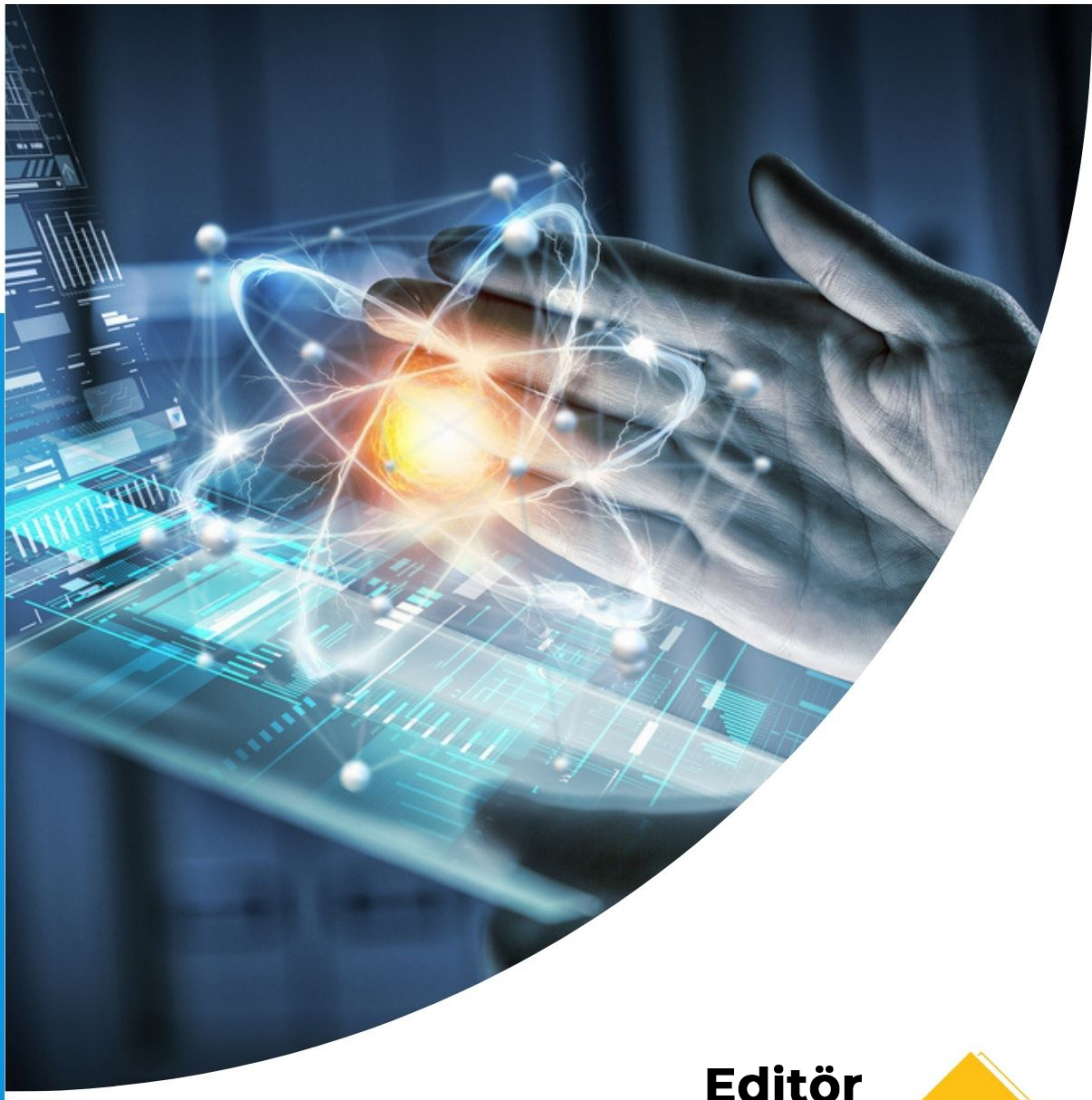
SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ VE ÇAĞDAŞ ÇALIŞMALAR 2



Editör
Doç.Dr. Gönül GÜROL ÇİFTCİ

DUVAR

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ VE ÇAĞDAŞ ÇALIŞMALAR 2

Editör

Doç. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ



SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ VE ÇAĞDAŞ ÇALIŞMALAR 2
Doç. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: Aralık 2023
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN:978-625-6585-89-8

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvaryayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1 8
Bebeklerde Mikroplastik Maruziyeti ve Potansiyel Sağlik Riskleri
Ece EVLER, Kübra DERYA İPEK

Bölüm2 19
Konya Yöresel Yayla Balı İle Püren Balının Kalite Kriterleri Yönünden Karşılaştırılması
Emine ÇİFTCİ, Gürkan UÇAR

Bölüm 3 49
Türkiye'de Yaban Hayvanı Üretim Çalışmaları
Engin BAHÇECİ, Kemal KIRIKÇI

Bölüm 4 70
Çölyak Hastalığı ve Çölyak Hastalığında Beslenme Tedavisi
Esra YILMAZ, Ezgi TELLİ, Yusuf DOĞRUER

Bölüm 5 95
Besin Alımının Oral Aşaması
Ferhat ŞİRİNYILDIZ, Gökhan CESUR

Bölüm 6 110
Hayat Baloncukları: Alveoller
Gökhan CESUR, Ferhat ŞİRİNYILDIZ

Bölüm 7 138
Nekroz
Hayrani Eren BOSTANCI

Bölüm 8 151
Antioksidan Miktarını Total Olarak Tayin Etme Yöntemleri
Hayrani Eren BOSTANCI

Bölüm 9 159
Özgül Öğrenme Güçlüğü
Esma PEKEL DEMİRCAN, Kezban TEPELİ

Bölüm 10 186
Kronik Hastalığı Olanlarda Coronavirus-19 Nasıl Seyrediyor?
Nurgül BOZKURT

Bölüm 11 193
Çocuklarda Okul Kaynaklı Kasıtsız Yaralanmalar ve
Okul Sağlığı Hemşireliği
Mehmet Can SEZİŞLİ, Evrim KIZILER

Bölüm 12 206
Afetlerin Ruh Sağlığına Etkileri ve Psikolojik İlk Yardım
Melisa BULUT

Bölüm 13 221
Klinik Olmayan Örneklemde Çocukluk Çağı Travmatik
Yaşantıları, Obsesif Kompulsif Belirtiler, Dissosiyasyon ve
Bilişsel Süreçler
Mevlüt MARUFOĞLU

Bölüm 14 234
Ağrı Tedavisinde Medikal Ozon Tedavisinin Yeri
Mihrican SAYAN, Ozan SAYAN, Mesut ERBAŞ

Bölüm 15.....257
Çift Görev Performansı
Muhammed İhsan KODAK

Bölüm 16 262
Hastane Öncesi: Akut Kompartman Sendromu
Nurcan BOYACIOĞLU

Bölüm 17 275
Hastane Öncesi Travma Vakalarinda Hipotermi Yönetimi
Nurcan BOYACIOĞLU

Bölüm 18 286
Kas Mimarisi ve Egzersiz
Nurcan CONTARLI, Tarık ÖZMEN

Bölüm 19 302
Endometrioziste Kullanılan Güncel Medikal Tedaviler
Ceylan ÖZSOY, Okan AYKAÇ

Bölüm 20 320
Mukogingival Yetersizliklerin Tedavisinde
Gingival Ünit Grefti Uygulaması
Resül ÇOLAK, Burak Arda ÖNDER

Bölüm 21 331
Polo Like Kınase 1 (Plk1)' İn Yapısı, Fonksiyonları ve Kanserdeki Önemi
Mustafa ERGÜL, Sebahattin KARABULUT

Bölüm 22 341
Alzheimer Hastalığında Ketojenik Diyet Tedavisi
Seda KAYA

Bölüm 23 357
Temel Ayak ve Ayak Bileği Anatomisi
Kaslar ve Fasya
Seyde Büşra KODAK

Bölüm 24 365
Bel Ağrısı ve Yönetimi
Seyde Büşra KODAK

Bölüm 25 376
Preeklampsi ve Oksidatif Stres
Suat ÇAKINA

Bölüm 26 388
Egzersizin Sistemler Üzerine Etkisi
Şeyda Öznur AYÇİÇEK, Oğuzhan Bahadır DEMİR

Bölüm 27.....414
Osteoartrit'te Ağrı
Hamza Malik OKUYAN

Bölüm 28 423
Krill Yağının Osteoartritte Kullanımı
Şeyma ÇUVALCI
Nilgün SEREMET KÜRKLÜ

Bölüm 29 442
Dolaylı Arteriyel Kan Basıncı Ölçümünde Kullanılan Yöntemler
Burcu NAL, İbrahim TOPUZ

Bölüm 30 448
Servikal Distoni Tedavisinde Kullanılan Botulinum Toksin Uygulamalarında M.Sternocleıdomastoıdeus Ve Ense Kasları Anatomisinin Önemi
Mehtap ERDOĞAN

Bölüm 31 453
Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Sağlık Üzerine Etkileri
Seda KAYA

Bölüm 32 475
Kanser ve Ağrı Yönetimi
Elisa ÇALIŞGAN, Betül AKYOL

Bölüm 33 487
Klinik Tanıda ve Tedavi Takibinde Enzimlerin ve Vitaminlerin Önemi
Elisa ÇALIŞGAN

Bölüm 34.....496
Serebral Palsi'de Duyu Bütünleme Terapisi
Atahan TURHAN, Ömer Faruk ÖZCELEP

Bölüm 35 507
Efluks Pompa İnhibitörlerinin Antibakteriyel Etkilerinin İncelenmesi
İmran GARİP

Bölüm 36 532
Sachromyces Cerevisea'nın Pet Hayvanlarında Veteriner İlacı Olarak Kullanım Potansiyelinin İncelenmesi
İmran GARİP

Bölüm 37.....554
Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (BRDC) ve Güncel Tanı Teknikleri
Bilge Kaan ÜNAL, Ersoy BAYDAR, Uğur AYDOĞDU

Bölüm 1

Bebeklerde Mikroplastik Maruziyeti Ve Potansiyel Sağlik Riskleri

Ece EVLER[1]

Kübra DERYA İPEK[2]

[1]ÖZET

Mikroplastikler, insan ve çevre sağlığını tehlikeye atan ve bir bebeğin anne karnında maruziyetinin başlayabildiği pek çok alanda potansiyel sağlık riskleri bulunan kirletici maddelerdir. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkileri bulunan mikroplastiklere deri ile temas, yutma ve soluma yolu ile maruz kalınmaktadır. Sucul ekosistem, tarım uygulamaları, amlabalajlama, floklama gibi plastik sanayinin farklı alanları ayrıca günlük yaşamda kullanılan kozmetik ve tekstil ürünleri gibi kaynakları da bulunmaktadır. Bununla birlikte bir bebeğin mikroplastik maruziyeti kaynakları yetişkinlere göre farklılık göstermektedir. Yaşamın ilk döneminde hızlı bir büyüme ve gelişme dönemi gösteren bebekler birim vücut ağırlıkları başına daha çok yeme, sıvı ihtiyacı ve soluma kapasitesine sahiptir. Bebek ve çocukluk dönemini hedef alan oyuncaklar, toz mamalar, biberon, anne sütü saklama poşetleri gibi mikroplastik kaynakları bulunmaktadır. Oral gelişim sırasında plastik içeren oyuncakları emme, halıda emekleme gibi yetişkinlerden farklıkaynaklarla vücutlarına mikroplastik alabilirler. Bunların yanı sıra anne vücudundaki plasenta ve doğum sonrası anne sütü yoluyla da mikroplastik maruziyeti mümkündür. Dolayısıyla maruziyetleri artış göstermektedir. Plastik kaynakları vücutta kanser, akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuar hastalıklar gibi pek çok hastalık riski oluşturabilir. Mikroplastik ile mücadele kapsamında da pek çok otorite önlemler almıştır ancak bir bebeğin maruziyetini azaltmakta ebeveynlere de belirli sorumluluklar düşmektedir. Tüm bunların yanı sıra uzun dönem riskleri hakkında yeterli veri bulunmamakta ve ilerleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

[1] Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Öğrencisi, İstanbul Okan Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ece_evler@hotmail.com ORCID No: 0009-0000-2902-6800
Dr.Öğr. Üyesi, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, kubra.ipek@okan.edu.tr; dytkubraderya@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-1037-4095

Anahtar Kelimeler – Mikroplastikler, Mikroplastik Maruziyeti, Bebek sağlığı, Plasenta, Anne Sütü, Mama

GİRİŞ

İnsanlığın sosyoekonomik faaliyetleri sonucunda endüstriyel atıklar artış gösterdi. Çevredeki en yaygın ve en kötü kirletici maddeler arasında ise günlük hayatta birçok alanda kullandığımız plastikler yer almaktadır (Segovia-Mendoza vd., 2020:21). Plastikler ile alakalı endişe veren kısımsa zaman içerisinde biyolojik veya kimyasal bozunmayla daha küçük plastik parçalarını serbest bırakmalarıdır. Bu küçük parçaların dezavantajı kalıcı olması ve çevreye farklı kanallar aracılığıyla dağılmasıdır (Zuri vd., 2023:9). Bu küçük plastikleri ilk kez Thompson ve ark. 2004 yılında *Science* dergisinde yayınladıkları bir makalede "mikroplastik" olarak isimlendirdi (Thompson vd., 2004:1). Mikroplastikler (MP), çapı 5 mm'den küçük plastik parçalarını ve parçacıklarını ifade ederken çapı 1 μm'den küçük parçacıklara ise nanoplastik (NP) denilmektedir.

MP'ler yalnızca bozunma ile oluşmamakta özel olarak kozmetik ürünler ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılmak üzere üretilmektedir. Sentetik tekstil, floklama ve plastik gibi endüstrilerde de çok sayıda MP üretimi yapılmaktadır. MP'ler çevrede yaygın olarak bulunması ve bildirilen toksik etkileri sebebiyle insan sağlığı için potansiyel bir tehdittir (Li, Tao vd., 2023:9).

Bu derleme bebeklerin mikroplastiklere maruz kalma yollarını, toksikolojisini, mikroplastiklerin bebek ve insan sağlığına olan potansiyel risklerini konu almıştır. Henüz tam anlamıyla insan sağlığına etkilerinin net bir şekilde ifade edilemediği ancak bir bebeğin henüz doğmadan mikroplastikler ile tanıştığı bilindiğinden üzerinde çalışılmaya devam edilen yakın gelecekte de konuşulacak olan konulardan biridir.

Mikroplastik Kaynakları

Birincil MP ve NP maruziyet yolları soluma ve yutma olmakla beraber dermal emilimin de etkisi bulunmaktadır (Zarus vd., 2021:12).

MP insan vücuduna girdikten sonra dışkı yolu ile atılma eğilimindeyken, daha küçük parçacıklar sistematik olarak adsorbe edilebilir ve endokrin bozucu gibi yan etkiler gösterebilir. 10 μm'den küçük MP'ler hücre zarlarını geçerek insan dolaşım sistemine girebilir ve vücutta çeşitli organ ve dokulara yayılabilir. Birçok çalışma insan derisinde, akciğerde, karaciğerde, dalakta, böbrekte, kolonda, dışkıda, idrarda, kanda, tükürük, plasenta ve anne sütünde mikroplastiklerin varlığını bildirmiştir. Hem yetişkinlerin hem de bebeklerin

dışkısı, en yüksek MP konsantrasyonuna sahip üzerinde daha fazla çalışmanın yapıldığı matristir. Bu durum, mikroplastiklerin vücuda farklı yollardan girerek dolaşım sistemi yoluyla her yere ulaştığını ve hedef efektör organlarda zenginleştiği fikrini akıllara getiriyor (Zuri vd., 2023:9), (Feng vd., 2023:18).

İnsanların yıl içerisinde MP tüketiminin 39.000-52.000 parçacık olduğu tahmin edilmekte, inhalasyon (solunum) da sayılırsa alımın yılda 74.000-121.000'e çıkabileceği de değerlendirilmektedir (Wu vd., 2021:7).

Bununla birlikte MP'lerin insan vücudundaki gidişatı ve etkileri hakkında mevcut bilgiler halen sınırlıdır. MP'lerin etkilerini çözümleyebilmek için farmakokinetiğini (parçacıkların vücutta nasıl hareket ettiğini) ve ardından farmakodinamiklerini (hedef dokulardaki etkileri ve tepkileri) de anlamaya ihtiyaç vardır (Prata, 2023:23). Yapılan çalışmalar, MP'lere maruz kalmanın oksidatif stres, metabolik bozukluk, bağışıklık tepkisi, nörotoksisitenin yanı sıra üreme ve gelişimsel toksisite gibi çeşitli toksik etkilere de neden olduğunu göstermektedir (Li, Tao vd., 2023:9). NP ve MP'lerin insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmekte ancak bu maruziyetin sağlık üzerindeki etkileri büyük ölçüde araştırılmamış ya da tam olarak bilinmemektedir (Sripada vd., 2022:15).

Mikroplastiklerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkisi

MP'lerin iki geniş kimyasal sınıfından olan plastik sentezinde kullanılan BPA(BisfenolA) ve Ftalat endokrin bozucu olarak da sınıflandırılırlar (Segovia-Mendoza vd., 2020:21). MP'lerin insan sağlığı üzerindeki etkileri; kimyasal, fiziksel ve biyolojik etkiler olarak üç ana kategoriye ayrılabilir.

Kimyasal etkiler; genellikle plastikleştirici olarak kullanılan ftalatların toksisiteye, kanserojenliğe ve mutajeniteye neden olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Anne sütünde de saptanan ftalat çocuklarda astım ve alerjiye sebep olabilir. Ftalatlara maruziyetinin rahimi de etkileyerek daha kısa hamilelik süresiyle ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (Blackburn ve Green, 2022:13). BPA ile maruziyetin ana kaynağı bu bileşikle üretilen materyallerle temas halinde olan yiyecek ve içeceklerin tüketilmesidir. Annenin beslenmesiyle perinatal BPA maruziyetinin yavrularda mast hücre kaynaklı histamin, TNFa gibi moleküllerde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Mast hücreleri, inflamatuar ve alerjik süreçlerde rol alan doku hücreleridir. Aynı zamanda fare modellerinde, meme karsinogeneziyle de ilişkilendirilmiştir (Segovia-Mendoza vd., 2020:21).

Fiziksel etkiler; Atmosferde kolay bir şekilde solunabilen MP'lerin bulunduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Yenilebilir meyve ve sebzeler

de MP'lerin insanların maruziyetine bir örnektir. Bir çalışma, elmaların MP ile en fazla kirlenen meyve olduğunu tespit etmiştir.

Biyolojik Etkiler; Denizde MP yüzeylerinin bakteriler tarafından kolonize edildiği ve mikrobiyal filmler oluşturduğu gösterilmiştir. Potansiyel bir patojen olan *Vibrio* spp.'nin denizden alınan su örneklerinde MP tespit edilmiş olup, MP'lerin patojen yayılımı için vektör olabileceği düşünülmüştür. Vibrio spp. yutulması halinde insanlarda ciddi enfeksiyonlar oluşturabilir (Blackburn ve Green, 2022:13).

Toksikoloji

Toksik etki yaratan MP'ler fiziksel ve kimyasal özellikleri, maruz kalma süresi vb. gibi faktörlerden etkilenir. MP'lerin yalnızca kendisi toksik değildir, aynı zamanda birçok kirleticinin organlara ve biyolojik dokulara girebilmesi için taşıyıcıdır. Henüz insanlar üzerinde doğrudan bir araştırma yapılmadığından MP'lerin potansiyel toksisiteleri "bireysel doku-hücre-hücre altı" düzeyinde hücreler, organoidler ve hayvan deney modelleri üzerinden ifade edilmektedir (Li, Tao vd., 2023:9). .

24 makalenin tarandığı bir meta-regresyon analizinde; mikroplastiklerin sitotoksisite, immün yanıt, oksidatif stres, bariyer özellikleri ve genotoksisite bulgularından dördünün insan hücreleri üzerinde etkili olduğu doğrulandı. Ayrıca deniz organizmaları kullanılarak yapılan in vivo çalışmalar, MP'lerin hayvanlar üzerinde de önemli toksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Osman vd., 2023:41). Nörotoksisite üzerine yapılan bir inceleme, MP'lerin ve özellikle NP'lerin kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaşıp asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe edebildiği, oksidatif stresi artırabildiği, nörotransmitter düzeylerini değiştirerek davranışı değiştirebildiği sonucuna ulaşmıştır (Prata, 2023:23).

Mikroplastiklerin Bebek Sağlığına Etkisi

Plastik içeren gıdaların tüketilmesi veya maruz kalınması insan vücudunda; kanser, immünotoksisite, bağırsak hastalıkları, akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuar hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, kadın ve erkek üreme yolları anormallikleri, meme ve prostat bezi anormallikleri, gebelik komplikasyonları ve gestasyonel diyabetin yanı sıra bebeklerin daha doğmadan plastiklere maruz kalması insanlık için potansiyel sağlık riskleri oluşturabilir (Osman vd., 2023:41), (Weingrill vd., 2023:16).

Tehlikeli kimyasallara erken yaşta maruziyet tüm yaşam boyunca insan sağlığını etkileyebilir. Yaşamın erken döneminde emekleme ve el-ağız aktivitesi gibi bebeğe özgü davranışlar, bebeklerin ve çocukların çevreye yetişkinlerden

daha farklı şekillerde maruz kaldığını gösterir. Ayrıca çocuklar yetişkinlerin birim vücut ağırlığı başına yediğinden daha fazla yer, içer ve nefes alır. Dolayısıyla kirleticiler orantısız olarak bebek ve çocuklar tarafından daha fazla alınıyor. Bu durumun NMP'ler için de geçerli olduğuna inanılmaktadır. Yaşamın erken döneminde yaşanan bu maruziyet vücut sistemlerinin kritik gelişimiyle aynı dönemdedir (Sripada vd., 2022:15). Çocuk doktorları, MP araştırmaların gelişim çağını da dikkate alması gerektiğini belirtmekte olup ayrıca plasenta bariyerinden MP geçişi olabileceği için fetal hayatın önemi de vurgulamıştır (Street ve Bernasconi, 2021:3).

MP maruziyetinin başlıca soluma ve yutma olmak üzere iki yolu vardır. Soluma ile MP maruziyeti hava parçacıkları, endüstriyel egzozlar gibi solunabilen kirli hava yolu; yutma ile MP maruziyeti ise şişelenmiş su, paketlenmiş yiyecekler veya kirlenmiş bölgelerde yetişen meyve ve sebzeler yolu ile gerçekleşir (Patil vd., 2022:17). Ayrıca dermal temas yoluyla da MP maruziyeti yaşanabilmektedir.

Yetişkinlerle kıyaslandığında çocuklar MP'lere karşı daha duyarlıdır ve çocuklar doğdukları andan itibaren hatta anne karnında geçen sürede çok sayıda plastik kaynağa maruz kalmaktadır. Emzirmeyle anneden çocuğa aktarılabilir. Yeni yürümeye başlayan bir çocuk, ev ortamlarında da NMP içeren ev tozu soluyarak sindirebilir. Bal, şeker, biberonlar, oyuncaklar gibi çocukları hedef alan ürünlerle tekstil ürünlerinin tadına bakmak, yalamak, çiğnemek dahil olmak üzere pek çok MP kaynağı ile karşılaşabilirler (Wu vd., 2021:7), (Sripada vd., 2022:15). Organize bağırsak lenfoid folikülleri olan Peyer yamaları (PP), MP alımının ana yollarındandır. PP'de parçacıklar makrofajlar tarafından tutulur, lenfe yer değiştirerek mezenterik lenf düğümlerine veya sistemik dolaşıma ulaşır veya portal kan yoluyla önce karaciğere, daha sonra sistemik dolaşıma taşınarak akciğerlere ulaşıp pulmoner makrofajlar tarafından mukosiliyer taşınma yoluyla atılabilir (Prata, 2023:23). MP'lerin genellikle cilt bariyerini geçmediği kabul edilir ancak yine de ciltte birikebilirler. Çocuklar emeklerken veya oynarken yerdeki MP'ler ile gerçekleşen dermal maruziyet sırasında, BPA ve ftalatlar gibi bazı plastik katkı maddeleri emilebilir (Li,Tao vd., 2023:9).

Plasentada mikroplastik

Çalışmalar çapı 5-10 μm arasında değişen MP'lerin insan plasenta dokularına her düzeyde ulaşabildiğini gösterdi. MP'lerin plasentaya anne kanı yoluyla girdiği düşünülüyor. Fetüse besin sağlayan anne kanı aynı zamanda fetüse MP'ler de ulaştırabilir ve bu da bebek sağlığına zarar verebilir (Li, Wang vd., 2023:13). Plasentada MP ilk kez 2021 yılında gebeliğinde sorun olmayan

altı gebenin izlemi sonucu; toplamda 4 plasentada (5'i fetal tarafta, 4'ü anne tarafında ve 3'ü koryoamniyotik membranlarda) küresel veya düzensiz şekilli 12 MP parça bulundu. Çalışmada gebelik süreci boyunca gebelerin plastik maruziyetleri kısıtlandı. Bulunan MP türleri kozmetik, tekstil, renklendirici, kokular, kaplama ürünleri gibi alanlarda kullanılanlardandı. İnsan plasentasındaki MP'lerin varlığının bağışıklık tepkilerini tetikleyip tetikleyemeyeceğini veya toksik kirletici maddelerin salınmasına yol açarak gebelik için zararlı olup olmayacağını değerlendirmek için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir (Ragusa vd., 2021:8).

Memeli modellerinde yapılan çalışmalardaysa; nanopolistiren parçacıkların gebelik sürecinde annenin akciğerlerinden plasenta aracılığıyla fetal böbreğe, kalbe, akciğere, karaciğere ve beyne yer değiştirebileceğini bulmuştur. 18 gebe ve bebekle yapılan başka bir çalışmada ise toplanan plasenta, anne sütü, formüla süt, bebek dışkısı ve mekonyum örneklerinde farklı türlerde MP türleri tespit edilmiştir. Saptanan türlerinden %65'inden fazlası poliüretan ve poliamid türleriydi (Liu, Guo vd., 2023:9).

MP'ler denizlerdeki besin ağına girdiğinde, plastikle beslenen hayvanın vücudunda plastikten gelen kimyasalların insan besin zincirini de kirletme olasılığı bulunur. Bu olaya biyobirikim denir (Segovia-Mendoza vd., 2020:21). Hawaide yapılan deniz ekosistemindeki biyobirikimin plasentadaki MP ile ilişkisine bakılan bir çalışmada 2006'daki plasenta örneklerinin %60'ında, 2013 örneklerinin %90'ında ve 2021 örneklerinin %100'ünde MP'ler tespit edildi. Hawaii Eyaletinin tamamı bir kıyı topluluğudur ve burada yaşayan gebelerin, anne ve fetüs sağlığı üzerinde henüz belirsiz etkileri olan denizdeki plastik kirliliğine karşı özellikle savunmasız olduğu görülmektedir (Weingrill vd., 2023:16).

Anne sütünde mikroplastik

2022 yılında 34 anne sütü örneği üzerinde yapılan çalışmada 26'sında ilk kez MP tespit edildi. Çalışmada MP varlığı annelerin alışkanlıkları kapsamında değerlendirilmiş olup plastik ambalaj içeren bakım, içecek, yiyecek ve deniz ürünleri tüketimleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak MP maruziyeti kaçınılmaz olup çevredeki pek çok kaynaktan maruz kalmanın mümkün olduğu ve izole etmenin imkansız olduğu bildirilmiştir (Ragusa vd., 2021:8).

Bir çalışmada ilginç bir sonuç saptanarak anne sütü alan bebeklerde mama ve tamamlayıcı gıda kullananlara göre dışkıda daha çok MP tespit edildi. Aynı çalışmada biberon kullanma sıklığı ve biberonla süt tüketimi arttıkça MP bolluğu da artış gösterdi. Anne sütü tüketen bebeklerde MP yüksekliğinin

sebebi olarak göğüs pompaları, süt saklama poşetlerindeki plastiklerin süte geçmesi düşünülmüştür (Liu, Guo vd., 2023:9).

Tek kullanımlık anne sütü saklama torbaları, bebeklerin beslenmesinde kolaylık sağlamak amacıyla, taze sağılmış veya pompalanmış insan anne sütünün saklanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ürünler dayanıklı, steril ve tek kullanımlık, açılıp kapanabilir plastik poşetler olarak üretilmektedir. Anne sütü saklama poşetleri ile yapılan bir çalışmada saklama poşetinden yayıldığı belirlenen MP parçaların çoğunun polietilen, polietilen tereflat ve Naylon-6 olduğu belirlendi. Bebeklerin günlük anne sütü alımlarına bağlı olarak poşet kullanımı kaynaklı 0,61-0,89 mg/gün MP maruziyetine sahip olduğu belirlenmiştir (Liu, Zhang vd., 2023:11).

Biberon İle Besleme Nedeniyle Mikroplastik Maruziyeti

Dünya Sağlık Örgütünün her besleme öncesi önerisi meme uçlarının ticari buhar dezenfektanı veya kaynar su ile dezenfekte edilmesidir. Buhar dezenfeksiyonu sırasında silikon emziklerde MNP'lerin salınması, biberonla beslenen bebeklerin bu parçacıklara maruz kaldığını göstermektedir. Bir yıllık biberonla beslenme sırasında bebeğin vücuduna giren toplam mikroplastik partikül sayısının yaklaşık 0,66 milyona ulaşabileceği tahmin ediliyor (Su vd., 2022:11). Bir başka çalışmada ise bebekler için mama hazırlarken biberonları sterilize etmek için kaynar su (100 °C) ile çalkalamanın MP salınımını arttırabileceği saptandı. Ayrıca biberondaki sütü ısıtmak için mikrodalga fırınların kullanılmasının da MP'lerin salınımını şiddetlendirebileceği belirlendi (Wu vd., 2021:7).Çinde yapılan bir çalışmada ise, plastik gövdeli biberon şişelerinde cam gövdeli biberonlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla MP salma eğilimi gözlendi. Ayrıca farklı marka plastiklerin de aynı miktarlarda MP salmadığı tespit edilmiştir (Song vd., 2022:8). Başka bir çalışmada bir bebeğin biberonlardan mikroplastik alımının günde 14.600-4.550.000 parçacık aralığında olduğunu tahmin ediyor; en düşük seviyeler ise Afrika ve Asya'da görülüyor (Sripada vd., 2022:15).

Süt formülü kullanılarak beslenen bebeklerin, anne sütü ile beslenenlere kıyasla daha fazla MP alacağına inanılmakta olduğu görüşler mevcuttur (Wu vd., 2021:7). Bebek sütü tozunun genellikle iç torbalı kutularda veya teneke kutulardan dolayı MP kaynağı olabileceği tahmin edilmiştir. Ayrıca hazırlama sırasında ebeveynler tarafından MP kontaminasyonu gerçekleşebileceği de bildirilmiştir. Mamalar üzerinde yapılan ilk çalışmada kutulu süt tozunda konserveye göre daha yüksek ölçüde MP tespit edilmiştir. Biberonlardan kaynaklanan MP maruziyeti ise süt tozundan 6,8 kat daha yüksek bulunmuştur.

Hazırlık sürecinde kullanılacak ekipmanların önemi vurgulanmıştır (Zhang vd., 2023:8).

KOK'lar (kalıcı organik kirletici) hızla büyüyen sanayi ve tarım sektörleriyle ilgili bir grup kimyasaldır. KOK'lar ve MP'ler su kaynaklarında, toprakta, atmosferde ve sığır gıdası gibi doğada her yerde mevcut olduğundan bebek mamalarında bulunan kirletici maddeler bu ham kaynaklardan gelebilir. Genellikle üretim, imalat, işleme, hazırlama ve paketlemeye ihtiyaç duyulduğundan insan sütü ikamelerinde MP kontaminasyonu birçok kaynaktan gelebilir (Caba-Fores vd., 2023:16).

Bebek Dışkında Mikroplastik

Mekonyum, gebeliğin 13. haftasında rahimde ortaya çıkarak birikmeye başlar, genellikle de doğumdan sonra ilk 72 saatte atılır ve miktarı 20-70 g arasında değişir. Mekonyumun %80 kadarı gebeliğin 38. haftasından sonra birikir. Bu sebepten, mekonyum analizi, gebeliğin son trimesterindeki fetal maruziyete doğrudan bir bakış açısı sağlar. Yapılan çalışmada 16 mekonyum incelenmiş ancak hiçbirinde mikroplastik bulgusuna rastlanamamıştır. Ancak örneklem sayısının düşüklüğü sebebiyle genellenebilirliği kısıtlıdır (Li, Wang vd., 2023:13).

Bebeklerin dışkısında yetişkinlere göre daha yüksek Polietilen tereftalat (PET) konsantrasyonları bulunmuş olup PET genellikle giysi ve halıların hammaddelerinden biri olan polyesterden yapılmaktadır. Günlük ihtiyaçların paketlenmesi, içme suyu kapları gibi alanlarda da kullanılır. Bu farkın ana nedeninin bebeklerin halı üzerinde emeklemesi, kumaşları sık sık çiğnemesi ve emmesi olabileceğine, dolayısıyla PET MP'lerine yetişkinlere göre daha farklı ve fazla maruz kalma olasılıklarına inanıyor (Feng vd., 2023:18). Gebeler ve bebekler MP'lere maruz kalan hassas bir gruptur. Bebek dışkısındaki PET konsantrasyonu (5700–82.000 ng/g, medyan: 36.000 ng/g) yetişkinlere göre (2200–16.000 ng/g, medyan: 2600 ng/g) on kat daha yüksek saptanmıştır. Bu oran bebeklerde MP'lere maruz kalma düzeyinin yetişkinlere göre çok daha yüksek olabileceğini gösteriyor (Li,Tao vd., 2023:9). Yapılan farklı bir çalışmada da bu sonuç desteklenmiştir. Toplanan üç mekonyum ve altı bebekte PET ve polikarbonat (PC) MP'lerin konsantrasyonları ölçülerek bebek dışkısındaki konsantrasyonunun yetişkin dışkısındakilerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bir kez daha saptandı.

