis, Y. S., & Wood, A. B. (1984). Saffron (*Crocus sativus* Linn.) — Cultivation, processing, chemistry and standardization. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 20(2), 123–157.
- Sani, A. M., Kakhki, A. H., & Moradi, E. (2013). Chemical composition and nutritional value of saffron's pollen (*Crocus sativus* L.). *Food Science and Nutrition*, 43, 490–496.
- Serrano-Díaz, J., Sánchez, A. M., Maggi, L., Martínez-Tomé, M., Murcia, M. A., & Alonso, G. (2012). Increasing the applications of *Crocus sativus* flowers as natural antioxidants. *Journal of Food Science*, 77(11), 1162–1168.
- Serrano-Díaz, J., Sanchez, A. M., Martinez, T. M., Winterhalter, P., & Alonso, G. L. (2013). A contribution to nutritional studies on *Crocus sativus* flowers and their

- value as food. *Journal of Food Composition and Analysis*, 31, 101–108.
- Shadmehri Ahmadi, A., Miri, H., Namvar, F., Nakhaei Moghaddam, M., & Yaghmaei, P. (2019). Cytotoxicity, antioxidant and antibacterial activities of *Crocus sativus* petal extract. *International Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences*, 5, 69–76.
- Sun, C., Nile, S. H., Zhang, Y., Qin, L., El-Seedi, H. R., Daglia, M., & Kai, G. (2020). Novel insight into utilization of flavonoid glycosides and biological properties of saffron (*Crocus sativus* L.) flower byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68, 10685–10696.
- Termentzi, A., & Kokkalou, E. (2008). LC-DAD-MS (ESI+) analysis and antioxidant capacity of *Crocus sativus* petal extracts. *Planta Medica*, 74(5), 573–581.
- Tirillini, B., Pagiotti, R., Menghini, L., & Miniati, E. (2006). The volatile organic compounds from tepals and anthers of saffron flowers (*Crocus sativus* L.). *Journal of Essential Oil Research*, 18, 298–300.
- Tuberoso, C. I., Rosa, A., Montoro, P., Fenu, M. A., & Pizza, C. (2016). Antioxidant activity, cytotoxic activity and metabolic profiling of juices obtained from saffron (*Crocus sativus* L.) floral by-products. *Food Chemistry*, 199, 18–27.
- Quested, T. E., Marsh, E., Stunell, D., & Parry, A. D. (2013). Spaghetti soup: The complex world of food waste behaviours. *Resources, Conservation and Recycling*, 79, 43–51.
- Yousuf, B., Qadri, O. S., & Srivastava, A. K. (2018). Recent developments in shelf-life extension of fresh-cut fruits and vegetables by application of different edible coatings: A review. *LWT - Food Science and Technology*, 89, 198–209.
- Zara, S., Petretto, G. L., Mannu, A., Zara, G., Budroni, M., Mannazzu, I., & Fancello, F. (2021). Antimicrobial activity and chemical characterization of a non-polar extract of saffron stamens in food matrix. *Foods*, 10(4), 703.
- Zargari, A. (1990). *Medical plants* (Vol. 4, pp. 24–52). Tehran: Institute of Tehran University Publications and Printing.
- Zeka, K., Ruparelia, K. C., Continenza, M. A., Stagos, D., Vegliò, F., & Arroo, R. R. (2015). Petals of *Crocus sativus* L. as a potential source of the antioxidants crocin and kaempferol. *Fitoterapia*, 107, 128–134.
- Zheng, C.-J., Li, L., Ma, W.-H., Han, T., & Qin, L.-P. (2011). Chemical constituents and bioactivities of the liposoluble fraction from different medicinal parts of *Crocus sativus*. *Pharmaceutical Biology*, 49(7), 756–763.



AFETLERE HAZIR TOPLUMLAR: KRİZ ZAMANLARINDA SAĞLIK DAYANIKLILIĞI

“ ”

Buşra ARIK ŞEN¹

Belkıs CAN²

Fatma DEMİRKIRAN³

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği PhD, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gediz Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tele Sağlık Teknikerliği Programı, Öğretim Görevlisi

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği PhD, Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı, Öğretim Görevlisi

3 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Profesör Doktor

GİRİŞ

İklim değişikliği, pandemiler, depremler ve kitlesel göçler gibi küresel tehditlerin arttığı günümüz dünyasında toplumların afetlere karşı dirençli hale gelmesi hayati bir önem taşımaktadır. Özellikle sağlık sistemlerinin kriz dönemlerinde sürdürülebilirliği, toplumun genel refahı güvenliği açısından belirleyici bir rol oynamaktadır. Sağlık dayanıklılığı yalnızca fiziki altyapının güçlendirilmesi değil birçok alanının multidisipliner iş birliği içerisinde yürütmek zorunda olduğu bir sistemdir. Türkiye coğrafi konumu ve jeopolitik yapısı nedeniyle deprem, sel ve heyelan ciddi sonuçları olan doğal afetlerin sıklıkla yaşandığı ülkelerden biridir. Bu sebeple doğal afetlerin etkilerinin minimum seviyeye indirilmesi, toplum refahının artırılması ve afet öncesi döneme en yakın düzeyde geri dönüşümün olabilmesi için toplumsal dayanıklılığın sağlanması gerekmektedir. Afetlerden kaynaklı birçok alan etkilenmekte en büyük paylardan birini de sağlık sistemi almaktadır.

AFET VE AFET TÜRRLERİ

AFAD Açıklamalı Afet Terimleri Sözlüğünde Afet “*Toplumun tamamı veya belli kesimleri için fiziksel, ekonomik ve sosyal kayıplar doğuran, normal hayatı ve insan faaliyetlerini durduran veya kesintiye uğratan, etkilenen toplumun baş etme kapasitesinin yeterli olmadığı doğa, teknoloji veya insan kaynaklı olay*” olarak tanımlanmaktadır (AFAD, 2014). Afetler AFAD’ın tanımından da anlaşılacağı üzere yalnızca meydana geldiği toplumda, bölgede ya da ülkede değil meydana geldiği bölgenin, toplumun ya da ülkelerin sınır komşularını ya da sosyo-ekonomik ilişkiler içerisinde oldukları ülkeleri, kuruluşları da farklı düzeylerde ve seviyelerde etkileyebilmektedir. Bu kapsamda afet ve afete karşı hazırlık konularında disiplinlerarası bir iş birliği içinde olunması gerekmektedir. Afetlerin yerel olmaktan çıkıp küresel çapta sonuçlar doğurabildiğinin en büyük kanıtlarından biri 1986 yılında facianın yaşandığı dönemde Sovyetler Birliği’ne bağlı olan Ukrayna’nın Çernobil kentinde meydana gelen nükleer faciadır. Bu nükleer facia yaşandığı dönemde yalnızca Ukrayna bölgesini değil rüzgarın etkisi ile radyoaktif maddelerin taşındığı Türkiye dahil Avrupa ülkelerini sağlık, ekonomi ve sosyal anlamda derinden etkilemiş facianın etkileri yıllarca sürmüştür (Değirmenci, 2021; Tapan, 2022). Dünya tarihi boyunca sayısız doğa olayı meydana gelmiştir. Deprem, sel, kasırga ve volkanik patlama gibi olgular, gezegenin doğal işleyişinin bir parçası iken; insanın doğa üzerindeki hakimiyet kurma çabası, bu olayları afete dönüştürerek sonuçlarının ağırlaşmasına sebep olmaktadır. Doğal dengeyi bozan temel etkenlerden biri yanlış yerleşim politikalarıdır. Sanayi bölgelerinin veya konut alanlarının afet riski yüksek coğrafyalara inşa edilmesi ve bu yapıların dayanıksız olması, doğal olayların öngörülenden çok daha fazla insanı etkilemesine ve can kayıplarının artmasına neden olmaktadır. Doğal tehlikelerin yol açtığı can kayıpları, ekonomik çöküntülerin yaşanması ve sosyal yapıda meydana gelen ağır tahribatların sistematik sorunlar oluşturmaya başlaması ve söz konusu tahri-

batların teknolojik ilerlemelere rağmen önlenemez bir nitelik kazanması bu olguların “Afet” kavramı ile tanımlanmasına yol açmıştır (Değirmenci, 2021). İnsanlık tarihinin başlangıcından itibaren toplumlar çeşitli afetlerle mücadele etmek durumunda kalmış ve bu durum fiziksel altyapı, sosyal düzen, sağlık sistemleri başta olmak üzere yaşamın birçok boyutunu derinden etkilemiştir. Günümüzde de benzer şekilde hem doğal hem de atropojenik kökenli çeşitli felaketlerle karşı karşıya kalınmaktadır. Uluslararası bir veri tabanı olan EM-DAT verilerine göre; 2019-2020 yıllarında toplamda 785 doğal afet meydana gelmiştir, bu doğal afetlerden yaklaşık olarak 194 milyon kişi etkilenmiş ve 26.835 kişi bu felaketlerden hayatını kaybetmiştir. Bu yaşanan felaketler sonucunda küresel olarak ekonomik açıdan yaklaşık 302 milyar ABD doları zarar edilmiştir (Şen, 2021). Bir doğa olayının afet statüsü kazanabilmesi, yalnızca kendisine bağlı olmayıp toplumsal ve çevresel koşullarla doğrudan ilişkilidir. Jeolojik yapı, yerleşim deseni, kentleşme yoğunluğu, fay hatları üzerindeki sanayi tesislerinin varlığı, maruz kalan nüfusun büyüklüğü ve toplumun afetlere karşı hazırlık seviyesi gibi çok boyutlu faktörler bir olayın afete dönüşüp dönüşmeyeceğini belirleyen unsurlardır. Özetle doğal bir olayın ya da riskin afet olarak değerlendirilebilmesi üç temel değişkene bağlıdır. Bu değişkenler;



Şeklinde (Değirmenci, 2021). Dünyada her yıl doğal ve insan kaynaklı birçok afet yaşanmakta ve milyonlarca insan bu afetlerden etkilenmektedir. Yaşanan çeşitli afetlerde binlerce insan hayatını kaybetmekte, milyonlarca insan hastalanmakta ya da engellilik durumu yaşamaktadır. Sağlık altyapısı hasar almakta, sağlık hizmeti kesintiye uğramaktadır. Tek bir afet bile ülkelerin uzun yıllar boyunca mücadele ederek kazandığı ilerlemeyi geriye atabilmekte ve ülkelerin sağlık konusundaki hedeflerine ulaşmasına engel olabilmektedir (Tapan, 2022).

Birleşmiş Milletlere göre insanlar kırdan kente yoğun göç halindedir ve insanların yarısı artık şehirlerde yaşamaktadır. İlk kez 2008 yılında kent nüfusu kır nüfusunu geçmiştir. Kentleşmenin bu hızla devam etmesi halinde 2050 yılında kentleşme oranının %70'i bulacağı öngörülmektedir (Albrito, 2012). Türkiye'de nüfusun hızla artışı, kentleşmenin yoğunlukla devam etmesi ve yapılaşma süreçlerinin olması gereken şekilde olmaması afetlerle karşılaşıldığında daha büyük olumsuzluklara sebep olabilmektedir (Özdemir, 2023). Aşırı hızlı ve denetimsiz kentleşme afet risklerinin artmasında ve kentlerin afet ile karşılaşıldığında insanoğlunun daha da savunmasız hale gelmesine sebep olmaktadır (Bayındırlık ve İskan Bakanlığı, 2010).

Afetler;



Olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır.

- DOĞAL AFETLER

Doğal afetler, önlenmesi mümkün olmayan, ani şekilde ortaya çıkarak toplumun olağan işleyişini ve yaşam düzenini sekteye uğratan meteorolojik veya jeolojik kökenli olaylardır. Bu olaylar, kaynaklarına göre dört ana grupta sınıflandırılmaktadır. Jeolojik (deprem, volkan patlaması, heyelan), meteorolojik (sel, kasırga, hortum), yavaş gelişimli (kuraklık, aşırı sıcak/soğuk hava dalgaları, iklim değişikliği) ve ani gelişimli (deprem, yangın, ani sel, şiddetli fırtına) afetlerdir. Doğal afetler ve türleri Şekil 1. de şematize edilmiştir.

Şekil 1. Doğal Afetler ve Sınıflandırılması

DOĞAL AFETLER

BİYOLOJİK	JEOLJİK	HİDROLOJİK	METEOROLOJİK	KLİMATOLOJİK
• Viral	• Deprem	• Sel	• Fırtına	• Aşırı sıcaklık
• Pandemiler	• Volkanik		• Taşkın	• Kuraklık
• Bakteriyel	• püskürmeler		• Hortum	• Yangın
• Pandemiler	• Her türlü			
• Kitlesele	• kütle hareketi			
• Hayvan	• (heyelan, çığ,			
• Ölümleri	• toprak kayması)			

(Kadioğlu, 2012)

- ANTROPOJENİK AFETLER

İnsan ve teknolojik kaynaklı afetler, beşeri faaliyetler ve teknolojik sistemlerdeki aksaklıklar sonucu ortaya çıkan yıkıcı olaylardır. Terör eylemler, zorunlu kitlesele göçler, silahlı çatışmalar ve insan kaynaklı yangınlar bu kapsamda değerlendirilen insan ve teknoloji kaynaklı afet türlerindendir. Teknolojik afetler ise doğrudan insan faaliyetlerinden kaynaklanabildiği gibi doğal afetlerin tetikleyici rol oynaması ile de ortaya çıkabilmektedir. Bu duruma örnek olarak 11 Mart 2011 yılında Japonya'nın Fukuşima kentinde meydana gelen deprem ve ardından yaşanan nükleer santral kazası örnek gösterilebilir. Bu olay doğal bir afetin teknolojik bir afeti tetiklemesine sonucu ortaya çıkmıştır. Teknolojik afetler; nükleer sızıntılar, endüstriyel kimyasal kazalar, baraj yapılarının çökmesi, büyük ölçekli yangınlar, pandemiler, savaşlar ve terör saldırıları gibi çeşitli şekilde gerçekleşebilmektedir. Sonuç olarak kökeni ne olursa olsun ister doğal isterse insan ve teknoloji kaynaklı afetler fiziksel altyapıda yol açtıkları tahribatin yanı sıra can kayıpları, yaralanmalar ve eko-

nomik kayıplarla sonuçlanmakta; sürdürülebilir kalkınma çabalarına ket vurmakta ve toplumun dezavantajlı, kırılgan kesimlerinin maruziyetini daha da artırarak sosyo-ekonomik eşitsizliklerin derinleşmesine sebep olabilmektedir (Değirmenci, 2021).

KRİZ SÜRECİ

Kriz; beklenmedik zamanda aniden gerçekleşen veya kararlı bir değişimi içeren dengesiz durumu ifade etmektedir. Krizler olağandışı veya benzeri görülmemiş olaylar olarak nitelendirilir. Bir noktada krizler meydana getirdiği etkilerle kuruluşları, ulusları tehdit eden olaylar olarak tanımlanabilirler (Yazıcı, 2013). Krizler çeşitli kaynaklardan dolayı ortaya çıkabilmektedir. Bu noktada Mitroff stratejik kriz yönetimi için bir iş modeli geliştirmiştir ve yedi büyük kriz odağı olduğundan bahsetmiştir. Bu yedi büyük krizden birinin de doğal afetler olduğundan bahsetmiştir. Doğal afetler özellikle ulusal boyutta ciddi zararlar verebilen önemli kriz kaynaklarından biridir. Bu noktada Türkiye de bu kriz türünden çeşitli zamanlarda ve çeşitli oranlarda etkilenmiştir. Bu kriz ile baş etmede kurumsal yapılanma ve hazır oluş önem arz etmektedir (Durgun, 2025). Institute for Crisis Management (ICM) krizlerin kökenlerinin çeşitlilik gösterdiğini; bir kısmının tüm örgütler için ortak olduğunu bir kısmının ise sektörel dinamiklere bağlı olarak farklılaşabildiğini belirtmektedir. ICM genel olarak üç tür kriz olduğundan bahsetmektedir. Bunlar;



(Lindsay ve diğerleri, 2008).

KRİZ YÖNETİMİ

Kriz yönetiminin etkinliği, söz konusu kriz durumuna yönelik izlenen yönetim stratejileri ve uygulamalarına bağlı olarak başarılı veya başarısız sonuçlar doğurabilmektedir. Her kriz olgusu, potansiyel başarı fırsatlarını barındırdığı kadar, başarısızlığa yol açabilecek dinamikleri de içinde taşımaktadır. Kriz yönetiminin temel amacı, bu potansiyel başarı olanaklarını tespit etmek, geliştirmek ve olumlu sonuçlar elde etmek üzere stratejik bir çerçeve oluşturmaktır. Öte yandan, kriz yönetiminde başarısızlık, genellikle mevcut olumsuz koşulları daha da kötüleştiren ve krizin etkisini derinleştiren yönetimsel hatalardan kaynaklanmaktadır (Zincir & Yazıcı, 2013). Türkiye coğrafyası jeolojik ve topografik yapısı gereği başta depremler olmak üzere heyelan, taşkın ve çığ gibi çeşitli doğal tehlikelere maruz kalmaktadır. Türkiye’de 1900’lü yıllardan günümüze kadar 70’ in üstünde yıkıcı deprem yaşanmış ve Türkiye bu verilerle küresel ölçekte “Yüksek Riskli” kuşakta yer alan bir konuma yerleşmiştir. İstatistiksel olarak Türkiye’de ortalama her beş yılda bir geniş çaplı can ve mal kaybına neden olan yıkıcı deprem yaşanmaktadır. Ülkemizde 17 Ağustos 1999 tarihinde Doğu Marmara bölgesinde yer alan Gölcük depreminde yakla-

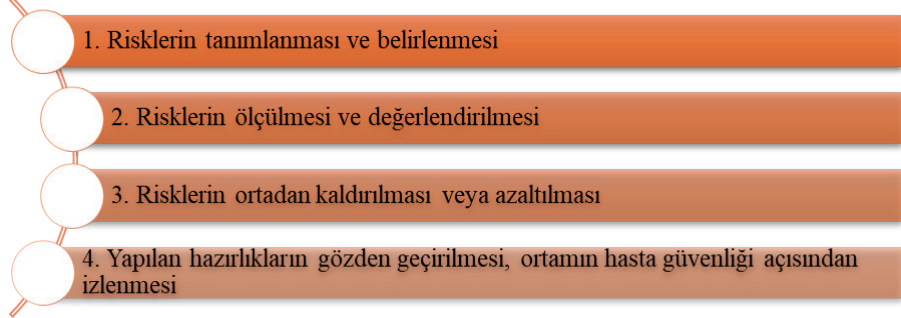
şık 16.000 kişi hayatını kaybetmiştir (AFAD, 2018). 2023 Yılında gerçekleşen Kahramanmaraş merkez olmak üzere 11 ilde etkisini gösteren deprem felaketinde Türkiye 4. Seviye acil durum alarm verildiğini Dünya Sağlık Örgütü ise 3. Derece alarm verildiğini ilan etmiştir. Bu çok merkezli depremde 107.213 kişi yaralanmış toplamda ise 53.537 kişinin hayatını kaybettiği ilan edilmiştir (Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı, 2024). Depremlerin yanı sıra heyelan, sel ve çığ gibi diğer doğal afetler de belirli coğrafi bölgelerde ve mevsimlerde sıklıkla gözlemlenmektedir. Türkiye özelinde, çığ vakalarının en çok Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde rastlanırken; Karadeniz Bölgesi ise sel ve heyelan olaylarının yoğun yaşandığı bir coğrafya olarak öne çıkmaktadır (AFAD, 2018).

AFET YÖNETİMİ

Afet yönetimi;



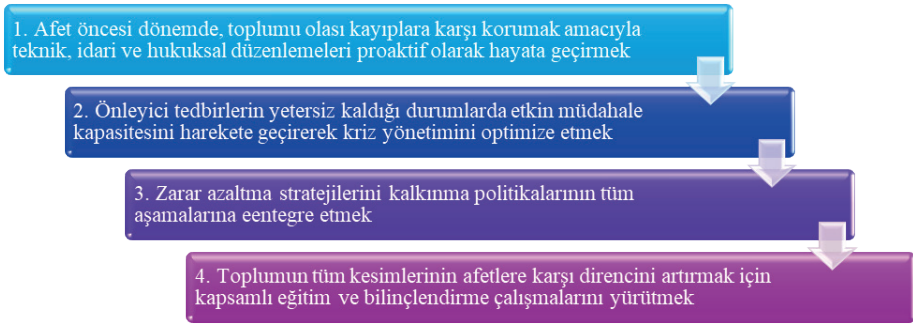
olmak üzere üç döneme ayrılmaktadır. Afete hazırlık süreçlerinde potansiyel tehlikelerin sistematik bir şekilde analiz edilmesi ve bu tehlikelerin gerçekleşme olasılığı ile oluşturabileceği etkilerin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda, risk değerlendirmesi yapılırken tehditlerin olasılık ve şiddet parametreleri dikkate alınarak güvenlik açığı taşıyan unsurların belirlenmesi gerekmektedir (Tapan, 2022). Afetlerdeki risk yönetimi başlıca 4 aşamadan oluşmaktadır;



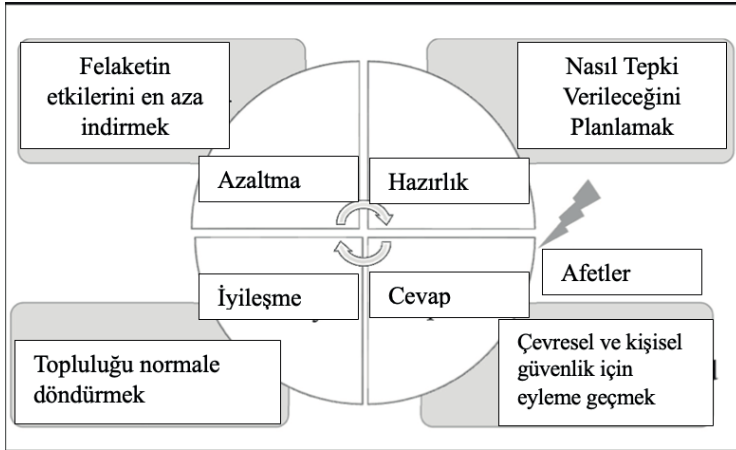
(Tapan, 2022).