Plastik oyuncakları yıkamanın ve bebeğin plastiklerle oynama, emme davranışı göstermesinin de dışkıda MP sayısını arttırdığı tespit edildi. Plastik oyuncakları yıkamada en yüksek MP kaynar suya batırma yönteminde tespit

edilmiş olup en uygunu soğuk suda yıkama yöntemi olarak tespit edilmiştir (Liu, Guo vd., 2023:9).

Mikroplastik İle Mücadele

Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'nde çocukların sağlıklı çevrede yaşama hakkı güvenceye alınmıştır. Anlaşmaya göre devletler, çocukların en yüksek sağlık standartlarından faydalanmasını sağlama görevine sahiptir. Bu madde devletlerin, çocukları etkileyen zararlı maddelere veya çevre koşullarına maruz kalmayı önlemek ve azaltmak için harekete geçmesini de içermektedir. MP'lere maruziyetin azaltılması ve önlemlerin alınması da bu kapsamda savunulmaktadır (Sripada vd., 2022:15). Avrupa 2018 yılında bir strateji belirleyerek plastik malzemelerin geri dönüştürülmesi çağrısında bulundu. Mart 2019'daki dördüncü Birleşmiş Milletler Çevre Asamblesi'nde 2030 yılına kadar tek kullanımlık plastik ürünleri büyük ölçüde ortadan kaldırma sözü verildi (Osman vd., 2023:41).

Yaşamın son derece duyarlı ilk 1000 gününde bu maruziyeti azaltmak için ne gibi önlemler alınabilir?

Plastik kaplar ile yiyecek ve içecek temasından kaçınılmalı. Özellikle sterilizasyon döngüsünde plastik biberon kullanımından kaçınarak MP sızması engellenebilir.

Yıkama sırasında plastik bazlı süngerler yerine doğal elyaf alternatifler kullanılabilir. Tekstil ürünleri mümkün olduğunca pamuk ve doğal elyaf seçilmelidir. Tek kullanımlık plastiklerden uzak durulmalıdır.

Evde süt sağımı sırasında manuel yöntemler kullanılarak cam kaplarda saklama yöntemi düşünülebilir (Caba-Fores vd., 2023:16).

Plastik ve mikroplastik kirliliğinin etkisine ilişkin endişeler halkın farkındalığını ve duyarlı eylemleri de artırdı. Okullar plastikle ilgili eğitim faaliyetlerini benimsemiş, sivil toplum kuruluşları kampanyalar başlatmış ve bazı şirketler de plastik kullanımını en aza indirme sözü vermiştir (Osman vd., 2023:41).

SONUÇ

Özellikle son 10 yıldır birçok bilim insani mikroplastikleri tanımlaması ile birlikte mikroplastiklerin anne ve çocuklar üzerindeki etkinlikleri üzerine çalışmalar yapmaktadır ancak kanıt düzeyinde değillerdir. Mikroplastiklere erken yaşta maruz kalmanın uzun dönem insan sağlığı açısından riskleri, toksikolojisi gibi konularda bilgi eksiklikleri bulunmaktadır. Potansiyel riskler göz önüne alındığında ise özellikle bebek bakımında kullanılan ürünlerde daha az plastik kullanımı ve yerine alternatifi bulunan ürünler tercih edilebilir.

REFERANSLAR

Blackburn, K., & Green, D. (2022). The potential effects of microplastics on human health: What is known and what is unknown. *Ambio*, *51*(3), 518-530.

Caba-Flores, M. D., Martínez-Valenzuela, C., Cardenas-Tueme, M., & Camacho-Morales, A. (2023). Micro problems with Macro Consequences: Accumulation of Persistent Organic Pollutants and Microplastics in Human Breast Milk and in Human Milk Substitutes.

Li, Y., Tao, L., Wang, Q., Wang, F., Li, G., & Song, M. (2023). Potential Health Impact of Microplastics: A Review of Environmental Distribution, Human Exposure, and Toxic Effects. *Environment & Health*.

Li, Z., Wang, J., Gao, X., Du, J., Sui, H., Wu, J., ... & Huang, Z. (2023). Investigation of Microplastics (≥ 10 μm) in Meconium by Fourier Transform Infrared Microspectroscopy. *Toxics*, *11*(4), 310.

Liu, L., Zhang, X., Jia, P., He, S., Dai, H., Deng, S., & Han, J. (2023). Release of microplastics from breastmilk storage bags and assessment of intake by infants: A preliminary study. *Environmental Pollution*, *323*, 121197.

Liu, S., Guo, J., Liu, X., Yang, R., Wang, H., Sun, Y., ... & Dong, R. (2023). Detection of various microplastics in placentas, meconium, infant feces, breastmilk and infant formula: A pilot prospective study. *Science of The Total Environment*, *854*, 158699.

M., Feng, Z., Wang, Z., Lv, M., Chang, J., ... & Wang, C. (2023). Human Microplastics Exposure and Potential Health Risks to Target Organs by Different Routes: A Review. *Current Pollution Reports*, 1-18.

Osman, A. I., Hosny, M., Eltaweil, A. S., Omar, S., Elgarahy, A. M., Farghali, M., ... & Akinyede, K. A. (2023). Microplastic sources, formation, toxicity and remediation: a review. *Environmental Chemistry Letters*, *21*(4), 2129-2169.

Patil, P. B., Maity, S., & Sarkar, A. (2022). Potential human health risk assessment of microplastic exposure: current scenario and future perspectives. *Environmental Monitoring and Assessment*, *194*(12), 898.

Prata, J. C. (2023). Microplastics and human health: Integrating pharmacokinetics. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, *53*(16), 1489-1511.

Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O., ... & Giorgini, E. (2021). Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment international*, *146*, 106274.

Segovia-Mendoza,M.,Nava-Castro, K. E., Palacios-Arreola, M. I., Garay-Canales, C., & Morales-Montor, J. (2020). How microplastic components influence the immune system and impact on children health: Focus on cancer. *Birth defects research*, *112*(17), 1341-1361.

Song, K., Ding, R., Sun, C., Yao, L., & Zhang, W. (2021). Microparticles and microplastics released from daily use of plastic feeding and water bottles and plastic injectors: potential risks to infants and children in China. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(42), 59813-59820.

Sripada, K., Wierzbicka, A., Abass, K., Grimalt, J. O., Erbe, A., Röllin, H. B., ... & Wagner, M. (2022). A children's health perspective on nano-and microplastics. *Environmental health perspectives*, *130*(1), 015001.

Street, M. E., & Bernasconi, S. (2021). Microplastics, environment and child health. *Italian Journal of Pediatrics*, *47*(1), 75.

Su, Y., Hu, X., Tang, H., Lu, K., Li, H., Liu, S., ... & Ji, R. (2022). Steam disinfection releases micro (nano) plastics from silicone-rubber baby teats as examined by optical photothermal infrared microspectroscopy. *Nature nanotechnology*, *17*(1), 76-85.

Thompson, R. C., Olsen, Y., Mitchell, R. P., Davis, A., Rowland, S. J., John, A. W., ... & Russell, A. E. (2004). Lost at sea: where is all the plastic?. *Science*, *304*(5672), 838-838.

Weingrill, R. B., Lee, M. J., Benny, P., Riel, J., Saiki, K., Garcia, J., ... & Urschitz, J. (2023). Temporal trends in microplastic accumulation in placentas from pregnancies in Hawai'i. *Environment international*, *180*, 108220.

Wu, M., Tu, C., Liu, G., & Zhong, H. (2021). Time to safeguard the future generations from the omnipresent microplastics. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, *107*, 793-799.

Zarus, G. M., Muianga, C., Hunter, C. M., & Pappas, R. S. (2021). A review of data for quantifying human exposures to micro and nanoplastics and potential health risks. *Science of the Total Environment*, *756*, 144010.

Zhang, Q., Liu, L., Jiang, Y., Zhang, Y., Fan, Y., Rao, W., & Qian, X. (2023). Microplastics in infant milk powder. *Environmental Pollution*, *323*, 121225.

Zuri, G., Karanasiou, A., & Lacorte, S. (2023). Human biomonitoring of microplastics and health implications: A review. *Environmental research*, 116966.

Bölüm 2

Konya Yöresel Yayla Balı İle Püren Balının Kalite Kriterleri Yönünden Karşılaştırılması

Emine ÇİFTCİ[1]

Gürkan UÇAR[2]

1

ÖZET

Bu çalışmada Konya Arı Yetiştiriciliği Birliği tarafından hasat dönemlerinde temin edilecek olan yöresel yayla çiçek ve püren ballarından, 20'şer adet olmak üzere toplam 40 adet bal numunesi kullanılmıştır. Her bir bal numunesi, bal üreticilerinden 500 gr'lık kavanozlara alınıp, analizler için laboratuvarlara getirilmiştir. Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren ballarında prolin, rutubet tayini, polen, elektriksel iletkenlik, balda suda çözünmeyen katı madde tayini, diastaz sayısı, balda asitlik (serbest), fruktoz, glukoz ve sakaroz düzeyleri belirlenmiştir. Bal numunelerinin analizlerinde TGK Bal tebliğinde belirtildiği üzere uluslararası kabul görmüş Türk Standartları Enstitüsü analiz metotları kullanılmıştır. Analiz bulguları sonucunda incelenen örneklerin ortalama değerleri alınmış, Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren balları arasındaki istatistiksel analizler yapılmış ve TSE standartları ve TGK Bal Tebliği açısından değerlendirilmiştir.

Bu araştırmadaki Konya Yayla Çiçek balından elde edilen sonuçların ortalama değerleri nem % 17.5 ± 0.65, elektriksel iletkenlik 0.38 ± 0.01 µs/cm, suda çözünmeyen katı madde miktarı 0.07 ± 0.01, HMF değeri 22.31 ± 4.46, prolin 488 ± 105, serbest asitlik 24.62 ± 4.02 meq /kg, fruktoz oranı % 40.61 ± 0.28, glukoz oranı % 31.34 ± 0.42, diastaz sayısı 12.54 ± 0.56, C4 şekerleri oranı % 5,5 ± 0.14 olarak bulunmuştur. Bu araştırmadaki Konya Püren Balından elde edilen sonuçların ortalama değerleri nem %20,4 ± 0.78, elektriksel iletkenlik 0.38 ± 0.01 µs/cm, suda çözünmeyen katı madde miktarı 0.07 ± 0,01, HMF değeri 21.3 ± 3.5, prolin 731 ± 143, serbest asitlik 15.48±3.35 meq /kg, fruktoz oranı % 38.87 ± 0.65, glukoz oranı % 31.21 ± 0.63, diastaz sayısı 37.81 ± 1,56, C4 şekerleri oranı % 5,7 ± 0.08 olarak

[1] Veteriner Hekim; Konya Ovası Projesi Bölge Kalkınma İdaresi Başkanlığı. emineciftci42@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5771-2805
Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü. gucar@selcuk.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-6774-5790
Bu yayın ilk yazarın Yüksek Lisans Tezinden özetlenmiştir.

bulunmuştur. Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren bal numunelerinde % nem, HMF, prolin, serbest asitlik, früktoz, diastaz sayısı açısından ($p<0.05$) düzeyinde önemli bulunmuştur. Bal numuneleri arasında elektriksel iletkenlik, suda çözünmeyen katı madde, % glikoz ve C4 bakımından fark olmadığı tespit edilmiştir. Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren ballarında incelenen toplam 40 adet numune ile yapılan polen analizi sonucunda, orijin tanımlaması gerçekleştirilmiş ve 46 çeşit bitki türü tespit edilerek ballarda dominant ve sekonder polenler belirtilmiştir.

Sonuç olarak Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren ballarında bazı kriterler yönünden aralarında farklılıkların olduğu tespit edilmiştir. Analiz edilen tüm bal numunelerinin TGK bal tebliğine uygun olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bal, Kalite Kriterleri, Püren, Yayla.

SUMMARY

In this study 20 regional highlands flowers and heather has a total 40 pieces honey is used which will be provided by the harvest period from beekeepers association Konya. Each sample of honey taken 500 g jars by manufactures, were brought to the laboratory for analysis. Proline, determination of moisture, polen, electrical conductivity, determination of water insoluble matter, number of diastase, the acidity of honey, fructose, glucose and sucrose levels were examined from Konya regional highlands flowers and heather honey. For analysis of honey samples is used international accepted analysis methods of TSE as indicated in the TGK notification of honey.

In this study Konya regional highlands flowers honey's analysis result's of average numbers were found: moisture %17,5 ± 0,65, electrical conductivity 0,382 ±0,0026 µs/em, water insoluble matter 0,071 ± 0,0137, HMF 22,31 ±4,46, Proline 488 ± 105, the acidity of honey 24,62 ± 4,02 meq/kg, fructose %40,612 ±0,283, glucose %31,336 ±0,417 number of diastase 12,54 ±0,78, and C4 sucrose %5,5 ±0,140. And Konya heather honey's analysis result's of average numbers were found: moisture %20,4 ± 0,78, electrical conductivity 0,378 ±0,0058 µs/em, water insoluble matter 0,073 ± 0,0106, HMF 21,3 ±3,5, Proline 731 ± 143, the acidity of honey 15,48 ± 3,35 meq/kg, fructose %38,867 ±0,648, glucose %31,209 ±0,628 number of diastase 37,81 ±1,56, and C4 sucrose %5,7 ±0,84. Honey samples of Konya regional highlands flowers and heather honey %moisture, HMF, Proline, the acidity of honey, fructose and number of diastase were found important in $p<0,05$ signifance level. Among samples of honey's electrical conductivity, water insoluble matter, % glucose and C4 sucrose was found no differences.

As a result of the polen analysis by examinig of total 40 samples of Konya regional highlands flowers and heather honey'were performed origin identification and 46 variety of plant species honey were identified honey dominant and sekonder pollens. And Konya Konya regional highlands flowers and heather honey's were determined differences about some kriteria .All honey samples of analized samples were found appropriate for TGK honey notification.

Key Words: Honey, Quality Critera, Püren, Yayla.

GİRİŞ

Yaşayan canlılar içinde varlığı en eskilere hatta insanın var oluşundan 20 milyon yıl öncelerine uzanan türlerin başında yer alan tür, bal arısıdır (Doğaroğlu 2007). Bal arılarının dünyada Apidae familyasına bağlı dört türü bulunmaktadır. Bunlar arasında en yaygın ve ekonomik önemi bulunanı Apis mellifera türüdür (Korkmaz 2010). Bal arıları binlerce çiçekten topladıkları nektarı, kendi vücutlarından salgıladıkları birtakım enzimlerle karıştırıp, fiziksel ve kimyasal değişime uğratarak petek gözlerine dayanıklı, yoğun ve yüksek besin değeri içeren bir gıda maddesi olan bal olarak depo ederler (Korkmaz 2010, Altıparmak 2014).

Bal için farklı tanımlamalar mevcuttur. TGK Bal tebliğinde "Bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımlarının salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının bal arısı tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırdığı doğal ürünü" biçiminde ifade edilmiştir (Resmi Gazete 2012). Bal Standartında da; "Bitkilerin çiçeklerinden ya da diğer canlı kısımlarından salgılanan nektarın ve bitki üzerinde yaşayan bazı böceklerin, bitkilerin canlı kısımlarından yararlanarak salgıladığı tali maddelerin, bal arıları (Apis mellifera) tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirilerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırması sonucunda meydana gelen doğal ve tatlı bir ürün" tanımı ile tebliğe benzerlik göstermektedir (TS 3036 2010). Türkiye'de her bölgenin kendine özgü çevre koşullarına sahip olması, bitkilerin çiçeklenme dönemlerinin farklı olması, farklı ekolojik koşullarda birçok arı ırk ve ekotipi ile yıl boyu nektar ve polen sağlayan oldukça zengin floral kaynaklar bulunması ballarda faklılığı yaratmaktadır.

Yayla balı; İç, Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'nin yüksek dağlarından, çiçek florası bol olan, Türkiye'nin en verimli, yüksek yayla ve

meralarında karma kır çiçeklerinden elde edilir. Yayla Çiçek balı, açık kehribar renkte hoş bir rayiha ve keskin tadı olan, çok değerli ve besleyici bal çeşididir.

Püren balı; Türkiye'nin Akdeniz, Ege, Trakya ve Karadeniz bölgelerinde özellikle gürce ormanlarının bulunduğu Balıkesir - Çanakkale yolunda doğal yayılış gösteren ve ilkbahar ve sonbaharda çiçeklenen türlere sahip bal çeşididir. Bitki örtüsünün maki olduğu yerler, bu balın oluşmasında önemli rol oynar. Arının bu bitkilerden topladığı öz, bala vişne suyu tadını verir. Avrupa besin sektöründe önemli bir yer tutar. Çiçekleri pembe ve mor renkli olup arılar için zengin nektar ve polen kaynağıdır. Püren balı kendine has aromalı, hafif acımtırak, oldukça kıvamlı ve değerli bir bal çeşididir (Yayçep 2001).

1.1. Balın Yapısı ve Ürün Özellikleri

Balın kimyasal ve fiziksel özellikleri arıların ziyaret ettikleri bitkinin orijinine, yöreye, iklim koşullarına, hasat zamanı ile hasat sırasında uygulanan işlemlere ve muhafaza yöntemlerine göre değişiklik göstermektedir. Tamamen doğaya bağımlı olarak elde edilen balın bileşimi yörelere ve çeşidine göre incelendiğinde farklılıklar göstermektedir. Ancak genel olarak balın % 80'i değişik şekerlerden, % 17'si sudan, geri kalan % 3'lük kısmı ise başta enzimler olmak üzere; balı bal yapan ve balı değerli kılan maddelerden oluşur (Salinas ve ark 1991, Şahinler ve ark 2004, Talu 2004).

Balın kuru maddesinin % 95 - 99'unu şekerler oluşturur. Şekerler balın viskozite, nem çekme özelliği, enerji değeri ve kristalizasyon gibi fiziksel özelliklerinden sorumludur. Balda bulunan başlıca şekerler; glukoz, izomaltoz, fruktoz, tranoz, levüloz, melezitoz, sukroz, rafinoz, maltoz, erloz'dur. Balın yapısındaki üç önemli bileşimden fruktoz % 35 - 40, glikoz % 30 -35 ve su % 16-18 oranında bulunmaktadır. Geri kalan % 14'lük oranı ise bazı disakkaritler, trisakkaritler, oligosakkaritler, mineral maddeler, vitaminler ve enzimler oluşturmaktadır. Ballarda en çok bulunan enzimler diastaz, invertaz ve katalazdır (Tolon 1999, Korkmaz 2010). Balın % 69 - 78'lik kısmı invert şeker halindedir. İnvert şeker, nektardaki sakkarozun, asitler ve invertaz enzimi etkisiyle glikoz ve fruktoza parçalanmasıyla oluşmaktadır. Balların uzun süre depolanması, invert şeker oranının yükselmesine etki etmektedir. Ballarda depolama süresi arttıkça yapısında bulunan monosakkarit oranlarında da bir azalma görülmektedir (Tolon 1999, MEGEP 2009, Korkmaz 2010).

Genel olarak balın yapısında asetik, bütirik, sitrik, formik, glukonik, laktik, maleik, malik, oksalik, piroplutomik, süksinik, glikollik, kitoglutarik, pirüvik, tartarik, 2-3 fosfogliserik, gliserofosfat ve glukoz-6-fosfat asitleri bulunmaktadır (Tolon 1999, Korkmaz 2010). En önemli bal asidi glukoz oksidaz enziminin faaliyeti sonucu oluşan glukonik asittir. Ballardaki asit miktarı çoğunlukla pH

ve formol titrasyona bağlı olarak titre edilebilen toplam asitliğin belirlenmesi ile değerlendirilir Doğal bal asidik yapıda olup, pH'sı 3.4 ile 6.1 arasında değişmekle birlikte ortalama olarak 3.9'dur. Balın asidik yapıda olması, bünyesinde barındırdığı tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), askorbik asit (vitamin C), pridoksin (vitamin B6), pantotenik asit ve nikotinik asit gibi önemli vitaminlerin deforme olmasını geciktirmektedir (Tolon 1999). TGK Bal Tebliği (2012/58) kaliteli bir baldaki asitlik miktarının 50 meq/kg'dan fazla olmaması gerektiğini belirtmektedir.

Balda proteinlerin belirlenmesi balın doğal veya yapay olup olmadığının anlaşılması açısından önemli olduğu gibi beslenme yönünden de önemlidir. Aminoasitlerden 16 tanesinin balda bulunduğu tespit edilmiştir. Balın aminoasit miktarı yaklaşık 20 - 300 mg / 100 gr'dır (Pawlowska ve Armstrong 1994,Yılmaz 1994). Haroun (2006)'un araştırmasında, balda protein içeriğini en yüksek kestane balında en düşük de meşe balında bulmuştur. Bazı karışık çiçek ballarında da oldukça yüksek protein içeriğinin olduğu gözlenmiştir. Yapay ballarda ise protein içeriği tespit edilememiştir.

Balda bulunan toplam aminoasit miktarının % 50 - 85'ini prolin oluşturmaktadır. Balın prolin miktarı, değişik unifloral ballarda karakteristik değerler göstermekte olup enzimatik aktivite ile ilişkilidir. Prolin, nektarın bala dönüşümü sırasında bal arısı tarafından eklenen ve balın olgunluğunu gösteren bir aminoasittir. Bal arıları tarafından üretilen, sakkaroz ve glukozoksidaz gibi enzimler ile baldaki prolin miktarının, balın olgunluğunu gösterdiği düşünülmektedir (Hermosín ve ark 2003). Prolin miktarı, çiçek balı, salgı balı, çiçek ve salgı balı karışımında en az 300 mg/kg, kanola, ıhlamur, narenciye, lavanta, okaliptüs ballarında ve fırıncılık ballarında en az 180 mg/kg, biberiye, akasya ballarında 120 mg/kg düzeyinde olması gerektiği belirtilmiştir (Resmi Gazete 2012).

Baldaki kül miktarı yapısındaki mineral madde miktarı ile ölçülmektedir. Bu nedenle mineral madde miktarı yüksek olan koyu renkli balların kül miktarları da yüksek çıkmaktadır. Balın rengi ile içerdiği kül miktarı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Balın rengi ve kimyasal yapısı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Balın rengi, açık renkten koyu ambere hatta siyaha doğru çeşitlilik göstermektedir. Koyu renkli ballarda aminoasitler ve şekerler arasında yoğun bir etkileşim olduğu öne sürülmektedir. Bu durumda balın rengi kül ve amino asit/şeker oranıyla ilgilidir (Tolon 1999, Bölükbaşı 2007). Ayrıca balın rengini etkileyen karoten, ksantofil, antosiyanin gibi değişik bitki pigmentleri de bulunmaktadır. Balın renginin floral kaynak, endüstriyel işleme metotları, sıcaklık ve depolama süresine bağlı olarak değiştiğini gösteren pek çok çalışma da yapılmıştır (Bölükbaşı 2007).

Her balın kendine özgü bir tadı vardır, dikkatle tadılırsa lezzetler hissedilir. Baldaki aromanın asıl maddeleri esterler, aldehitler, ketonlar, alkoller ve serbest asitlerdir. Bu maddeler arasında en geniş yeri alkoller almaktadır. Aroma maddeleri daha çok hammadde olan nektardan gelirken, nektar hangi bitkilerden toplanmış ise o bitkinin aroması balda hissedilir (Doğan 2007).

Ballardaki akıcılık, kimyasal bileşim, şekerler, rutubet, enzimler, vitaminler, asitler, kolloidal maddeler ve bileşimi bilinmeyen maddeler orijine göre değişiklik göstermektedir (Şahinler ve ark 2004). Balın viskozitesi, kovandan çıkarılmasından başlayarak, süzülmesi, diğer ballarla karıştırılması, işlenmesi ve paketlenmesi sürecine kadar bal üretiminin her aşamasında önemlidir (Yanniotis ve ark 2006). Genellikle balın vizkositesi, su miktarı arttıkça azalmaktadır (Lazaridou ve ark 2004). Balın viskozitesi, sıcaklık, nem ve botanik orijinine bağlı olarak değişmekte ve düşük nem oranlarında sıcaklık değişimlerinden daha çok etkilenmektedir (Yanniotis ve ark 2006).

Ballarda elektriksel iletkenlik balın botanik orjininin belirlenmesinde önemli bir kriterdir. Elektriksel iletkenlik, daha çok nektarın kaynağına ve balın protein miktarına bağlı olarak değişen fiziksel bir özelliğidir. Elektriksel iletkenlik çiçek balını salgı balından ayıran en önemli parametrelerden biridir. Genellikle çiçek ballarının elektriksel iletkenliği salgı ballarından daha düşüktür (Bölükbaşı 2007).

Balın polarize ışığı çevirme yönü ve miktarı, bal çeşidine ve içerdiği şeker miktarına göre değişmektedir. Çiçek balları polarize ışığı sola, salgı balları ise sağa çevirdiğinden bu özellikten faydalanarak balın botanik kaynağı ve tağşişi anlaşılabilmektedir (Bölükbaşı 2007).

1.2. Balın Sınıflandırılması

Balın sınıflandırılması üretim ve pazarlama şekline ya da kaynağına göre yapılmaktadır. Üretim ve pazarlama şekillerine göre; petekli, süzme, pres, yapay ve zehirli bal olarak sınıflandırılabilmektedirler (Talu 2004). Petekli bal, peteği ile birlikte piyasaya arz edilen baldır. Çerçeveli petekli bal, tabii petekli bal, parça petekli bal, bölme petekli bal ve kara kovan baldır. Süzme bal, petekli balların oda sıcaklığında (20-35ºC) santrifüj yolu ile veya hiçbir işlem yapmaksızın kendiliğinden peteğinden ayrılması ile elde edilen peteksiz baldır. Pres balı, yavrusuz (larvasız) peteklerin preslenmesi ile elde edilen baldır (Gündoğan 2009).

Yapay bal, doğal bal olmadığı halde sakarozun az veya çok inversiyonu ile nişasta şekeri veya şurubu katarak veya katmaksızın yapay olarak kokulandırılmış veya boyanmış, kıvam, görünüş, koku ve tadı doğal bala benzeyen ürünler olarak tanımlanır. Arıların orman gülü ve datura gibi

bitkilerden aldıkları zehirli maddelerden meydana getirdikleri bal ise “zehirli bal” ya da “deli bal” olarak adlandırılır (Doğan 2007).

Arıların yararlandığı kaynaklara göre ise; çiçek (saf nektar balı), salgı ve besleme balı olarak sınıflandırılabilmektedir. Salgı balı; çam, meşe, kayın ve ladin gibi orman ağaçları üzerinde yaşayan böceklerin salgıladığı tatlı salgıların (Hemiptera) arılar tarafından toplanması ile oluşturulan baldır. Bunlar çam balı ve yaprak balıdır. Ülkemiz için en önemli salgı balı çam balıdır (Talu 2004). Bazı balcılar fazla çiçek bulunmayan yerlerde kovanların çevresine kaplar içinde şerbet gibi tatlı çözeltileri dizerek arıları bunla beslerler, bu şekilde beslenmiş arıların yaptıkları doğal olmayan ballara “besleme bal” adı verilmektedir. (Doğan 2007).

Balarısının, bitkilerin çiçeklerinden topladığı nektar veya balözü denen tatlı suları, vücutlarındaki özel bezlerden salgılanan maddelerle karıştırarak, zenginleştirmesi ve peteklerde olgunlaştırması sonucu; doğal bal veya çiçek balı (nektar balı) elde edilir. Genellikle bitkilerin nektarlarından yaptıkları baldır. Eğer balın kaynağı belirli bir çiçek veya bitki ise ve bal bu bitki veya çiçeğe ait duyusal, fiziksel, kimyasal ve mikroskobik özellikleri belirgin şekilde taşıyorsa, ürün ismi "ayçiçeği balı, ıhlamur balı, portakal çiçeği balı, kekik balı, yonca balı, narenciye balı, pamuk balı, püren balı vb." gibi orijin aldığı çiçek veya bitkinin adı verilir (Talu 2004, MEGEP 2009, Resmî Gazete 2012). Balların sınıflandırılması ve ballara ait özellikler Çizelge.1.1’de gösterilmektedir.

Türkiye’de sahip olunan zengin floraya bağlı olarak çok çeşitli ballar üretilmektedir. Bunlar arasında en önemlileri yayla, çam, kestane, narenciye, yonca, ayçiçeği, pamuk, mısır, akasya ve ıhlamur balıdır (Tolon 1999, Şahinler ve ark 2004).

Tablo 1: Ballara Ait Diğer Özellikler (TGK Bal Tebliği 2012/58)

	Çiçek Balı	**Salgı Balı**	**Çiçek ve Salgı Balı Karışımı**	**Fırıncılık Balı**
Nem (en fazla)	% 20	% 20	% 20	% 23
	% 23 Püren (*Calluna)* ballarında			% 25 Püren kaynaklı
Sakaroz (en fazla)	5 g/100 g	5 g/100 g	5 g/ 100 g	5 g/100 g
	10g/100g (Yalancı akasya , Adi yonca Menzies Banksia, Tatlı yonca, Kırmızı okaliptüs, Meşin ağacı ve Narenciye bal)	10g/100g (Kızıl çam ve Fıstık çam ballarında)		
	15 g/100 g Lavanta çiçeği			
Fruktoz+Glukoz (en az)	100 g'da 60	100 g'da 45 g	100 g'da 45 g	-
Fruktoz /Glukoz	0,9 – 1,4	1,0-1,4	1,0-1,4	-
	1,0-1,85 Kestane (*Castaneasativa*)			
	1,2-1,85 Akasya (*Robiniapseudoacacia*)			
	1,0-1,65 Kekik (*Thymusspp.*)			
Suda çözünmeyen madde (en fazla)*	0,1 g/100 g	0,1 g/100 g	0,1 g/100 g	0,1 g/100 g
Serbest asitlik (en fazla)	50 meq/kg	50 meq/kg	50 meq/kg	80 meq/kg
Elektrik iletkenliği	En fazla 0,8mS/cm (Kocayemiş (*Arbutusunedo*), Çanotu (*Erica),* Okaliptus, Ihlamur (*Tiliaspp),* Süpürgeçalı (*Callunavulgaris),*Okyanus mersini (*leptospermum)* Çay ağacı (*Melaleucaspp)* ve Pamuk *(Gossipiumspp.* 'dan elde edilenler hariç)	En az 0,8 mS/cm	En fazla 0,8 mS/cm	En fazla 0,8 mS/cm
	En az 0,8 mS/cm (Kestane balında)		En az 0,8 mS/cm (Kestane balı ve salgı balı	

	Çiçek Balı	Salgı Balı	Çiçek ve Salgı Balı Karışımı	Fırıncılık Balı
			karışımlarında)	
Diastaz sayısı (en az)	8	8	8	-
	3 (Narenciye balı gibi yapısında doğal olarak düşük miktarda enzim bulunan ve doğal olarak HMF miktarı 15 mg/kg'dan fazla olmayan balda)			
HMF (en fazla)**	4 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	-
Balda protein ve ham bal delta Cl3 değerleri arasındaki fark	-1,0 veya daha pozitif	-1,0 veya daha pozitif	-1, veya daha pozitif	-1,0 veya daha pozitif
Balda protein ve ham bal delta Cl3 değerlerinden hesaplanan C4 şekerleri oranı (en fazla)	%7	%7	%7	%7
Prolin miktarı (en az)	300 mg/kg	300 mg/kg	300 mg/kg	180 mg/kg
	180 mg/kg (Kanola, ıhlamur, narenciye, lavanta, okaliptüs ballarında)			
	120 mg/kg (Biberiye, akasya ballarında)			
Naftalin miktarı (en fazla)***	10 ppb	10 ppb	10 ppb	10 ppb

1.3. Balın Kalitesini Etkileyen Faktörler

1.3.1. Balın Nem (Su) İçeriği

Balın stabil kalabilmesi ve maya fermentasyonu sonucu bozulmaya direncini gösteren kalite kriteri balın su içeriğidir (Bogdanov 2002). Balın su yüzdesinin düşük olması olgunluk derecesini gösterir ve buna göre de uzun süre bozulmadan saklanabilir (Erdoğan ve ark 2004). Ballar normalde %16-21 arasında nem içermektedir. Ancak nem arttıkça hem balın kalitesi düşmekte hem de balın fermente olma riski artmaktadır. Bu nedenle üretilen ballarda nem

oranın düşük olması beklenir. Bal aynı zamanda higroskopik özelliğinden dolayı dışarıdan da nem alabilmektedir. Balın su içeriği hasat dönemi, kovanda ulaşılan olgunluk derecesine ve iklimsel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir (Finola ve ark 2007). Yeteri kadar olgunlaşmamış balın hasat edilmesi çok su içermesine, dolayısıyla erken kristalleşmesine ve fermentasyonuna neden olmaktadır (Tolon 1999, Doğaroğlu 2009). Genel olarak dağ balları ova ballarından daha az nem içermekte olup, fazla nem balın olgunlaşmadığını ya da dışarıdan su katıldığını göstermekte bu da balın yüzey fermentasyonu tehlikesini doğurmaktadır (Yardibi 2008). Bunların yanında balların saklandığı kapların nem geçirgenliğinin ve depolandığı yerin neminin yüksek olması da balın higroskopik özelliğinden dolayı nem düzeyini artırabildiği bilinmektedir. Balda nemin yapı, şekerlenme ve kalite korunmasında önemli bir rolü vardır. Günümüzde dünyada balın nem içeriğine göre; nem oranı en fazla %17,8 olan ballar I. sınıf; %18,6 olanlar II. sınıf ballar; %20 olanlar ise III. sınıf ballar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Caner 2010).