Risk: Bir olgunun geçmişte oluş sıklığının X Oluştığı esnada ortaya çıkardığı şiddetin çarpılması formüle ile formüle edilebilir. Riskin gerçekleşme olasılığı; tehlikenin frekansı, şiddeti ve maruziyet düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Tehlike ne kadar sık ve şiddetli ortaya çıkarsa insan sağlığı, çevre ve faaliyetler üzerindeki olumsuz etkileri de o doğrultuda artmaktadır. Örneğin, Türkiye’de deprem tehlikesi farklı büyüklüklerde ve değişken sıklıklarla kendini göstermekte ve hatırlatmaktadır. Deprem yol açabileceği can ve mal ka-

yıpları tehlikenin potansiyel zarar boyutunu somut olarak yansıtan ciddi bir örnek teşkil etmektedir. Bu noktada dikkat çeken başka bir kavram ise riske karşı içinde bulunulan Hazır Olunuşluk kavramını ifade eden “Farkındalık” olgusudur. Risk sıklık ve şiddetin artması ile doğru orantılı olarak artarken farkındalık kavramı düştükçe risk daha tehlikeli hal almaya başlama eğilimine girmektedir (Tapan, 2022). Afet yönetiminin temel hedefi; afetten etkilenen insan ve diğer canlıların hayatını kurtarmak, yaşamı tehdit eden koşulları en aza indirmek ve normal yaşam düzenine en kısa sürede dönüşü sağlamaktır. Bu hedefe ulaşmak; bilgi birikimi, deneyim, stratejik planlama ve kurumlar arası iş birliği ile mümkün olabilecektir. Kapsamlı bir afet yönetim sisteminin 4 temel amacı şu şekilde özetlenebilir.



(Işık ve diğerleri, 2012)



(Khan ve diğerleri, 2008).

SAĞLIK DAYANIKLILIĞI

Dayanıklılık kavramı, genel anlamıyla bir sistemin karşılaştığı kritik olaylar veya şoklar karşısında ayakta kalabilme, bu süreçten iyileşerek çıkma ve

hatta daha güçlenmiş olarak yeniden yapılanma kapasitesini ifade eder. Bu bağlamda dayanıklılık; toplulukların kendi iç dinamiğiyle kriz durumlarını yönetebilme, olumsuz koşulları bertaraf etme ve eski durumuna dönmekten öte, daha dirençli bir yapıya kavuşma yeteneği olarak tanımlanabilir (Tulane, 2012). Dayanıklılık, toplumların ve sistemlerin sahip olduğu sosyolojik, psikolojik ve fiziksel kapasiteleri sayesinde afet ve acil durumların olumsuz etkilerini yönetebilme, bu süreçten minimum düzeyde etkilenme ve ardından denge haline geri dönebilme becerisini ifade eden bir kavramdır (Varol & Buluş Kırıkkaya, 2017). Afet dayanıklılığı, bir toplumun veya sistemin bir kriz, stres veya felaket durumuyla etkin bir şekilde baş edebilme, bu süreçten hasra almadan çıkabilme ve mümkün olan en kısa sürede normal işleyişe dönebilme kapasitesini ifade eder (Lucini, 2014). Ulusal ve uluslararası alanda sıklıkla yaşanan afetler, pandemiler ve salgınlar sebebi ile afet dayanıklılığı kavramı gittikçe önemi artan bir kavram olarak kabul edilmektedir (Cristian, 2018). Sağlık Dayanıklılığı ise; bir sağlık sisteminin veya topluluğun afet, pandemi, kriz veya beklenmedik durumlar karşısında temel işlevlerini sürdürebilme, yeni durum karşısında uyum sağlayabilme, iyileşme ve daha güçlü şekilde yeniden yapılanma kapasitesini ifade etmektedir. Bu kavram yalnızca fiziksel altyapının güçlendirilmesi ile değil aynı zamanda insan kaynakları, iletişim, kaynakların doğru yönetilmesi gibi unsurları kapsayan bütüncül bir yaklaşımı ifade etmektedir. Dayanıklı bir sağlık sistemi; iklim değişiklikleri ve çeşitli afetlerin yol açtığı sağlık risklerine etkin bir şekilde müdahale edebilen ve bu risklerin olumsuz sonuçlarını azaltma kapasitesine sahip olan sistemlerdir. Bu tür sistemler dinamik tepki mekanizmaları ve esnek yapılanmaları sayesinde kriz durumlarında bu tür süreçlere hızla adapte olabilmekte ve işlevselliğini sürdürebilmektedir. Dayanıklılığı artırmaya yönelik stratejiler arasında; sağlık personellerinin afet ve acil durum yönetimi konusunda ileri seviye eğitim almış olmaları, sağlık altyapısının hazır durumda olması ve afet durumlarında acil durum stoklarının tam olması yer almaktadır. Afet kaynaklı kriz durumlarında kurulacak yerel ve bölgesel sağlık merkezleri ile sağlık hizmetlerine erişim imkanı artırılırken uzaktan sağlık hizmetinin sunulması ve dijital sağlık uygulamaları sayesinde daha çok kişinin sağlık hizmetinden faydalanmasının sağlanması sağlık hizmetlerindeki dayanıklılığı artıran uygulamalar arasındadır. Afetlere hazırlık ve sağlık sistemlerinin dayanıklılığı ulusal ve uluslararası düzeyde önceliklendirilmesi gereken stratejik bir konudur. Konuya ilişkin literatürdeki çalışmalar hazırlık mekanizmalarındaki eksikliklerin afetlerin etkisini ve sonuçların ciddiyetini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Örneğin, Phalkey ve arkadaşlarının (2012) Hindistan'da sık sel felaketi yaşanan bir bölgede yaptığı araştırma, sağlık kuruluşlarının temel tıbbi malzeme eksikliği, yetersiz insan kaynağı ve elektrik kesintileri gibi kritik durumlara karşı hazırlıksız olduğunu belgelemiştir (Phalkey ve diğerleri, 2012). Benzer şekilde Al-Shareef ve arkadaşlarının (2016) Mekke'deki 17 hastanenin acil durum planlarını inceledikleri çalışma bu hastanelerin afet senaryolarına yönelik yetersiz kapasiteye sahip

olduğunu ve kapsamlı hazırlık mekanizmalarından yoksun olduğunu tespit etmiştir (Al-Shareef ve diğerleri, 2017). Türkiye kapsamında ise; 2023 yılında Kahramanmaraş merkezli meydana gelen ve Türkiye tarihinin en yıkıcı doğal afetlerinden biri olarak kayıtlara geçen deprem ulusal ölçekte afet riskleri karşısında dirençli bir sağlık sistemi inşasının ne denli hayati olduğunu bir kez daha gözler önüne sermiştir (Health and Environment Alliance, 2023).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Afetler ve afetlerin ardından gelen kriz ortamı insanlık tarihi var olduğu günden beri yaşanan durumlardır. İnsanların doğa üzerindeki etkisi göz önüne alındığında afetlerin yıkıcı etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür. Afetler ve krizler kaçınılmaz olarak toplumların birçok alanını farklı düzeylerde etkilemektedir ve sağlık sistemi de bu yıkıcı sonuçlardan etkilenen bir alandır. Bu durumlarda sağlık dayanıklılığı sayesinde sistemlerin işlevselliğinin sürdürülmesi rutine hızlıca dönülmesini ve daha az hasarla sürecin atlatılmasını sağlamaktadır. Özellikle Türkiye gibi jeolojik konumundan kaynaklı afet oranlarının yüksek olduğu bölgelerde sağlık altyapısının fiziksel olarak güçlendirilmesinin yanı sıra insan kaynaklarını, iletişim ağları ve kaynak yönetimi gibi bütünsel bir yaklaşım benimsenmelidir. 2023 yılında yaşanan Kahramanmaraş depremi de afetler konusunda hazır olunun önemini açıkça ortaya koymuştur. Sağlık dayanıklılığı yalnızca statik bir hedef değil devamlı geliştirilmesi gereken dinamik bir süreçtir. Toplumlar afetlerden ders çıkarabilmeli ve teknolojinin de desteğini alarak toplumsal hazır oluş sağlanmalıdır. İnsan hayatının en kritik olduğu zamanlardan biri olan afet durumlarında hazır olmuş toplumsal refahın korunmasındaki en kritik yatırımdır. Bu sonuçlara göre;

- Sağlık tesislerine afet durumuna hazırlık ve etkili müdahale için eğitimler verilmeli, kesintisiz hizmetin devamlılığının sağlanması için STK ile iş birliği içerisinde planlamalar yapılmalıdır.
- Afet ve Acil Durum, Kriz yönetimi konusunda sağlık çalışanlarına eğitimlerin yanı sıra tatbikatlar yapılmalıdır.
- Halkın afetlere hazırlık, ilk yardım ve temel sağlık bilgisi konusunda bilinçlenmesinin sağlanması için kampanyalar ve toplu seminerler düzenlenmelidir.
- Afet gibi kriz durumlarında özellikle toplumda dezavantajlı ve kırılgan gruplar arasında yer alan; kadınlar, çocuklar, yaşlılar, gebeler ve engelliler için özel müdahale planları geliştirilmeli bu grupta yer alan bireyler desteklenmelidir.

KAYNAKÇA

- Açıklamalı Afet Yönetimi Terimleri Sözlüğü (2014). *T.C.Başbakanlık Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı*, Kasım- 2014.
- AFAD. Türkiye’de Afet Yönetimi ve Doğa Kaynaklı Afet İstatistikleri Rehberi. 2018. Erişim Adresi: <https://www.halksagligiokulu.org/Kitap/DownloadEBook/4e094712-ed66-b331-8ca7-3a03772b165f>. Erişim Tarihi: 04.09.2025.
- Albritto, P. (2012). “Making Cities Resilient: Increasing Resilience to Disasters at The Local Level”. *Journal of Business Continuity and Emergency Planning*, 5 (4), 291- 297.
- Al-Shareef AS, Alsulimani LK, Bojan HM, Masri TM, Grime JO, Molloy MS, Ciottone GR. (2017). Evaluation Of Hospitals’ Disaster Preparedness Plans İn The Holy City Of Makkah (Mecca): A Cross-Sectional Observation Study. *Prehospital And Disaster Medicine*; 32(1):33-45
- Bayındırlık ve İskân Bakanlığı, (2010). Bütünleşik Kentsel Gelişme Stratejisi ve Eylem Planı 2010- 2023. Erişim Adresi: <http://www.sp.gov.tr/upload/xSPTemelBelge/files/bk0sC+KENTGES.pdf>. Erişim Tarihi:03.09.2025.
- Chandler RC. (2014). Disaster Crisis Communication Preparedness For Healthcare. 2014. p.4. Erişim Adresi: http://go.everbridge.com/rs/everbridge/images/WhitePaper_DisasterCrisisCommunicationPreparednessHealthcare.pdf. Erişim Tarihi:04.09.2025.
- Cristian B. (2018). Hospital Resilience: A Recent Concept İn Disaster Preparedness. *Journal Of Critical Care Medicine (Universitatea De Medicina Si Farmacie Din Targu-Mures)*, 4(3), 81–82. <https://doi.org/10.2478/Jccm-2018-0016>
- Değirmenci B., (2021). Toplumsal Cinsiyet Eşitliği ve Sürdürülebilir Kalkınma Bağlamında Afet Mevzuatının Değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Afet Yönetimi Anabilim Dalı Afet Yönetimi Programı, Yüksek Lisans Tezi*.
- Durgun, S. (2025). Krizlerle Mücadelede Bütünleşik Bir Yöntem: Stratejik Kriz Yönetimi. *Yönetim Bilimleri Dergisi*, 23(57), 1650-1677. <https://doi.org/10.35408/Comuybd.1589598>
- Işık, Ö., Aydınlioğlu HM., Koç, S., Gündoğdu, O., Korkmaz, G., Ay, A., (2012). Afet Yönetimi ve Afet Odaklı Sağlık Hizmetleri, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 28 (Ek Sayı 2): 82-123, doi: 10.5222/otd.supp2.2012.082.
- Khan, H., Vasilescu, L.G., Khan, A., (2008). Disaster Management Cycle-A Theoretical Approach, *Journal Of Management And Marketing* 6 (1). 43–50.
- Kadıoğlu, M (2012). *Acil Durum ve Afet Yönetimine Giriş*. Erzurum: Atatürk Üniversitesi.
- Lindsay H., & Enns D., (2008). 20 Questions. *Crisis Management*. Erişim Adresi: <https://qappd.com/wp-content/uploads/2021/07/20-questions-directors-should-ask-about-crisis-management.pdf>. Erişim Tarihi: 03.09.2025.

- Lucini, B. (2014). Disaster Resilience From A Sociological Perspective, Exploring Three Italian Earthquakes As Models For Disaster Resilience Planning. Humanitarian Solutions In The 21st Century, Springer International Publishing, Cham.
- Norman R. Augustine, "Managing The Crisis You Tried To Prevent", Harvard Business Review, (November 1995), S. 149-157.
- Özdemir, A. (2023). Afet Yönetiminde Belediyelerin Rolü. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(2), 828-839. <https://doi.org/10.37989/gumussag-bil.1275745>.
- Phalkey R, Dash S, Mukhopadhyay A, Et Al. (2012). Prepared To React? Assessing The Functional Capacity Of The Primary Health Care System In Rural Orissa, India To Respond To The Devastating Flood Of September 2008. Global Health Action; 5(1): 10964.
- Şen, G. (2021). An Overview Of Disaster Resilience. Turkish Journal Of Health Science And Life, 4(3), 106-115.
- Tapan B. (2022). Afetlerde Risk ve Kriz Yönetimi Yaklaşımı. Vehid S, Editör. Afetlerde Güncel Bilgi ve Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; P.1-4.
- Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı (2024). Erişim Adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/turkiyenin-birlik-ve-dayanisma-gucu-depremle-sinandi-asrin-felaketi-asrin-dayanismasına-donustu8>. Erişim Tarihi:04.09.2025.
- Tulane University (2012). Haiti humanitarian assistance evaluation: from a resilience perspective. Tulane University's Disaster Resilience Leadership Academy. Available from: <https://reliefweb.int/report/haiti/haiti-humanitarian-assistance-evaluation-resilience-perspective>.
- Selim Yazıcı, İş Sürekliliği Yönetimi: Stratejik Bir Değerlendirme, İstanbul: Türkmen Kitabevi, 2013, S. 62.
- Yazıcı, S., & Zincir, O. (2014). Kriz Yönetimi ve Afetlerde Sosyal Medya Kullanımı. *İstanbul Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Dergisi* (49).
- Health and Environment Alliance (2023). Erişim Adresi: https://www.env-health.org/wp-content/uploads/2023/06/Direncli_Saglik_Sistemi_BB_9.6.2023.pdf. Erişim Tarihi:04.09.2025.



GEBELİKTE TRAVMA: KLİNİK YAKLAŞIM VE YÖNETİM

“ ”

*Fatih GÖNÜLTAŞ*¹

¹ Assoc. Prof., e-mail: fatnih44@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7771-3891>
İnönü Üniversitesi Genel Cerrahi Bölümü

GİRİŞ

Doğurganlık çağındaki her kadın travma hastası değerlendirilirken gebelik olasılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Gebe travma hastasının yönetiminde iki ayrı bireyin anne ve fetüsün birlikte değerlendirilmesi esastır; ancak temel ilke, her zaman annenin yaşamının öncelikli olarak korunması gerektiğidir. Gebe bir hastada travma yönetimi, kapsamlı ve koordineli bir şekilde yürütülmelidir. Bu süreç, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastane öncesi dönemde acil yardım teknisyeni ile başlayan bu ekip; acil tıp uzmanı, travma cerrahı, anestezi uzmanı, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve gereklilik halinde pediatri ve yenidoğan uzmanı, radyoloji uzmanı ve hemşirelerden oluşmalıdır.

Travmaya bağlı ölümler obstetrik dışı anne ölümlerin önemli nedenlerinden biridir (1,2). Gebeliklerin yaklaşık %7'sini etkiler ve her 1000 gebelikten dördü travma nedeniyle hastaneye yatışı gerektirir (3). Travma etyolojisine bakıldığında, %50 oranla motorlu taşıt kazaları birinci sırada yer alırken, bunu %22 ile düşmeler ve darp, %1 ile de yanıklar izlemektedir (4,5). Kadın hastalarda motorlu taşıt kazası sonrası hastaneye başvuran gebe oranı 1000 hastada 3,5 olarak bildirilmiştir (6).

Trafik kazaları nedeniyle hastaneye başvuran gebelerde, yaralanmanın şiddetinden bağımsız olarak gebelik komplikasyonu gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise benzer yaş aralığındaki, eşit düzeyde yaralanması bulunan gebe ve gebe olmayan kadınları karşılaştırmış ve gebe grupta mortalitenin daha düşük olduğunu saptamışlardır (7,8).

Travmaların meydana geldiği olgularda ortalama maternal yaş 24, ortalama gebelik haftası 25,9 hafta ve travmadan sonra gerçekleşen doğumların ortalama 37. hafta olduğu tespit edilmiştir (9). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ise, travma nedeniyle hastaneye yatırılan 16.982 gebe hastanın %37,7'sinde erken doğum geliştiği bildirilmiştir (10).

Gebeliğin Fizyolojisi

Gebelikte meydana gelen travmalarda hastasının yönetiminde, gebeliğe özgü fizyolojik ve anatomik değişikliklerin bilinmesi hayati önem taşır. Gebelik süresince maternal organizmada meydana gelen kardiyovasküler, solunumsal, hematolojik ve gastrointestinal adaptasyonlar, travma yönetimi ve klinik karar süreçlerinde belirleyici rol oynar (1,2).

Maternal kan hacmi gebeliğin 10. haftasından itibaren artmaya başlar ve 28. haftada zirveye ulaşarak yaklaşık %50 oranında artış gösterir. Eritrosit hacmindeki artış ise %30 civarındadır. Bu dengesiz artış oranı “fizyolojik gebelik anemisi” olarak adlandırılan tabloya yol açar (3). Artmış kan hacmi, gebelerde hipervolemi nedeniyle şok belirtilerinin daha geç ortaya çıkmasına neden olur; dolaşımdaki kanın yaklaşık %30–35'inin kaybedilmesinden son-

ra ancak hipotansiyon veya hipoperfüzyon bulguları gelişir (4,5).

Kardiyak debi gebeliğin ilk trimesterinden itibaren artmaya başlar ve 20–30. haftalar arasında %50'ye kadar yükselir (2,4). Uterin kan akımı, kardiyak debinin yaklaşık %20'sini oluşturur ve dakikada 600 mL'ye kadar ulaşabilir. Uterin dolaşımında otoregülasyon bulunmadığından, maternal kan basıncındaki değişiklikler uterin perfüzyonu doğrudan etkileyerek fetal hipoksi riskini artırabilir (6). Gebeliğin 20. haftasından sonra büyüyen uterus, inferior vena kava ve abdominal aort üzerinde baskıya neden olarak venöz dönüşü ve kardiyak debiyi azaltabilir. Supin pozisyonda bu etki belirginleşir ve kardiyak debi %30 oranında azalabilir; bu tablo *supin hipotansiyon sendromu* olarak tanımlanır (7). Bu durum, solukluk, baş dönmesi, bulantı, taşikardi ve bilinç değişiklikleriyle karakterizedir.

Gebelikte sistemik vasküler direnç azalır, bu nedenle kan basıncı da fizyolojik olarak düşer. Ortalama olarak sistolik basınç 5 mmHg, diyastolik basınç ise 10–15 mmHg azalır. Santral venöz basınç, gebelik boyunca 9 mmHg'dan doğuma yakın dönemde 4 mmHg'a kadar geriler (1,2,8). Östrojenin miyokardiyal alfa reseptörler üzerindeki etkisi kalp hızında dakikada 15 atıma kadar artışa yol açar ve bu durum artan dolaşım hacmini karşılamada önemli rol oynar (8).

Gebeliğin ilerlemesiyle diyafram yaklaşık 4 cm yukarı yer değiştirir, toraksın ön-arka çapı genişler. Bu anatomik adaptasyonların dışında, büyüyen uterus nedeniyle tidal volüm yaklaşık %40 oranında artarken, fonksiyonel rezidüel kapasite azalır (9). Artan progesteron düzeyi, medüller solunum merkezini uyararak alveoler ventilasyonu artırır ve PaCO₂ düzeyini 25–30 mmHg seviyelerine düşürür. Arteriyel pH 7.40–7.45 aralığında tutulur; bu denge, böbreklerden artan bikarbonat atılımı ile sağlanır (10). Dakika ventilasyonundaki artış, PaO₂ düzeyinde 104–108 mmHg'ye kadar bir yükselme ile sonuçlanır. Maternal oksijen saturasyonunun %95'in üzerinde olması, plental oksijen difüzyonu açısından optimal koşulları sağlar (11).

Artan progesteron düzeyleri düz kas relaksasyonuna neden olarak gastrointestinal sistem motilitesini azaltır ve alt özofageal sfinkter tonusunu düşürür. Bu değişiklik, gebelerde gastroözofageal reflü riskini artırır ve özellikle travma veya entübasyon gibi girişimler sırasında aspirasyon olasılığını yükseltir (12). Uterusun büyümesine bağlı olarak ince barsaklar yukarı doğru çıkar; bu durum, penetran üst batın travmalarında barsak yaralanması riskini artırır (13). Karaciğerin anatomik pozisyonu gebelikten anlamlı biçimde etkilenmez; karın içi kanamalarda en sık neden dalak yaralanmasıdır (5,13).

Gebelik boyunca hematolojik sistemde de önemli değişiklikler meydana gelir. Lökosit sayısı 5.000–25.000/mm³ arasında seyredebilir. Artan östrojen ve progesteron düzeyleriyle birlikte fibrinojen seviyesi 400 mg/dL'ye kadar yükselir; aynı zamanda birçok prokoagülan faktörde artış gözlenir (14). Bu

nedenle, düşük fibrinojen düzeyine fibrin yıkım ürünlerinde artış eşlik ediyorsa, *yaygın intravasküler koagülasyon (DIC)* düşünülmelidir (14,15). Artmış pıhtılaşma faktörleri, venöz staz ve endotelial hasar birlikteliği, gebelerde pulmoner emboli dahil tromboembolik olaylara yatkınlığı artırır. Bu nedenle travma sonrası tüm gebe hastalarda uygun tromboemboli profilaksisi önerilmektedir (15).