1.3.2. pH

Doğal bal asidik yapıda olup, pH'sı 3,4-6,1 arasında değişmekle birlikte ortalama olarak 3,9'dur (Korkmaz 2010). Balın asitliği içerdiği malik asit oranı ile ölçülmektedir. Malik asit oranı %0,1-0,4 arasında değişmektedir. Malik asit oranı %0,4'ün üzerinde olan ballar sakıncalı ballar sınıfına girmektedir. Balın asidik yapıda olması, bünyesinde barındırdığı tiamin, riboflavin, askorbik asit, pridoksin (vitamin B6), pantotenik asit ve nikotinik asit gibi önemli vitaminlerin deforme olmasını geciktirmektedir (Caner 2010).

1.3.3. HMF (Hidroksimetilfurfural) Miktarı

HMF, pişirme ya da sterilizasyon esnasında gıdalara uygulanan ısı işlemleri sonucu, indirgenen şekerlerin aminoasitlerle oluşturduğu enzimatik olmayan esmerleşme (Maillard) reaksiyonu ya da heksozların asit katalizörlüğündeki dehidrasyonu sonucunda ortaya çıkar (Turkmen ve ark 2006, Turhan 2008, Caner 2010). İçeriğindeki yüksek orandaki basit şekerlerin (glukoz ve fruktoz) varlığı ve birçok asit nedeniyle bal, HMF oluşumu için çok uygun koşullar sağlamaktadır (MEGEP 2009, Khalil ve ark 2010). Ballarda HMF miktarının az olması istenir. Balda HMF miktarının artmasına, hasat sonrası ısıtma işleminin uygulanması, depolama süresi, depolama sıcaklığı ve balın pH'sı etki etmektedir. HMF'nin sitotoksik ve genotoksik etkileri olduğu tespit edilmiştir. HMF işlem sırasında ısıtmakla oluştuğu gibi uzun süre bekletilen ballarda da zamanla oluşabilmektedir. Balın uzun süre depolanması ve yüksek sıcaklıkta ısıtılması sonucu bu oran 30-40 mg/kg ye yükselirken bazen bu sınırları da

aşabilmektedir. Bu oranın l50 mg/kg dan büyük olması bala invert şeker katıldığının bir belirtisidir. Balda HMF oluşumu pH, sıcaklık, ısıtma süresi ve şeker konsantrasyonuna bağlı olduğundan balın kalitesini belirlemede kullanılan en önemli kriterlerdendir. HMF taze ballarda az miktarda bulunur (Tosi ve ark 2002, Fallico ve ark 2004, Caner 2010, Doğan 2013).TGK Bal Tebliğine göre, kaliteli bir baldaki HMF miktarının 40 mg/kg'dan fazla olmaması gerektiğini belirtmektedir (Resmi Gazete 2012).

1.3.4. Diastaz Sayısı

Dünya bal ticaretinde balda kalite kriteri olarak uzun bir zamandan beri kullanılan en önemli iki biyokimyasal kriterin balın HMF içeriği ve diastaz sayısı olduğu bildirilmektedir (Fallico ve ark 2004).

Balın olgunlaştırılması esnasında bal arıları tarafından salgılanan diastaz enziminin varlığı, bir kimyasal tehlike değil, tam tersine istenen bir durumdur. Ancak bu enzimin aktvitesindeki düşüş, 5-HMF maddesinin miktarının artışında olduğu gibi, balın aşırı ya da yanlış ısıtılmasının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Doğan 2013). Aşırı ısı işlemi uygulanmış ya da uzun süre depolanmış ballar ile taze balların ayırt edilmesinde bu ısı-zaman uygulamasını sınır değer olarak nitelendirmişlerdir. Diastaz aktivitesi, ısı işlemi sonucu inaktive olmaktadır. Bal diastazını geri dönüşümsüz olarak inaktive eden ısının 90-100° C arasında olduğu bildirilmiştir (Tosi ve ark 2008). Balda diyastaz kaybı istenmeyen bir durumdur. Ancak balda çok yüksek düzeyde diyastaz bulunması da arzu edilmez. Balda yüksek düzeyde diyastaz bulunması, yüksek asit oluşumuna dolayısıyla fermentasyona neden olmaktadır (Tolon 1999). Kaliteli bir balın diyastaz sayısı yüksektir. TGK kaliteli bir baldaki minimum diyastaz sayısını en az 8 olarak belirlemiştir (Tolon 1999, Caner 2010). Ancak turunçgil balı gibi enzim içeriği düşük olan ballarda en az 3 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda sıcaklık ve depolama süresinin artmasıyla baldaki HMF içeriğinin arttığı ve diyastaz sayısının azaldığı bildirilmektedir (Çınar ve Ekşi 2012). Depolamanın HMF miktarı üzerine önemli bir derecede etki ettiği ve arttırdığı, diastaz aktivitesi üzerinde daha az etki göstermekle birlikte sayısında azalmaya sebep olduğu bildirilmektedir (Yılmaz 1994).

Diastaz sayısı yapılan analizlerde balda çok kolay saptanmakta ve balın ısı işlemine tabi tutulup tutulmadığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak diastaz sayısı balın içerdiği polenin protein miktarı ile diğer maddelere bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir. Isıya maruz kalan ballarda diastaz sayısı hızla düşmekteyken, diastaz sayısı yüksek ballarda yüksek asit oluşumuna bağlı olarak daha hızlı fermantasyon gerçekleşmektedir (Tolon 1999, Doğan 2013).

1.3.5. İnvert Şekerler

İnvert şeker, herhangi bir hidroliz işlemine tabi tutulmadan hesaplanabilen, çoğunluğu fruktoz olup, fruktoz ve glikozdan oluşan monosakkaridlerdir. İdeal bir baldaki fruktoz miktarı % 27.25 - % 44.26 arasında, glikoz oranı ise % 22.03 - 40.75 arasında olmalıdır. Özellikle sakkaroz oranın artması balda hile olduğuna işaret edebilir (Caner 2010).

Balda bulunan fruktoz ve glikoz, şeker mayalarının etkisiyle parçalanır. Bunun sonucunda alkol ile karbondioksit meydana gelir. Ortamda oksijen bulunduğu için alkol de parçalanarak asetik asit ve su oluşturulur. Bu fermentasyon sonucu bal bozulur ve tadı ekşir. Kristalizasyon balın bozulmasında etkili değilken fermentasyon balın bozulması demektir. Fermentasyonu etkileyen en önemli faktörler; su oranı, maya içeriği ve depoloma koşullarıdır. Baldaki su oranı % 17.1 den düşük olması halinde balın bir yıl içerisinde fermente olmadığı ve ballarda maya üremesinin görülmediği saptanmıştır (Doğaroğlu 2009).

Balın içindeki şekerlere dayanıklı mayalar, özellikle su oranı yüksek balların fermentasyonuna neden olur. Bu nedenle saklama yerinin nemi % 60 dolayında olmalı ve bal uygun kaplarda kapalı olarak saklanmalıdır. Doyma noktası üzerindeki glikozun kristal hale dönüşümü balın şekerlenmesi olayıdır. Balın şekerlenmesi bozulma olmayıp balın elde edildiği bitkisel kaynağa göre oluşabilen fiziksel yapısı ile ilgili bir olaydır. Balın yapısı ve şekerlenmesi arasındaki ilgi ise en çok früktoz/glikoz veya glikoz/su oranlarıyla saptanabilmektedir. Eğer bitkide glikoz miktarı fruktoz miktarından fazla ise balda şekerlenme daha çabuk olmaktadır. Balın şekerlenmesi bozulma olmamasına karşın dolaylı olarak kolaylıkla fermantasyona neden olmaktadır (Doğaroğlu 2009, Korkmaz 2010). Glikoz/su oranı 1.7'den daha düşük balların şekerlenmediği, bu oranın 2.1'den daha yüksek olan balların ise kısa sürede şekerlendiği bildirilmiştir (Yayçep 2001). Fruktoz ve glukoz içerikleri, farklı bitkisel orijinli balların nitelendirilmesinde iyi parametrelerdir. Yapay ballar, çok yüksek fruktoz ve fruktoz/glukoz oranına sahip olup, doğal ballar için sınırların dışındadır (Haroun 2006). Balın fruktoz oranı düşerken glikoz oranının artması şekerlenmeyi destekler. Ancak, son yapılan çalışmalarda balın şekerlenme eğiliminin belirlenmesinde daha çok glikoz/su oranı üzerinde durulmaktadır (Yayçep 2001).

1.3.6. Polen

Polen, çiçekli bitkilerde; çiçeklerin erkek organlarının (stamen) üst kısmında bulunan anterlerin içindeki polen kesecikleri içerisinde yer alan, çiçeklerin erkek organlarınca üretilip, dişi organın döllenmesini sağlayan bitkilerin erkek cinsiyet hücreleridir. Bunlar ya erkek çiçekler tarafından ya da hermafrodit çiçeklerde erkek organlar tarafından oluşturulur (Yayçep 2001, Atayoğlu 2012, Köseoğlu 2012).

Polenin %40'ına yakın esansiyel aminoasit içeren protein profili balın botanik orijinini belirlemede kullanılabilir (Hermosín ve ark 2003). Polenin kimyasal yapısı farklılık göstermekle birlikte, %21 ham protein, %32 karbonhidrat, % 5 yağ, % 3 kül ve % 11 su ve % 28 diğer maddelerden oluşmaktadır (Yayçep 2001, Korkmaz 2010). Arıların beslenmesinde protein kaynağı olarak önem taşıyan polen bileşimindeki vitamin ve mineral maddeler ile arının ağız salgılarını içermesi nedeniyle değerli bir besin maddesidir (Köseoğlu 2012).

Saf ve sahte balı birbirinden ayırt etmede K/Na oranı, prolin ve toplam polen spektrumunun ayırt edici; asitlik, sakaroz, invert şeker içeriği gibi diğer parametrelerin ise bu ayrımda yardımcı kriterler olduğu bildirilmektedir (Başoğlu ve ark 1996).

Polenin kimyasal yapısı, rengi, tadı, kokusu ve şekli bitki türüne göre değişmektedir. Çoğunlukla sarı renkli olup siyah, mor, pembe renkli polenlere de rastlamak mümkündür. Ayrıca balın kaynağı, balda bulunan polenlerin analizi ile belirlenmektedir (Yayçep 2001, Korkmaz 2010).

1.3.7. Toz Partikülleri

Balda gözle yapılan bir muayenede toz partiküllerinin yoğunluğu balın hijyenli ve prosedürlere uygun şekilde üretilip üretilmediğini dolayısı ile güvenirliğini ifade etmektedir. Bu partiküller, balın hasattan sonra iyi süzülmediğinin göstergesidir. Aynı zamanda balın kristalizyonunu da hızlandırmaktadır (Caner 2010).

1.4. Balın İnsan Sağlığı Açısından Önemi

Bal temel olarak, besin maddesi ve enerji kaynağı olarak kullanılmakta, bunun yanı sıra insan sağlığı bakımından da önem taşımakta ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Bal kronik sindirim sistemi hastalıklarından özellikle peptik ülser ve hazımsızlığa karşı tedavi edici özelliğe sahiptir. Kronik kolit, mide ülseri, mide kanaması, kronik ishal ve kabızlıkta; anemi tedavisinde, beyin sklerozunda; kolesterol, lipid ve trigliserid kontrolünde; prostat bezi hastalıklarında, akut ve

kronik hepatitte; doku ve organlarda görülen yapısal veya fizyolojik problemlerde özellikle karaciğerdeki travmatik, toksik, hepatik veya herhangi bir etki sonucu oluşan dejenerasyonda önemli faydalar sağlanmaktadır (Korkmaz 2010, Köseoğlu 2012). Ayrıca bal antibakteriyel özelliği ile ağız, boğaz ve bronş enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır. Ayrıca bal, cildi besleyici ve nemlendirici krem olarak, çeşitli ülser, yara ve yanıklara karşı ilaç olarak da kullanılmaktadır (Dixon 2003, Köseoğlu 2012).

Balın antioksidatif etkisi, yapısında bulundurduğu tokoferol, askorbikasit, flavonoidler ve diğer fenolik enzim bileşenleriyle (glukozoksidaz, katalaz, peroksidaz) sağlanmaktadır (Takeshi ve ark 2001, Altıparmak 2014). Balın aynı zamanda antimikrobiyel, antiviral, antiparaziter, antiinflamatuar, antioksidan, antimutajenik ve antitümör etkileri de bilinmektedir (Karadal ve Yıldırım ark 2012, Öztürk 2012, Altıparmak 2014).

Balın besleyici değeri yanında kan şekerini yükseltici, fiziksel ve zihinsel yoğunluğu giderici, enerji verici, canlılık kazandırıcı, cilde olumlu etkileri yanında bazı yaraların iyileştirilmesi, astım, mide, dolaşım, solunum, kanser, tansiyon, damar rahatsızlıklarını giderici yararı bulunmaktadır (Yayçep 2001, Korkmaz 2010). Çocuklarda büyüme, raşitizm ve diş sağlığı ile ilgili problemlerde, yetişkinlerde ve özellikle kadınlarda kemik erimesi ile ilgili problemlerde büyük yararlar sağlar (Köseoğlu 2012).

GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Konya Arı Yetiştiriciliği Birliği tarafından hasat dönemlerinde temin edilen yöresel Yayla Çiçek ve Püren ballarından, 500'er gramlık 20'şer adet, toplam 40 adet bal numunesi cam kavanozlara alınarak, biyokimyasal analizleri (prolin, rutubet tayini, polen, elektriksel iletkenlik, HMF, C4, diastaz sayısı, asitlik (serbest), fruktoz, glukoz ile balda suda çözünmeyen katı madde tayini), Konya Gıda Kontrol Laboratuvarı, Selçuk Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi 'ne ait laboratuvar ile özel sektöre ait akredite bir laboratuvarda yapılmıştır.

2.2. Yöntem

Yöresel Yayla Çiçek ve Püren bal numune analizlerinden; prolin, rutubet tayini, polen, elektriksel iletkenlik, balda suda çözünmeyen katı madde tayini akredite Konya Gıda Kontrol Laboratuvarında, diğer analizler (HMF, C4, diastaz sayısı, serbest asitlik, fruktoz, glukoz) ise Selçuk Üniversitesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi laboratuarı ile Altıparmak A.Ş firmasına ait akredite laboratuvarda analiz edilmiştir. Analizler 2 paralelli olarak yürütülmüştür.

2.2.1. Kullanılan Analiz Metotları

Numunelerin rutubet, suda çözünmeyen katı madde ve HMF (Hidroksimetilfurfural) tayinleri (TS 3036 2002), Elektriksel iletkenlik (TS 13365), Prolin (TS 13357 2008), Serbest asitlik (TS 13360 2008), Diastaz sayısı (TS 13364 2008, IHC Methods 2009), C4 Şeker (TS 13262 2007) ve Fruktoz ve glukoz tayini (TS 13359 2008) belirtilen metotlar kullanılarak yapılmıştır.Polen analizleri ise (Aksoy ve Demirtaş 2008, Akdeniz ve ark 2013) belirttiği metot ile yapılmış,Taşkın ve İnce (2009)'nin yaptıkları çalışmalarında kullandığı yönteme göre, bal örnekleri içerisinde bulunan polenler, oranlarına göre dominant, sekonder, minör ve eser polen olmak üzere 4 grupta değerlendirilmiştir. %45 ve daha fazlası: dominant polen, %16 – 44: sekonder polen, %3 – 15: minör polen, %3 ten daha az: eser polen.

2.2.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin İstatistiksel değerlendirilmesi student t testi ile SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır (Petrie ve Watson 1999).

BULGULAR

Bu araştırmada 20'şer adet Konya Yayla Çiçek Balı ile Püren Balı numunelerinden toplam 40 adet temin edilmiştir. Her bir bal numunesinden 2'şer tekrarlı olmak üzere toplam 80 adet numune analiz edilmiştir. Laboratuvarlarda prolin, nem tayini, polen, elektriksel iletkenlik, HMF, C4, diastaz sayısı, serbest asitlik değeri, fruktoz, glukoz ile balda suda çözünmeyen katı madde tayini yapılarak, balların toplam 12 analitik özelliği değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1.: Püren Balı İle Yayla Çiçek Balının Analitik Özelliklerinin Karşılaştırılması

ANALİTİK ÖZELLİKLER	PÜREN BALI (n=20)			YAYLA ÇİÇEK BALI (n=20)			
	min	max	Ortalama±SH	min	max	Ortalama±SH	P*
Nem %	19.41	21.84	20.4 ±0.78[a]	16.06	18.22	17.5±0.65[b]	
Elektriksel iletkenlik	0.04	0.39	0.38±0.01[a]	0.38	0.39[a]	0.38±0.01[a]	++
(µs/cm)	0.06	0.09	0.07±0,01[a]	0.04	0.09	0.07±0.01[a]	
Suda Çözünmeyen	15.04	28.42	21.30±3.50[a]	17.71	25.41	22.31±4.46[b]	-
Katı	558.04	886.42	731±143[a]	373.76	632.32	488±105[b]	
Madde	12.29	16.35	15.48±3.35[a]	20.45	26.22	24.62±4.02[b]	-
HMF (mg/kg)	37.00	38.92	38.87±0.65[a]	40.12	40.98	40.61±0.28[b]	
Prolin (mg/kg)	30.14	32.00	31.21±0.63[a]	30.58	31.77	31.34±0.42[a]	+
Serbest Asitlik(meq	32.70	46.70	37.81±1,56[a]	10.20	13.10	12.54±0.56[b]	
/kg)	5.30	6.10	5.7±0.08[a]	5.29	5.93	5.58±0.14[a]	++
Fruktoz %							
Glukoz %							++
Diastaz Sayısı							
C4 %							++
							-
							++
							-

a,b: Aynı sırada farklı harf taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik bakımdan önemlidir.

*: İstatistiksel açıdan P<0.05 ise + P<0.01 ise ++ P>0.05 ise - olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan araştırmada, 20'şer adet Konya Yayla Çiçek Balı ve Püren balından toplam 40 adet bal numunesinde 47 polen analizi gerçekleştirilerek, orijin tanımlaması yapılmıştır. Çizelge 3.2'de Taşkın ve İnce (2009)'nin çalışmalarında kullandıkları metoda göre, polenlerin bulunma düzeyleri değerlendirilerek; dominant polen için 4, sekonder polen için 3, minör polen için 2 ve eser polen için ise de 1 rakamları kullanılmıştır.

Tablo 3.2.: Püren Balı İle Yayla Çiçek Balının Polen Analizi.

	ORİJİN	Püren Balı % n=20	Yayla Çiçek Balı% n=20
1	Ayçiçeği- Helianthus annus	**1**	**-**
2	Papatyagiller- Composititae	**3**	**1**
3	Diken- Cirsium	**2**	**1**
4	Baklagiller-Leguminosea	**2**	**1**
5	Ballıbabagiller-Labiatae	**1**	**2**
6	Beyaz Üçgül- Trifolium	**1**	**1**
7	Ladengiller-Cistus spp	**2**	**1**
8	Çan Çiçeğigiller familyası-Campanula L.	**-**	**1**
9	Engerk Otu-Echium vulgare	**1**	**1**
10	Fiğ-Vicia sativa	**-**	**1**
11	Fundagiller-Ericacae	**1**	**-**
12	Geven-Astragalus spp	**1**	**1**
13	Gülgiller-Rosaceae	**2**	**3**
14	Hodangiller-Boraginaceae	**-**	**1**
15	Hububat-Poaceae	**1**	**1**
16	İğdegiller-Eleagnaceae	**-**	**1**
17	Karanfilgiller-Caryophyllaceae	**1**	**-**
18	Keçiboynuzu-Ceratonia L.	**1**	**-**
19	Kestane- Castanea L.	**1**	**-**
20	Kırmızı Üçgül-Trifolium pratense	**1**	**1**
21	Korunga-Onabrychis vicifolia	**1**	**3**
22	Kökboyasıgiller-Rubiaceae	**-**	**1**
23	Kurtbağrı-Ligustrum spp.	**1**	**-**
24	Lahanagiller- Cruciferae	**2**	**1**
25	Lüfer Otu-Lotus comiculatus	**1**	**1**
26	Maydanozgiller-Umbeliferae	**1**	**1**
27	Meşe-Quercus spp.	**1**	**-**
28	Mısır-Zea mays	**1**	**1**
29	Orman Sarmaşığı-Hedera helix	**1**	**-**
30	Pancargiller-Chenepodiacae	**1**	**1**
31	Peygamberçiçeği-Centaurea cyanus	**2**	**1**
32	Pitrax-Xanthıum spinosum	**1**	**-**
33	Saparnagiller-Smilacaceae	**1**	**-**
34	Sığır kuyruğu-Verbascum spp.	**2**	**2**
35	Sinirotugiller-Plantago spp	**1**	**-**
36	Söğüt-Salix spp	**-**	**1**
37	Süpürge Çalısı (Püren)-Calluna vulgaris	**4**	**-**
38	Tatlı yonca-Melilotus officinalis	**-**	**1**
39	Tırfıl-Hedysarum	**1**	**3**
40	Turunçgiller-Rutaceae	**1**	**-**
41	Yaban sarmaşığı-Convolvulus spp.	**-**	**-**

42	Yonca- Medicano spp.	**1**	**1**
43	Zambakgiller-Liliaceae	**1**	**1**
44	Tanımlanmayan	**1**	**1**
45	Palmiyegiller-Palmae	**1**	**-**
46	Gelincikgiller-Papveraceae	**1**	**-**
47	Keçi Sakalı-Filipendula ulmeria	**1**	**1**

* 4: dominant polen (% 45 ve daha fazla) 3: sekonder polen (%16-44) 2: minör polen (% 3-15), 1: eser polen (%3'den az)

TARTIŞMA

Bu araştırmada Konya Yayla Çiçek Balı ile Püren Balının nem %'si, elektriksel iletkenliği, balda suda çözünmeyen katı madde, HMF, prolin, serbest asitlik değeri, fruktoz ve glukoz oranı, diastaz sayısı, C4 ile polen analizi yapılmıştır.

TGK Bal tebliği (2012/58)'ne göre, çiçek ballarında nem en fazla % 20, Püren (Calluna) ballarında ise % 23'e kadar izin verilmektedir. Çiçek balı sınıfına giren Konya Yayla Çiçek Balı nem ortalaması % 17.5 ± 0.65 ve Püren ballarında % 20.4 ± 0.78 olarak bulunmuştur. Yapılan araştırmada her iki balın da nem yüzdelerinin tebliğe uygun olduğu görülmektedir.

Çınar (2010), farklı yöreden toplam 100 çam balı örneği ile çalışmıştır. Çam ballarının nem miktarı ortalaması % 15.62 olarak bulmuştur. Sorkun ve ark (2001), yaptığı araştırmada balda nemin en düşük ve en yüksek oranını % 15.20 - 20.80; Gündoğan (2009)'da % 15,3 - 20,6; Gül (2008) % 17.92; Aydın ve ark (2008) % 13.2 - 19.2; Yardibi (2008) % 14,88 – 20,13; Çapar (2010) bal örneklerine ait % nem değerini % 14.84 - % 16.87; Saric (2003)'in adaçayı, kestane, dağ merası, çayır, çiçek, akasya bitkilerine ait bal örneklerinden % 15,4 - 16,9; Batu ve ark (2013) Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgesinde toplanan ballarla yapılan araştırmada nemi % 14.01 - 17.12 olarak bulmuşlardır. Farklı araştırmacıların salgı ve çiçek ballarıyla yaptıkları araştırmada elde ettikleri nem oranları, Püren ve Yayla Çiçek Balı ile yapılan araştırmadakine benzerlik göstermektedir.

Konya Yayla Çiçek Balının Püren balına oranla nem oranının düşük olduğu görülmektedir. Balın nem oranının düşük olması onun olgunluğunu gösterir ve buna göre de uzun süre bozulmadan saklanabileceğini göstermektedir (Erdoğan ve ark 2004). Balda nem arttıkça balın kalitesi düşmektedir (Finola ve ark 2007). Ayrıca nem, balın stabil kalabilmesi ve maya fermentasyonu sonucu bozulmaya direncini gösteren kalite kriteri olduğuna göre (Bogdanov 2002), Konya Yayla Çiçek Balının Püren balına göre % nem oranı dikkate alındığında daha dayanıklı ve kaliteli bir bal olduğunu olduğu söylenebilir.

TGK Bal tebliği (2012/58)'ne göre, en fazla 0,8 mS/cm olması istenilen elektrik iletkenliği, araştırmada kullanılan Püren Balı ortalamasında 0.38 ± 0.01 µS/cm ve Yayla Çiçek Balında da 0.38 ± 0.01 µS/cm bulunarak tebliğe uygunluk göstermektedir.

Saric ve ark (2008), 4 farklı gruptaki bitkilere ait bal örnekleriyle yaptıkları araştırmada elektriksel iletkenliği 0,20 - 1,27 mS/cm; Çınar (2010) 1.26 mS/cm; Çapar (2010) 0,878 – 1,463 mS/cm; Batu ve ark (2013)'ları, 0.182 - 0.467 mS/cm; Gül (2008), 0.67 mS/cm; Güney ve ark (2011) 1.04mS/cm ve Sorkun ve ark (2001) 4.19 - 5.50 mS/cm olarak belirtmişlerdir.Yapılan araştırma ile yukardaki sonuçların farklılık göstermesi farklı bal çeşitleriyle çalışılmasından kaynaklanabilmektedir. Konya Yayla Çiçek Balı ile Püren Balının elektriksel iletkenlikleri arasındaki farkın önemsiz oluşu ise, her iki balın da çiçek balı olmasından ileri gelmektedir. Polat (2007)'ın, ayçiçeği ve çiçek balları dışındaki ballarla yaptığı araştırmada, elektriksel iletkenliklerinin yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmada ise elektriksel iletkenliğin düşük olması kullanılan balların çiçek balı olmasından kaynaklanmaktadır.

Püren Balında ve Yayla Çiçek Balında suda çözünmeyen katı maddenin ortalama değeri % 0.07 ± 0,01 bulunmuştur. Bu değer TGK Bal tebliği (2012/58)'nde en fazla % 0,1 olarak belirlenmiş olup, araştırmada kullanılan balların suda çözünmeyen katı madde oranının uygun olduğu görülmektedir.

TGK Bal tebliği (2012/58), HMF için en fazla 40 mg/kg'a izin vermektedir. Yapılan araştırmada Püren balında HMF değeri ortalaması 21.3 ± 3.5mg/kg, Yayla Çiçek Balında 22.31 ± 4.46mg/kg ile tebliğe uygundur.

Farklı araştırmacıların farklı bal çeşitleriyle yaptıkları araştırmalarda HMF miktarı 2,880 - 37,248 mg/kg (Gündoğan 2009); 5.63 mg/kg (Gül 2008); 3.70 - 389.36 mg/kg (Muli ve ark 2007); 1,14–19,98 mg/kg (Yardibi 2008); 2.30-38.20 mg/kg (Sorkun ve Başoğlu 2001); 3,5-8,2 mg/kg (Saric ve ark.2003); 0,14-24,39 mg/kg (Batu ve ark 2013) ile yapılan araştırmadaki analiz sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Çapar (2010)'un yaptığı araştırmada, 2008 yılında elde ettiği HMF 1.84 – 28.17mg/kg değerleri arasında iken, 2010 yılında 27.12 – 116.83 mg/kg'a kadar yükselmiştir. Aynı şekilde Aydın ve ark (2008)'nın yaptıkları araştırmada da 2.496-205.152 mg/kg arasında HMF değeri değişkenlik göstererek, yaptığımız araştırmadan farklılık göstermektedir. HMF değerinin 40 mg/kg'dan yüksek olması da, diğer araştırmalarda balın işlem sırasında yüksek sıcaklıkta ısıtıldığı, uzun süre bekletildiği, depolandığını düşündürmektedir. Yapılan araştırmadan farklılık gösterenlerde HMF oranın l50 mg/kg dan büyük olması bala invert şeker katıldığının de bir belirtisi olabilir (Caner 2010). Araştırmada bulunan HMF değerinin 40 mg/kg'dan düşük olması, Püren Balı ve Yayla Çiçek Balının ısıl işleme tabi tutulmadığını,

taze olduğunu ve invert şeker katılmadığını göstermektedir. HMF miktarının düşük olması istenilmektedir. Ancak gerek bala uygulanan yada maruz kalınan ısıl işlemler gerek depolama koşulları gerekse invert şeker katılması gibi etkenlere bağlı olarak HMF miktarında değişiklikler oluşmaktadır. Araştırmada Konya Yayla Çiçek Balının HMF miktarı Püren Balına göre daha yüksektir. Ancak HMF miktarının yasal sınırlar içinde de olması, her iki bal arasındaki farkın depolama koşullarından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Prolin miktarı,TGK Bal tebliği (2012/58)'ne göre en az 300 mg/kg olmalıdır. Araştırmada kullanılan püren balında ortalama değer olarak 731 ± 143 mg/kg ile yayla çiçek balında 488 ± 105 mg/kg olarak bulunmuş olup, tebliğde izin verilen değerlere uygunluk göstermektedir.

Bazı araştırmacıların yaptıkları araştırmalarda buldukları prolin miktarı 612 mg/kg (Çınar 2010), 20.83 - 300.6 mg/kg (Muli ve ark 2007), 356.1 ppm (Gerónimo ve Fritz 2001), 254.9-688.5 mg/kg (Saric ve ark 2008) olarak bulunmuş olup, yapılan araştırma ile uyumludur. Güney ve ark (2011)'nın yaptıkları araştırmada 15 adet yayla balında prolin içeriğini ortalama 134 mg/kg olarak bulmuşlardır. Bu değer TGK Bal tebliğine uygunluk göstermemekte dolayısıyla Konya Yayla Çiçek Balındaki prolin ile de farklılık göstermektedir. Çınar ve Ekşi (2012)'in çam balıyla yaptığı araştırmada, prolin miktarı 301'den 977 mg/kg'lara kadar çıkmaktadır. Araştırmadaki Püren balı prolin miktarları ile uyumluluk göstermektedir.

Prolin, nektarın bala dönüşümü sırasında bal arısı tarafından eklenen ve balın olgunluğunu gösteren bir aminoasit olup, miktarı değişik unifloral ballarda karakteristik değerler göstermektedir (Hermosín ve ark 2003). Araştırmada analiz edilen Püren Balındaki prolin miktarı Konya Yayla Çiçek Balından fazla bulunmuştur. Püren balında dominant polen tek bir bitki olup, Yayla Çiçek Balında ise birden fazla sekonder polen tespit edilmiştir. Pirolin miktarındaki farklılığın Püren balındaki unifloral karakterinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan araştırmada serbest asitlik püren balında 15.48 ± 3.35 meq/kg, Yayla Çiçek Balında da 24.62 ± 4.02 meq/kg bulunarak, en fazla 50 meq/kg olmasına izin veren TGK Bal Tebliği (2012/58)'ne uygun olduğu görülmektedir.

Balda yapılan analizlerde serbest asitlik değeri 10,71 - 32,29 meq/kg (Gündoğan 2009); 17.5 - 62.5 meq/kg (Ölmez 2009); 6 - 24 meq/kg (Aydın ve ark 2008); 24.34 - 32.81 meq/kg (Sorkun ve Başoğlu 2001); 17,82 – 41,77 meq/kg (Yardibi 2008); 6.73 - 47.07 meq/kg (Batu ve ark 2013) olarak bulunmuştur. Yapılan araştırmamızla diğer araştırmalardaki balların serbest asitlik değerleri paralellik göstermektedir. Muli ve ark (2007)'nın

çalışmalarında serbest asitlik değerleri 18.00 - 71.85 mg/kg olarak tespit edilmiş olup, yasal mevzuat sınırları aşmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışma ile farklılık göstermektedir.

Serbest asitlik değeri Konya Yayla Çiçek Balında Püren Balına göre yüksek bulunmuştur. Balda yüksek asit değerlerinin tespit edilmesi, balın zamanla fermentasyona uğradığını, sonuçta alkolün bakteriyel etkilerle asetik asite dönüştüğünün göstergesidir. Araştırmadaki her iki balın serbest asitlik değerlerinin 50 meq/kg'dan düşük olması balların fermentasyona uğramadığını ve balların taze olduğunu düşündürmektedir. Ancak püren balının daha düşük değerde olması araştırmada kullanılan Püren Balının, Konya Yayla Çiçek Balına göre daha taze olduğunu göstermektedir.

Yapılan araştırmada fruktoz, Püren Balında % 38.87 ± 0.65, Yayla Çiçek Balında da % 40.61 ± 0.28 olarak bulunmuştur. Glukoz analizinde ise Püren balında %31,21 ± 0.63, Yayla Çiçek Balında ise %31,34 ± 0.42 bulunmuştur. TGK Bal tebliğine (2012/58) göre Fruktoz+Glukoz en az %60 olmalıdır. Araştırmada ballara ait fruktoz + glukoz değeri, Püren Balında %70,08 ± 1,28; Yayla Çiçek Balında %71,95 ± 0,7 ile tebliğe uygunluk göstermektedirler. Fruktoz/glukoz oranı; Püren Balında 1,25 iken Yayla Çiçek Balında 1,3 olarak bulunmuştur.