Travma Sonrası Gebe Hastanın Yönetimi

Hastaneye gelmeden önce travmalı hastaya müdahale eden sağlık personeli, doğurganlık çağındaki tüm kadın travma hastalarında gebelik olasılığını mutlaka göz önünde bulundurmalıdır. Gebe bir hastada travmanın hem anne hem de fetus üzerinde iki ayrı klinik etkisi olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, her olguda maternal stabilizasyonun sağlanması öncelikli hedef olmalıdır (1,2).

Travma geçiren tüm gebe hastalarda oksijen tedavisine mümkün olan en erken aşamada başlanmalıdır. Hipoksemi, uteroplental perfüzyonu ve fetal oksijenizasyonu hızla bozabileceği için, oksijen desteği maternal resüsitasyonun vazgeçilmez bir parçasıdır (3).

Vasküler erişim için mümkünse diyaframın üst kısmında bulunan ekstremite tercih edilmelidir; çünkü gebelikte alt ekstremitte venlerinde venöz dönüş azalır ve alt vücut bölgesine yapılan damar yolu girişimleri yeterli akım sağlamayabilir (4,5).

Hastaneye transfer sırasında, özellikle 20. gebelik haftasından ileri gebeliklerde, artmış uterin hacmin inferior vena kava üzerindeki basısı venöz dönüşü azaltarak aortokaval kompresyon sendromuna yol açabilir. Bu nedenle, hasta sırtüstü pozisyonda taşınmamalı; kalçalarının sağ altına yastık, battaniye ya da uygun bir destek materyali yerleştirilerek vücut 20–30° açıyla sol lateral eğimli konuma getirilmelidir. Bu basit manevra, venöz dönüşü artırarak maternal kardiyak debiyi ve fetal perfüzyonu anlamlı ölçüde iyileştirir (6,7).

Ayrıca, travma geçiren gebe hasta mümkünse obstetrik donanımına sahip bir travma merkezine yönlendirilmelidir. Bu merkezlerde acil tıp, travma cerrahisi, anesteziyoloji ve kadın-doğum ekiplerinin birlikte çalışması hem maternal hem de fetal prognozu iyileştirir (8–10).

Travma Yönetimi

Primer Bakı

Travmalı gebe hastanın ilk değerlendirmesi (primer bakı), gebe olmayan hastada uygulanan algoritma ile temelde aynıdır ve genellikle 30–60 saniye içerisinde tamamlanmalıdır. Bu aşamada amaç, annenin yaşamsal fonksiyonlarının hızlıca değerlendirilmesi ve stabilize edilmesidir; çünkü maternal stabilizasyon sağlanmadan fetal sağkalım mümkün değildir (1-4).

İlk basamakta havayolu açıklığı sağlanmalı ve servikal vertebra immobilizasyonu eş zamanlı olarak uygulanmalıdır. Gebelerde travma mekanizması sıklıkla motorlu taşıt kazaları olduğundan, servikal yaralanma riski göz ardı edilmemelidir (5). Havayolu açıklığının sağlanmasının ardından solunum ve dolaşım değerlendirilmeli, yeterli oksijenizasyonu desteklemek için yüksek akım oksijen verilmelidir (1,6).

Gebelik haftası 20'nin üzerinde olan olgularda, aortokaval supin sendromu riskini önlemek amacıyla hasta sol yan pozisyonda tutulmalı veya travmadan dolayı bu pozisyonda müdahale edilemiyorsa bile sağ kalça altına destek yerleştirilmeli veya uterus manuel olarak sola itilmelidir (7,8). Bu pozisyon, venöz dönüşü artırarak kardiyak debiyi yükseltir ve uteroplental perfüzyonu iyileştirir.

Hızlı bir nörolojik değerlendirme, *Glasgow Koma Skalası (GKS)* kullanılarak yapılmalıdır. GKS skoru 10'un altında olan hastalarda erken entübasyon olasılığı planlanmalıdır (9). Entübasyon kararı verilirken havayolu ödemi, dilde büyüme ve fizyolojik hipervolemi nedeniyle zor entübasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (10). Nörolojik değerlendirme sırasında eklampsi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir, çünkü bilinç değişikliği veya konvülsiyon, travma ile karıştırılabilir (3,11).

Sekonder Bakı

Primer stabilizasyonun ardından sekonder değerlendirme, hem maternal hem de fetal durumu içeren ayrıntılı bir inceleme sürecidir. Öncelikle hastanın obstetrik öyküsü alınmalı; gebelik haftası, önceki doğum sayısı, düşük öyküsü, mevcut gebelikteki komplikasyonlar ve son fetal hareket zamanı sorgulanmalıdır (12). Ayrıca, eşlik eden sistemik hastalıklar (örneğin hipertansiyon, diyabet), kullanılan ilaçlar, alkol veya narkotik madde kullanımı da kaydedilmelidir (1,13).

Travma mekanizmasının ayrıntılı olarak öğrenilmesi, tanı ve yönetimde yönlendiricidir. Motorlu araç kazalarında emniyet kemerinin takılı olup olmadığı, çarpma yönü, hava yastığı açılıp açılmadığı gibi bilgiler, hem maternal hem de fetal yaralanma riskinin öngörülmesinde önem taşır (6,9,14).

Bu aşamada baştan ayağa sistematik bir fizik muayene yapılmalı ve buna fetal kalp hızı monitorizasyonu da dahil edilmelidir. Fetal kalp atımlarının varlığı, travma sonrası uteroplental perfüzyonun dolaylı bir göstergesidir. Ayrıca, muayene sırasında abdominal hassasiyet, uterus kontraksiyonları ve vajinal kanama açısından dikkatli olunmalıdır (15).

Fizik Muayene

Travmalı gebe hastalarda abdominal muayene, gebe olmayan hastalara kıyasla çok daha dikkatli ve sistematik şekilde yapılmalıdır. Bunun nedeni,

gebelik ilerledikçe büyüyen uterusun karın içi organların yerleşimini değiştirmesi ve karın duvarını yaralanmalara karşı daha duyarlı hâle getirmesidir. Muayene sırasında inspeksiyonla karın duvarında asimetri, kontüzyon veya ekimoz olup olmadığı değerlendirilmelidir. Uterusun büyümesine bağlı olarak peritondaki gerilme afferent sinir liflerinin yoğunluğunu azaltır ve bu durum peritoneal irritasyon bulgularının azalmasına yol açar. Bu nedenle travmalı gebelerde abdominal hassasiyet, rebound veya defans gibi klasik muayene bulguları her zaman belirgin olmayabilir.

Uterus palpasyonla duyarlılık, tonus ve kontraksiyonlar açısından değerlendirilmelidir. Sert ve tahta kıvamında uterus saptanması, plasenta dekolmanını (plasenta ayrılması) düşündürmelidir.

Karın veya pelvik bölgeye ait travma şüphesi bulunan ve vajinal kanama tarifleyen hastalarda, amniyotik membran rüptürü açısından pelvik muayene endikedir. Muayene öncesinde steril koşullar sağlanmalı, servikal dilatasyon ve silinme varlığı araştırılmalıdır. Ardından steril spekulumla vajinal muayene yapılır. Vajinal sıvının pH testi, amniyotik sıvı kaçağının belirlenmesinde önemli bir yöntemdir: normal vajinal pH yaklaşık 5 iken, pH'nın 7 olarak ölçülmesi amniyon sıvısı varlığını gösterir. Ayrıca vajinal sıvının mikroskop lamında "fern" (eğrelti otu) şeklinde kristal desen oluşturması da amniyon mayisinin varlığına işaret eder. Ek olarak, hematoma veya kanama olasılığını değerlendirmek için rektal muayene yapılmalıdır.

Travmalı gebe hastalarda fetal kalp hızı (FKH) mutlaka değerlendirilmelidir. Normal FKH 120–160/dk aralığındadır. Fetal kalp sesleri 20. gebelik haftasından sonra stetoskopi, 10–14. haftalar arasında ise Doppler ultrasonografi ile tespit edilebilir. Özellikle 24. haftadan büyük gebeliklerde fetal kalp hızı sürekli olarak monitorize edilmelidir. Gebe olan travma hastasında fetal kalp hızında tespit edilen değişiklikler, hemodinamik instabilitenin erken bir göstergesi olabilir (11).

Travmaların yalnızca %8'inden azı yaşamı tehdit eden yaralanmalarla seyretmesine rağmen, fetal kayıp oranı %40–50 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir (2). Fetal kayıp oranı travmanın tipine göre değişiklik gösterir; motorlu araç kazalarında %82, ateşli silah yaralanmalarında %6 ve düşmelerde %3 olarak bildirilmiştir. Ayrıca maternal mortalite ile birlikte görülen fetal kayıp oranı %11'dir (12,13).

Şiddetli kafa, abdominal, torasik ve alt ekstremitte yaralanmalarının, fetal kayıp riskini anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir (4). Fetal kayıpla ilişkili diğer prognostik göstergeler arasında yaralanma şiddeti, artmış baz açığı, yüksek abdominal veya torasik düzeltilmiş yaralanma skoru, doğrudan fetal veya uterin yaralanma, fetal kalp hızı anormallikleri, maternal koma ve maternal ölüm yer almaktadır (14–16).

Gebe olan travma hastalarında; anne yaşının ileri olması, bilinç kaybı, yüksek yaralanma skoru ve pelvik yaralanma, olumsuz fetal sonuçlar açısından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamışlardır (17). Travma geçirip taburcu edilen gebelerde preterm eylem ve düşük doğum ağırlıklı bebek görülme riskinin anlamlı şekilde yüksektir(18).

Laboratuvar

Travmalı gebe hastalarda laboratuvar değerlendirmesi, hem maternal hem de fetal prognozun belirlenmesinde temel öneme sahiptir. İlk yapılması gereken testler, kan grubu tayini ve hematokrit düzeyinin ölçülmesidir. Bu testler, olası transfüzyon gereksinimlerinin belirlenmesi ve hemorajik şokun erken fark edilmesi açısından kritik rol oynar (1, 2).

Travmanın mekanizmasına ve etkilenen anatomik bölgeye bağlı olarak üre, kreatinin, elektrolitler ve serum transaminaz düzeyleri değerlendirilmelidir. Künt abdominal travmalarda özellikle serum transaminaz düzeylerindeki artış, karaciğer yaralanmasını düşündürülebilir (11, 19). Benzer şekilde, böbrek hasarı veya hipoperfüzyonun erken belirteçleri olarak üre ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir.

Gebelikte artmış koagülasyon eğilimi nedeniyle, koagülasyon parametreleri (PT, aPTT, INR, fibrinojen) mutlaka incelenmelidir. Fibrinojen düzeyine, fibrin yıkım ürünlerinde artış eşlik ediyorsa yaygın intravasküler koagülasyon (DİK) düşünülmelidir (2, 19).

İdrar analizi, renal veya mesane yaralanmalarını dışlamak açısından yapılmalıdır; hematüri, pelvik veya üreteral travmanın erken göstergesi olabilir (1). Arter kan gazı (AKG) analizi, özellikle ciddi travmalarda asit-baz dengesi ve oksijenasyonun değerlendirilmesi için gereklidir. Gebelikte fizyolojik respiratuvar alkaloz nedeniyle PaCO₂ düzeyinin 25–30 mmHg olması normal kabul edilmeli ve pH 7.40–7.45 aralığında yorumlanmalıdır (19).

Toksikolojik tarama, bilinç değişikliği, açıklanamayan kardiyovasküler instabilite veya şüpheli madde kullanımı varlığında yapılmalıdır (1, 12). Travma sonrası fetomaternal hemoraji olasılığı varsa Kleihauer–Betke testi endikedir. Bu test, maternal dolaşımda fetal eritrositlerin varlığını ortaya koyar ve fetomaternal kanama miktarını hesaplamada kullanılır. Rh-negatif gebelere test sonucu beklenmeden 72 saat içinde 300 µg Rh immün globulin uygulanmalıdır (19).

Ayrıca travmalı gebelerde seri hematokrit takibi ve gerekirse laktat düzeyi ölçümü önerilir. Laktat artışı, dokuların yetersiz perfüzyonuna bağlı gelişen hipokseminin erken bir göstergesidir (15).

Sonuç olarak, laboratuvar değerlendirmesi travmalı gebe hastalarda hem maternal stabilizasyonun sağlanmasında hem de fetal kaybın önlenmesinde

kritik bir basamaktır. Bu nedenle laboratuvar testleri, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte bütüncül olarak değerlendirilmelidir (1, 2, 11, 19).

Görüntüleme

Travmalı gebe hastalarda, görüntüleme yöntemlerinin seçimi hem maternal hem de fetal güvenlik açısından dikkatle yapılmalıdır. Gerekli görüldüğünde servikal vertebra, akciğer grafisi, pelvis grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri, gebe olmayan hastalarda uygulandığı şekilde yapılabilir; ancak radyasyon maruziyetini en aza indirmek için mümkün olduğunca sınırlı kullanılmalıdır. Görüntüleme sırasında uterusun kurşun yeleklerle korunması büyük önem taşır, zira koruma sağlanmadığı durumda annenin aldığı radyasyon dozunun yaklaşık %30'u fetüse geçebilir.

Radyasyonun fetüs üzerindeki olası zararlı etkileri, özellikle organogenezisin gerçekleştiği ilk trimester döneminde daha belirgindir. Literatürde, 1 rad (10 mGy) düzeyindeki radyasyonun fetüs için minimal risk taşıdığı, 5 rad (50 mGy)'dan düşük dozlarda ise fetal anomali veya fetal kayıp riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (19). Bu nedenle, tanısal görüntüleme ihtiyacı doğduğunda, klinik endikasyonlar dikkatle değerlendirilmelidir.

Travma sonrası olgularda perikardiyal, plevral, peritoneal ve retroperitoneal sıvı varlığını saptamak amacıyla FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma) protokolü uygulanabilir. Bu yöntemin ciddi abdominal travmalarda sensitivitesi %80, spesifitesi ise %99 olarak bildirilmektedir (20). Gebe veya gebe olmayan kadınlarda künt abdominal travma sonrasında ultrason ile tespit edilen serbest sıvının fizyolojik kabul edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır. Ultrasonografi ayrıca fetal kalp hızı ve gestasyonel yaş tayini, olası plasenta ayrılması veya plasenta previa'yı belirlemede de yardımcıdır. Bununla birlikte, plasenta dekolmanını saptamadaki duyarlılığı sınırlıdır ve olguların yaklaşık %50–80'inde tanı konulamayabilir (21,22).

Bilgisayarlı tomografi (BT), abdominal travmalarda organ yaralanmaları, intrauterin hasarlar ve hemorajilerin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntemlerden biridir. BT, plasenta ayrılmasını belirlemede %86 sensitivite ve %98 spesifisiteye sahiptir (23). Bununla birlikte, abdominal BT sırasında fetüs yaklaşık 5–10 rad (50–100 mGy) radyasyona maruz kalabilir. Bu nedenle, özellikle gebeliğin ilk trimesterinde BT'den kaçınılmalı; uygun durumlarda ultrasonografi veya diagnostik peritoneal lavaj (DPL) tercih edilmelidir. Beyin ve toraks BT incelemelerinde ise, uterus kurşun yeleklerle korunduğu takdirde fetüsün maruz kaldığı radyasyon miktarı oldukça düşüktür (1).

Klinik bulguların intraabdominal kanama düşündürdüğü, açıklanamayan şok tablosu geliştiği ya da FAST sonuçlarının şüpheli olduğu durumlarda diagnostik peritoneal lavaj (DPL) uygulanabilir. İleri gebelik haftalarında,

uterin ve fetal komplikasyon riskini azaltmak amacıyla işlem supraumbilikal yaklaşımla, tercihen açık veya mini laparotomi tekniği ile yapılmalıdır (24).

T travma Yönetimi

Annenin hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra fetal değerlendirme yapılmalıdır. Gebe travma hastasında temel öncelik maternal yaşamın korunmasıdır; çünkü maternal stabilizasyon sağlanmadan fetal sağkalım mümkün değildir.

Tüm gebe travma hastalarına, oksijen tedavisi başlanmalıdır. Havayolu açıklığı; oral veya nazal airway uygulamasıyla sağlanabilir, ancak gerek duyulursa erken entübasyon düşünülmelidir (25). Erken entübasyon, hem aspirasyon riskini azaltır hem de ilerleyen dönemde gelişebilecek hava yolu ödemi nedeniyle entübasyonun zorlaşmasını önler. Gebelikte fizyolojik değişiklikler özellikle uvula veya trekea ödemi, dilde büyüme, toraks çapında artış ve vücut ağırlığında artış nedeniyle hastanın entübe edilmesi zorlaşabilir. Bu nedenle entübasyon işlemi sırasında dikkatli olunmalı ve mümkünse deneyimli bir hekim tarafından uygulanmalıdır (26).

Entübasyon, hızlı ardışık entübasyon yöntemiyle ve krikoid kıkırdağa baskı uygulanarak yapılmalıdır. İndüksiyon ajanı olarak tiyopental veya etomidat tercih edilebilir (27). Gebelikte plasental psödokolinesteraz üretimi bulunduğundan, süksinilkolin daha düşük dozda kullanılmalıdır.

Travmalı gebede dispne, solunum seslerinde azalma, cilt altı amfizem ve hipotansiyon varlığında tansiyon pnömotoraks düşünülmelidir. Böyle bir durumda, normal hastalara göre 1–2 kosta arası daha yukarıdan toraks tüpü takılması önerilir. Bu yaklaşım, yükselmiş diyafram nedeniyle olası organ yaralanması riskini azaltır.

Hastaya mümkün olan en kısa sürede iki büyük damar yolu açılmalı ve 2 L Ringer laktat veya %0.9 serum fizyolojik ile sıvı infüzyonuna başlanmalıdır. Venöz dönüşü artırmak ve aortokaval kompresyonu önlemek amacıyla hasta 15° sol lateral tilt pozisyonuna getirilmelidir. Gerektiğinde, aynı kan grubundan eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılabilir; acil durumlarda ise O Rh-negatif kan kullanılabilir.

Vazopressör gerektiğinde, efedrin veya mefentermin kullanılmalıdır; çünkü bu ajanlar sistemik kan basıncını yükseltirken uterin kan akımını azaltmazlar. Buna karşın epinefrin ve norepinefrin gibi ajanlar uterin vazokonstriksiyona yol açarak fetal hipoksi riskini artırabilir. Alternatif olarak 5 µg/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu da benzer etkiyle kullanılabilir.

Kan kaybı kontrolünde, pnömotik anti-şok giysileri veya anti-şok pantolonları, abdominal bölge hariç olmak üzere kullanılabilir. Bu yöntem, pelvik ve alt ekstremitelerde kanamalarında dolaşımı destekler, ancak abdominal basıncı artırabileceğinden üst karın yaralanmalarında kontrendikedir.

İdrar çıkışını izlemek amacıyla üreter kateter takılmalı, aspirasyon riskini azaltmak için ise nazogastrik veya orogastrik tüp yerleştirilmelidir.

Penetran yaralanmalarda, batma veya saplanma tarzında vücuda giren yabancı cisimler asla yerinden çıkarılmamalı, yalnızca cerrahi koşullarda çıkarılmalıdır. Cerrahi eksplorasyon gereken durumlarda, Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium ve diğer polimikrobiyal ajanlara etkili geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır.

Eğer hastanın son 5 yıl içerisinde tetanoz aşısı yoksa, 0.5 mL tetanoz toksoidi uygulanmalıdır. Yüksek riskli yaralanma varlığında ise ek olarak 250 Ü tetanoz immünoglobulini intramüsküler yoldan verilmelidir. Bu uygulamaların gebelikte herhangi bir kontrendikasyonu bulunmamaktadır (25).

Travma Mekanizmaları

Motorlu araç kazaları, gebelikte görülen maternal künt batin travmalarının yarısından fazlasını oluşturur (1,25). Gebeliğin ilk trimesterinde uterus pelvis içinde yer aldığından, kemik yapı tarafından doğal olarak korunur. Bu dönemde künt abdominal travma sonrası meydana gelen fetal kayıp, genellikle maternal ölüm veya şok tablosuna bağlı gelişen uteroplasental hipoperfüzyonun sonucudur; doğrudan travmaya bağlı fetal kayıp oranı ise %1'in altındadır (2).

Gebelik ilerledikçe uterusun büyümesiyle birlikte barsak ansları üst kadrana doğru yer değiştirir, bu durum barsakları travmadan kısmen korurken, uterus ve fetüsü travmaya daha yatkın hâle getirir (28). Uterusun büyümesi aynı zamanda mesaneyi daha savunmasız hâle getirir; bu nedenle travma sonrası gelişen hematüri hızlıca değerlendirilmelidir (25).

Gebelerde dalak laserasyonları özellikle üçüncü trimesterde daha sık görülür. Gebelikte dalakta kan yapımının artması ve kan göllenmesi, dalak travmalarında daha fazla kan kaybına yol açar (25). Ayrıca pelvis kırıkları, künt travmalarla sık birliktelik gösterir. Gebelikte pelvik damarların belirgin genişlemesi nedeniyle, pelvis kırıklarında masir retroperitoneal kanama görülebilir. Pelvis kırıkları, özellikle fetüs başı pelviste iken, kranial kırıkları ve beyin yaralanmaları gibi doğrudan fetal hasarlara sebep olabilir. Bu olgularda fetal mortalite oranı %25 civarındadır (28). Başka bir çalışmada %9–35 aralığında bildirmişlerdir (29).

Künt abdominal travmanın neden olduğu obstetrik komplikasyonları arasında preterm eylem, preterm doğum, erken membran rüptürü, plasenta dekolmanı, fetomaternal hemoraji ve nadiren uterus rüptürü yer alır.

Preterm Eylem ve Preterm Doğum

Preterm eylem, 22–24. gebelik haftasından sonra travmaya maruz kalan gebelerin yaklaşık %25'inde gelişebilir (2). Bu nedenle travma sonrası

preterm eylem şüphesi olan hastalarda antibiyotik, antenatal kortikosteroid ve tokolitik ajanlar medikal tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır. Antibiyotik olarak Grup B streptokokları kapsayan geniş spektrumlu ajanlar kullanılmalıdır.