Balın yapısı ve şekerlenmesi arasındaki ilişki en çok fruktoz/glikoz veya glikoz/su oranlarıyla saptanabilmektedir. Bu kriterler balın kalitesini belirlemede çok önemlidir. Özellikle yayla balları zamanla kristalize olmaktadır. Kristalizasyon balın su içeriği ile bünyesindeki fruktoz ve glikoz şekerleri arasındaki oranla ilgilidir. Fruktoz/Glikoz oranı büyüdükçe balın şekerlenme eğilimi azalmaktadır. Balın tadı yapısındaki şekerlerin miktarı, türü ve birbirlerine oranı ile ilgilidir (Günbey 2009). Yardibi (2008)'in yaptığı araştırmada fruktoz/glikoz değer aralıkları 0,91–1,42 ile yaptığımız araştırmaya benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde diğer araştırmacıların farklı ballarda yaptıkları araştırmalarda fruktoz % 32.57, glukoz % 27.36, fruktoz/glukoz 1.20 (Çınar 2010); fruktoz % 39.54, glukoz % 32.19, fruktoz/glukoz 1.23 (Gül 2008); glukoz % 39.97- 44.42, fruktoz % 35.00- 42.50, fruktoz/glukoz 0,88-0,96 (Agbagwa ve ark 2011); fruktoz % 57.03, glukoz % 102.66 fruktoz/glukoz 0,56 (Muli ve ark 2007); fruktoz % 39.93 - 42.04, glukoz % 35.30 -38.20 (Sorkun ve Başoğlu 2001); fruktoz % 23,0 - 42.6, glukoz % 22.0 - 35.0 (Cavrar ve ark 2013); fruktoz % 34.0 - 43.12, glukoz % 28.37 - 37.46 (Batu ve ark 2013) ile yapılan araştırmayla paralellik oluşturmaktadır.

Saric ve ark (2008)'nın yaptıkları araştırmada, farklı bitki çeşitlerinde (adaçayı, kestane, dağ merası, çayır, çiçek, akasya) elde edilen toplam şeker % 70,5- 73,1 olup, Yayla Çiçek balı ve Püren balı araştırmasıyla uyumluluk

göstermektedir. Güney ve ark (2011)'nın çalışmasında yayla balındaki invert şeker oranı %52,45- 77,58, Uçkun (2011) 'un çalışmasında da toplam şeker miktarları narenciye balında 83.6 g/100 g ve geven balında 84.4 g/100 g olarak belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarla Konya Yayla Çiçek Balı paralellik göstermektedir.

Konya Yayla Çiçek Balı ile Püren Balı fruktoz oranı farklılık göstermekte, glukoz oranlarında ise farklılık bulunmamaktadır. Balın yapısı ve şekerlenmesi arasındaki ilgi ise en çok fruktoz/glikoz veya glikoz/su oranlarıyla saptanabilmektedir. Eğer bitkide glikoz miktarı fruktoz miktarından fazla ise balda şekerlenme daha çabuk olmaktadır. (Doğaroğlu 2009, Korkmaz 2010). Glukoz oranı her iki balda da fruktoz oranından daha düşük olması balda şekerlemenin olmadığını düşündürmektedir. Früktoz ve glukoz içerikleri, farklı bitkisel orijinli balların nitelendirilmesinde iyi parametrelerdir (Haroun 2006). Fruktozun her iki balda farklılık oluşturması farklı bitkisel orjinli ballara ait olmalarından kaynaklandığını düşündürmektedir. Diastaz sayısının, TGK Bal tebliği (2012/58)'nde en az 8 olması istenmektedir. Araştırmada analiz edilen Yayla Çiçek Balında 12.54 ± 0.56 iken, Püren Balında 37.81 ± 1,56 bulunarak tebliğe uygunluk göstermektedir. Diğer araştırmalarda kullanılan ballardaki diyastaz sayısı 8.30 - 17.9 (Batu ve ark 2013); 10.90 - 38.50 (Sorkun ve Başoğlu 2001); 12,2 - 29,9 (Saric ve ark 2008); 2,5 - 17,9 (Gündoğan 2009); 17.45 (Gül 2008); 8.03 - 56.98 (Muli ve ark 2007); 15,02 - 23,98 (Yardibi 2008) olarak bulunmuştur. Yapılan araştırma ile sonuçların paralel olduğu görülmektedir.

Yapılan araştırmada Püren Balının diastaz sayısı, Konya Yayla Çiçek Balına göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sıcaklık ve depolama süresinin artmasıyla baldaki HMF içeriğinin arttığı ve diastaz sayısının azaldığı bildirilmektedir (Çınar ve Ekşi 2012). Balda diastaz sayısının düşük olması istenmeyen bir durumdur. Yasal sınırları aşması durumunda balın fermentasyona uğradığını düşündürmektedir. Bu durumda Püren balının Konya Yayla Çiçek balına göre daha taze olduğunu göstermektedir.

Balda protein ve ham bal Cl3 değerlerinden hesaplanan C4 şekerleri oranı ortalama değerleri Püren balında %5,7 ± 0.08, Yayla Çiçek Balında ise %5,58 ± 0.14 olarak bulunmuştur. TGK Bal tebliğine (2012/58) göre C4 şekerleri oranının en fazla %7 olması istenmektedir. Araştırmada kullanılan balların tebliğe uygun olduğu görülmektedir. Çınar (2010), 100 adet çam balı ile yaptığı araştırmada %2,3 C4 şeker bularak, araştırmamızla uyumluluk göstermektedir.

Yapılan araştırmada Konya Çiçek Balı ve Püren Balı C4 şekeri analiz sonuçlarında farklılık bulunmamıştır. Balda C4 şekeri analizi, bala sonradan C4 şekeri katılarak üretilen veya C4 şekeri ile beslenen arılardan elde edilen

balların tespit edilmesi amacıyla yapılmaktadır. Araştırmada C4 şekerinin %7 den düşük olması Püren Balı ve Yayla Çiçek Balına dışarıdan C4 şekerinin katılmadığını göstermektedir.

Konya Yayla Çiçek Balı ile Püren balında yapılan polen analizi sonucunda, orijin tanımlaması gerçekleştirilerek 46 bitki türüne ait polen tespit edilmiştir. TGK Bal tebliği (2012/58)'ne göre, botanik orijini belirtilen balların bu özelliklerinin polen analizi ile uyumlu olması gerektiği belirtilmiş olup, püren balında yapılan polen analizi sonucunda dominant polen olarak Süpürge çalısı-Püren (Calluna vulgaris) bitkisi bulunarak tebliğe uyumluluk göstermektedir.

Balın kaynağı, balda bulunan polenlerin analizi ile belirlenmektedir (Korkmaz 2010, Yayçep 2001). Yapılan çalışmada, Konya Yayla Çiçek Balında dominant polen tespit edilmemekle birlikte, sekonder polen olarak tırfıl (Hedysarum), Gülgiller (Rosaceae) ve Korunga (Onabrychis vicifolia) tespit edilmiştir. Buna göre polen analizindeki farklılıkların, multifloral bal niteliğinde olan Konya Yayla Çiçek balı ile monofloral bal olan Püren Balının bitkisel orijinlerinden kaynaklı olduğu görülmektedir.

Araştırmacılardan Sabuncu ve ark (2002) Bursa bölgelerine ait olduğu saptanan polen örnekleri, Cistaceae'den, Cistus spp, Campanulaceae'den Campanula spp., Boraginaceae'den Echium spp. ile Brassicaceae ve Rosaceae familyalarına ait taksonların polenleri dominant; Demircan (2005)'ın yaptığı çalışmada, Kartal ilçesine ait bal örneklerinde Ericaceae familyasının polenleri dominant; Aksoy ve Demirtaş (2008)'ın yaptıkları çalışmada, Ege Bölgesi ve çevresinde Centaurea , Leguminosae, Compositae, Verbascum, Papaver ve capparis polenleri dominant; Taşkın ve İnce (2009)'nin araştırmasında, Burdur ili ve bölgesinden Apiaceae, Pimpinella anisum, Anthriscus, Cardamine, Compositae, Centaurea, Ericaceae ve Dianthus taksonlarına ait polenleri; Terzi ve ark (2010)'ları tarafında, Bilecik ili ve çevresinden Acanthaceae ve Aceraceae familyalarının polenleri dominant ve sekonder; Asteraceae, Brassicaceae, Pinaceae ve Fabaceae familyalarına ait polenler sekonder ve minor; Moraceae ve Tiliaceae familyalarının polenleri sadece sekonder polenler olarak dağılım göstermiştir. Yapılan araştırmalarda farklı bölgelerde farklı çiçek ballarının kullanılmasından kaynaklı olarak polen analizlerinde farklılıklar görülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma kapsamında, Konya Arı Yetiştiriciliği Birliği tarafından hasat dönemlerinde temin edilen yöresel yayla çiçek ve püren ballarından, 20'şer adet olmak üzere toplam 40 adet bal numunesi kullanılmıştır. Her bir bal numunesi,

bal üreticilerinden 500 gr'lık kavanozlara alınıp, analizler için laboratuvarlara getirilerek incelendi.

Bu araştırmadaki sonuçlar değerlendirildiğinde, Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren bal numuneleri arasında % nem, HMF, prolin, serbest asitlik, früktoz, diastaz sayısı açısından ($p<0.05$) düzeyinde fark olduğu belirlendi. Bal numuneleri arasında elektriksel iletkenlik, suda çözünmeyen katı madde, % glikoz ve C4 değerleri bakımından ise fark olmadığı tespit edildi.

Konya Yöresel Yayla Çiçek ve Püren ballarında incelenen toplam 40 adet numune ile yapılan polen analizi sonucunda, orijin tanımlaması gerçekleştirildi ve 46 çeşit bitki türü tespit edilerek ballarda bulunma yüzdesi belirlendi. Analiz edilen tüm bal numunelerinin TGK Bal tebliğine uygun olduğu gözlemlendi.

Konya bölgesinde üretilmeye devam eden yöresel yayla ve püren çiçek ballarının kalite kriterlerinin belirlenmesi ve birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda, ballara ait somut veriler elde edildi.

Konya yayla balının püren balına nazaran nem oranının daha düşük olduğu, dolayısıyla düşük nem oranı olgunluğun göstergesi olduğundan yayla balının bozulmadan daha uzun süre saklanabileceği ve daha dayanıklı olduğu kanaatine varıldı.

Bal numunelerinin elektriksel iletkenliklerinin çok düşük çıkması botanik orijininin çiçeklerden sağlandığının bir göstergesidir. Bu araştırmada HMF değerinin (40 mg/kg) dan düşük olması bal numunelerinin taze olduğunu ve invert şeker katılmadığını göstermektedir. Püren balının prolin miktarı yayla balından daha yüksektir. Dolayısıyla aminoasit miktarının daha fazla olduğu ve doğal çiçekten elde edildiği söylenebilir. Bal numunelerinin asitlik değerlerinin düşük çıkması balın fermente olmadığı yani taze olduğunu göstermektedir. Püren balının diastaz sayısı yayla balından daha yüksek bulunmuştur. Ballarda diastaz sayısının yüksek olması istenir, düşük olması sıcaklık ve depolama süresinin uzunluğunu gösterir. Bal numunelerindeki früktoz ve glikoz oranları normal değerlerdedir. Bütün bal örnekleri bu parametre yönünden güvenilir ve kristalleşmeye karşı dayanıklı olduğu söylenebilir. Bal örneklerinde yapılan polen analizi sonucunda 46 çeşit bitki tespit edilmiştir. Püren balında yapılan polen analizi sonucu dominant polen olarak;Püren (Calluna vulgaris) bitkisine rastlanmıştır. Yayla balında ise tırfıl, gülgiller ve korunga bitki türlerinden oluşan sekonder polenler belirlenmiştir. Dolayısıyla bu durum her iki bal çeşidinin kendi özelliklerini yansıtan ve ismini alan çiçeklerden elde edildiğinin göstergesidir. Balların doğal olduğu söylemek oldukça gerçekçidir.

Yapılan bu araştırmada elde edilen sonuçlar ışığında; Yayla ve Püren ballarının üretiminin arttırılması ve kalitenin standartlaştırılması konusunda üreticiler bilgilendirilmelidir. Ortaya çıkabilecek olumsuz durumlar hakkında

gerekli bilgiler verilmeli, alınacak tedbirler belirlenerek üreticilere aktarılmalıdır. Püren ve Yayla Çiçek ballarının çalışmaları yapılmalı, ekonomiye daha fazla katkı yapacak adımlar atılmalıdır. Tüketicilere yönelik tanıtım faaliyetleri yapılmalıdır. Üretimin daha hijyenik şartlarda yapılması hususunda gerekli önlemler alınmalı, eğitim faaliyetleri düzenlenmeli, üreticilerin sürekli ve etkili kontrollerle denetlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

REFERANSLAR

Agbagwa OE, Otokunefor TV, Nnenna FPJ. Quality assessment of Nigeria honey and manuka honey.Microbiol,Biotech,Res. 2011;1(3):20-31.

Akdeniz G, Şahin S, Yılmaz Ö, Karataş Ü, Karmaz E, Kabakçı D, Yaşar N. Karaçalı (Paliurus spina-christi Miller) ve Ayçiçeği (Helianthus annuus L.) Ballarının Mikroskobik Yapısı ve Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması. Arıcılık Araştırma Dergisi. 2013;5(9):22-25.

Aksoy E, Demirtaş C. İzmir İli Piyasasında Satılan Bazı Baların Polen İçerikleri ve Antimikrobiyal Özellikleri. Özel Ege Lisesi. İzmir. 2008.

Altıparmak Gıda. http://www.altiparmak.com.tr/bal. Erişim tarihi 29/08/2014.

Atayoğlu T. Apiterapi Açısından Arı Ürünlerinin Kalite Kriterleri ve Standardizasyonu. TSE Standart Ekonomik ve Teknik Dergi. 2012;51(601):68-73.

Aydın BD, Sezer Ç, Oral NB. Satışa Sunulan Süzme Balların Kalite Niteliklerinin Araştırılması. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 2008; 14(1): 89-94.

Aydın Ç, Özel F. Gıda Analizleri (TS Standartları Kaynaklı). Pars Eğitim Danışmanlık ve Mühendislik Hizmetleri. Erişim Tarihi: 03.09.2014. http://firatozel.wordpress.com.

Başoğlu FN, Sorkun K, Löker M, Doğan C, Wetherilt H. Saf ve Sahte Balların Ayırt Edilmesinde Fiziksel, Kimyasal ve Palinolojik Kriterlerin Saptanması. Gıda.1996;21(2):67-73.

Batu A, Küçük E, Çimen M. Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgeleri Çiçek Ballarının Fizikokimyasal ve Biyokimyasal Değerlerinin Belirlenmesi. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi. 2013;8(1):52-62.

Bogdanov S. Harmonised Methods of The International Honey Commission. 2002;1–62.

Bölükbaşı DN. Ambalajlı Balların Melitopalinolojik, Kimyasal ve Organoleptik Analizleri. Hacettepe Üniversitesi. H.Ü. Biyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. 2007.

Caner C. Bazı Özel Gıdalar İle Fermente Gıdaların Kalite Kontrolü. AÜ. Açık. Öğretim Fak. 2010;2069:1103(4).

Cavrar S, Yıldız O, Şahin H, Karahalil F, Kolaylı S. Comparison Of Physical And Biochemical Characteristics Of Different Quality Of Turkish Honey. Uludag Bee Journal November. 2013; 13(2): 55-62 55.

Çapar DD. Türkiye'de Üretilen Çam Ballarının Fizikokimyasal Özellikleri ve Mineral İçeriklerinin Belirlenmesi ve Depolamadaki Değişimleri. S.Ü.Fen Bil. Ens. Gıda Muh. ABD. Yüksek Lisans Tezi. 2010.

Çınar SB. Türk Çam Balının Analitik Özellikleri. A.Ü.Fen Bil. Ens. Gıda Müh. ABD. Doktora Tezi. 2010.

Çınar SB, Ekşi A. Türkiye'de Üretilen Çam Balının Kimyasal Profili. Gıda. 2012; 37(3): 149-156.

Demircan, AD. Kartal İlçesi (İstanbul) Balların Palinolojik Analizi. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. 2005.

Doğan M. Marketlerde ve Aktarlarda Satılan Balların Antioksidan ve Oksidan Kapasitelerinin Araştırılması. Harran Üniv. Biyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. 2007.

Doğan M. Ege Bölgesinde Üretilen Hayıt ve Çam Ballarında Isıtmanın ve Depolama Süresinin Hidroksimetilfurfural Miktarı ve Diastaz Sayısı Üzerine Etkileri. AMÜ. Fen Bil. Ens. Zootekni ABD. Yüsek Lisans Tezi. Aydın. 2013.

Doğaroğlu M. Çiçekten Sofraya Balın Öyküsü. YKY Basımevi.1. Baskı.2007.

Doğaroğlu M. Modern Arıcılık Teknikleri. Doğa Arıcılık Tic. Ltd. Şti. 4.baskı. 2009;219-220.

Erdoğan Y, Dodoloğlu A, Zengin H. Farklı Çevre Koşullarının Bal Kalitesi Üzerine Etkileri. 4. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi. Konya. 2004: 223–227.

Fallico B, Zappala, M, Arena E. Verzea A. Effect of conditioning on hmf content in unifloral honeys. Food Chemistry. 2004; 85: 305-313.

Finola MS, Lasagno MC, Marioli JM. Microbiological and chemical characterization of honeys from central argentina. Food Chem. 2007;100:1649–1653.

Gerónimo JD, Fritz R. Prolıne In Argentıne Honeys. Proceedings of the 37th International Apicultural Congress. 28 October – 1 November 2001. Durban. South Africa Apımondıa.

Gül A. Türkiye'de Üretilen Bazı Balların Yapısal Özelliklerinin Gıda Güvenliği Bakımından Araştırılması. MKÜ Fen Bil. Ens. Zootekni ABD. Doktora Tezi. 2008.

Günbey B. Yayla Balı İle Salgı Balının Yapısal Özellikleri. Arıcılık Araştırma Dergisi. 2009;1(2):26-30.

Günbey VS, Günbey B, Güney F, Yılmaz Ö. Ordu İli Bal Üreticilerinden Elde Edilen Balların Biyokimyasal Yapısının İncelenmesi. Arıcılık Araştırma Dergisi. 2010;2(4):20-24.

Gündoğan M. Muğla Yöresi Çam Ballarının Kimyasal Analizleri. Muğla Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2009; 7.

Güney F, Yılmaz O, Demir T, Yılmaz M. Çam Balı ve Yayla Ballarının Bazı Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması. Arıcılık Araştırma Dergisi. 2011;3(6):7-10.

Haroun MI. Türkiye'de Üretilen Bazı Çiçek ve Salgı Ballarının Fenolik Asit ve Flavonoid Profilinin Belirlenmesi. AÜ Fen Bil. Ens. Ankara. Doktora Tezi.2006.

IHC Metods.Harmonised Methods of The International Honey Commission. Schade Diastase Determination Method. 2009:35-42. Erişim tarihi: 26.06.2014. http://www.bee-hexagon.net/en/network.htm.

Karadal F, Yıldırım Y. Balın Kalite Nitelikleri, Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg; 2012: 9(3) 197-209.

Khalil MI, Sulaiman SA, Gan SH. High 5-Hydroxymethylfurfural Concentrations are Found in Malaysian Honey Samples Stored for More Than One Year. Food Chem Toxicol. 2010;48: 2388–2392.

Korkmaz A. Arıcılık. Samsun Valiliği. TİM Çiftçi Eğitim ve Yayım Şb. Yayını. 2010.

Köseoğlu M, Doğaroğlu M. Arı Ürünleri. TSE Standart Ekonomik ve Teknik Dergi. 2012;51(601);94-98.

Lazaridou A, Biliaderis C, Bacandritsos N, Sabatini AG. Composition, Thermal and Rheological Behaviour of Selected Greek Honeys. Journal of Food Engineering. 2004;64, 9–21.

MEGEP. Bal Analizleri-1.Gıda Teknolojileri. Ankara.2009.

Ölmez Ç. Türkiye'de Üretilen Farklı Çiçek ve Salgı Bal Çeşitlerinin Bazı Kalitatif ve Besinsel Özellikleri. S.Ü.Fen Bil. Ens.Gıda Müh.A.B.D.Yuksek Lisans Tezi. 2009.

Öztürk O. Arı Ürünlerinin Sağlık Üzerine Etkileri. Bal ve Diğer Arı Ürünleri ile Sağlıklı Yaşam Platformu. 2012. www.ariplatformu.org. Erişim tarihi.10.09.2014.

Pawlowska M, Armstrong DW. Evaluation of Enantiomericpurity of Selected Aminoacid in Honey. Chirality. 1994;6: 270-276.

Petrie A, Watson P. Statisticsfor Veterinaryand Animal Science. Alden Pres. Oxford and Northampton. 1999.

Polat G. Farklı Lokasyon ve Orijinlere Sahip Balların Reolojik, Fizikokimyasal Karakteristikleri ve Mineral İçeriklerinin Belirlenmesi. S.Ü.Fen Bil. Ens.Yüksek Lisans Tezi.2007.

Resmi Gazete. 28366 sayılı "Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği (2012/58)". 27.7.2012.

Sabuncu İ, Bıçakçı A, Tatlıdil S, Malyer H. Bursa Piyasasında Satılan ve Uludağ İle Karacabey Yörelerine Ait Olduğu Belirtilen Polenlerin Mikroskobik Analizi. Uludağ Arıcılık Dergisi. Ağustos. 2002:3-9.

Salinas F, Espinosa AM, Nevado J.J.B. Flow Injection Determination of HMF in Honey by the Winker Method. Fresenius Journal of Analytical Chemistry.1991;340:250-252.

Saric G, Matkovic D, Hruskar M, Vahcic N. Characterisation and Classification of Croatian Honey by Physicochemical Parameters. Characterisation of Croatian Honey. Food Technol. Biotechnol. 2008; 46 (4) 355–367.

Sorkun K, Başoğlu ON. Physıcochemıcal Characterıstıcs and Composıtıon Of Eucalyptus Camaldulensıs Dehnh. Honey Produced In Turkey. 2001.

Şahinler N, Şahinler S, Gül A. Biochemical Composition of Honeys Produced in Turkey. J. of Apic. Res. 2004; 43 (2):53-56.

Takeshi N, Mizuho S, Reiji I, Hachiro I, Nobutaka S. Antioxidative Activities of Some Commercially Honeys, Royal Jelly and Propolis. Food Chemistry. 2001;237-240.

Talu Ş. Arıcılık Sektör Profili. İstanbul Ticaret Odası. Bilgi ve Doküman Yönetimi Şubesi.2004:21.

Taşkın D, İnce A. Burdur Yöresi Ballarının Polen Analizi. Süleyman Demirel Üniv. Fen Bilimleri Ens. Dergisi. 2009;13(1):10-19.

Terzi E, Yılmaz H, Sakar V. Bilecik ve Çevresinde Üretilen Ballarda Bulunan Polenlerin Araştırılması. Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu. Düzce. 21-22 Ekim 2010.

Tolon B. Muğla ve Yöresi Çam Ballarının Biyokimyasal Özellikleri Üzerine Bir Araştırma. Ege Üniv. Fen Bil. Enst. Doktora Tezi. 1999.

Tosi E, Ciappini M, Re E, Lucero H. Honey Thermal Treatment Effects On Hydroxymethylfurfural Content. Food Chem.2002;77, 71–74.

Tosi E, Martinet R, Ortega M, Lucero H, R'e E. Honey diastase activity modified by heating. Food Chem 2008; 106: 883–887.

TSE. Türk Standardı. TS 13262.Balda Bitki Şekerleri (C4) Tayini-Sürekli Akış Metodu. Şubat 2007.

TSE. Türk Standardı. TS 13357.Balda Prolin Muhtevasının Tayini. Mart 2008.

TSE. Türk Standardı. TS 13359. Bal-Fruktoz, Glukoz, Sakaroz, Turanoz ve Maltoz Muhtevası Tayini - Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Metodu. Mart 2008.

TSE. Türk Standardı. TS 13360.Bal- Serbest Asit Muhtevasının Tayini. Mart 2008.

TSE. Türk Standardı. TS 13365.Bal Su Muhtevası Tayini- Refraktometrik Metot. Mart 2008.

TSE. Türk Standardı. TS 13366.Bal Elektrik İletkenliği Tayini. Nisan 2008.

TSE. Türk Standardı. TS 3036 ve 3036/T1. Bal. 2002/ Ocak 2010/ Eylül 2013.

TUİK. Türkiye İstatistik Kurumu 2013.

Turhan I, Tetik N, Karhan M, Gurel F, Tavukcuoglu HR. Quality of Honeys İnfluenced By Thermal Treatment. Lebensm Wiss Technol. 2008; 41: 1396–1399.

Turkmen N, Sari F, Poyrazoglu ES, Velioglu YS. Effects Of Prolonged Heating On Antioxidant Activity And Colour Of Honey. Food Chem. 2006; 95: 653–657.

Uçkun O. Narenciye ve Geven Ballarının Aroma ve Aroma Aktif Bileşiklerinin Belirlenmesi. ÇÜ Fen Bil. Ens. Gıda Müh. ABD. Yüksek Lisans Tezi. 2011.

Wodehouse, R.P. Pollen Grains. M.C. Graw. Hill N.Y. 1935.

Yanniotis S, Skaltsi S, Karaburnioti S. Effect of Moisturecontent on The Viscosity of Honey At Different Temperatures. Journal Food Engineering. 2006;72, 372- 377.

Yardibi MF, Gümüş T. Some physico-chemical characteristics of honeys produced from sunflower plant (Helianthus annuus L.). International Journal of Food Science & Technology.2010:45(4);707-712.

Yardibi MF. Tekirdağ Yöresinde Üretilen Ayçiçeği Ballarının Bazı Kimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Namık Kemal Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2008.

Yayçep. Arıcılık. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Teşkilatlanma ve Destekleme Genel Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Serisi. Yayın No: 33. 2001.

Yılmaz H. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi Ballarının Kimyasal Bileşimlerinin Araştırılması. Atatürk Üniv. Fen Bil. Ens. Kimya ABD. Doktora Tezi. 1994.

Bölüm 3

Türkiye'de Yaban Hayvanı Üretim Çalışmaları

Engin BAHÇECİ[1]

Kemal KIRIKÇI[2]

Giriş

Nüfusumuzdaki artış, bilinçsiz avcılık ve en önemlisi tarımdaki endüstrileşmenin hızlanmasıyla meydana gelen bitki hastalık ve parazitleriyle mücadelede tek çözüm yolunun ilaçlamalarda görülmesiyle yaban hayatında kendi kendine geri dönüşümü olmayan hızlı bir tahrip meydana gelmiştir. Bu tahribattan en büyük zararı milletimizin kültüründe belki de en önemli yeri bulmuş, şarkılara-türkülere konu olmuş, folklorumuza girmiş olan keklikler ve anavatanı Türkiye olan, fakat ismini deyimlerde, kendisine ise resimlerde rastladığımız sülünler görmüştür.

Bahsedilen bu iki tür, Türkiye'nin yerli kuşlarıdır. Sülünler Karadeniz ve Marmara bölgelerimizde; keklikler ise, taş kekliği ismiyle Ege Bölgesi, kınalı keklikler ise Trakya, Ege ve Karadeniz Bölgelerinin kıyıya yakın bölgeleri hariç tüm Türkiye'de yayılma alanı bulmuş oldukları söylense de, bu geçmişte kalmıştır. Sülünlerin tabiattaki örnekleri şu anda yok denecek kadar azalmış, keklikler ise Anadolu'da artık görülemez hale gelmiştir.

Sülünlerle ilgili 1969 yılından itibaren Çevre ve Orman Bakanlığına bağlı iki üretme istasyonunda; kekliklerle ilgili ise, 2002 yılından itibaren yine Çevre ve Orman Bakanlığına bağlı bir kaç üretme istasyonunda üretimleri yapılarak tabiattaki sayılarını artırma girişimleri halen yapılmaktadır, fakat tabiattaki sayılarının artışları henüz istenilen düzeyde olmamıştır.

Türkiye'nin coğrafi konumu, aynı anda birkaç iklimin bir arada yaşanabilmesi ve yüzölçümünün büyüklüğü açısından yaban hayatı ve çeşitliliği açısından oldukça şanslı bir bölgede olmasına rağmen, sahip olduğu türlerin tabiattaki sayıları açısından oldukça fakir sayılabilir. Bu duruma birçok faktör etkide bulunmaktadır.

Türkiye tarımının endüstrileşmeye başladığı yıllardan itibaren, özellikle buğday üretimimize büyük zarar veren süne ve kımıl gibi zararlılarla

[1] [1]DKMP Gen. Müd. Manisa Bölge Müd., Manisa, Orcid No: 0000-0002-8155-1386
[2]Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Konya, Orcid no: 0000-0002-6649-1127

mücadelede kimyasal ilaçlar tercih edilmiştir. Bu ilaçların ülke ekonomisine verdiği büyük zararla birlikte, kalıntı bırakması nedeniyle insan sağlığına verdiği/verebileceği zararlardan ötürü, artık devlet eliyle yapılmasından vazgeçilmiş, fakat çiftçiler bazında yapılması halen devam etmektedir. Bu zararlılarla mücadelede kullanılan ilaçlar av ve yaban hayatına da geri dönüşümü olmayan önemli zararlar vermiştir ve halen vermektedir. Bu ilaçların etkisiyle, son yıllarda ülke gündemine oturan ve birçok insanımızın ölümüne neden olan Kırım Kongo Kanamalı Hastalığı virusunu taşıyan keneleri doğal olarak tüketebilen böceklerin ve kuşların da yok edilmiş olma ihtimali, biyolojik mücadelenin ve doğal hayat dengesinin ne kadar önemli olduğunu insanımıza bir kez daha hatırlatmıştır.

Ülkemizdeki süne ve kımıl gibi zararlılarla mücadelede biyolojik araçların, örneğin kekliklerin kullanılmasında gerek bilim adamları ve gerekse ilgili kuruluşlar arasında tam bir fikir birliği vardır. Süne ve diğer zararlı böceklerle biyolojik mücadele seçeneklerinin artırılması amacıyla keklik ve sülünlerin yoğunluklu olarak üretilip, tabiata tekrar kazandırılması ve tabiattaki devamlılıklarının sağlanması hem yaban hayatımızın zenginleşmesine, hem insanlarımızın sağlıklı beslenmelerine ve hem de av sektörü ile kırsal kalkınmaya önemli katkıda bulunabilecektir.

Günümüzde birçok ülkenin av turizmine veya yerel avcılarına avlanmaları için açılan türler, ülkemizde çok sıkı bir şekilde korunmalarına ve avlanmalarına müsaade edilmemelerine rağmen sayıları artmamakta veya çok yavaş bir şekilde artmaktadır. Bugün dünyada birçok ülke, yaban hayatı zenginleştirme çalışmalarında en fazla kınalı keklik, çil keklik ve sülün gibi üretimleri kolay ve hızlı olan kanatlı türlerini kullanmaktadırlar. Bu konuda dünyada önde gelen ülkeler olarak A.B.D., Macaristan, Fransa, İspanya ve Bulgaristan gösterilebilir. İlginç olarak A.B.D.'de keklik ve sülünler tabii olarak bulunmamalarına rağmen, bu ülkeye 1892 yıllarında götürülüp üretilen sülünlerin tabiata yerleştirilmeleri çalışmalarından olumlu neticeler alınmış ve günümüzde yılda 30.000.000 sülünün üretilip tabiata salındığı bildirilmektedir. A.B.D.'de üretimi yapılan kekliklerin ise 1951 yılında Türkiye'den götürüldüğü ve bu kekliklerin çok başarılı bir şekilde üretilip avlaklarda yerleştirme çalışmalarının yapıldığı ve avlatıldığı bilinmektedir. Bu yolla hem yaban hayatı zenginleştirilmekte ve hem de üretilip salınan bu hayvanların avlatılmasıyla turizmin çeşitliliği sağlanmakta ve bu yolla önemli gelirler elde edilebilmektedir.

Türkiye'nin geri kaldığı bu sektörden gerekli payı alabilmesi, yaban hayatının arzu edilen seviyelere çıkarılması ve kırsal kalkınmasına önemli bir desteğin yine kendi kaynaklarımızdan sağlanabilmesi için, bazı aşamaların çok

hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesi şarttır. Bu amaç doğrultusunda ülkemizde yaban hayvanı üretim ve tabiata yerleştirme çalışmaları yapılmaktadır.

1. Yaban Hayvanı Üretim ve Doğaya Salım Faaliyetleri

Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğüne (DKMPGM) bağlı 20 istasyonda, av ve yaban hayvanlarını korumak ve geliştirmek amaçlı üretim yapılmaktadır. Bunlardan 12 tanesinde farklı memeli türleri, 8 tanesinde de farklı kanatlı türlerinin üretim çalışmaları yapılmaktadır. Bunun yanında meraklı kişiler de özel tesislerinde av ve yaban hayvanlarını bakanlıktan izin ve ruhsat alarak üretim yapabilirler. Tablo 1'de, DKMPGM'ne ait üretim istasyonları gösterilmiştir.

Tablo 1: Tarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM'ne ait üretim istasyonları (Anonim DKMP 2015).

No	İli	İlçesi	K.Yılı	Alan (Ha.)	Üretilen Tür	Erkek	Dişi	Yavru	Toplam
1	Afyon	Şuhut	2009 2016	8	keklik y.koyunu	527 0	433 0		960 0
2	Ankara	Nallıhan	1981	4	y.koyunu	11	22	11	44
3	Antalya	Düzlerçamı	1967	3	y.keçisi	23	29	13	65
4	Antalya	Eşen adası	2002	521	alageyik	49	46	20	115
5	Bursa	Karacabey	1969	4	sülün				
6	Eskişehir	Mihallıçık	1987	45	geyik	16	14	7	37
7	Gaziantep	Şehit kamil (erikce)	1999	80	ceylan	36	38	16	90
8	Gazi antep	Şehit kamil (erikce)	2009		keklik	300	600	3266	4166
9	İstanbul	Sarıyer	1959	100	geyik	20	18	13	51
10	İstanbul	Polonezköy	2007	5	sülün	500	960		1.460
11	İstanbul	Polonezköy	2007	150	geyik	23	24		47
12	K.maraş	Kapıçam	2002	1,8	keklik	257	610	856	1723
13	Konya	Bozdağ	1976	3500	y.koyunu	108	285	94	487
	Malatya	Hekimhan	2005	80	y.keçisi	1	6	26	33
					y.koyunu	0	1	3	4
14					ceylan	2	3	7	12
15	Samsun	Gelemen	1969	2	sülün	638	208	8.438	9.284
16	Samsun	Vezirköprü	1988	83,5	geyik	9	16	2	27
17	Hatay	Kırıkhan	2012		dağ	7	7		14
18	Ş.urfa	Birecik	1978	1,7	kelaynak			24	112
19	Ş.urfa	Merkez	2007	12,5	ceylan	59	47	70	172
20	Yozgat	Merkez	2007	2	keklik	201	399	483	1.083

Tarım ve Orman Bakanlığı, DKMPGM'ne bağlı üretim tesislerinde, ülkemizde yaşayan memeli ve kanatlı yaban hayvanlarının üretim çalışmaları yapılmaktadır.