Gebelik 3. trimesterinde preterm eylem veya erken doğum riski taşıyan gebelere kortikosteroid uygulanmalıdır. Travma sonrası tokolitik ajanların kullanımı kontrendike değildir. Magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar ve β -mimetik agonistler, uygun vakalarda kullanılabilecek tokolitiklerdir. Ciddi travmaya maruz kalan gebelerde tokolitik ajanların etkinliğini %80 olarak bildirmiştir (30).

Plasenta Ayrılması (Dekolman Placentae)

Plasenta ayrılması, minör travmalarda %1–5, majör travmalarda ise %20–50 oranında görülebilir (26). Travma sonrası plasenta hasarı, dolaşıma tromboplastin, uterus hasarı ise plazminojen aktivatörü salınımına neden olur; bu durum fibrinoliz artışına ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimine yol açabilir.

Klinik olarak hasta karın veya sırt ağrısı, vajinal kanama veya uterin hassasiyet olabilir. Fizik muayenede sert ve duyarlı uterus, vajinal kanama ve hipertonsite tespit edilebilir. Travma sonrası bu bulguların varlığında hasta gözlem amacıyla kliniğe yatırılarak sürekli fetal monitorizasyon yapılmalıdır.

Travma sonrası uterin kontraksiyonu bulunan olguların %20'sinde plasenta ayrılması saptandığını göstermiştir (31). 20 haftanın üzerindeki gebelerde multitravma veya minör abdominal travmaya maruz kalmış hastalarda en az 4 saat süreyle eksternal fetal monitorizasyon uygulanması önerilir. Eğer bu süreçte tekrarlayan inatçı kontraksiyonlar, uterin hassasiyet, vajinal kanama, maternal yaralanma bulguları veya membran rüptürü gelişirse, fetüsün monitorizasyon süresi daha uzun olmalıdır (19).

Fetomaternal Kanama

Uterus hassasiyeti, kontraksiyonlar, vajinal kanama veya karın bölgesine doğrudan travma varlığında fetomaternal kanama olasılığı akılda tutulmalıdır. Travma geçiren gebelerin yaklaşık %10–30'unda fetomaternal kanama gelişebilmektedir (27). Bu durum, fetüs açısından anemi, aritmi, fetal distres ve intrauterin ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilirken, anne için Rh duyarlılığı açısından risk oluşturur. Özellikle Rh-negatif bir annede, 1 mL'den daha az Rh-pozitif fetal kan bile duyarlılık geliştirmeye yeterlidir.

Fetomaternal kanamanın tespitinde Kleihauer–Betke testi kullanılabilir. Bu testte, anne kan örneğine asit elüsyon uygulanır ve mikroskop altında anne ile fetal eritrositler ayırt edilerek sayılır. Ancak bu testin Rh-pozitif gebelerde kullanım endikasyonu yoktur. Rh-negatif travma geçiren tüm gebe-

re, travmadan sonraki ilk 72 saat içinde 300 µg Rh immünoglobulin uygulanmalı; anne dolaşımına geçtiği tahmin edilen her 30 mL fetal kan için ek 300 µg daha verilmelidir (2). Yalnızca Kleihauer–Betke testinin pozitif olmasının fetomaternal kanama varlığını doğrulamak için tek başına yeterli olmadığını vurgulamışlardır (32).

Uterus Rüptürü

Uterus rüptürü, gebelikte görülen travmatik yaralanmalar arasında nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Gebelikle ilişkili travmaların yaklaşık %0,6'sını oluşturur ve %10'a varan maternal mortalite oranına sahiptir (26,28). Uterus rüptürü genellikle ileri gebelik haftalarında ve şiddetli direkt abdominal travmalar sonucunda gelişir. Bu durumda uterus duvarının yırtılması, çoğunlukla amniyotik membranların rüptürüyle sonuçlanır ve fetal parçalar karın boşluğuna geçebilir. Olay, sıklıkla masif intraabdominal hemoraji ile seyreder (25).

Klinik olarak hastada şiddetli abdominal ağrı, uterus kasılmalarında ani kesilme, vajinal kanama, sert ve asimetrik uterus bulguları görülür. Karın muayenesinde fetal parçalar palpe edilebilir (1,25). Tanısı çoğunlukla ultrasonografiyle konur ve tanı konulduktan sonra hasta cerrahi müdahaleye alınır.

Penetran Travma

Gebe kadınlarda penetran travmalar arasında ilk sırada ateşli silah yaralanmaları, ikinci sırada ise delici-kesici alet yaralanmaları yer alır. Ateşli silah yaralanmalarında maternal mortalite oranı %5–10, fetal kayıp oranı ise %40–70 olarak bildirilmiştir (2,5,33). Genişleyen uterus, karın organlarını yukarıya iterek karın boşluğunu doldurur ve bu sayede gebelerde abdominal travmalara karşı kısmi koruma sağlar (5).

Üst batin bölgesine yönelik delici-kesici yaralanmalarda, barsakların yurkari yer değiştirmesi nedeniyle barsak içeriğinin karın boşluğına yayılması daha olasıdır ve bu durum cerrahi müdahale gereksinimini artırır (1). Travma yönetimi protokolü gebe olmayan hastalardakine benzerdir (25). Gerekli durumlarda acil cerrahi eksplorasyon, diagnostik peritoneal lavaj, laparoskopi, BT görüntüleme, lokal yara eksplorasyonu veya gözlem yapılabilir.

Bu hastaların izlemi, yoğun bakım koşullarında ve devamlı fetal monitörizasyon altında sürdürülmelidir. Antibiyotik tedavisinde Gram-pozitif mikroorganizmalar ve Clostridium türlerine etkili ajanlar tercih edilmelidir; barsak yaralanması mevcutsa ayrıca Gram-negatif bakterilere etkili antibiyotikler eklenmelidir (24).

Yanık

Gebelikte yanık insidansı düşük olmakla birlikte, maternal ve fetal mortalite oranları yanığın tipi, lokalizasyonu, şiddeti ve komplikasyonlara bağ-

lı olarak değişir. Toplam vücut yüzey alanına (TVYA) göre yanık yüzdesi %10–25 arasında olduğunda fetal kayıp oranı %25, %25–50 TVYA aralığında %63, %50'nin üzerinde olduğunda ise fetal kayıp oranı %100'e yakındır (1,25,34).

Fetal ve maternal mortalitenin başlıca nedenleri yetersiz sıvı resüsitasyonu, uzun süreli hipotansiyon, hipoksi, sepsisemi ve elektrolit dengesizlikleridir. Yanıklı hastalarda ayrıca karbonmonoksit zehirlenmesi de görülebilir. Karbonmonoksit plasentayı geçerek fetal hemoglobine bağlanır; fetal hemoglobinin karbonmonoksite olan affinitesi, erişkin hemoglobine göre daha yüksektir. Bu nedenle karboksihemoglobinin düzeyi %15'in üzerinde olduğunda, annede semptom olmasa dahi hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmalıdır.

Yanıklar elektrik akımıyla da gelişebilir ve hasarın şiddeti, voltaj ve akımın vücutta izlediği yola bağlıdır. Gebe yanık hastasının yönetimi, gebe olmayanlardaki kadar dikkatli olmalıdır. %20'nin üzerinde yanığı olan gebeler, travma cerrahisi ve kadın-doğum uzmanının da bulunduğu yanık merkezlerine sevk edilmelidir (1).

Tedavi protokolü; hava yolunun korunması, oksijenizasyonun sağlanması, agresif sıvı tedavisi ve analjezi ile başlar. Özellikle ilk 12 saat içinde gelişen sıvı kaybı ve uteroplazental hipoperfüzyon nedeniyle agresif sıvı replasmanı kritik öneme sahiptir (1). Verilecek sıvı miktarı Parkland formülü ile hesaplanmalı, idrar çıkışı ve serum elektrolitleri düzenli olarak takip edilmelidir. Gerekli olgularda parenteral beslenme ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Term veya terme yakın gebelerde, ileri dereceli yanık durumunda acil doğum planlanabilir (35).

Düşme

Gebelerde düşme insidansı %3–31 arasında değişmektedir (9,25). Düşmelerin sıklıkla 20–30. gebelik haftaları arasında meydana geldiğini belirtirken, düşmeler %80 oranında 32. haftadan sonra gerçekleştiğini bildirmiştir (9,36). Gebelik ilerledikçe ağırlık merkezinin öne ve aşağıya kayması, denge- nin bozulmasına ve düşme riskinin artmasına yol açar. Düşme sonucu oluşan yaralanmalar, düşme yüksekliği, travmanın yönü ve etkilenen bölgeye göre değişiklik gösterir.

Darp

Gebelikte aile içi şiddet (darp) oranı %10–30 arasında değişmekte olup, bu olguların %5'i fetal kayıpla sonuçlanmaktadır (1,2,37). Şiddetin en sık etkilendiği vücut bölgeleri yüz, kafa, göğüs duvarı ve karın olarak bildirilmiştir (1). Darp olgularında fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, maternal enfeksiyon, maternal anemi, preterm eylem, erken membran rüptürü ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlar görülebilir.

Prognoz

Travma geçiren gebe hastalarda morbidite ve mortalite tayininde, en sık kullanılan objektif ölçüm sistemlerinden biri Yaralanma Şiddet Skoru (YŞS; Injury Severity Score, ISS)'dur. Bu skarlama, vücudu altı ana anatomik bölgeye (baş-boyun, yüz, toraks, abdomen, ekstremiteler ve dış yüzey) ayırarak, her bir bölgedeki yaralanma şiddetini Abbreviated Injury Scale (AIS) puanlarına göre değerlendirir. En ciddi üç bölgedeki skorların karelerinin toplanmasıyla hesaplanan YŞS değeri 0 ile 75 arasında değişmektedir (1, 14, 15).

YŞS'nin 21'in üzerinde olduğu gebe travma hastalarında fetal kayıp oranının anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir.(38) Yapılan başka çalışmalar, yüksek YŞS değerlerinin artmış fetal mortalite, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, YŞS'nin yalnızca maternal yaralanma şiddetini değil, aynı zamanda fetal sonuçları da öngörmeye güçlü bir prognostik gösterge olduğunu desteklemektedir (14,15)

Başka bir çalışmada tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, düşük GKS skoru, yüksek YŞS değeri, pelvik kırıklar ve torakoabdominal yaralanmaların fetal mortalite riskini anlamlı biçimde artırdığı saptanmıştır. Özellikle çoklu travma ve şiddetli abdominal yaralanmalar fetal distres ve kayıpların en sık nedenleri arasında yer almaktadır (14–16, 38).

YŞS'nin yanı sıra, fetal kalp hızı anormallikleri, maternal koma, artmış baz açığı, yüksek abdominal veya torasik düzeltilmiş yaralanma skoru gibi parametreler de fetal kayıp riskinin bağımsız göstergeleri olarak bildirilmiştir (11, 14).