1.1. Kanatlı yaban hayvanı üretimi

DKMPGM bünyesinde 8 adet kanatlı üretim çitliği bulunmaktadır. Bu üretim çiftliklerinin 6'sında kınalı keklik, birinde hem kınalı ve hem de çil keklik, ikisinde ise kafkas sülünü üretimi yapılmaktadır. İstasyonlarda üretimi yapılan kınalı ve çil keklikler ile sülünler yaşam alanlarına bırakılmaktadır. Günümüze kadar üretilip doğaya yerleştirilen keklik ve sülün sayısı 1.000.000'lara ulaşmıştır.

Üretimde kullanılan keklik damızlıklar, sağlıklı, hareketli, tüyleri parlak ve senenin ilk palazlarından seçilirler. Kullanılan damızlık keklikler ve bunlardan üretilen palazlar, doğal ortamlarına yakın ve insanlara alışmayacak bir şekilde üretilmeye gayret gösterilmektedir.

Doğada sayıları gittikçe azalan doğal av hayvanlarımızdan olan keklik ve sülünler çiftliklerde üretilerek, ekolojik ve biyolojik özellikleri dikkate alınarak, doğal olarak yaşadıkları fakat artık görülmedikleri alanlara yerleştirilmektedir. Yerleştirme çalışmaları; üretim, yerleştirme alanının belirlenmesi, taşıma, adaptasyon ve doğaya salma şeklinde gerçekleştirilmektedir. Yerleştirilecek alan hayvanların barınabileceği, yuva kurabileceği, yavrularını büyütebileceği, içinde doğal su kaynaklarının olduğu bir alan olmalıdır. Adaptasyon sürecinde kuşlar doğaya yerleştirilmeden önceki 2-4 haftalık zamanı, uçma yeteneklerini kazanabilmeleri için voliyerlerde geçirirler. Doğaya bırakma, güneşli günlerde şafak vakti ve güneş batmadan 1.5-2 saat önce yapılmaktadır. Yerleştirmeden sonra ise, hayvanlar bir hafta süreyle yemlenmeye devam edilir. Keklikler için, Kayalık dağ yamaçları, güneye bakan otluk ve çalılık alanlar seçilmektedir Sülünler için, Küçük Gala gölleri, Meriç nehrinin Ege denizine ulaştığı Meriç deltası, İğneada Longos ormanı, Karadeniz sahil şeridindeki sulak alanlar, Karacabey Ovakorusu longos ormanı, Marmara bölgesindeki göl kenarları ve sulak sahalar, Adana ilinin Seyhan ve Ceyhan nehir deltalarının bulunduğu sulak saha ve taban araziler ile Büyük Menderes, Küçük Menderes nehir deltaları tercih edilmektedir

Kanatlı türlerinin taşınmaları sırasında özel olarak üretilmiş, köşeleri oval olan tel taşıma kafesleri ya da plastik taşıma kutuları kullanılmaktadır.

1.1.1. Keklik

Keklik, *Phasinidae* (Sülüngiller) takımının *Perdrix* ve *Alectoris* cinslerine giren kuşlara verilen isimdir. Av kuşlarının en fazla tanınmış olanıdır. Kınalı

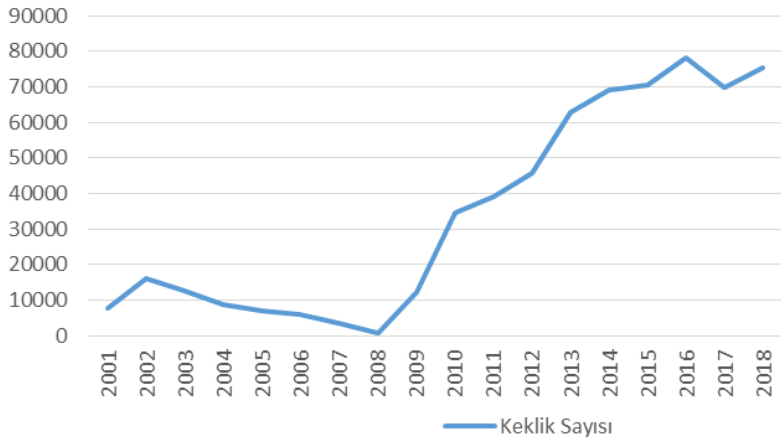
keklik (*Alectoris chukar*) dünyada en yaygın bulunan keklik türüdür. Fakat aşırı avlanma, zirai ilaçlamalar, iklim değişiklikleri yani küresel ısınma ve suni gübrelemenin etkisiyle nesilleri tükenmektedir. Diğer yandan Arap kekliği (*Alectoris melanocephala*) gibi dünyanın bazı bölgelerinde çok sayıda bulunan keklik türleri de vardır. Fakat Kınalı keklikler ticari üretime en çok tercih edilen keklik türüdür. Kınalı keklik adı altında Taş (Kaya) Kekliği (*Alectoris graeca*), kırmızı ayaklı keklik (*Alectoris rufa*), Berberi kekliği (*Alectoris barbara*) ve Arap kekliği (*Alectoris melanocephala*) ve kolyeli keklik (*Alectoris magna)* gibi keklikler bulunmaktadır. Türkiye'de tabii olarak Taş kekliği (*A. graeca*), Kınalı keklik (*A. chukar*), Çil keklik (*Perdrix perdrix*) ve Kum (Çöl) kekliği (*Ammoperdrix griseogularis*) gibi türler bulunmakla beraber en fazla yayılma alanı bulmuş olanı Kınalı kekliktir (Çetin ve Kırıkçı 2000, Turan 1990).

Türkiye'de keklik ve sülün üretimi 1990'lı yıllarda başlamış; bu yıllarda özel işletmeler ve başta Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi olmak üzere bu av hayvanlarıyla üniversiteler de ilgilenmeye başlamışlardır. Özel işletmelerde materyal olarak kullanılan keklik materyali ithal edilmiş, fakat günümüzde Türkiye önemli bir kınalı keklik üreticisi konumuna erişmiştir (Çetin ve ark 2008). Kırıkçı ve ark (2006), yaban hayvanlarının habitatlarının bozulması, çevre kirliliği, zirai ilaçlama ve gübreler ve bilinçsiz avlanma kekliklerin tabiattaki sayılarını tükenme noktasına getirdiğinden; Tarım ve Orman Bakanlığı'nın bu hayvanları üreticilerden satın alıp; araziye yerleştirme çalışmalarına başlaması, keklik yetiştiriciliğinin artmaya başlamasına sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Kırıkçı ve ark (1999) kekliklerin genelde özel avlaklara materyal olarak üretilmesi ve tabiattaki sayılarının artırılması amaçlı ve ayrıca et üretimi için de yetiştirildiğini ifade etmişlerdir. Kınalı keklikler avlaklara materyal ve et üretimi amaçlı yetiştiriciliğe en uygun kekliklerdir (Çetin ve Kırıkçı 2000).

Türkiye'de keklik yetiştiriciliğinin yaygınlaşması istenilen düzeyde olmamıştır. Buna sebep olarak; bu kuşların yetiştiricilik bilgilerinin fazla bilinmemesi, üzerlerinde yeterli araştırmaların yapılmaması ve en önemlisi bu hayvanların etinden tavuk ve bıldırcın gibi tüketile bilineceğinin düşünülmemesi gibi sebepler etkili olmuştur (Alkan ve ark 2007). Entansif üretime en iyi adapte olan kekliklerin kınalı ve çil keklikler olduğu konusunda tam bir fikir birliği vardır (Kuyulu 1948). Tabiatta kekliklerin verimleri değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 12-16 adet çiftlik şartlarında 50-60 adet, özel uygulamalarla 100-120 adede kadar çıkarılabilmektedir (Çetin ve Kırıkçı 2000). Bunun yanı sıra verimlilikte yaş da önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Kırıkçı ve ark (2006) keklik yetiştiriciliğinde damızlık olarak kullanılan erkeklerden ziyade dişi damızlık yaşının verimler konusunda

daha fazla önemli olduklarını bildirmişlerdir. DKMPGM'ne bağlı üretim istasyonlarında yıllara göre üretilip doğaya yerleştirilen keklik sayıları Grafik 1'de verilmiştir (Kızılaslan ve Şimşek, 2019).



Grafik 1. Yıllara göre doğaya salınan keklik sayısı

1.1.2. Sülün

Sülün (Halkalı sülün, Kafkas sülünü) Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkeyi içine alan çok geniş bir yayılma alanına sahiptir. Romanya ve Polonya'dan Japonya'ya kadar birçok ülkede tabii olarak yaşarlar. İngiltere ve A.B.D.'nin de içinde bulunduğu çok sayıda ülkeye de sonradan götürülerek av materyali amacıyla çok geniş çaplı üretilmektedir. İngiltere'de ve A.B.D:.'de yıllık üretimi 30 milyonlara varabilmektedir.

Ülkemizde ise doğal yayılma alanı olarak Doğu Karadeniz ve Marmara Bölgeleri'nin kıyıya yakın bölgeleri olduğu bildirilmektedir (Turan 1990, Kırıkçı ve Çetin 1997, Kırıkçı 2012).. Ancek nesilleri hemen hemen tüknmiş ve Cumhuriyetin ilanından sonra sülün avı yasaklanarak koruma altına alınmıştır. O zamanki adıyla Orman Bakanlığı 1969 yılında Bursa Karacabey Ovakorusunda bir sülün üretim istasyonu kurmuş ve ilk sülün üretimi çalışmalarına başlamıştır. Bu istasyondan sonra Samsun, Gelemen ve İstanbul Polonezköy'de de sülün üretim tesisi kurulmuş ve üretim artarak günümüze kadar gelmiştir. Bu istasyonlarda yıllık sülün üretimi şu anda 30.000'lere kadar ulaşabilmektedir.

Tabiatta sülünlerin verimleri değişkenlik göstermekle birlikte 12-16 adet, çiftlik şartlarında ise 60-70 adettir (Çetin ve Kırıkçı 2000). Çetin ve ark (1997) iklimi ve tabiat şartları sülün yetiştiriciliğinin yaygın bir şekilde yapılmasına müsait olmasına rağmen Türkiye'de sülün yetiştiriciliğinin hobiden öteye

geçemediğine, sülün yetiştiriciliğinin yetersizliği yanında, bu türle ilgili araştırmaların sayısının da az olduğuna dikkat çekmektedirler. Sülünler üzerinde pratik yetiştiriciliğine yönelik araştırmalar ilk olarak 1995 yılından itibaren Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinde yapılmıştır.

Türkiye'de 1990'lı yılların sonlarında değişik türdeki sülünlerin yetiştirilmesine başlanmıştır. Şu anda Türkiye'de birçok sülün türü bulunmakta ve yetiştiricilikleri gün geçtikçe daha da yaygınlaşmaktadır (Kırıkçı 2012).

Genel de hobi amacıyla yetiştirildikleri bilinen sülünler et ve yumurta üretiminin yanında; günümüzde daha fazla avlaklara av materyali sağlanması amacıyla üretilmektedir. Avlaklara materyal olması için en yaygın kullanılan sülün türü *Phasianus colchicus* (Halkalı sülün, adi sülün, et tipi sülün, Kafkas sülünü)'tur. Av amaçlı sülün yetiştiriciliğinde amaç; avlak arazilerine yerleştirilen veya salınan sülünlerin burada profesyonel avcılara avlatılarak gelir elde edilmesidir. Bu şekilde sülün üretip avlattıran ülkeler önemli döviz girdisi sağlamaktadır. Bu turizm şekli son yıllarda dünya gündeminde önemli yer tutmuş ve "Av Turizmi" adı verilen bir sektörün meydana gelmesini sağlamıştır (Aktaş 2009). Türkiye'de av turizmi sektörü henüz gelişmemiştir ve 1980–96 yılları arasında av sektöründen yalnızca 2 milyon dolar döviz girdisi elde edilmiştir (Aktaş 2009, Bora 1998).

1.2. Memeli yaban hayvanı üretimi

Çanakçıoğlu ve Mol (1996), Türkiye'nin sahip olduğu memeli tür sayısını 8 takım, 30 familya, 104 tür olarak bildirmiş; Bora (2001) ise 9 takım, 160 türün varlığını bildirmiştir. Türkiye'de 169 memeli hayvan türünün yaşıyor olduğu belirlenmiş ve bunların 128'i belgelenmiştir (Özkazanç 2012).

DKMPGM, kanatlı türlerinde olduğu gibi memeli yaban hayvanlarının sayılarını arttırmak ve eksildiği bölgelere tekrar kazandırmak gayesiyle, üretim istasyonlarında geyik, alageyik, ceylan, yaban koyunu, yaban keçisi üretimini başlatmıştır. Tablo 2, Tarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM'ne ait memeli yaban hayvanı üretim istasyonlarını göstermektedir.

Tablo 2: Tarım ve OrmanTarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM'ne ait memeli yaban hayvanı üretim istasyonları (Anonim 2015).

No	İli	İlçesi	Kuruluş yılı	Üretilen tür	Birey sayısı
1	İstanbul	Sarıyer	1959	Geyik	50
2	Konya	Bozdağ	1976	Y.	431
3	Şanlıurfa	Birecik	1978	Kelaynak	209
4	Ankara	Nallıhan	1981	Y.	49
5	Eskişehir	Mıhalıççık	1987	Geyik	33
6	Samsun	Vezirköprü	1988	Geyik	35
7	Gaziantep	Erikçe	1999	Ceylan	21
8	Antalya	Eşen Adası	2002	Alageyik	89
9	Malatya	Hekimhan	2005	Ceylan	19
10	Şanlıurfa	Merkez	2007	Ceylan	119
11	İstanbul	Polonezköy	2007	Geyik	52
12	Hatay	Kırıkhan	2012	Dağ	7
13	Afyonkarahisar	Şuhut	2015	Y.	0
	Toplam				1114

1.2.1. Ceylan

Ceylanlar, zarif yapılı, ince bacaklı, güzel ve iri gözlü hayvanlardır. Boyu 90-110 cm, ağırlığı 8-18 kg'dır. Renkleri açık kiremit kahverengiden koyu krem sarısına kadar değişir. Gündüzleri hareketli olan hayvanlardır. Doğada, çeşitli yüzeysel kökler, yumrular, otlar, akasyalar, mimoza ağaçları, çeşitli step bitkileri ile Üretme İstasyonlarında ise kesif yem, yonca, saman, hububat, ekmek ve yeşil sebzeler ile beslenmektedir. Su ihtiyaçları az, tuz ihtiyaçları fazladır.

Çiftleşme Dönemleri Eylül sonu ve Ekim başı, gebelik süresi 5-6 aydır. Genellikle ikiz, bazen 3-4 yavru doğururlar. Yaşam ortamları Çöle komşu, seyrek ağaçlıklı, kumlu, hafif engebeli step alanlar ve içerisinde mimoza ağaçları bulunan, açık, çalılık ve kuru arazilerdir.

Ülkemizde geçmişte Hatay-Kırıkhan, Hassa civarı, Akçakale, Viranşehir, Ceylanpınar'dan Suriye sınırını takiben Cizre'ye kadar uzanan bölgede ve bu yüzyılın başlarına kadar Dörtyol, Ceyhan çevreleri ve Çukurova'da da yaşamış oldukları bildirilmekte olup son 20 yıla kadar sadece Şanlıurfa'daki Ceylanpınar TİGEM Çiftliği sahalarında bulunmaktaydı. DKMPGM tarafından devralınarak Şanlıurfa Kızılkuyu Yaban Hayvanı Geliştirme Sahası olarak ilan edilmiştir. DKMPGM tarafından 2005 yılında 86, 2008 yılında 25, 2011 yılında 44, 2012 yılında 44, 2013 yılında 6, 2014 yılında 130 ve 2015 yılında 106 adet olmak

üzere toplamda 441 adet ceylan üretilerek Şanlıurfa- Kızılkuyu, Ankara- Polatlı ve Iğdır- Aralık'ta doğaya yerleştirilmiştir.

DKMPGM tarafından Av Turizmi kapsamında 2014-2015 dönemi av yılı 20, 2015-2016 dönemi av yılı 5 ve 2016-2017 dönemi av yılı 5 (4 yabancı 1 yerli) adet olarak belirtilmektedir.

1.2.2. Geyik

Ulu (Kızıl) Geyik (*Cervus elaphus L*.) ülkemizde koruma altına alınan büyük memeli yaban hayvanlarının başında gelmektedir. Geyik, *Cervidae* familyasına dahil geviş getiren bir memelidir. *Cervidae*; dünya üzerinde 16'dan fazla cins, 40 tür ve 190'ı aşkın alt türü bulunmaktadır. Türkiye'de yaşamakta olan geyik türünün *Cervus elaphus L*. 1758 olduğu belirtilmiştir (Huş 1974, Ellerman ve Morrison-Skott 1966, Kumeorlove, 1967,1978).

Geyik, düzgün ve orantılı vücuda sahip bir hayvandır. Burun kuyruk uzunluğu 2-2.80 m., yüksekliği omuz hizasında 1.35 m., ağırlığı ise yaşına ve yetişme ortamına göre 100-250 kg.'dır (Huş 1974).

Geyikler yapraklı ve karışık ormanları tercih ederler. Genelde ormanların sakin, sık ve çevresinde yer yer açıklıklar, tarla ve çayır gibi arazi, akarsu ve bataklık bulunan yerlerde yaşarlar.

Türkiye'deki kızıl geyik popülasyonun arttırılmasına ilişkin ilk girişim, 1959 yılında Belgrat Ormanları'nda oluşturulan üretme istasyonunun kurulmasıdır. Bundan sonraki dönemde Türkiye'nin pek çok yerinde üretme istasyonları oluşturularak burada çoğaltılan bireyler doğaya salınmıştır (Birecikligil 2013).

Geyiklerde üreme faaliyeti mevsime bağımlılık göstermektedir. Çiftleşme ve gebe kalma sonbaharda, doğum ise yaz mevsiminde (haziran) meydana gelir. Bu hayvanlara yıl içindeki büyük ısı farklılıklarında ve buna bağlı olarak besin miktarında gözlenen bolluk ve kıtlıklarında hayatta kalmayı ve doğan yavrularına büyütmelerini sağlamaktadır. Geyikleri kendi yaşama ortamında koruma amacıyla 1967 yılından itibaren koruma alanları ilan edilmiştir. Tablo 3, geyikler için ilan edilen yaban hayvanı geliştirme sahalarını göstermektedir.

Tablo 3: Geyikler için ilan edilen yaban hayvanı geliştirme sahaları (Anonim 2015).

	Alan adı	Korunan tür	Alanı ha.
1	Afyon Sandıklı Akdağ YHGS	Geyik	14.894
2	Ankara Beypazarı Kapaklı YHGS	Geyik	9.471
3	Ankara Nallıhan Saçak YHGS	Geyik	5.268
4	Balıkesir-Kütahya-Akdağ YHGS	Geyik	3.560
5	Bolu Göynük Kapıormanı YHGS	Geyik	21.896
6	Bolu_Abant_YHGS	Geyik	1.931
7	Denizli Çivril Akdağ YHGS	Geyik	10.634
8	Eskişehir Mihallıçık Çatacık YHGS	Geyik	26.654
9	İstanbul Çatalca Çilingoz YHGS	Geyik	35.829
10	Kastamonu Aydavaz Kartdağı YHGS	Geyik	11.216
11	Kastamonu Ilgazdağı YHGS	Geyik	17.036
12	Kastamonu Taşköprü Elekdağı YHGS	Geyik	4.236
13	Kastamonu Tosya Gavurdağı YHGS	Geyik	9.262
14	Kütahya Tavşanlı Çatak YHGS	Geyik	2.807
15	Kütahya-Merkez-Türkmenbaba YHGS	Geyik	11.888
16	Bartın-Ulus-Sökü YHGS	Geyik-Karaca	6.374
17	Bolu Yedigöller YHGS	Geyik-Karaca	40.125
18	Karabük-Yenice YHGS	Geyik-Karaca	26.775
19	Zonguldak_Yeşilöz YHGS	Geyik-Karaca	9.168
	Toplam		269.024
		ALAGEYİK	
1	Antalya Düzlerçamı YHGS	Alageyik-Yaban Keçisi	24.658

1.2.2.1. Üretim faaliyetleri

Tarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM'ne ait 4 adet Geyik Üretme ve 1 adet Alageyik Üretme İstasyonu bulunmaktadır. Tablo 4'de Tarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM'ne ait geyik üretim istasyonlarını gösterilmektedir.

Tablo 4: Tarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM'ne ait geyik üretim istasyonları (Anonim 2015).

İli	İlçesi	K. Yılı	Alan Ha.	Üretilen Tür	Toplam Sayı
Eskişehir	Mihallıçık	1987	45	Geyik	33
İstanbul	Sarıyer	1959	100	Geyik	64
İstanbul	Polonezköy	2007	150	Geyik	20
Samsun	Vezirköprü	1988	83,5	Geyik	35
Antalya	Eşen Adası	2002	521	Alageyik	89

1.2.2.2. Yerleştirme işlemleri

Bir yaban hayvanı türünün çeşitli sebeplerle kaybolduğu bir alana tekrar yerleştirilmesi işlemidir. Bir yaban hayvanı türünün doğal olarak yaşadığı bir habitattaki popülasyonunu artırmak için o habitata o türün başka bölgelerden veya özel şartlarda üretilmiş bireylerin getirilmeleri sağlanmaktadır. DKMPGM tarafından Av Turizmi kapsamında 2004-2017 av yılları arasında sırasıyla; 9, 15, 37, 28, 35, 35, 16, 35, 11, 38, 70, 62 54 adet kızıl geyiğin avlanmasına müsaade edilmiştir. Ortalama avlanma bedeli 15.000 tl' dir.

1.2.3. Anadolu yaban koyunu

Anadolu'da yaşayan yaban koyunu türü *Ovis gmelini'dir*. *Ovis gmelini* türünün Türkiye'de iki alttürü yaşamaktadır. Bunlardan biri, Orta Anadolu'da Konya Bozdağ'da yaşayan *Ovis gmelini anatolica*, ikincisi de esas habitatı İran olup yaz mevsiminde ülkemize geçip Iğdır, Van, Hakkari arasındaki dağlık yörede yaşayan *Ovis gmelini gmelini* alttürüdür (Kırıkçı 2010).

Evcil koyunların atası olduğu ifade edilmektedir. Çünkü her iki türün de erkekleri boynuzlu, dişileri boynuzsuzdur. Yaban koyunları evcillere göre son derece çevik ve hızlıdırlar. Burunlarının dar, alınlarını içbükey, kulak uçlarının sivri olduğu, görme ve işitme organlarının iyi geliştiği, başın yan taraflarında bulunan ve nispeten iri olan gözleriyle oldukça uzağı görebildikleri ve hassas olan kulaklarıyla en hafif tıkırtıyı bile işitebildikleri gözlenmiştir. Gözleri 320 derecelik görüş açısı sağlamaktadır.

Konya'nın doğusunda, Konya- Aksaray yolunun 50. Kilometresinde bulunan Bozdağ, yaban koyununun *(Ovis gmelini anatolica)* yaşama alanıdır. Bozdağ'da bulunan bu bölgedeki 3.515,5 hektar alan 1989'da tel örgü ile çevrilmiş ve yaban koyunlarının çoğu Konya Bozdağ'daki saha içerisine alınmıştır ve burada üremeleri devam etmektedir.

Türkiye'nin sahip olduğu endemik en büyük memeli olması ve evcil koyunların atası olması dolayısıyla Anadolu yaban koyunları çok önemli biyolojik ve kalıtsal değere sahiptir. Anadolu'nun çeşitli bölgelerinde büyük popülasyonlar halinde yaşamakta iken, habitatlarının daralması ve kaçak avcılık

nedeniyle günümüzde çok sınırlı birkaç alanda, küçük gruplar halinde ve koruma altında hayatlarını sürdürmektedirler (Arıkan 2011).

İç Anadolu`nun güney (Karaman civarı, Bolkar Dağları) ve batı bölgelerinde (Sivrihisar, Nallıhan, Emir Dağları), orta yükseklikteki dağlarda günümüzden 50 yıl öncesine kadar yaşadıkları bildirilen bu koyunlar; bozkırla ormanın yan yana olduğu, tepelerde yaşarlar. Yaşadıkları araziye uyumlarını, taba rengi tüyleri sayesinde sağlarlar. En büyük popülasyon Konya-Aksaray illeri arasındaki Bozdağ'daki Milli parktadır (Kaya ve Çelik 2007).

Anadolu Yaban Koyunlarının farklı bölgelere nakledilmesi 2004'den itibaren gündeme gelmiş ve hem eski yaşam alanlarına naklederek doğal yaşam alanlarına tekrar kazandırılması amaçlanmıştır. Bu sayede Anadolu Yaban Koyunlarının genetik frekansı daraldığı için farklı sürüler oluşturarak genetik frekansını genişletmek de amaçlanmıştır. Bu amaçla Anadolu yaban koyunları Ankara-Nallıhan, Karaman-Karadağ, Aksaray-Ekecik, Afyonkarahisar-Şuhut ve Kahramanmaraş illerine nakledilmişlerdir. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından Ankara-Nallıhan'a 139, Karaman-Karadağ'a 61, Konya-Bozdağ'a 27 ve Ankara-Mamak'a (4. Kolordu Eşref Akıncı Kışlası) 30 adet olmak üzere toplam 257 adet Anadolu yaban koyunu doğaya yerleştirilmiştir.

Nallıhan ve Karaman'da adaptasyon sağlanmıştır. Hatta Karaman'da 15-20 düzeyine kadar düşüş olmasına rağmen şu anda 100'ün üzerinde hayvan vardır. En son 2016 yılında Aksaray Ekecik dağına 27 adet, Afyon Şuhut'a da 25 adet yerleştirme yapılmıştır.

DKMPGM tarafından Av Turizmi kapsamında 2006-2007 dönemi av yılı 8, 2007-2017 dönemi av yılları arasında sırasıyla; 7, 9, 4, 5, 10, 6 ve 6 adet Anadolu yaban koyununun avlatılması için ihale edilmiştir. Bu kapsamda avlatılan tüm memeli türlerinin yalnızca yaşlı erkek bireylerinin avlatılmasına müsaade edilmektedir.

Tablo 8: Tarım ve Orman Bakanlığı DKMPGM tarafından üretilen memeli yaban hayvanlarının yerleştirme çalışmaları (Anonim 2015).

	Toplam	2002 ö.	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Kızıl geyik	684	39	142	84	18	82	55	69	77	32		22	14	41	6	3
Yaban Koyunu	257				95	35	14	62		4	5	3		30	9	
Ceylan	441					86			25			44	44	6	130	106
Alageyik	37											17	5	7	3	5
Yaban Keçisi	64											64				
TOPLAM	1483	39	142	84	113	203	69	131	102	36	5	150	63	84	148	114

2. Yaban Hayatı Geliştirme Sahaları

Yaban hayatı, kendi halinde yaşayan, kültüre edilmemiş tüm bitki ve hayvan türlerini kapsayan bir kavram olarak bilinmektedir (Beşkardeş 2009, Bolen ve Robinson 1995). Yaban hayatı koruma sahası ise, yaban hayvanlarının yaşayabildikleri, korunması gerekli arazilerdeki bitki ve hayvan türleri ile beraber korunduğu ve sürdürülebilirliğinin sağlandığı alanlar olarak tanımlanmaktadır. Bu alanlar kanun kapsamına giren av ve yaban hayvanlarından endemik türlerden gerekli görülen, nesilleri tehlike altında olan, gen kaynağı bakımından değerli türlerin yaşadıkları, asgari yaşam alanı büyüklüğüne sahip, biyolojik zenginliği yüksek alanlardan seçilmektedir (Beşkardeş 2009, Gürdal 2008). Türkiye'de bulunan yaban hayatı sahaları önemli biyolojik üretim alanlarıdır ve bu alanlar çeşitli hayvan, bitki, balık ve kanatlı türlerine ev sahipliği yaparlar (Oğurlu 2008).

Yaban Hayatı Geliştirme Sahaları, nesli tehlike altına yaban hayvanlarının korunması için 4915 sayılı Kara Avcılığı Kanununa göre kurulmuş olan koruma statüsüdür (Özer 2012). Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün kararıyla yaban hayatı koruma sahaları 2005 yılında yaban hayatı geliştirme sahalarına dönüştürülmüşlerdir. Bu kararla, yaban hayvanı türlerinin korunmaları ve popülasyon büyüklükleri aşıldığında avlanmalarına izin verilmesi planlanmıştır (Beşkardeş 2009). Yaban hayatı geliştirme sahaları, ülkemiz yaban hayatının korunması ve geliştirilmesi, yenilenebilir bir kaynak olarak sürdürülebilmesi açısından büyük önem arz eden alanlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Oğurlu 2008).

Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'ne ait 40 farklı ilde toplam 80 adet yaban hayatı geliştirme sahası bulunmaktadır ve toplam alanı 1.201.212 hektardır. Bu sahalarda bulunan yaban hayvanlarının tamamı koruma altındadır. Alanı en büyük olan yaban hayatı geliştirme sahası Denizli-Çardak Beylerli Gölü Yaban Hayatı Geliştirme Sahasıdır. Kocaeli-Kandıra Seyrek Yaban Hayatı Geliştirme Sahası ise en küçük yaban hayatı geliştirme sahasıdır ve alanı 1.019 hektardır (İnaç ve Alkan 2015).

Yaban Keçisi için 22, Kızıl Geyik için 15, su kuşları için 16 adet yaban hayatı geliştirme sahası tesis edilmiştir. Ayrıca Alageyik, Yaban Koyunu, Karaca, Çengel Boynuzlu Dağ Keçisi, Ceylan, Ayı, Sırtlan, Dağ Horozu, Sülün, Toy gibi türler için tesis edilen sahalar yer almaktadır. Bu sahalarda köy tüzel kişilikleri ve belediyelerle işbirliği halinde koruma yapılmaktadır. İşşbirliği çalışmaları insanlarda farkındalık oluşturmakta ve böylece yaban hayvanları yerel halk tarafından bilinçli bir şekilde korunmaktadır (Anonim 2012).

3. Yaban Hayvanlarının Tedavi ve Rehabilitasyonu

Zarar görmüş, yaralanmış yaban hayvanlarının, bakanlığa bağlı ve üniversitelerle işbirliği içinde kurulan kurtarma ve rehabilitasyon merkezlerinde tedavi ve rehabilitasyonları yapılmaktadır. Bu amaçla, Bursa, Şanlıurfa ve Mersin'de yaban hayvanı kurtarma ve rehabilitasyon merkezleri bulunmaktadır. Ayrıca 8 adet üniversite ve 8 adet hayvanat bahçesiyle yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde tedavi ve rehabilitasyon hizmeti verilmektedir.

3.1. Celal ACAR Kurtarma ve Rehabilitasyon Merkezi: (Bursa)

Bu merkezin yapımına 2008 yılında başlanmış ve 2010 yılında tamamlanmıştır. Merkez, doğada yaralanmış ve bakıma muhtaç olarak bulunan yaban hayvanları ile nesli tehlike altında olan yaban hayvanı ve bitki türlerinin uluslararası ticaretine ilişkin sözleşme (CITES) ve 4915 sayılı Kara Avcılığı Kanunu'na göre ticareti yasak olan hayvanların geçici süreyle merkezde tedavi ve rehabilitasyonu amacıyla yapılmıştır.

Bu tesis ülkemizde bulunan ve uluslararası standartta olan tek tesis olması yanında, dünyada da çok az örneği bulunmaktadır. Özellikle yasak yollarla ülkemize sokulan yaban hayvanları ile, yaralı olarak bulunan yaban hayvanları bu tesislere getirilip tedavi ve rehabilitasyonu yapılmaktadır. CITES sözleşmesi kapsamında bulunanlar, getirildikleri ülkelere gönderilene kadar bu merkezde tutulmakta, diğer yaban hayvanları ise tedavi sonrası doğal ortamlarına bırakılmaktadır.

Yaban Hayatı Kurtarma Ve Rehabilitasyon Merkezi'ne 2010 yılı Ocak ayından itibaren yaban hayvanı kabulü yapılmaktadır.

3.2. Karacabey Ovakorusu Ayı Barınağı: (Bursa)

Uluslararası bir proje ile sokaklarda oynatılan ayıların toplanarak rehabilite edilmesi amacıyla 1992 yılında "Karacabey Ovakorusu Ayı Barınağı" Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından kurulmuştur. Günümüzde 74 adet yetişkin ayı 20 hektarlık ormanlık alanda yaşamaktadır. Doğada bulunan yavru ve yaralı ayılar da bu ünitede tedavi edilerek koruma altında tutulmaktadırlar. Bu uygulama dünyadaki en başarılı uygulama olarak örnek gösterilmektedir.

3.3. Burdur Yaban Hayatı Rehabilitasyon Merkezi

Burdur İli Merkez Karakent Köyü'nde Veteriner Hekim Öztürk SARICA tarafından 2009 yılında kurulan merkez adı geçen şahsın talebi üzerine 10 yıllık süre ile Genel Müdürlüğe devredilmiş olup, tesisin ilaç ve yem giderleri VI. (Burdur) Bölge Müdürlüğünce, veterinerlik hizmetleri ise Öztürk SARICA tarafından karşılanmaktadır. Adı geçen merkezde uçuş kafesi, yırtıcı kuşlar kafesi, leylek kafesi, su kuşları kafesi, su kuşları havuzu, ötücü kuşlar kafesi ve memeli hayvan kafesi gibi üniteler bulunmaktadır.