Sonuç olarak, gebelerde travma sonrası prognoz belirlenmesinde Yaralanma Şiddet Skoru (YŞS) önemli bir araçtır. Bu skor, maternal stabilizasyon sürecinde fetal riski öngörmeye yardımcı olur ve takip stratejilerinin belirlenmesinde klinisyenlere yol gösterir. Yüksek YŞS (>21) değerleri, artmış maternal komplikasyon ve fetal kayıp riski ile ilişkilidir; bu nedenle bu hastaların multidisipliner yaklaşımla, yoğun monitorizasyon altında yönetilmeleri önerilmektedir (14–16, 38).

Gebelikte Travmada Korunma ve Güvenlik Önlemleri

Gebe kadınlar, motorlu taşıt kullanımı sırasında emniyet kemeri takma alışkanlığı konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda, travma geçiren gebelerin yaklaşık %46–74'ünün olay sırasında emniyet kemeri takmadığı ve bu durumun hem maternal hem de fetal mortaliteyi belirgin olarak artırdığı bildirilmiştir (1,2,39). Emniyet kemeri takmayan gebelerde, çarpma anında araçtan fırlama ve buna bağlı şiddetli künt karın travması, plasenta ayrılması ve intrauterin fetal ölüm riski belirgin şekilde yükselmektedir (39).

Amerikan Kadın-Doğum Uzmanları Cemiyeti (ACOG) ve Amerika Ulusal Karayolu Trafik Güvenliği Kurumu (NHTSA), gebelerde emniyet kemerinin doğru pozisyonunda kullanılmasının yaşamsal önemini vurgulamaktadır. Bu kurumların önerisine göre, kemerin lap (alt) kısmı karın üzerinden değil, pelvisin en alt bölgesinden (pubik kemik hizasında) geçirilmelidir. Omuz kemeri ise göğüs ve klavikula arasından, memelerin arasına yerleştirilmelidir; boynun üzerinden veya kol altından geçirilmesi kontrendikedir (19). Bu yerleşim, ani yavaşlama ya da çarpma sırasında uterus üzerine doğrudan basınç oluşmasını önler ve aortokaval basıyı engelleyerek maternal dolaşımı korur.

Astarita ve ark. (40) emniyet kemerinin yanlış konumlandırılmasının, özellikle üçüncü trimesterde ani deselerasyon travmaları sırasında uterus rüptürü ve fetal ölüm ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir. Uterusun büyümesiyle birlikte karın ön duvarına daha yakın hâle gelmesi, emniyet kemerinin hatalı pozisyonunun riskini daha da artırmaktadır. Ayrıca yapılan klinik çalışmalar, doğru yerleştirilmiş emniyet kemerinin plasenta ayrılma riskini anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir (19,39,40).

Hava yastıklarının (airbag) gebelikte kullanımına ilişkin tartışmalar sürse de, Amerika Ulusal Yol Güvenliği Kurumu, gebelik durumunun hava yastığını devre dışı bırakmak için bir endikasyon oluşturmadığını belirtmektedir. Gebelerin sürücü veya ön koltuk yolcusu konumunda olduklarında, direksiyon veya torpido panelindeki hava yastığı noktasından en az 10 cm mesafede oturmaları önerilmektedir (41). Bu mesafe, hava yastığının açılma kuvvetine bağlı olası uterin basıyı en aza indirir.

Hava yastığı kullanımının gebelik komplikasyonlarını artırmadığını, aksine ciddi torasik yaralanmalardan koruyucu etkisi olabileceğini bildirmişlerdir. Hava yastıkları, özellikle emniyet kemeri ile birlikte kullanıldığında maternal toraks travmasını ve kafatası yaralanmalarını belirgin olarak azaltmaktadır(42).

Sonuç olarak, doğru şekilde takılmış emniyet kemeri ve aktif hava yastığı sistemi, gebelerde hem maternal hem de fetal mortaliteyi azaltan en önemli iki güvenlik önlemidir. Tüm gebelerin, araç kullanımı öncesinde bu konularda bilinçlendirilmesi, prenatal danışmanlık hizmetlerinin bir parçası olarak önerilmektedir. Ayrıca uzun süreli araç yolculuklarında, gebe kadının her 1–2 saatte bir mola vererek pozisyon değiştirmesi, aortokaval kompresyon ve venöz staz riskini azaltacaktır (19,39–42).

KAYNAKLAR

- 1- Shah, Amol J., and Bradford A. Kilcline. "Trauma in pregnancy." *Emergency Medicine Clinics* 21.3 (2003): 615-629.
- 2- Mattox, Kenneth L., and Laura Goetzel. "Trauma in pregnancy." *Critical care medicine* 33.10 (2005): S385-S389.
- 3- Barraco, Robert D., et al. "Practice management guidelines for the diagnosis and management of injury in the pregnant patient: the EAST Practice Management Guidelines Work Group." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 69.1 (2010): 211-214.
- 4- Ikossi, Danagra G., et al. "Profile of mothers at risk: an analysis of injury and pregnancy loss in 1,195 trauma patients." *Journal of the American College of Surgeons* 200.1 (2005): 49-56.
- 5- Brooks, D. C., and C. Oxford. "Chapter: the pregnant surgical patient." *ACS Surg Princ Pract* (2007): 1-21.
- 6- Petrone, Patrizio, et al. "Traumatic injuries to the pregnant patient: a critical literature review." *European journal of trauma and emergency surgery* 45.3 (2019): 383-392.
- 7- Schiff, Melissa A., and Victoria L. Holt. "Pregnancy outcomes following hospitalization for motor vehicle crashes in Washington State from 1989 to 2001." *American Journal of Epidemiology* 161.6 (2005): 503-510.
- 8- John, Preeti R., et al. "An assessment of the impact of pregnancy on trauma mortality." *Surgery* 149.1 (2011): 94-98.
- 9- Connolly, Anna Marie, et al. "Trauma and pregnancy." *American journal of perinatology* 14.06 (1997): 331-336.
- 10- Kuo, Cassie, et al. "Injury hospitalizations of pregnant women in the United States, 2002." *American journal of obstetrics and gynecology* 196.2 (2007): 161-e1.
- 11- Baerga-Varela, Yvonne, et al. "Trauma in pregnancy." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 75. No. 12. Elsevier, 2000.
- 12- Anderson, Robert N. "Trauma and pregnancy: prehospital concerns." *Emergency medical services* 31.7 (2002): 71-79.
- 13- Weiss, Harold B., Thomas J. Songer, and Anthony Fabio. "Fetal deaths related to maternal injury." *Jama* 286.15 (2001): 1863-1868.
- 14- Rogers, Frederick B., et al. "A multi-institutional study of factors associated with fetal death in injured pregnant patients." *Archives of surgery* 134.11 (1999): 1274-1277.
- 15- El Kady, Dina, et al. "Trauma during pregnancy: an analysis of maternal and fetal outcomes in a large population." *American journal of obstetrics and gynecology* 190.6 (2004): 1661-1668.

- 16- Ali, Jameel, et al. "Predictors of fetal mortality in pregnant trauma patients." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 42.5 (1997): 782-785.
- 17- Aboutanos, Michel B., et al. "Significance of motor vehicle crashes and pelvic injury on fetal mortality: a five-year institutional review." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 65.3 (2008): 616-620.
- 18- Sperry, Jason L., et al. "Long-term fetal outcomes in pregnant trauma patients." *The American journal of surgery* 192.6 (2006): 715-721.
- 19- Wiles, Rebecca, et al. "Making decisions about radiological imaging in pregnancy." *bmj* 377 (2022).
- 20- Friedman, Daniel D., et al. "Abdominal Trauma in Pregnant Patients." *Emergency Imaging of At-Risk Patients-E-Book: General Principles* 115 (2022): 114.
- 21- Achatz, Gerhard, et al. "Diagnostic options for blunt abdominal trauma." *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 48.5 (2022): 3575-3589.
- 22- Bernstein, M. P. "Imaging of traumatic injuries in pregnancy." *Am Roentgen Radiol Soc* 2 (2008): 203-210.
- 23- Manriquez, Maria, et al. "Is computed tomography a reliable diagnostic modality in detecting placental injuries in the setting of acute trauma?." *American journal of obstetrics and gynecology* 202.6 (2010): 611-e1.
- 24- Hill, Christina C., and Jennifer Pickinpaugh. "Trauma and surgical emergencies in the obstetric patient." *Surgical Clinics of North America* 88.2 (2008): 421-440.
- 25- Tweddale, Carla J. "Trauma during pregnancy." *Critical care nursing quarterly* 29.1 (2006): 53-67.
- 26- Kuczkowski, Krzysztof M. "Trauma in the pregnant patient." *Current Opinion in Anesthesiology* 17.2 (2004): 145-150.
- 27- Hull, Sarah B., and Suzanne Bennett. "The pregnant trauma patient: assessment and anesthetic management." *International anesthesiology clinics* 45.3 (2007): 1-18.
- 28- Stone, I. Keith. "Trauma in the obstetric patient." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 26.3 (1999): 459-467.
- 29- Leggon, Robert E., G. Craig Wood, and Matthew C. Indeck. "Pelvic fractures in pregnancy: factors influencing maternal and fetal outcomes." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 53.4 (2002): 796-804.
- 30- DROST, THOMAS F., et al. "Major trauma in pregnant women: maternal/fetal outcome." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 30.5 (1990): 574-578.
- 31- Pearlman, Mark D., Judith E. Tintinalli, and Robert P. Lorenz. "A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy." *American journal of obstetrics and gynecology* 162.6 (1990): 1502-1510.
- 32- Dhanraj, David, and Donna Lambers. "The incidences of positive Kleihauer-Betke test in low-risk pregnancies and maternal trauma patients." *American*

journal of obstetrics and gynecology 190.5 (2004): 1461-1463.

- 33- Aboutanos, Sharline Z., et al. "Predictors of fetal outcome in pregnant trauma patients: a five-year institutional review." *The American Surgeon* 73.8 (2007): 824-827.
- 34- Polko, L. "McMahon M." Burns in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 53.1 (1997): 50-6.
- 35- Kuczkowski, K. M., and C. L. Fernandez. "Thermal injury in pregnancy: anesthetic considerations." *Anaesthesia* 58.9 (2003).
- 36- WILLIAMS, J. KELL, et al. "Evaluation of blunt abdominal trauma in the third trimester of pregnancy: maternal and fetal considerations." *Obstetrics & Gynecology* 75.1 (1990): 33-37.
- 37- Guth, Amber A., and H. Leon Pachter. "Domestic violence and the trauma surgeon." *The American Journal of Surgery* 179.2 (2000): 134-140.
- 38- SCORPIO, RONALD J., et al. "Blunt trauma during pregnancy: factors affecting fetal outcome." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 32.2 (1992): 210-216.
- 39- Curet, Myriam J., et al. "Predictors of outcome in trauma during pregnancy: identification of patients who can be monitored for less than 6 hours." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 49.1 (2000): 18-25.
- 40- Astarita, Denis Clement, and Bernard Feldman. "Seat belt placement resulting in uterine rupture." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 42.4 (1997): 738-740.
- 41- Metz, Torri D., and Jean T. Abbott. "Uterine trauma in pregnancy after motor vehicle crashes with airbag deployment: a 30-case series." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 61.3 (2006): 658-661.
- 42- Schiff, Melissa A., et al. "The effect of air bags on pregnancy outcomes in Washington State: 2002-2005." *Obstetrics & Gynecology* 115.1 (2010): 85-92.