3.4. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yaban Hayatı Koruma, Kurtarma, Rehabilitasyon ve Araştırma Ünitesi: (Kars)

Genel Müdürlük, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi ve Kuzey Doğa Derneği arasında 27.06.2011 tarihinde imzalanan protokol kapsamında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi arazisi içinde yaban hayvanlarının tedavi ve rehabilitasyonlarının yapılacağı bir merkezin kurulma çalışmalarına başlanmış olup, çalışmalar devam etmektedir. (Kabul aşamasındadır.)

3.5. Gölpınar Yaban Hayatı Kurtarma ve Rehabilitasyon Merkezi: (Şanlıurfa)

2013 yılından itibaren hizmet veren Şanlıurfa Şube Müdürlüğüne bağlı Gölpınar Yaban Hayatı Kurtarma ve Rehabilitasyon Merkezi bünyesinde onlarca farklı türden ve yaklaşık 500 yaban hayvanının tedavisi yapılarak doğal hayata kazandırılmıştır. Rehabilitasyon merkezi 2015 yılında teknolojinin gerektirdiği şekilde modernize edilerek yeni dönemde hizmete devam etmeye hazır hale gelmiştir. 2015 yılında tamamlanan tesis geliştirme faaliyetleri sonrasında YHKRM bünyesinde; 2 adet toplamda 500m² açık alan kafesi, 7 adet müşahede odası, 1 adet yavru bakım ünitesi, 1 adet yem hazırlama odası, 1 adet röntgen odası yapılmıştır. Yaban Hayatı Kurtarma ve Rehabilitasyon Merkezi'ne yeni alınan Taşınabilir Veteriner Amaçlı Dijital Röntgen Cihazı Bilgisayarlı CR Sistemi, yaralı yaban hayvanlarının teşhisinde büyük fayda sağlayacaktır. 12 m² tamamen kurşun kaplanmış röntgen odası tesis edilerek,

Röntgen Cihazını kullanacak personele gerekli eğitimler verilmiştir. Merkeze gelen yaralı yaban hayvanlarının büyük bir çoğunluğu özellikle kanatları kırılmış olan yabani kuşlardan oluşmaktadır.

3.6. Belören Eğitim,Tanıtım,Ziyaretçi ve Kurtarma Merkezi: (Çankırı)

Merkezin kuruluşu, 29.08.2014 tarihli ve 1436 sayılı Bakan Oluru ile netleştirilmiştir.

3.7. Sarıkum Yaban Hayvanı Kurtarma ve Rehabilitasyon Merkezi: (Sinop)

06.11.2015 tarih ve 1540 sayılı Bakan Oluru ile kuruluşu yapılmış olup, Sinop-Ayancık yolu üzerinde kurumumuza tahsisli, 1995 yılında Geyik Üretme İstasyonu olarak kullanılan, 2007 yılında Yaban Tavşanı Üretme İstasyonuna dönüştürülmüş fakat fiilen uygulamaya geçilmemiş 10 ha büyüklüğünde bir alanda, X. Bölge Müdürlüğü bünyesinde yaban hayvanlarının tedavi, bakım ve rehabilitasyonlarının yapılmasına imkan sağlayacaktır.Tablo 9: Doğada zarar gören yaban hayvanlarını kurtarma merkezi olarak belirlenen yerler (Anonim 2015).

KURTARMA MERKEZİ OLARAK BELİRLENEN YERLER		
1	Bursa Büyükşehir Belediyesi	Hayvanat Bahçesi
2	Elazığ Fırat Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
3	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
4	Antalya Büyükşehir Belediyesi	Hayvanat Bahçesi
5	Burdur M. Akif Ersoy Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
6	Hatay Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
7	Kocaeli Darıca	Hayvanat Bahçesi
8	Konya Karatay Belediyesi	Hayvanat Bahçesi
9	Konya Selçuk Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
10	Adnan Menderes Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
11	İstanbul Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
12	Kayseri Büyükşehir Belediyesi	Hayvanat Bahçesi
13	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi	Hayvanat Bahçesi
14	Mersin Tarsus Belediyesi	Hayvanat Bahçesi
15	Kars Kafkas Üniversitesi	Veteriner Fakültesi
16	İzmir Büyükşehir Belediyesi	Doğal Yaşam Parkı Hay. Bah.

2015 yılında bu merkezlerimizde 2561 adet yaban hayvanı tedavi edilerek yaşama alanlarına bırakılmıştır (Anonim 2015).

Kars, Çankırı ve Van illerimizde toplamda 6 milyon TL harcanarak kurtarma ve rehabilitasyon merkezi kurulması çalışmalarına başlanmış olup 2018 itibariyle tamamlanacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye'de av-yaban hayatının korunması, geliştirilmesi ve tür çeşitliliğinin sürdürülebilirliği konusunda henüz tam bir bilinç oluşmadığı gibi mevcut türlerin habitatlarının sürekli tahribatı da söz konusudur. Av-yaban hayatı ile ilgili ve sorumlu kurumların yaban hayatı ekosistemlerini ve habitatlarını korumak için gerekli çalışma ve projeleri yürütmekte oldukça yetersiz kalmaktadır. Bu konuda aşağıdaki öneriler hayata geçirilebilir;

1. DKMP Genel Müdürlüğünde av-yaban hayatı konusunda çalışan personelin ve özellikle av-yaban hayatı konusunda araştırma yapan bilim insanının sayılarının artırılması oldukça elzemdir. Özellikle hayvanlarla direkt ilgili olan Veteriner Hekimlerin yaban hayatına ilgisinin azlığı ve kamudaki yetersiz istihdamı dikkat çekicidir.
2. DKMP Genel Müdürlüğü ve yaban hayatı ile ilgili diğer kuruluşların üniversitelerle iş birliği imkanları artırılarak devam ettirilmelidir.
3. Av-yaban hayatını direkt etkileyen faaliyetler (tarım, hayvancılık, madencilik vs) yaban hayvanlarının habitatlarını bozmayacak şekilde yapılmalıdır.
4. Avcılık faaliyetlerinin kontrollü bir şekilde yapılmasına azami dikkat edilmelidir.
5. Türkiye'de yaşayan büyük memeli türlerinin sürekli olarak sayıları belirlenmeli ve kontrolleri yapılmalıdır.
6. Av-yaban hayatı konusunda insanları bilinçlendirecek kısa film, reklam, pano, broşür vs gibi her türlü medyadan her türlü yararlanılmalı; ilkokuldan itibaren okullarda derslerde konu edilmelidir.

KAYNAKLAR

Alkan S, Karabağ K, Balcıoğlu MS, Galiç A, 2007. Kınalı kekliklerde (alectoris chukar) bazı yumurta özelliklerinin ve canlı ağırlıkların belirlenmesi. Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 20(2), 225-228.

Anonim, 2015. Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi, 18 Şubat 2017. Erişim adresi, http://www.milliparklar.gov.tr/AnaSayfa.aspx?sflang=tr.

Anonim, 2013. Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi, 18 Şubat 2017. Erişim adresi, http://www.milliparklar.gov.tr/AnaSayfa.aspx?sflang=tr.

Aktaş H, 2009. Türkiye'de hobi amaçlı olarak yetiştirilen bazı sülün türlerinin verim özellikleri. Yüksel Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık BilimleriEnstitüsü, Konya.

Arıkan F, 2011. Konya Bozdağ Yaban Hayatı Geliştirme Sahası'ndaki Anadolu yaban koyunlarında (ovis gmelinii anatolica) biyokimyasal kan parametreleri. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Başoğul M, Beşoluk K, 2016. Kaya Kekliği (*Alectoris graeca*) ve Sülünlerde (*Phasianus colchicus*) Bacak Kemikleri (*Ossa Membri Pelvini*) üzerinde karşılaştırmalı makro anatomik araştırmalar. Turkish Journal of Life Sciences, 1(1), 13-22.

Beşkardeş V, 2009. Bolu - Yedigöller yaban hayatı koruma ve geliştirme sahasında yaban hayatı yönetimi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Birecikligil S, Çelekli F, Çelekli A, Çiçek E, 2013. Karagöl Mevkiinde (Nurdağı, Gaziantep) doğaya salınan kızıl geyik (cervus elaphus)'ların izleme programı. Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi, 2(1), 26-33.

Bolen EG, Robinson W, 1995. Wildlife Ecology and Management, Third Edition, Prentice Hall, New Jersey, 0-02-311951-9, 620 + XII s.

Bora ME, 2001. Sürdürülebilir avcılık için temel eğitim kitabı. T.C. Orman Bakanlığı Milli Parklar ve Av Yaban Hayatı Genel Müdürlüğü. Eğitim Yayınları No: 1 ISBN: 975-8273-32-9 Ankara.

Bora ME. Tebliğ. Konya Av ve Yaban Hayatı Sempozyumu, 6 Mart 1998, Konya.

Çanakçıoğlu H, Mol T, 1996. Yaban hayvanları bilgisi. İstanbul Üniversitesi Yayın No: 3948, Fakülte Yayın No: 440 ISBN: 975-404-424-4 İstanbul.

Çetin O, Kırıkçı K, 2000. Alternatif kanatlı yetiştiriciliği, Sülün-Keklik. Sel-Ün Vakfı Yayınları, Konya.

Çetin O, Kırıkçı K, Günlü A, Garip M, Çağlayan T, 2008. Kekliklerde (A. graeca) yumurtlama zamanının kuluçka sonuçları ile bazı yumurta özelliklerine etkisi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 3, 11-17.

Çetin O, Kırıkçı K, Tepeli C, 1997. Sülünlerin (p. colchicus) entansif ortam ve karasal iklimde yetiştirilme imkanlarının araştırılması: II. büyüme ve karkas özellikleri. Vet. Bil. Derg. 13, 69-76.

Demirel Ş, 2008. Sülün (*P. Colchicus*) yumurtalarında farklı depolama sürelerinin kuluçka sonuçları ve bazı yumurta kalite özelliklerine etkisi. Yüksel Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

DKMP, 2012. Biyolojik Çeşitliliği İzleme ve Değerlendirme Raporu. Erişim tarihi, 18 Şubat 2017. Erişim adresi, http://www.milliparklar.gov.tr/AnaSayfa.aspx?sflang=tr.

Gürdal MN, 2008. Türkiye'nin yaban hayatı koruma ve geliştirme sahaları üzerine araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.

Heinzel H, Fitter R, Parslow J. 2002. Türkiye ve Avrupa'nın Kuşları (Kuzey Afrika ve Ortadoğu Dahil). Doğal Hayatı Koruma Derneği, İstanbul, 384s.

Howman K (1993) Pheasants of the World. Their Breeding and Management. Hancock House Publishers. Washington.

Huş S, 1974. Av Hayvanları ve Avcılık. II. Baskı, İ.Ü. Orman Fakültesi Yayınları, İ.Ü. Yayın No: 1971, O.F. yayın no:202, Kurtulmuş Matbaası, 406s.

İnaç S, Akay AE, Demirbağ H, 2012. Adıyaman-Kahta ilçesi civarı ormanlarında yaşayan oklu kirpi (hystrix indica kerr, 1792)'nin ve porsuk (meles meles linnaeus, 1758)'un ekolojisi ve yayılışlarının coğrafi bilgi sistemleri yardımıyla belirlenmesi. KSÜ Mühendislik Bilimleri Dergisi, 243-250.

İnaç S, Alkan UM, 2015. Antalya'da yaban hayatı geliştirme sahalarında yaban hayatı envanter çalışmaları, fotokapan kullanımı ve av turizmi. 2023'e Doğru 3. Doğa ve Ormancılık Sempozyumu, 149-161, Kasım 2015. Antalya.

Kaya G, Yıldız Y, Şaltu Z, Yaman F, Ateşoğlu İ, 2009. Koşullu değer belirleme çalışmalarında bilgi kısıtının aşılması için bir öneri: Yaban hayatının ekonomik değerinin belirlenmesi örneği. Bartın Orman Fakültesi Dergisi, 11, 45-59.

Kaya MA, Çelik M, 2007. Bozkırın cerenleri Anadolu yaban koyunları, Konya İl Çevre ve Orman Müdürlüğü.

Kırıkçı K, 2012. Doğanın gizemli kuşları Sülünler. Dörtrenk Yayın Tanıtım Matbaacılık. Ankara.

Kırıkçı K, 2010. Emanetimiz, fakat bu gidişle mirasımız olmayacak!, Anadolu yaban koyunu (*Ovis gmelini anatolica*). Avdoğa, 85; 43-45.

Kırıkçı K, Çetin O, 1997. Sülün Yetiştiriciliği. Türk Vet. Hek. Derg. 9(3), 14-19.

Kırıkçı K, Günlü A, Çağlayan T, Garip M, 2006. Ebeveyn yaşının kekliklerde (A. graeca) bazı verim özelliklerine etkisi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 3, 51-54.

Kırıkçı K, Tepeli C, Çetin O, Günlü A, Yılmaz A. 1999. Farklı Barındırma ve Aydınlatma Şartlarında Kaya Kekliklerinin (*A. graeca*) Bazı Verim Özellikleri, Vet Bil Derg, 15, 1, 15-22.

Kuyulu SA, 1948. Kınalı Keklik. Yurtta ve Dünyada Av ve Deniz Sporları. 1, 3, 4-5.

Oğurlu İ, 2008. Yaban hayatı kaynaklarımızın yönetimi üzerine. Süleyman Demirel Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 2, 35-88.

Oğurlu İ, Ünal Y, Aksan Ş, 2010. Yaban hayatında biyorestorasyon. III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi, 1, 1225-1232.

Özer M, 2012. Orman mühendisleri odası mesleki teknik geliştirme eğitimi ders notları: Yaban hayatı geliştirme sahaları ve bunların yönetimi ve geliştirme planları hakkında. Erişim tarihi, 18 Şubat 2017. Erişim adresi, http://ormuh.org.tr/arsiv/files/OMO%20Yaban%20Hayati%20Gel%20Sah.pdf.

Özkazanç NK, 2012. Sökü Yaban Hayatı Koruma Alanı'nda tespit edilen büyük memeli hayvanlar. Bartın Orman Fakültesi Dergisi, 14(21), 92-99.

Sağlam B, 2015. Çoruh vadisi ve Verçenik dağı yaban hayatı geliştirme sahalarındaki barajların yaban hayatına etkileri.

Sağlam B, Mıhlı A, Bucak F, 2010. Artvin yöresindeki yaban keçisi (capra aegagrus erxl.)'nin varlığı ve sürekliliği hakkında değerlendirmeler. III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi, 1242-1247.

Selmi E, 1985. Yaban hayatı amenajmanının prensipleri. İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 35, 52-58.

Şafak İ, 2006. Ege bölgesinde av ve yaban hayatı yönetimindeki sorunlar ve çözüm önerileri. 1. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu (1-4 Kasım 2006), KTU Orman Fakültesi, 66-73.

Turan N, 1990. Türkiye'nin av ve yaban hayvanları: Kuşlar. Orman Gen. Müd. Eğitim Dairesi Başkanlığı Yayınları.

Uçarlı Y, 2016. Çoruh vadisi ve Verçenik dağı yaban hayatı geliştirme sahalarındaki barajların yaban keçisi üzerine etkileri. Doktora Tezi, Artvin Çoruh Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Artvin.

Üçbaş K. 1995. Avcının El Kitabı, Avcı Eğitim ve Yaban Hayvanı Üretme Vakfı Yayınları 2. Baskı.

Yıldızbakan A, Keleş H, 2012. Yaban Keçisi (Capra aegagrus Erxleben 1777) avının Mersin ili turizm ve ekonomisine katkısı. KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi, 293-299.

Bölüm 4

Çölyak Hastalığı Ve Çölyak Hastalığında Beslenme Tedavisi

Esra YILMAZ[1]

Ezgi TELLİ[2]

Yusuf DOĞRUER[3]

1

GİRİŞ

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), 1995 yılında olumsuz gıda reaksiyonlarını toksik ve nontoksik reaksiyonlar olarak iki gruba ayırmıştır. Toksik reaksiyonlar, toksin içeren besinlerin tüketilmesi sonucu meydana gelir. Nontoksik reaksiyonlar ise immünolojik ve non immünolojik olarak sınıflandırılmaktadır. Besinde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan nontoksik reaksiyonlara "gıda alerjisi" denir. Genel popülasyonda en sık karşılaşılan gıda alerjileri; inek sütü, yumurta, yer fıstığı, soya, buğday, kabuklu deniz ürünleri ve balık alerjisidir (Soylu, 2010 ve Saygı, 2022). Gıda alerjileri, patofizyolojilerine göre; immunoglobulin E (IgE)' ye ait antikorların aracılık ettiği gıda alerjileri, gıdaya özgü IgE olmaksızın immun hücrelerin aracılık ettiği gıda alerjileri, hem IgE' nin hem de immun hücrelerin reaksiyona dahil olduğu karışık gıda alerjileri olmak üzere üç kategoride incelenmektedir (Cianferoni, 2020; Zhang ve ark., 2021).

Tahıllar (buğday, mısır, çeltik, arpa, yulaf, çavdar, tritikale, darı, sorgum), temel gıda maddesi olması nedeniyle insan sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir (Coşkun ve Bahar, 2020). Tahıllarda %8-15 oranında protein bulunur. Toplam proteinin ortalama %80'i endospermde yer alan basit yapılı prolaminlerdir. Buğdayda gliadin, arpada hordein, çavdarda sekalin, yulafta avenin, mısırda zein farklı moleküler yapılara sahip prolamin proteinleridir (Tapia- Hernández, 2019; Doğu-Baykut, 2021).

[1] Dyt.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü. yilmazesraa10@gmail.com ORCID No: 0009-0004-7336-2106
Doç. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü. ezgiyilmaz@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0001-8899-4537
Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü. ydogruer@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3712-5021

Çölyak Hastalığı (ÇH), IgE' den bağımsız immün hücrelerin aracılık ettiği gıda alerjilerinden biridir. Çölyak hastalarında bağışıklık sistemi, tehlike olarak algıladığı gliadine karşı antikor üretmeye başlar. Zamanla antikorlar inflomasyona, inflomasyon ise ince bağırsak epitelinde hasara yol açar. Meydana gelen hasar, su ve besinlerin emilimini olumsuz yönde etkiler. Yeterince emilemeyen su ishale, yağ steatoreye, vitamin B12 ve demir minerali ise anemiye neden olmaktadır (Kuloğlu, 2014). Bir kişide çölyak hastalığının gelişebilmesi için HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 allellerinden en az birinin bulunması elzemdir (Kupfer,2014).

Genel olarak besin alerjilerinde izlenecek olan tedavinin temelinde katı eliminasyon diyetleri yer almaktadır. Çölyak hastalığının tedavisinde de hasta ömür boyu glutensiz diyet uygulamak zorundadır (Castillo, 2015). Hastalığın teşhis edilmesi, düzenli hasta takibi, hastalığın yol açabileceği komplikasyonların önlenmesi, beslenme dengesizliklerinin giderilmesi ve kişiye özgü diyetin planlanması için multidisipliner bir sağlık çalışması gereklidir. Bu nedenle hastanın, çölyak konusunda uzman doktor ve diyetisyen eşliğinde süreci yönetmesi son derece önemlidir.

1.1. Çölyak Hastalığı

1.1.1. Tanımı

Çölyak, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan glutenin otoimmün sistem aracılığıyla ince bağırsakta hasara yol açtığı kronik bir hastalıktır (Di-Nargo ve ark., 2019; Yıldırım, 2019). Çölyak Hastalığı (ÇH), glutene duyarlı entropati olarak da ifade edilebilir. Entropati; malabsorbsiyon, büyüme geriliği, ishal, kusma ve hipoproteinemi ile seyreden klinik bir tablodur (Soylu, 2010).

1.1.2. Tarihçesi

ÇH ile ilgili veriler MÖ 2. yy.a uzanır. İlk kez Anadolu'da Kapadokyalı bilgin Aretheus, hastalığa benzer bir tablodan bahsederek "karın" anlamına gelen "koelia" "koiliakos" olarak adlandırmıştır. 1887-1888 yıllarında hastalığın daha detaylı tanımını yapan İngiliz hekim Samuel Gee' dir (Çeliksöz, 2020). 20 yy. da hastalığa dair pek çok gelişme yaşanmıştır. 1932 yılında Sidney Hass, çölyak hastalığının tedavisinde tüm tahılları ve patatesi beslenmeden çıkarmıştır. Bu uyguladığı diyet tedavisiyle çölyak hastası çocukları iyileştirmiştir (Harmancı, 2008). Çocuk doktoru Hollandalı Willem Karel Dicke, II. Dünya Savaşının yol açtığı tahıl kıtlığında ishal, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği bulguları olan bazı çocukların iyileştiğini gözlemlemiştir. Ancak savaşın bitmesiyle yeniden tahıl tüketmeye başlayan

çocuklarda şikayetlerin tekrar ortaya çıktığını fark etmiştir. Biyokimyacı Dicke ve arkadaşları, çölyak hastalığının semptomlarından biri olan steatore üzerine araştırma yapmışlardır. Dışkıdaki yağ miktarı buğday ve türevlerinin yasaklanmasıyla azalırken, bu besinlerin yeniden tüketilmesiyle artmaktadır. Bu sonuçtan yola çıkarak hastalığa buğdaygillerdeki protein yapılı glutenin sebep olduğunu belirtmişlerdir (Aydoğdu ve Tümgör, 2005; García-Nieto, 2014; Kara, 2017). 1960 yılında Rubin, hastalığın yalnızca çocuklara özgü olmadığını erişkinlerde de meydana gelebileceğini kanıtlamıştır. 1965 yılında Mac Donald, genetik faktörlerin hastalık üzerindeki etkisini incelemiştir (Akbulut ve Serin, 2018).

Hastalığın tanı kriterleri ilk defa 1969 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiştir (Guandalini, 2007).

1.1.3. Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı günümüzde yaygın görünen kronik bir hastalıktır (Riznik ve ark., 2021). Özellikle buğday gibi gluten içeren tahılların tüketildiği toplumlarda hastalığın görülme sıklığı artarken; karabuğday, pirinç, mısır gibi glutensiz tahıllarla beslenen toplumlarda hastalık nadir görülmektedir (Özer, 2022).

Dünya genelinde çölyak hastalığı prevalansı ortalama %1 kabul edilmektedir. Ancak atipik semptomlar gösteren veya semptom göstermeyen vakaların varlığı nedeniyle, prevalansın belirtilenden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (Aydın, 2020). Çölyak hastalığının küresel prevalansı yaşa, cinsiyete ve yaşanılan coğrafyaya bağlı olarak değişmektedir (Singh, 2018; Mıhu, 2022). Ashraf M ve ark. (2020)' nın meta-analiz çalışmasında çölyak hastalığının prevalansı, kadınlarda erkeklere göre; çocuklarda ise yetişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur (El-Metwally ve ark., 2020).

Batı dünyasında çölyak prevalansı, 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren önemli ölçüde artış göstermektedir (King-James ve ark., 2020). Yapılan bir çalışma, Avrupa'nın farklı popülasyonlarında çölyak prevalansını belirlemeyi amaçlamıştır. İngiltere, Almanya, İtalya ve Finlandiya'da yürütülen bu çalışma için toplam 29.212 sağlıklı kişiden serum örnekleri alınmıştır. Çalışma sonucunda çölyak prevalansı, en yüksek %2,4-%2,6 ile Finlandiya'da; en düşük %0,3-%0,5 ile Almanya'da tespit edilmiştir (Mustalahti ve ark., 2010). Birleşik Krallık' da yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre, 100.000 kişide hastalığa ilişkin insidans oranı 1990 yılında 5,2 iken; 2011 yılında bu oran 19,1' e yükselmiştir (West ve ark., 2014). Tablo 2.1.' de çölyak hastalığının prevalansını araştırmaya yönelik yürütülen çalışmalara örnekler verilmiştir.

Tablo 1: Çölyak hastalığının prevalansını araştırmaya yönelik yürütülen çalışmalar

Ülke	Çalışma	Kaynaklar
İsrail	Bu çalışmada, çölyak hastalığının prevalansını araştırmak için çoklu serolojik belirteçleri birleştiren bir strateji kullanılmıştır. 1571 sağlıklı kan donörü ile yürütülen çalışma sonucunda, genel popülasyonda çölyak prevalansın az %0,6 olarak tespit edilmiştir	Shamir ve ark., 2002
Türkiye	Çölyak hastalığı dışındaki semptomlar için flebotami uygulanan 906 kişi dahil edilmiştir. Serolojik testler sonucu prevalans %1, 32 olarak bulunmuştur	Gursoy ve ark., 2005
İsveç	İsveç, 1984 ve 1996 yılları arasında 2 yaşından küçük çocuklarda belirgin bir çölyak hastalığı salgını yaşamıştır. Bu salgın sırasında (1993) doğan 7.567 okul çocuğu ile 2005- 2006 yılları arasında yürütülen çok merkezli kesitsel tarama çalışması sonucu prevalans %3 tespit edilmiştir.	Myleus ve ark., 2009
Türkiye	2006-2008 yılları arasında Türkiye'de 20.190 okul çağı çocuğunun dahil edildiği taramada, serolojik testler ve biyopsi sonucuna göre çölyak prevalansı % 0,47 olarak tespit edilmiştir.	Dalgıç ve ark., 2011
İtalya	2007 yılında 4.048 okul çocuğu ile yürütülen çalışmada tükürük numunesi, serolojik tesler ve duodenal biyopsilerle endoskopi uygulanmıştır. Prevalans % 1,16 tespit edilmiştir. Semptomatik ve asemptomatik hastalar arasındaki oran 1:1.6 idi.	Bonamico ve ark., 2011
Arjantin	2008-2009 yıllarında cerrahi nedenlerle kliniğe başvuran 2.219 çocuk ile yürütülen çalışmada serolojik tesler uygulanmıştır. Prevalans % 1,26 tespit edilmiştir	Mora ve ark., 2012
Hindistan	2010-2011 yılları arasında 1.610 yetişkin ile yürütülen çalışmada serolojik tesler uygulanmıştır. Prevalans % 0,56 tespit edilmiştir.	Kochhar ve ark., 2012
Yunanistan	2009 yılında 1.080 anaokulu çocuğu ile yürütülen çalışmada serolojik tesler uygulanmıştır. Prevalans % 0,65 tespit edilmiştir.	Karagiozoglou-Lampoudi ve ark., 2013
Çin	Bu çalışmada İrritabl bağırsak sendromunda (İBS) çölyak hastalığı prevelansı incelenmiştir. İBS nedeniyle sevk edilen 246 yetişkin hastada prevalans %2,85 bildirilmiştir.	Kou ve ark., 2018

1.1.4. Etiyolojisi

Çölyak hastalığına yol açan üç ana etken vardır. Bunlar; genetik faktörler, beslenme faktörü ve immünolojik reaksiyonlar (Metin, 2016).

Genetik Faktörler

Mutligenik bir hastalık olan çölyak hastalığı, otozomal geçiş göstermektedir. Çölyak hastalığı aile öyküsü olan kişilerde daha sık görülmektedir. Hastalığın monozigot ikizlerde eş zamanlı görülme sıklığı %70' lere kadar ulaşabilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Genetik faktörün bir bölümünü majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenleri oluşturmaktadır. Bu antijenler ilk kez lökositlerde tanımlandıklarından "Human Leucocyte Antigen (HLA)" olarak adlandırılmaktadır (Çakmak, 2013). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, çölyak hastalığına ilişkin 39 tane HLA olmayan lokus belirlenmiştir (Almeida ve ark., 2014; Coleman ve ark., 2016). Bu lokuslardaki fonksiyonel varyantları ve duyarlılık genlerini net olarak belirlemek zordur (Kumar, 2015). Ayrıca HLA olmayan genler HLA grubuna göre genetik faktörün küçük bir bölümünü oluştururlar. Bu nedenle tanı sırasında genellikle dikkate alınmazlar (Aboulaghras, 2023).

Aile ve popülasyon çalışmaları sonucunda, çölyak hastalığı ile 6. kromozom üzerinde yer alan HLA-DQ lokusundaki genler arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. (Kurtoğlu ve Tekedereli, 2018). Çölyak hastalarının çoğunda, HLA- DQA1*05 ve DQB1*02 allellerince kodlanan HLA-DQ2 pozitiftir. HLA-DQ2 negatif olanların çoğunda ise DQA1*03 ve DQB1*03 allellerince kodlanan HLA- DQ8 pozitif sonuç vermektedir. Bu HLA heterodimerleri genetik riskin yaklaşık %40' ını oluşturmaktadır (Aydoğdu ve Tümgör, 2005; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). SAncak diğer risk faktörlerinin olmaması durumunda, kişide anormal immün reaksiyon oluşmamaktadır. Dolayısıyla HLA-DQ2 ve HLA-DQ8' in varlığı hastalık için elzem olmakla birlikte tek başına yeterli değildir (Kupfer, 2014).

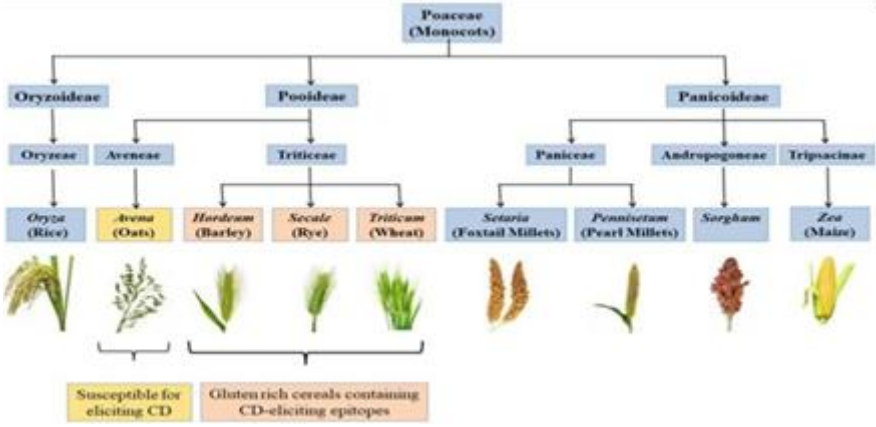
Beslenme Faktörü

Gluten; buğday, arpa, çavdar ve yulafta bulunan ana depo proteinidir ve hamur oluşumu için önemlidir. Gluten içeriği bakımından;

- yüksek moleküler ağırlıklı glutenin alt birimleri (HMWGS),
- düşük moleküler ağırlıklı glutenin alt birimleri (LMWGS),
- kükürt açısından fakir prolaminler (omega [ω]-gliadinler),
- kükürt açısından zengin prolaminler (alfa [α], beta [β] ve gama [γ] gliadinleri) olmak üzere 4 şekilde kategorize edilmektedir (Sharma ve ark., 2020).

ÇH; glutenin yapısındaki depoproteinlerine karşı inflamatuar T hücre yanıtının neden olduğu kronik bir hastalıktır (Adıgüzel, 2019). Söz konusu depoproteinler, tahılların yalnızca endosperm tabakasında bulunan prolaminlerdir. Prolamin proteini, tahıllarda molekül yapısındaki farklılıklar

nedeniyle; buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein, yulafta ise arein olarak adlandırılmaktadır (Aydoğdu ve Tümgör, 2005; Dizlek, 2012). Şekil 1.1.' de monokotiller ÇH potansiyellerine göre sınıflandırılmıştır.

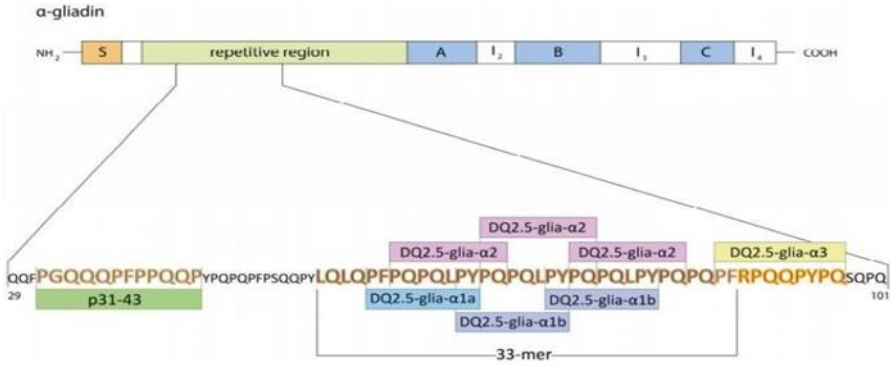


Şekil 1. Monokotillerin sınıfandırılması ve ÇH ortaya çıkarma potansiyelleri (Sharma ve ark., 2020). ÇH ortaya çıkaran epitoplar (pembe kutular) içeren buğday, çavdar ve arpa. Yulaf ÇH'na yatkın (sarı kutu), diğer tahıllar (mavi kutular) ÇH için güvenilir.

Anne sütü, pek çok otoimmün hastalığın koruyucu faktörü iken yapılan çalışmalar çölyak hastalığına olumlu bir etkisini bulmamıştır (Lebwohl ve ark., 2016). Örneğin, 2014 yılında sekiz farklı ülkeden (Hırvatistan, Almanya, Macaristan, İsrail, İtalya, Hollanda, Polonya ve İspanya) hastalığa genetik yatkınlığı olan 963 çocukla yürütülen PREVENT CD (Prevent Celiac Disease)' nin çalışma sonucuna göre anne sütüyle beslenmenin hastalık üzerinde koruyucu bir etkisi bulunmamaktadır. Aynı çalışmada, ESPGHAN' ın 2008'de yayınladığı raporun (Tarar, 2021) aksine bebeklerin glutenle erken (<4 ay) ya da geç (>7 ay) dönemde tanışması hastalık riskini etkilememiştir (Vriezinga ve ark., 2014; Akbulut ve Serin, 2018).

İmmünolojik Reaksiyonlar

Glutende bulunan prolamin proteinleri, sindirime girdiğinde gastrointestinal kanalda bulunan proteaz enzimleri tarafından tam olarak hidrolize edilemezler. Özellikle α-gliadin'e ait 33-mer (P57–89) ve 25-mer (P31–55, kısmen); sindirilemeyen, gluten alımından sonra ince bağırsakta aktif olan iki ana peptit setidir (Barone, 2014; Balakireva ve Zamyatnin, 2016).



Şekil 2. α-gliadin protein dizisinin parçası. Ana immünojenik fragmanlar: peptidler p31-43, 33-mer ve DQ2.5-glia-3 (Balakireva ve Zamyatnin,2016).

Çölyak hastalığında gluten alımı, bir dizi immünoljik sürecin başlamasına neden olmaktadır (Metin, 2021). İmmünolojik yanıt CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin, enflamatuvar cevabı aktive etmesi ile başlar (Lauret ve Rodrigo, 2013). α-gliadin 33-mer, doku transglutaminaz (tTG) enzimi tarafından deamidasyona uğrar. Deamidasyon, peptitte negatif yük oluşturarak peptitin hücre yüzeyinde bulunan HLA-DQ2 ve/veya -DQ8'e bağlanmasını sağlar. Antijene bağlı α- gliadin 33-mer, immün sistemin efektör hücresine taşınır ve immünolojik yanıt tetiklenir. Meydana gelen kronik inflamasyon sonucu; immün aracılı entropati, bağırsak iltihabı ve ardından villus atrofisi meydana gelmektedir (Kuloğlu, 2014).

1.1.5. Klinik Semptomlar

ÇH, çeşitli semptomlar ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (Leffler ve ark., 2015).

Gastrointestinal Sistem (GİS) Semptomları

Çölyak hastalığında ishal başta olmak üzere tekrarlayan karın ağrısı, bulantı/kusma, dispepsi ve kabızlık her yaşta görülebilen önemli semptomlardır (Posner ve Haseeb, 2022). Özellikle iki yaş altı erken dönemde; kronik ishal, yağlı dışkı, iştahsızlık, kilo alamama, abdominal distansiyon, kas erimesi, apati ve hipotoni meydana gelebilir (Demirçeken, 2011).

Gastrointestinal Sistem (GİS) Dışı Semptomlar

Çölyak hastalarında görünen GİS dışı semptomların sebebi otoimmünite ya da malabsorbsiyon olabilir (Leffler ve ark., 2015). Kalsiyum ve D vitamini

malabsorbsiyonu hiperparatiroidizme yol açmaktadır. Osteoporosis riski sağlıklı kişilere kıyasla çölyak hastalarında daha yüksektir. Demir, B12, folat eksikliği ve sistemik inflamasyon sonucu oluşan anemi, çölyak hastalarında oldukça sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur (Therrien ve ark., 2020).

Dermatitis herpetiformis (DH), tipik olarak ekstremitelerde, kalçada, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle seyreden deri belirtisidir. DH ile ortaya çıkan ince bağırsaktaki mukozal değişiklikler ve otoimmün reaksiyonlar ÇH ile benzerlik göstermektedir (Salmi. 2019). Egzama, sedef hastalığı, atopik dermatit ve ürtiker çölyak hastalığında meydana gelen diğer cilt problemleridir (Therrien ve ark., 2020).

Baş ağrısı ve migren, çölyak hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (Therrien ve ark., 2020). Jericho ve ark (2017), yetişkin ve çocuk çölyak hastalarında GİS dışı semptomların incelendiği bir araştırmadır. Araştırma sonucuna göre çocuklarda boy kısalığı (%33), yorgunluk (%28) ve baş ağrısı (%20); yetişkinlerde ise demir eksikliği anemisi (%48), yorgunluk (%37) ve baş ağrısı/psikiyatrik bozukluklar (%24) hastalığın en yaygın GİS dışı semptomlarıdır.

1.1.6. Çölyak Hastalığının Klinik Sınıflandırılması

ÇH klinik olarak dört sınıfta incelenmektedir.

Klasik (Semptomatik) Çölyak

Çoğunlukla süt çocukları ve küçük çocuklarda yaşamın ilk aylarında (6-24 ay), beslenmeye glutenin dahil edilmesiyle birlikte hastada tipik olarak; büyüme gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü, hipotoni gibi GİS bulgular ile karakterizedir (Malişi, 2019). Bununla birlikte hastada mutsuzluk hali ve solgunluk görülebilir. Belirtiler anne sütü kesildikten sonra kademeli olarak başlar ve vücut ağırlığı kazanma hızı azalır. Bu durum akabinde ağırlık kaybına ve malnütrisyona neden olmaktadır (Akbulut ve Serin, 2018). Tüm vakaların ortalama %50-60' ı klasik çölyak bulguları göstermektedir (Singh ve ark., 2022).

Atipik (Asemptomatik) Çölyak

Atipik çölyak, çoğunlukla yetişkinlerde karşılaşılan çölyak tipidir. Hastalarda GİS dışı semptomlar daha yaygın gözlenmektedir. Atipik çölyak durumunda ince bağırsak mukozasında yapısal anormallikler görülebilir (Akbulut ve Serin, 2018).

Toplum taramalarında, atipik çölyak hastalarının klasik çölyak hastalarına göre daha fazla sayıda olduğu belirlenmiştir (Demirçeken, 2011). Bu durumu

açıklamak için 1991 yılında Richard Logan "buzdağı modeli" ni oluşturmuştur. Buna göre biyopsi ile tanısı doğrulanmış çölyak hastaları buzdağının yalnızca görünen yüzüdür (Aydın, 2020).

Sessiz Çölyak

Sağlıklı görünen bir çocuk veya erişkinde tarama yapılırken tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır. Bu vakalar aynı zamanda asemptomatiktir. Bu nedenle riskli gruplar olan 1. derece akrabalarında çölyak saptanmış kişiler ile çölyak komplikasyonları gösteren kişilere düzenli tarama önerilmektedir (Demirçeken, 2011)

Potansiyel Çölyak

Potansiyel çölyak, doku transglutaminaz ve/ veya endomisyal antikorların pozitif ve HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 gibi çölyak hastalığı ile uyumlu doku gruplarına sahip, düzenli kontrol edilmesi gereken risk altındaki bireyleri ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır (Akbulut ve Serin, 2018). Bu kişilerde ince bağırsak mukozası genellikle normaldir fakat Ig E normal değerinden yüksek olabilir (Ludvigsson ve ark., 2013; Perrotta ve Guerrieri, 2022).

1.1.7. Komplikasyonlar

Bir dönem yalnızca ince bağırsakları etkilediği düşünülen ÇH, günümüzde çoklu sistem bozukluğu olarak kabul edilmektedir (Riznik ve ark., 2021). Özellikle tanı almayan veya glutensiz diyete uyum göstermeyen çölyak hastaları çeşitli komplikasyonlar yönünden risk altındadır (Akbulut ve Serin, 2018). Gelişen komplikasyonların büyük bir bölümü, çeşitli vitamin (B12, D ve folik asit) ve mineral (demir, çinko, magnezyum, kalsiyum) eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra diyare, kabızlık, çocuklarda boy kısalığı, enerji/protein yetmezliği, obezite gibi nutrisyonel kaynaklı komplikasyonlar da mevcuttur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Bazı komplikasyonlar ise uzun dönemde meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlara osteoporosis ve infertilite örnek verilebilir. Keleş ve ark. (2022)' nın çalışmasında, çölyak hastası olan gebeler ile aynı dönem doğum yapan sağlıklı gebeler incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre, çölyak hastası gebelerde hastalığın varlığı tek başına erken doğum, plasenta previa ve düşük yenidoğan ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Malign komplikasyonlardan özellikle non-Hodking ve Hodking lenfoma, özofagus ve jejunum karsinomları tanı almamış ÇH ile anlamlı derecede ilişkilidir. Çölyak hastalığında lenfomaya yatkınlık, genel popülasyona göre 1,3 kat daha fazladır. Bunun nedeni lenfoma hastalarının çölyak hastalarıyla benzer

HLA profiline ve intraepitelyal alt gruplarda benzer değişikliklere sahip olmasıdır (Akbulut ve Serin, 2018; Macdonald, 2019).

Çölyak hastalığının ilerlemesi, vitaminlerin yetersiz emilimine yol açmaktadır. Bu durum; ataksi, epilepsi, nöropati, demans ve bilişsel bozukluklar dahil olmak üzere birçok nörolojik anormalliklere sebep olabilmektedir (Trovato ve ark., 2019). Literatürde çölyak hastalığının nörolojik komplikasyonları incelendiğinde, çalışmalar epilepsi ile çölyak hastalığı arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ayrıca glutensiz beslenmenin epilepsi ataklarını önlediğine dair çalışmalar mevcuttur (Lerner ve ark., 2010; Aksoy, 2012)

Çölyak hastaları, diğer otoimmün hastalıklar açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. Hastaların %30' unda Tip 1 diyabet, otoimmün tiroiditi, kronik hepatit, addison hastalığı, romatoid artrit, primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklardan biri veya birden fazlası görülmektedir. Bu durum HLA haplotiplerinin benzer olmasıyla açıklanmaktadır (Akbulut ve Serin, 2018; Kayar ve ark., 2019).

1.1.8. Tanı Yöntemi

ESPGHAN tarafından, doku transglutaminaza karşı çölyak hastalığına özgü antikorların belirlenmesi ve ardından çoklu duodenal biyopsiler ve üst endoskopi ile tanı konulması önerilmektedir (Riznik ve ark., 2019).

Çölyak spesifik serolojik testler taramada birinci basamağı oluşturmaktadır. Testlerin doğru sonuç verebilmesi için hastanın en az dört hafta glutenli diyet ile beslenmesi gerekmektedir. IgA yapısındaki anti- doku transglutaminaz (anti-tTG) ve anti-endomisyum antikorları (EMA) birbiriyle uyum gösteren, yüksek güvenilirliğe sahip serolojik testlerdir. İmmunofloresan yöntemiyle bakılan EMA daha üstün olsa da maliyet ve uygulanabilirlik açısından anti-tTg daha avantajlıdır ve sıkça tercih edilir. IgA anti-tTg antikoru 0- 10 U/ ml ise negatif, 10- 20 U/ml ise şüpheli, 20 U/ ml' den yüksekse pozitif sonuç vermektedir (Akbulut ve Serin, 2018; Singh ve ark., 2022). Antikor sonuçlarının yorumlanması için total IgA düzeyleri, hastanın yaşı, gluten tüketim şekli ve kullandığı immunosupresif ilaçlar göz önüne alınmalıdır. Gluten maruziyeti kısaysa veya uzun süre önce (birkaç hafta/ yıllar) kesilmişse negatif sonuç güvenilir değildir (Husby ve ark., 2012).

Hastanın periyodik olarak izlenmesi ve diyet uyumu değerlendirmek için anti- tTg antikorları ile rutin test edilmesi önerilmektedir (Ulusoy ve Rakıcıoğlu 2019). Tanı anında klinik değerlendirmeden sonra tam kan sayımı, mikro beslenme durumu (hemoglobin, demir, B12 ve D vitamini) ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Herhangi bir anormallik takip edilmeli ve

normale dönmeme durumunda ek teşhisler düşünülmelidir (Mearin ve ark., 2022).

Çölyak hastalığının tanısında pozitif seroloji ile ince barsak biyopsisi birlikte altın standarttır. Hastadan biyopsi alınmadan önce glutensiz diyete başlanmamalıdır. İnce bağırsak biyopsisi için invaziv bir girişim olan üst endoskopi yapılır. Endoskopi esnasında 4 farklı yerden biyopsi örneği alınmalıdır. Biyopsi sonucu hastanın Marsh sınıflaması (Tip 1-3) histoloji ile belirlenmektedir. Bu sınıflamada villus atrofisinin düzeyine göre tanı konulmaktadır (Çakmak, 2013; Yıldırım, 2019).

Son dönemde Avrupa'da kullanılmaya başlanan POCT (Point-of-care testing), tanı veya klinik müdahale konusunda yardımcı olmak için hastanın başında test edilen numuneler olarak tanımlanabilir. Laboratuvar tabanlı testlere sınırlı erişim olduğu zamanlarda alternatif olabilmektedir (Srinivasan ve Tung, 2015).

1.1.9. Tedavi Yöntemleri

Gluteni sindirmek amacıyla enzim takviyeleri, gluteni bağlayan polimerler, gluten toleransını artırmak için kullanılan aşılar gibi çeşitli tedavi yöntemleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Buna rağmen henüz onaylanmış ve glutensiz diyete alternatif olabilecek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (Aydın, 2020). ÇH, oluşan inflamasyonu tetikleyen bağırsak mikrobiyotasıyla da ilişkilidir. Bağırsak sağlığında faydalı olduğu bilinen probiyotikler, immünoregülatör etkileriyle ÇH için gelecekte tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (Akbulut ve Serin, 2018).

1.1.10. Yaşam Kalitesi

Çölyak hastalarında olduğu gibi bir diyete sıkı sıkıya bağlı olmak bazı sosyal ve psikolojik problemlere yol açabilir. Yiyeceğin günlük yaşamda önemli etkisi olduğu göz önüne alındığında, diyet seçenekleri üzerindeki katı kısıtlamalar, sosyal izolasyon, mutsuzluk, huzursuzluk, yalnızlık ve depresyon sebebi olabilmektedir (Aljada ve ark., 2021). Ev dışında, restoranlarda, seyahatlerde veya sosyal etkinliklerde başkaları tarafından hazırlanan yiyecekleri yerken katı bir diyet sürdürmek özellikle küçük yaştaki çocukları, yaşlıları, okuma yazma bilmeyenleri, zihinsel veya psikolojik bozukluğu olanları oldukça zorlamaktadır. Bununla birlikte glutensiz ürünlerin pahalı olması diyetin ekonomik yükünü artırmaktadır (Sylvester ve ark., 2021).

Çölyak hastalığında diyetisyenler ve doktorlar hem bireyin doğru bilgilendirilmesinde hem de hastalığın olumsuz etkilerini en aza indirerek yaşam kalitesinin artırılmasında büyük öneme sahiptir. Glutensiz diyete uyum

kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Sistematik bir derleme çalışmasında; diyete uyumun çölyak hastası bireylerde %42-91 arasında değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir (Akbulut ve Serin, 2018).

GLUTENSİZ BESLENME TEDAVİSİ

Çölyak hastalığında tedavi için genel kabul, hastanın ömür boyu glutensiz diyet ile beslenmesidir (Castillo ve ark., 2015). Glutensiz beslenme tedavisinde tüketilmemesi gereken tahıllar arasında; buğday, arpa, çavdar ve yulaf yer almaktadır (Özkaya ve Özkaya, 2018). Çölyak hastalığında güvenilir düzeyde gluten alımı için üst sınır 20 mg/gün kabul edilmektedir. Belirtilen miktar ince bir dilim ekmeğin ortalama %1' ine eşittir (Serin, 2016).

Besinler dışında günlük hayatta kullanılan bazı ürünlerde katkı maddesi olarak gluten kullanılabilir. Bunlardan ilaç, besin desteği, diş macunu, ağız çalkalama suyu, ruj gibi sindirim sistemine girişi mümkün olanlara dikkat edilmelidir. Ancak gluten içeren şampuan, losyon, krem gibi ürünler sindirim sistemine ulaşmayacağından kullanılabilir (Aydın, 2020).

Glutensiz Diyetin Genel Özellikleri

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklarda, günümüzde hala ilk sırada uygulanması tavsiye edilen diyet modeli Akdeniz diyetidir. Çölyak hastalığına göre düzenlenmiş Akdeniz diyeti, hastalığın iyileşmesi ve sağlığın sürdürülebilmesi açısından olumlu sonuçlar vermektedir (Lerner ve ark., 2019). Bu doğrultuda önerilen glutensiz diyette alınan enerjinin %55' ini karbonhidratlar, %15' ini proteinler, %25-30' unu yağlar oluşturmaktadır (Akbulut ve Serin, 2018).

Çölyak hastalığında tüketilmesi serbest, yasak ve kontaminasyon sebebiyle riskli olan gıdalar Tablo 2.' de yer almaktadır. Genellikle çölyak hastaları gluten içermemesi nedeniyle pirinç ve mısır yoğunluklu monoton bir diyet uygularlar. Bu durumun kişileri yüksek glisemik indeksli ve doymuş yağ oranı yüksek gıdaları tüketmeye yöneltmesi sebebiyle obezite riskini de arttırabilmektedir (Doğu-Baykut, 2021).

Tablo 2: Glutensiz diyette serbest, yasak ve riskli gıdalar (Akbulut ve Serin, 2018)

Serbest Gıdalar	Yasak Gıdalar	Riskli Gıdalar
Süt	Buğday ve türevleri (ekmek, un, bulgur, makarna, kuskus, irmik, şehriye vb.)	Meyan kökü
Yoğurt		Aroma vericiler
Peynir		Paketli tüm gıdalar
Tereyağı	Arpa	Tozlu/soslu kuruyemişler
Yumurta	Çavdar	Modifiye mısır nişastası
Kırmızı et	Yulaf	Salata sosları
Tavuk	Panelenmiş et ve et ürünleri	Baharatlar
Balık ve diğer deniz ürünleri	Bulyon	Aromalı veya düşük yağlı peynirler
Pirinç ve pirinç unu	Bira ve malt içeren içkiler	Aromalı yoğurtlar
Mısır ve mısır unu		Konserve ürünler
Amarant		Dondurulmuş hazır gıdalar
Kinoa		Sakız
Karabuğday		Şekerlemeler
Kuru baklagiller		
Tüm taze ve kuru sebzeler		
Tüm taze ve kuru meyveler		
Zeytinyağı		
Ayçiçek yağı		
Mısır yağı		
Yağlı tohumlar		
Soya sütü ve soya ürünleri		
Kakao		
Aromasız kahve		
Bitki ve meyve çayları		

Besin Yetersizliklerinin Giderilmesi

Çölyak hastalığına bağlı gelişen vitamin ve mineral eksikliklerinin giderilmesi için optimal beslenme sağlanmalı ve ihtiyaç halinde besin takviyesi alınmalıdır. Aynı zamanda glutensiz üretilen ürünlerin; posa, demir, kalsiyum, potasyum, folat, D vitamini ve B grubu vitaminleri ile zenginleştirilmesi fayda sağlamaktadır (Öngün ve Yıldırım, 2021).

ÇH, kemik hastalıkları açısından önemli risk faktörüdür. Dolayısıyla yeni tanı almış çölyak hastalarının kemik mineral yoğunlukları, alkalin fosfat düzeyleri ve paratiroid hormon seviyeleri mutlaka kontrol edilmeli, gerekli durumda gıda takviyesi yapılmalıdır (Duerksen, 2018).Demir eksikliği anemisi çölyak hastalığının en yaygın GİS dışı belirtisidir (Caruso ve ark., 2013) Çölyak

hastaları için önerilen nutrisyonel suplementasyon tedavisi Tablo 3.' de özetlenmiştir.

Tablo 3: Çölyak hastalarında uygulanan nutrisyonel suplementasyon tedavisi (Akbulut ve Serin 2018)

Nutrisyonel Destek	Tedavi Önerileri
Demir	Yetersizliğinde; günde 325 mg Ağır yetersizliğinde; intravenöz demir supplement
D vitamini	Yetersizliğinde; günde 1.000 U Ağır yetersizliğinde; haftada 50.000 U
Folik asit	Yetersizliğinde; üç aylık sürede 1 mg/ gün
B 12 vitamini	Yetersizliğinde; 1.000 mcg
Çinko	Yetersizliğinde; 25- 40 mg/gün
Kalsiyum	Günlük önerilen alım miktarı; 1.200- 1.500 mg/gün
Posa	Yaşa ve cinsiyete göre değişmekle birlikte ortalama 25- 35 g/ gün

Diyet lifleri kimyasal yapı bakımından karbonhidrat olsa da tanımları gereği bu makro besin grubuna dahil edilmemektedir. Avrupa Komisyonu'nun yapmış olduğu tanıma göre lif, ince bağırsakta sindirilemeyen ve emilemeyen üç veya daha fazla monomerik birime sahip karbonhidrat polimerleri olarak ifade edilmektedir (Hager, 2013).

Diyet lifleri genel olarak, çözünür ve çözünmez olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Çözünür lif için ana kaynaklar meyve ve sebzelerken; çözünmez lif kaynakları tahıllar ve tam tahıllı ürünlerdir. Ancak bir gıdada hem çözünür hem de çözünmez lifler aynı anda bulunabilir (Barber ve ark., 2020).

Glutensiz ürünlerin büyük bir bölümü rafine un veya nişastadan yapılmaktadır. Ekmeklik buğdayın ve glutensiz unun 100 g yenilebilir kısmı sırasıyla 12,66 g ve 5,26 g diyet lifi içermektedir (Salçın ve Ercoşkun, 2021). Yapılan birçok araştırma sonucuna göre, çölyak hastalığında uygulanan glutensiz diyet yetersiz lif alımına neden olmaktadır. Bu nedenle glutensiz ürünlerinin diyet lifleri bakımından zenginleştirilmesine yönelik çalışmalar yürütülmektedir (İşleroğlu ve ark., 2009).

Psödotahılların Glutensiz Beslenmedeki Rolü

Tahılımsı veya yalancı tahıl olarak da adlandırılan psödotahıllar; mineral, vitamin, esansiyel aminoasitler ve yağ asitleri bileşimleri açısından oldukça zengin olmaları, gluten içermemeleri sebebiyle nişasta veya pirinç bazlı ve

düşük besin içeriğine sahip glutensiz ürünlere sağlıklı bir alternatif olarak kullanılmaktadır (Yağdı ve Gülsünoğlu-Konuşkan, 2021).

Karabuğday, amarant ve kinoa psödotahıllar grubunda yer almaktadır ve glutensiz beslenmenin sebep olduğu protein, diyet lifi, mineral (özellikle kalsiyum, magnezyum ve demir), vitamin (özellikle B grubu vitaminleri) eksikliklerini önlemeye yardımcı olmaktadır (Dogu-Baykut, 2021). Protein içerikleri ve kaliteleri buğdaya göre daha yüksek olduğu belirtilen psödotahıllar, özellikle elzem amino asitlerden metionin, lizin, arjinin, triptofan ve kükürt içeren amino asitler bakımından da buğdaya göre üstün bulunmaktadır (Akbulut ve Serin, 2018). Tablo 3.' de psödotahıllara ve buğdaya ilişkin birtakım değerler yer almaktadır.

Psödotahıllar, tahıllara ve baklagillere göre daha yüksek seviyede fitik asit içerirler. Fitik asit; mineral, protein ve bazı mikro elementlerin emilimini engeller. Bu açıdan psödotahılların tüketimi, çölyak hastalarında ortaya çıkan vitamin ve mineral malabsorbsiyonunu artırabilir (Coşkun ve Bahar, 2020).

Tablo 4: Glutensiz beslenmede faydalanılan psödotahılların kimyasal bileşiminin buğday ile karşılaştırılması (100 g kuru madde) (Akbulut ve Serin, 2018).

Bileşen	Amarant	Kinoa	Karabuğday	Buğday
Nişasta	67,3	69,0	67,2	61,0
Protein	15,2	13,3	10,9	11,7
Yağ	8,0	7,5	2,7	2,0
Mineral	3,2	2,6	1,6	1,8
Posa	6,7	7,0	10,0	9,5

Hazır ve Paketli Gıdaların Tüketimi

Ülkemizde Türk Gıda Kodeksi Glutensiz Gıdalar Tebliği' ne göre marketlerde satılan ve üzerinde "glutensiz" ibaresi bulunan ürünlerdeki gluten miktarı 20 mg/ kg' yi aşmamaktadır ve hastaların tüketimine uygundur (Alpat ve Dumlu-Bilgin, 2018).

Glutenin yapısında bulunan iki ana protein gliadin ve glutenindir. Gliadin, hamurun viskozitesinden sorumludur. Glutenin ise uzun polimerler oluşturarak hamura esneklik ve dayanıklılık sağlar. Gluten bu yönüyle gıda ürünlerinde katkı maddesi olarak sıkça kullanılmaktadır (García-Molina ve ark., 2019). Glutensiz ürünlerde ise gıda katkı maddesi olarak enzimler görev alır. Mikrobiyal transglutaminaz (mTG) katkı maddesi, fonksiyonel olarak çölyak hastalığının otoantijeni olan doku transglutaminaz (tTG)'ı taklit etmektedir ve glutensiz besin teknolojisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lerner, 2019).

Gluteni uzaklaştırmak için besinlerin işlenmesi besinin makro ve mikro besin ögesi bileşimini dolayısıyla besin kalitesini değiştirmektedir. Glutensiz üretilen ürünler, gluten içeren eş değer besinlere göre daha yüksek glisemik indeksi, karbonhidrat ve yağ içeriğine sahiptirler (Ulusoy ve Rakıcıoğlu, 2019). Glutensiz ürünlerin bazıları düşük lif ve basit karbonhidrat içermesine karşın; lif bakımından zenginleştirilmiş ve makul şeker içeriğine sahip ürünler de bulunmaktadır. Burada ürün seçme sorumluluğu tüketiciye bırakılmaktadır (Hager, 2013).

SONUÇ

Çölyak hastalığında, genetik olarak yatkın kişiler gluten tükettiklerinde bağışıklık sistemi harekete geçerek ince bağırsak epitelinde kronik inflamasyona neden olmaktadır. Dünya genelinde çölyak prevalansı %1 kabul edilmektedir. Ancak semptomatik hastalara göre asemptomatik hastaların sayıca fazla olduğu bilindiğinden bu prevalans değeri net olarak gerçeği yansıtmamaktadır. Hastalık genellikle yaşamın ilk 6 ile 24 aylık döneminde ortaya çıkmakla birlikte her yaşta görülebilir. Glutenle ilişkili bulunan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 allelerinden en az birine sahip olmak hastalık için elzem fakat yeterli değildir. Glutenin yapısındaki gliadin peptidine karşı gelişen çölyak, otoimmün hücrenin aracılık ettiği bir gıda alerjisidir. Yavaş seyir gösteren bu alerjinin belirtileri çok çeşitli olabilir. Bu belirtilerden bazıları; ishal, yağlı dışkı, karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, kabızlık, iştahsızlık, vitamin mineral eksiklikleri, anemi, osteoporoz, atopik dermatit, baş ağrısıdır. Ayrıca çölyak hastalarında normal popülasyona göre Tip 1 diyabet, otoimmün tiroiditi, kronik hepatit gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme riski daha yüksektir.

Çölyak hastalığının teşhisinde serolojik testlerin ve biyopsinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Hastalığı teşhis edilen kişi hayatı boyunca sıkı bir eliminasyon diyeti uygulamalıdır. Eliminasyon diyetinde; buğday, arpa, çavdar, yulaf ve bu tahıllardan üretilen un, ekmek, makarna, bulgur ve benzeri gıdalar gluten içermeleri nedeniyle tüketilmemelidir. Ayrıca gluten gıda endüstrisinde bir katkı maddesi olarak kullanıldığından paketli ürünler satın alınırken içeriğine dikkat edilmelidir. Glutensiz beslenme tedavisinin, uygulaması zor ve katı bir diyet olması nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Ancak henüz kanıt düzeyi yüksek uygulanabilir bir tedavi bulunmamaktadır.

REFERANSLAR

Aboulaghras, S., Piancatelli, D., Taghzouti, K., Balahbib, A., Alshahrani, MM., Al Awadh, AA., Goh, KW., Ming, LC., Bouyahya, A. and Oumhani, K. (2023). Meta-analysis and systematic review of HLA DQ2/DQ8 in adults with celiac disease. International Journal Of Molecular Sciences, 24(2), 1188. DOI: 10.3390/ijms24021188

Adıgüzel, E. (2019). Siyez Buğdayı (Triticum monococcum) çölyak hastaları için alternatif olabilir mi? Sağlık Bilimleri Dergisi, 28(1), 27-32.

Akbulut, G. (Ed.). (2018). Tıbbi beslenme tedavisinde güncel uygulamalar. Ankara: Ankara Nobel Kitabevleri.

Aksoy, E. (2012). Çölyak hastalığında görülen nörolojik bulgu spektrumu. (Yayımlanmamış Yan Dal Uzmanlık Tezi). T.C. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Balakireva, AV. and Zamyatnin, AA. (2016). Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. Nutrients, 8(10), 644. DOI: 10.3390/nu8100644

Barber, TM., Kabisch, S., Pfeiffer, AFH. and Weickert, MO. (2020). The health benefits of dietary fibre. Nutrients, 12(10), 3209. DOI:10.3390/nu12103209

Barone, MV., Troncone, R. and Auricchio, S. (2014). Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. International journal of molecular sciences, 15(11), 2051-37. DOI: 10.3390/ijms151120518

Bonamico, M., Nenna, R., Montuori, M., Luparia, RP., Turchetti, A., Mennini, M., Lucantoni, F., Masotti, D., Magliocca, FM., Culasso, F. And Tiberti, C. (2011). First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 52(1), 17–20. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e6f2d0

Caruso, R., Pallone, F., Stasi, E., Romeo, S. and Monteleone, G. (2013). Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. Annals of medicine, 45(8), 522-31. DOI: 10.3109/07853890.2013.849383

Castillo, NE., Theethira, TG. and Leffler, DA. (2015). The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology report, 3(1), 3–11. DOI: 10.1093/gastro/gou065

Cianferoni, A. (2020). Non-IgE mediated food allergy. Current pediatric reviews, 16(2), 95-105. DOI: 10.2174/1573396315666191031103714

Coleman, C., Quinn, EM., Ryan, AW., Conroy, J., Trimble, V., Mahmud, N., Kennedy, N., Corvin, AP., Morris, DW., Donohoe, G., O& Morain, C.,

MacMathuna, P., Byrnes, V., Kiat, C., Trynka, G., Wijmenga, C., Kelleher, D., Ennis, S., Anney, RJ. and McManus, R. (2016). Common polygenic variation in coeliac disease and confirmation of ZNF335 and NIFA as disease susceptibility loci. European journal of human genetics : EJHG, 24(2), 291-7. DOI: 10.1038/ejhg.2015.87

Coşkun, G. ve Bahar, B. (2020). Kimyasal bileşim bakımından tahıllar ve tahılımsılar. Turkish Journal of Science and Health , 1 (1), 52-60.

Çakmak, A. (2013). Ankara'da yaşayan 19-65 yaş arası çölyak hastalarının beslenme durumlarının yaşam kalitesi üzerine etkisi. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Çeliksöz, G. (2020). Hastanemizde 2005-2019 yılları rasında çölyak hastalığı tanısı alan hastaların eşlik eden hastalıklar açısından verilerinin değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi). Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Dalgıç, B., Sarı, S., Özcan, B., Baştürk, B., Eğritaş, Ö., Ensari, A., Bükülmez, A., Barış, Z. ve Grubu, TÇÇ. (2011). Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi, 46(*4), 323-30. DOI: 10.4274/tpa.672

Demirçeken, FG. (2011). Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji, 15(1), 58-72. Di Nardo, G., Villa, MP., Conti, L., Ranucci, G., Pacchiarotti, C., Principessa, L., Raucci, U. and Parisi, P. (2019). Nutritional deficiencies in 1children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: *A Systematic Review. Nutrients, 11*(7), 1588. DOI: 10.3390/nu11071588

Dizlek, H. (2012). Buğdaydaki gluten proteinleri: Gliadin. Akademik Gıda, 109-14. Doğu-Baykut, E. (2021). Bazı tahıl benzeri ürünlerin besin içeriği ve gıda endüstrisinde kullanımı. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, 23,*89-98.

Duerksen, D., Pinto-Sanchez, MI., Anca, A., Schnetzler, J., Case, S., Zelin, J., Smallwood, A., Turner, J., Verdú, E., Butzner, JD. and Rashid, M. (2018). Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien, 64*(6), 433–8.

El-Metwally, A., Toivola, P., AlAhmary, K.,Bahkali, S., AlKhathaami, A., AlSaqabi, MK., Al Ammar, SA., Jawed, M. and Alosaimi, SM. (2020). The epidemiology of celiac disease in the general population and high-risk groups in Arab countries: a systematic review. *BioMed Research International*, 2020, 6865917.

Ertekin, V., Selimoğlu, MA. ve Altınkaynak, S. (2006). Bir kentsel alandaki Türk okul çocukları örneğinde siklik kusma sendromu prevalansı. *Klinik Gastroenteroloji Dergisi, 40,* 896- 8.

García-Nieto, VM. (2014). A history of celiac disease. *OmniaScience,* 45-59.

García-Molina, MD., Giménez, MJ., Sánchez-León, S. and Barro, F. (2019). Gluten free wheat: are we there? *Nutrients, 11*(3), 487. DOI: 10.3390/nu11030487

Guandalini, S. (2007). A brief history of celiac disease. The University of Chicago Celiac Disease Center. *Impact, 7,* 1-2.

Hager, AS. (2013). Cereal products for specific dietary requirements. Evaluation and improvement of technological and nutritional properties of gluten free raw materials and end products (Doctoral dissertation, University College Cork).

Harmancı, Ö. (2008). Erişkin yaş grubunda çölyak hastalığının klinik özellikleri. (Yayımlanmamış Yan Dal Tezi). T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, IR., Mearin, ML., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D., Catassi, C., Lelgeman, M., Mäki, M., Ribes-Koninckx, C., Ventura, A., Zimmer, KP. and ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition, 54*(1), 136–60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0

İşleroğlu, H., Dirim, SN. ve Ertekin, FK. (2009). Gluten içermeyen, hububat esaslı alternatif ürün formülasyonları ve üretim teknolojileri. *Gıda, 34,* 29-36.

Jericho, H., Sansotta, N. and Guandalini, S. (2017). Extraintestinal manifestations of celiac disease: Effectiveness of the gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology And Nutrition, 65,* 75-9.

Kara, MB. (2017). Çocukluk çağındaki çölyak hastalığı klinik bulgularının değerlendirilmesi: tek bir merkezden deneyimi. (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi) T.C. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin.

Karagiozoglou-Lampoudi, T., Zellos, A., Vlahavas, G., Kafritsa, Y., Roma, E., Papadopoulou, A., Fotoulaki, M., Karyda, S., Xinias, I. and Savvidou, A. (2013). Screening for coeliac disease in preschool Greek children: the feasibility study of a community-based project. *Acta Paediatr, 102,* 749-54.

Kayar, Y., Sürmeli, N., Dertli, R., Bilgili, M., Ağın, M. Ve Yıldırım-Doğan, N. (2019). Çölyak hastalarında demografik, histopatolojik ve klinik özellikler. *Van Tıp Dergisi, 26,* 363-9.

Keleş, A., Dağdeviren, G., Yücel, ÇÖ., Özgen, G., İskender, C. ve Çelen, Ş. (2022). Çölyak hastalığının gebelik sonuçları üzerindeki etkisi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 29, 292-8.

King, JA., Jeong, J., Underwood, FE., Quan, J., Panaccione, N., Windsor, JW., Coward, S., deBruyn, J., Ronksley, PE., Shaheen, AA., Quan, H., Godley, J., Veldhuyzen van Zanten, S., Lebwohl, B., Ng, SC., Ludvigsson, JF. and Kaplan, GG. (2020). Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal Of Gastroenterology, 115*(4), 507–25. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000523

Kochhar, R., Sachdev, S., Kochhar, R., Aggarwal, A., Sharma, V., Prasad, KK., Singh, G., Nain, CK., Singh, K. and Marwaha, N. (2012). Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from north India. *Digestive And Liver Disease, 44*(6), 530–2. DOI: 10.1016/j.dld.2012.01.004

Kou, GJ., Guo, J., Zuo, XL., Li, CQ., Liu, C., Ji, R., Liu, H., Wang, X. and Li, YQ. (2018). Prevalence of celiac disease in adult Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A prospective, controlled, cohort study. *Journal Of Digestive Diseases, 19*(3), 136–43. DOI: 10.1111/1751-2980.12587

Kuloğlu, Z. (2014). Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 8,* 105-11.

Kumar, V., Gutierrez-Achury, J., Kanduri, K., Almeida, R., Hrdlickova, B., Zhernakova, DV., Westra, HJ., Karjalainen, J., Ricaño-Ponce, I., Li, Y., Stachurska, A., Tigchelaar, EF., Abdulahad, WH., Lähdesmäki, H., Hofker, MH., Zhernakova, A., Franke, L., Lahesmaa, R., Wijmenga, C. and Withoff, S. (2015). Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. *Human Molecular Genetics, 24*, 397-409. DOI: 10.1093/hmg/ddu453

Kupfer, S. (2014).What's the role of genetic testing in celiac disease. The University of Chicago Celiac Disease Center *Impact*, 2-3.

Kurtoğlu, EL. ve Tekedereli, İ. (2018). Çölyak hastalığı ön tanısı almış bireylerde HLA- DQ2 ve HLA-DQ8 genotip sıklıkları. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 8, 94-7.

Lauret, E. and Rodrigo, L. (2013). Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Research International, 2013,* 127589. DOI:10.1155/2013/127589

Lebwohl, B., Murray, JA., Verdú, EF., Crowe, SE., Dennis, M., Fasano, A., Green, PH., Guandalini, S. and Khosla, C. (2016). Gluten introduction, breastfeeding, and celiac disease: Back to the drawing board. *The American Journal Of Gastroenterology, 111*(1), 12–14. DOI: 10.1038/ajg.2015.219

Leffler, DA., Green, PH. and Fasano, A. (2015). Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nature Reviews. Gastroenterology Hepatology, 12(10), 561–71. DOI:10.1038/nrgastro.2015.131

Lerner, A., Badira, FM. and Eliakim, R. (2010). Neurological manifestations of celiac disease in children and adults. *European Neurological Journal*, 1-6.

Lerner, A., O'Bryan, T. and Matthias, T. (2019). Navigating the gluten-free boom: The dark side of gluten free diet. *Front Pediatr, 7,* 1-8.

Lesanu, G. Becheanu, C. Olteanu, BS. Oraseanu, D. (2010). Celiac disease and vitamin D dependent rickets type I case report. *Acta Endocrinologica (Buc), 6,* 381-6.

Ludvigsson, JF., Leffler, DA., Bai, JC., Biagi, F., Fasano, A., Green, PH., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, CP., Leonard, JN., Lundin, KE., Murray, JA., Sanders, DS., Walker, MM., Zingone, F. and Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut, 62*(1), 43–52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346.

Shaw, V. (Ed.). (2019). Klinik pediatrik beslenme. Ankara: Ankara Nobel Kitabevleri.

Malişi, HC. (2019). Çölyak hastalarında tanı anındaki klinik, laboratuvar ve patolojik bulguların remisyon süresine etkisinin değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.

Mearin, ML., Agardh, D., Antunes, H., Al-Toma, A., Auricchio, R., Castillejo, G., Catassi, C., Ciacci, C., Discepolo, V., Dolinsek, J., Donat, E., Gillett, P., Guandalini, S., Husby Md DMSc, S., Koletzko Md, S., Koltai, T., Korponay-Szabó, IR., Kurppa, K., Lionetti, E., Mårild, K., Martinez Ojinaga, E., Meijer, C., Monachesi, C., Polanco, I., Popp, A., Roca, M., Rodriguez-Herrera, A., Shamir, R., Stordal, K., Troncone, R., Valitutti, F., Vreugdenhil, A., Wessels, M., Whiting, P. And ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. (2022). Espghan position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac

disease. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition, 75*(3), 369-86. DOI: 10.1097/MPG. 0000000000003540

Metin, S. (2016). Çölyak hastalığında nutrisyon. *Güncel Gastoentoloji*, 259-62.

Metin, S. (2021). Glutensiz diyet tüketen yetişkin çölyak hastalarının beslenme durumlarının değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). T.C. Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Mıhu, I., Paun, G., Petrovıcı, V., Tıghıneanu, O. and Bădărău, S. (2022). Optimizarea managemntului de diagnostic neinvaziv și precoce al bolii celiace la copii. *Buletin de Perinatologie, 93,* 149-55.

Mora, M., Litwin, N., Toca Mdel, C., Azcona, MI., Solís Neffa, R., Battiston, F., Solaegui, M., Ortiz, G., Wagener, M., Olivera, J., Marchisone, S., Oropeza, G., Bastianelli, C., González, A. and Rezzónico, G. (2012). Prevalence of celiac disease: multicentric trial among pediatric population from five urban districts in Argentina. *Arch Argent Pediatr, 110*, 490-6.

Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMillan, S., Murray, L., Metzger, MH., Gasparin, M., Bravi, E., Mäki, M. and Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. (2010). The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals Of Edicine, 42*(8), 587–95. DOI:10.3109/07853890.2010.505931

Myléus, A., Ivarsson, A., Webb, C., Danielsson, L., Hernell, O., Högberg, L., Karlsson, E., Lagerqvist, C., Norström, F., Rosén, A., Sandström, O., Stenhammar, L., Stenlund, H., Wall, S. and Carlsson, A. (2009). Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition, 49*(2), 170–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31818c52cc

Öngün, H. Yıldırım, H. (2021). Çölyak hastalığı ile tamamlayıcı beslenme, anne sütü ve emzirme ilişkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 4,* 85-98.

Özer, Ö. (2022). Çölyak hastalığı ile immün yanıt arasındaki ilişkinin meta analizi. (Yayımlanmamış Doktora Tezi). T.C. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Özkaya, V. ve Özkaya, ÖŞ. (2018). Çölyak hastalığına diyetetik yaklaşım. Selçuk Tıp Dergisi, 34, 186-93. Perrotta, G. and Guerrieri, E. (2022). Celiac disease: Definition, classifi cation, historical and pistemological profi les, anatomopathological aspects, clinical signs, differential diagnosis, treatments and prognosis. Proposed diagnostic scheme for

celiac disease (DSCNC). *Arch Clin Gastroenterol, 8*, 8-19. DOI:10.17352/2455-2283.000106

Posner, EB. and Haseeb, M. (2023). Celiac disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Riznik, P., De Leo, L., Dolinsek, J., Gyimesi,J., Klemenak, M., Koletzko, B., Koletzko, S., Korponay-Szabó, IR., Krencnik, T., Not, T., Palcevski, G., Sblattero, D., Vogrincic, M., Werkstetter, KJ. and Dolinsek, J. (2019). Diagnostic delays in children with coeliac disease in the central European region. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, 69(4), 443–8. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002424

Salçın, N. ve Ercoşkun, H. (2021). Diyet lifi ve sağlık açısından önemi. *Akademik Gıda, 19,* 234-43.

Salmi, TT. (2019). Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol, 44,* 728-31. DOI: 10.1111/ced.13992

Saygı, B. (2022). Çocuklarda gıda alerjileri. *Beykoz Akademi Dergisi*, *2*, 151-66.

Serin, Y. (2016). Yetişkin çölyak hastalarında beslenme durumunun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Shamir, R., Lerner, A., Shinar, E., Lahat, N., Sobel, E., Bar-or, R., Kerner, H. and Eliakim, R. (2002). The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: A study of blood donors. *Am J Gastroenterol, 97,* 2589-94. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06028.x

Sharma, N., Bhatia, S., Chunduri, V., Kaur, S., Sharma, S., Kapoor, P., Kumari, A. and Garg, M. (2020). Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. *Front Nutr*, 7, 4.DOI: 10.3389/fnut.2020.00006

Silvester, JA., Therrien, A. and Kelly, CP. (2021). Celiac disease: Fallacies and facts. *The American Journal Of Gastroenterology, 116*(6), 1148–55. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001218

Singh, P., Arora, A., Strand, TA., Leffler, DA., Catassi, C., Green, PH., Kelly, CP., Ahuja, V. and Makharia, GK. (2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology And Hepatology: *The Official Clinical Practice Journal Of The American Gastroenterological Association, 16*(6), 823–36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037

Singh, P., Singh, AD., Ahuja, V. and Makharia, GK. (2022). Who to screen and how to screen for celiac disease. *World Journal Of Gastroenterology, 28*(32), 4493–507. DOI: 10.3748/wjg.v28.i32.4493

Soylu, E. (2010). Besin alerjili çocuk hastalıkların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi). T.C. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Konya.

Srinivasan, B. and Tung, S. (2015). Development and applications of portable biosensors. *Journal Of Laboratory Automation, 20*(4), 365–89. DOI: 10.1177/2211068215581349

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2018). Çölyak hastalığı öğretmenlere yönelik bilgilendirme rehberi, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2019). Çölyak hastalığında aile hekimleri için tanı, tedavi ve izlem rehberi, Ankara.

Tapia-Hernández, JA., Del-Toro-Sánchez, CL., Cinco-Moroyoqui, FJ., Juárez-Onofre, JE., Ruiz-Cruz, S., Carvajal-Millan, E., López-Ahumada, GA., Castro-Enriquez, DD., Barreras-Urbina, CG. and Rodríguez-Felix, F. (2019). Prolamins from cereal by-products: Classification, extraction, characterization and its applications in micro- and nanofabrication. *Trends In Food Science And Technology, 90*, 111-32.

Tarar, ZI., Zafar, MU., Farooq, U., Basar, O., Tahan, V. and Daglilar, E. (2021). The progression of celiac disease, diagnostic modalities, and treatment options. *Journal Of Investigative Medicine High İmpact Case Reports, 9*, 1-8. DOI: 10.1177/23247096211053702

Therrien, A., Kelly, CP. and Silvester, JA. (2020). Celiac disease: Extraintestinal manifestations and associated conditions. *Journal Of Clinical Gastroenterology, 54*(1), 8–21.DOI: 10.1097/MCG.0000000000001267

Trovato, CM., Raucci, U., Valitutti, F., Montuori, M., Villa, MP., Cucchiara, S. and Parisi, P. (2019). Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy And Behavior, 99*, 106393. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.06.036

Tunçer, E. ve Yabancı, AN. (2021). Çölyak hastalığında mikro besin ögesi eksiklikleri ve beslenme önerileri. *Bandırma On Yedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 3*(1) , 29-38. DOI: 10.46413/boneyusbad.807225

Ulusoy, HG. ve Rakıcıoğlu, N. (2019). Glutensiz diyetin sağlık üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi, 47*, 87-92.

Vriezinga, SL., Auricchio, R., Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolacek. S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, IR., Mummert,

E., Polanco, I., Putter, H., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Szajewska, H., Werkstetter, K., Greco, L., Gyimesi, J., Hartman, C., Hogen Esch, C., Hopman, E., Ivarsson, A., Koltai, T., Koning, F., Martinez-Ojinaga, E., Marvelde, C., Mocic Pavic, A., Romanos, J., Stoopman, E., Villanacci, V., Wijmenga, C., Troncone, R. and Mearin, ML. (2014). Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. The New England Journal of Medicine, 1304- 15. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172

West, J., Fleming, KM., Tata, LJ., Card, TR. and Crooks, CJ. (2014). Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *The American Journal Of Gastroenterology, 109*(5), 757–68.DOI: 10.1038/ajg.2014.55

Yağdı, SD. ve Gülsünoğlu, KZ. (2021). Glutensiz ürünlerde kullanılan alternatif protein kaynakları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi,* 32-9.

Yıldırım, D. (2019). Çölyak hastalığı olan çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Zhang, S., Sicherer, S., Berin, MC. and Agyemang, A. (2021). Pathophysiology of non-IgE- mediated food allergy. *Immunotargets Ther, 10,* 431-46.DOI: 10.2147/ITT.S284821

Bölüm 5

Besin Alımının Oral Aşaması

Ferhat ŞİRİNYILDIZ [1]

Gökhan CESUR

[1]GİRİŞ

İnsan beslenmesini düzenleyen faktörleri belirlemek, normal fizyolojik süreçleri anlamak ve enerji dengesizliği durumlarında (pozitif veya negatif) uygunsuz geri bildirim noktalarını belirlemek önemlidir. Ayrıca, belirli diyet bileşenlerinin ve çeşitli anatomik bölgelerin insan beslenmesini geri bildirim yoluyla düzenleme üzerindeki göreceli rollerinin araştırılması, iştahı modüle etmek suretiyle kilo kaybını (veya kilo alımını) teşvik etmek için diyet stratejileri geliştirmek açısından faydalı olabilir. Beslenmenin kısa vadeli düzenlemesi, yemek yeme konusundaki pozitif dürtülerle negatif geri bildirim (öğrenilmiş ve 'fizyolojik') sinyaller arasındaki bir denge (veya dengesizlik) olarak düşünülebilir. Bu etkilerin besleme kontrolündeki önemi iyi belgelenmiş olmasına rağmen, bu uyarıcılar arasında karşılaştırmalar yapmak zordur ve kullanılan farklı metodolojilerin bir sonucudur. İnsanlarda besin veya gıdaların doğrudan gastrointestinal sistemde farklı bölgelere uygulanması, besleme kontrolünü kontrol eden çeşitli sistemler arasındaki etkileşimlerin doğasını araştırmamıza olanak tanır. Bu teknikler, orosensör faktörlerin etkilerini ve bu etkilere öğrenilmiş yanıtları ortadan kaldırarak, besinlerin iştah, beslenme davranışı ve gastrointestinal mekanizmalar üzerindeki izole doğrudan etkisini incelememize olanak tanır.

Çeşitli besin infüzyon sistemlerini, gastrointestinal distansiyonu ve mide boşalmasının ölçümünü birleştiren çalışmalar, gastrointestinal sistemde farklı bölgelerden kaynaklanan sinyallerin gıda alımının kontrolündeki göreceli katkılarını anlamamıza yeni perspektifler kazandırmıştır. Ayrıca, bu tekniklerin kullanımından elde edilen veriler, önceki yağ ve karbonhidrat tokluk hipotezlerinin yalnızca test gıdalarının orosensör farkındalığına dayandığını veya bundan bağımsız olduğunu göstermektedir. Son gözlemlerimiz, orosensör

[1] Dr. Öğr. Üyesi; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı.
ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-8800-9787
Prof. Dr.; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı.
gokhancesur@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0447-7960

stimülasyonunun muhtemelen hem psikolojik hem de fizyolojik bileşenleri modüle edebileceğini öne sürmektedir, çünkü belirli besin ve uygulama alanına bağlı olarak iştah ve mide boşalması üzerinde belirgin farklılıklar gözlemlenebilir (French ve Cecil, 2001).

1.1. Oral Aşama

Organizmaların yeterli enerji depolarını sürdürebilme yeteneği, hayatta kalma için kritiktir ve bu, beslenme yoluyla gerçekleşir. Memelilerde, bu, gıdanın görüntüsü, kokusu, tadı, dokusu ve sıcaklığı gibi birçok faktörü içerir; hepsi bireysel deneyimler yoluyla geliştirilmiş ve keskinleştirilmiş karmaşık ve birbirine bağlı nöral devreleri ve tepkileri içerir.

İnsan beslenmesindeki düzenleyici süreçlerle ilgili birçok bilgi, oral aşama çalışmalarından gelmektedir. Bu tasarımda, belirli bir kompozisyona manipüle edilmiş bir gıda ön yüklemesi verilir ve etkileri zaman içinde, serbest bırakılan bir test öğününden alınan miktarın azalması, iştahın değerlendirilmesi, lezzet ve daha sonraki gıda alımı olarak ölçülür. Ön yükleme stratejisi, makro besin bileşiminde farklılık gösteren çeşitli yiyeceklerin doyurucu gücünü araştırmak için de kullanılmıştır. Çoğu araştırma, sonraki beslenme üzerinde karbonhidrat içeren ön yüklemelerin etkilerini incelemek üzere yapılmıştır. Çünkü çoğu alınan karbonhidrat ya mono- ya da disakkarit olarak emilir, bu nedenle çalışmanın büyük bir kısmı bu basit şekerlere olan iştah tepkilerini araştırmayı içerir. Birçok çalışma, basit şeker içeren içeceklerin, enerji içermeyen içeceklerle karşılaştırıldığında beslenmede sağlam bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Birch, McPhee, & Sullivan, 1989; Booth, Campbell, & Chase, 1970). Ayrıca, bir gıda ön yüklemesine karbonhidrat eklenmesi, takviye edilmemiş ön yüklemelere veya yapay tatlandırıcı içeren ön yüklemelere göre daha düşük bir alım ile sonuçlanır (Rogers ve Blundell, 1989).

Alınan azalmanın büyüklüğü, genellikle manipüle edilen ön yüklemenin enerji içeriği ile karşılaştırılabilir bulunur, bu da insanların bu paradigma içinde karbonhidrat kalorilerini doğru bir şekilde algılayabileceğini düşündürür (Lavin, French, & Read, 1997; Birch, McPhee, & Sullivan, 1989; Rogers ve Blundell, 1989). Ancak, dikkat edilmesi gereken bir nokta, tüm araştırmacıların ek karbonhidrat yükü için telafi bulmadıkları değildir. Bu, zaman, hacim, enerji farkı, şeker türü vb. konularda farklı gruplar tarafından kullanılan geniş varyasyonlu metodolojiden kaynaklanabilir.

Bir diğer ilgi çekici alan, yağın ve karbonhidratın insanlarda beslenmeyi bastırmadaki göreceli yetenekleridir. Bu, besin yağ alımı ile adipozitenin derecesi arasındaki yakın ilişkinin bir anlayışından ortaya çıkmıştır (Blundell ve Macdiarmidc, 1997). İzokalorik yağ ve karbonhidrat ön yüklemelerinin, oral ön

yükleme paradigması kullanılarak doğrudan karşılaştırıldığında, bir dizi çalışma, yağın karbonhidrattan daha küçük bir etki yaptığını göstermiştir. Benzer şekilde, serbest bırakılan alımın yüksek yağlı atıştırmalıkların, yüksek karbonhidratlı atıştırmalıklardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (Green ve vd., 1994). Yüksek yağlı atıştırmalıkların daha fazla alınmasına rağmen, bu durumda serbest bırakılan bir test öğünden sonra herhangi bir azalma gözlenmemiştir, bu da yağın karbonhidrattan daha zayıf bir doygunluk etkisine sahip olduğunu düşündürmektedir. Yağın daha düşük bir doyurucu etkinliği, dolaylı olarak pasif aşırı tüketimle sonuçlanabilir (Blundell ve Macdiarmidc, 1997).

1.1.1. İnsan Ağız Yapısı

Ağız boşluğu, sert ve yumuşak dokular tarafından çevrili bir odadır; dudaklar ve yanaklar ağzın ön ve yan duvarlarını oluşturur. Üst ve alt diş kemerleri, dudaklar ve yanakların içindedir. Alt çene ve suprahyoid kaslar, ağzın tabanını oluşturur ve dil burada bulunur. Ağız boşluğu, sindirim yolunun girişi olarak, aynı zamanda ses yolunun ve zaman zaman üst hava yolunun bir parçası olarak görev yapar. Üst çene ve alt çenenin diş kemerleri, ağız boşluğunun iç duvarlarını oluşturur. Dişler, çiğneme için önemlidir. Kesici dişler (incisorlar) alınan yiyecekleri keser ve azı dişleri yiyeceği öğütür. Çiğneme kasları çeneyi kapatır ve mediolateral olarak hareket ettirir; submental kaslar çenenin çiğneme için açılmasını sağlar. Ağız boşluğunun tavanı, sert ve yumuşak damaktan oluşur. Sert damak öndedir; bu, maksillanın alt kısmıdır. Arka kısım olan yumuşak damak, kemik yerine palatal kaslardan oluşur. Ağız boşluğunun arka duvarı farinkstir. Palatoglossal ve palatopharyngeal kemerler, farinksi oluşturur; bunlar, palatoglossus ve palatopharyngeus kaslarını çevreleyen dokuların katlanmalarıdır. Dinlenirken burun solunumu sırasında yumuşak damak dilin yüzeyinde dinlenir. Dil ve yumuşak damak temas halindeyken, ağız boşluğunu arka taraftan kapatır, farinksi kapatır ve ağız boşluğunu farinksten ayırır (Rodenstein ve vd., 1986).

Yiyecek işleme ve orofarengeal yiyecek taşıma sırasında yumuşak damak yükselir, farinksi açar ve ağız boşluğu ile farinks arasında iletişim sağlar (Hiiemae ve vd., 1999; Matsuo ve vd., 2005). Çiğnenen yiyeceğin aroması, çiğneme çene hareketi ile ilişkili hava akışındaki değişiklikler aracılığıyla ağız boşluğundan farinkse doğru, nazal boşluğa iletilir (Palmer ve Hiiemae, 2003)

Hyoid kemiği, ağız fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Hyoid kemiği; çenenin, dilin, yutmanın, konuşmanın ve solunumun çeşitli hareketlerini mümkün kılan ağız boşluğundaki sert ve yumuşak dokulara, kranial kemiğe, tiroid kıkırdağa ve sternuma bağlı kasları içerir. Mandibuladan hyoid kemiğe

uzanan mylohyoid, geniohyoid ve digastric'in ön karın gibi submental kaslar, ağzın tabanını oluşturur. Dil, ağzın tabanında dinlenir ve içinde kemik veya kıkırdak bulunmayan bir izovolümetrik kas kütlesidir. Dilin kas yapısı, dışsal ve içsel bileşenlerden oluşur; birincisi, mandibula, hyoid ve kranial tabanla mekanik bağlantılara sahiptir, ikincisi kemik dokulara bağlantısı olmayan dil içi kas lif demetlerini içerir. Çiğneme, yutma, konuşma artikülasyonu ve solunum için, içsel ve dışsal dil kasları diğer yapıların hareketiyle ilişkili olarak izovolümetrik dilin çeşitli hareketlerini ve deformasyonlarını üretir (Matsuo ve Palmer, 2010).

Ağız boşluğunun dış duvarını oluşturan dudaklar ve yanaklar, yüz kaslarından oluşur. Çene ve dudaklar arasında, ön ve yan sulcuslar olarak adlandırılan oluklar bulunur. Yiyeceğin çiğnenmesi sırasında dil ve yanak, çene darbeleri arasında çene açıldığı sırada yiyeceği oklüzal masaya itmekte ve çiğneme vuruşları arasında çene kapatıldığında yiyeceği geri itmekte rol oynar (Mioche ve vd., 2002). Ağız boşluğu, çiğneme, yutma, artikülasyon ve solunum için çok sayıda fonksiyona sahiptir. Bu fizyolojik fonksiyonlar, merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilir ve sadece ağızdaki reseptörlerden değil, aynı zamanda burun, farinks ve larenksten gelen girişlerle modüle edilir.

1.1.1. Koku

Ortalama 70 kg ağırlığındaki bir erkekte yaklaşık 10 cm^2 olan koku epiteli, çeşitli kimyasal uyarıcıları tanıyan ve bilgiyi algıladığı, konsantrasyonunu ve kalitesini transdükte ettiği duyusal reseptörleri içerir. Bu bilgi, doğrudan kranial sinir I (koku) yoluyla piriform korteks (koku korteksi) ile bağlantılı olan nöronlara projekte edilir; bu nöronlar sırasıyla temporal lobtaki piriform korteks'i (koku korteksi) projekte eder ve diğer beyin bölgelerine, amygdala, hipotalamus ve insula gibi bölgeleri projekte eder (Poellinger ve vd., 2001; Rolls, 2005).

Beslenme alışkanlıklarımız ve yediğimiz miktar hem duyumsal hem de metabolik süreçler tarafından yönlendirilir. Kimyasal duyular olan koku ve tat, iştah, yiyecek seçimi ve alım üzerinde duyusal etkilerde önemli bir rol oynar. Koku ve tat duyuları, algısal bir perspektiften bakıldığında birbirine sıkıca bağlıdır. Bir şeyi yediğimizde veya içtiğimizde lezzet olarak algıladığımız şey, burun ve ağızdan gelen esasen (retronazal) koku ve tat duyularının bir kombinasyonudur. Bu ilişki, tüketicilerin "tadı" çikolata, çilek vb. gibi koku duyusundan gelen sinyallere atıfta bulunduğu günlük dilde de açıkça ortaya çıkar. Ancak, koku ve tat duyularının aynı zamanda farklı özelliklere ve işlevlere sahip olduğunu söylemek mümkündür.

Yemeğe dair beklentilerle ilgili çıktı ölçütlerini (iştah, yiyecek seçimi) ve gerçek tüketimi (alım, tokluk) ayırt ederek, koku ve tadın yemeğimiz üzerindeki etkilerini ele alacağız. Tadın esasen bir besin algılama sistemi olarak kabul edildiği bir ortamda, koku sisteminin yemek yemeyle sınırlı olmayan daha yaygın işlevleri olduğunu söyleyebiliriz; koku sinyalleri, potansiyel çevresel tehlikelere karşı yaklaşma/kaçınma davranışını, sosyal iletişim için ve en azından yiyecekler için aktive edebilir (Boesveldt ve vd., 2017).

Koku sistemi, thalamusun, duyusal bilgiyi işleyen birincil kortikal bölgeye giden rota üzerinde yer almadığından dolayı diğer duyusal sistemler arasında benzersizdir. Bununla birlikte, piriform korteks ve diğer ön beyin bölgelerinden gelen projeksiyonlar, olfaktör bilgiyi thalamus yoluyla beyin korteksinin çeşitli bölgelerine (dalga dalga) sağlar, burada daha fazla işleme, koku tanıma ve olfaktör uyarılara uygun motor, visceral ve duygusal tepkileri başlatır. Olfaktör bilginin işlenmesinde temel kortikal bölgeye giden yol üzerinde thalamus yer almadığından, koku sistemi diğer duyusal sistemlerden farklıdır. Bununla birlikte, piriform korteks ve diğer ön beyin bölgelerinden gelen projeksiyonlar, olfaktör bilgiyi thalamus aracılığıyla beyin korteksinin çeşitli bölgelerine (dalga dalga) sağlar, burada daha fazla işleme, koku tanıma ve olfaktör uyarılara uygun motor, visceral ve duygusal tepkileri başlatır (Cerf-Ducastel ve Murphy, 2003).

Kokunun kaynağına bağlı olarak, dışarıdan (ortonazal) veya içeriden (retronazal) gelen farklı nöronal işleme yolları da bulunmaktadır (Shepherd, 2006). Ortonazal uyarıcılar, çevreden burun delikleri aracılığıyla çekilen ve koku korteksi tarafından işlenen ve orbitofrontal korteks'teki birincil koku korteksine iletilen koku maddelerini ifade eder. Ancak, retro nazal uyarıcılar, gıdaların alınması ve parçalanması yoluyla salınan koku maddelerini ifade eder; bu da volatil moleküllerin oral boşluğa doğru nazofarenks aracılığıyla olfaktör epitelden geri hareket etmesine neden olur. Bu koku yolu, sadece burundan nefes alırken çiğneme veya yutma sırasında etkinleştirilir ve ayrıca tat, doku ve sesi duyusal işleme dahil eder.

1.1.2. Tükürük Salgısı

Tükürük akışının oral sağlık için birkaç koruyucu fonksiyonu vardır; diş çürümelerini önler, sindirimde sindirim enzimleri sağlar, mukoza tabakasını asit veya alkaliye karşı korur, oral mukozayı nemlendirir, diş plaklarını temizler ve çiğneme sırasında gıdayı kayganlaştırarak mükemmel bir bölü oluşturur. Sağlıklı yetişkinler ortalama olarak günde 1.0-1.5 L tükürük üretir ve yutar. Otomatik sinir sistemi, tükürük salgısını, seröz ve mukus sıvı dengesini içeren şekilde kontrol eder. Disfaji (yutma güçlüğü) yaşayan bireyler, normal tükürük salgısı miktarıyla başa çıkmakta zorluk yaşayabilir ve bunu yutmada başarısız

olabilir, bu da aşırı tükürük aspirasyonu veya tükürük kaybına (ağızdan akma) neden olabilir. Öte yandan, radyoterapi sonrası ağız kuruluğu (kserostomi) disfajiyi de kötüleştirebilir (Miller, 2013).

Tükürük Bezleri Anatomisi Tükürük, büyük ve küçük tükürük bezlerinden salgılanır. Parotis, submandibular ve sublingual bezler büyük tükürük bezleridir. Tükürük salgısı, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri tarafından kontrol edilir, ancak genellikle parasempatik etki baskındır. Parotis, en büyük tükürük bezi olup aurikülün antero-altında bulunur. Parotis bezesi genellikle seröz sıvı üretir. Preganglİyonik parasempatik lifler, medullada bulunan inferior salivatory çekirdeğinden köken alır ve otik gangliona sinaps yapar. Postgangliyonik lifler, glossopharyngeal sinir aracılığıyla parotis bezi yolunda seyahat eder.

Submandibular bezler, her iki tarafta da digastrik üçgeninde bulunur ve üst kısmı mandibula gövdesinin alt sınırı tarafından, alt kısmı digastrik kasın anterior ve posterior karınları tarafından sınırlandırılır. Sublingual bezler mylohyoid kasının üstünde yer alır. Hem submandibular hem de sublingual bezler hem seröz hem de mukus sıvı üretir. Preganglİyonik parasempatik lifler, superior salivatory çekirdeğinden köken alır ve submandibular ganglionda sinaps yapar. Submandibular ve sublingual bezlere giden postgangliyonik lifler, yüz siniri boyunca (chorda tympani dalında) seyahat eder. Parasempatik lifler, seröz tükürük salgısını teşvik eder ve sempatik uyarıldığında az miktarda mukus tükürük salgılanır (Engelen ve vd., 2007).

Minör tükürük bezleri, dudaklar, yanaklar, dil ve damak mukozasında bulunur. Tükürük salgısı, oral mukoza tarafından tatlı ve mekanik uyarıcılardan uyarılır ve supratentorial bölge tarafından modifiye edilir. Tükürük, çeşitli elementleri içeren bir sıvıdır. Antimikrobiyal bileşikler ve immünoglobulinler normal bakteri florasını kontrol eder ve dişleri dental çürükten korumak için oral boşluğu patojen bakterilere karşı korur. Tükürük, bakteriler veya gastrik asidin ağıza eksofageal reflü veya regürjitasyon yoluyla ulaşabileceği asidi nötralize etmek için bir tampon görevi görür. Amilaz veya lipaz gibi oral sindirim enzimleri, nişasta veya lipidleri sindirmeye yardımcı olarak sindirime katkıda bulunur. Tükürük aynı zamanda beslenmede önemli bir rol oynar. Tükürük akış hızları, ağızda yiyecek bulunmasıyla artar ve çiğneme ile daha da artar (Watanabe ve vd., 1988).

Yiyeceği çiğnerken tükürük, yiyeceği yutmadan önce dil yüzeyinde bolus oluşturmaya yardımcı olmak için yiyeceği kayganlaştırır. Yiyeceğin özellikleri aynı zamanda çiğneme sırasında salgılanan tükürük miktarını etkiler. Kuru yiyecek, nemli yiyecekten daha fazla tükürük salgılamayı kolaylaştırır. Tükürük aynı zamanda tat ve lezzet algısı için önemlidir. Yiyecek parçacıkları tükürükle

karıştığında, yiyecek matrisinden açığa çıkan tadı ve lezzeti algılayabiliriz (Engelen ve vd., 2007).

1.1.2. Tat

İnsan tat sistemi, gıdanın alınıp alınmamasını belirtmek üzere koku ve trigeminal kemoreseptif sistemlerle birlikte hareket eder. Bir kez ağıza girdiğinde, gıdanın kimyasal bileşenleri, oral boşluğun tümünde (dil ve dil dışındaki bölgelerde) bulunan (çevresel) tat reseptör hücreleri ile etkileşime girer, bu da kimlik (tatlı, ekşi, tuzlu, acı ve umami), konsantrasyon ve hoş veya hoş olmayan kalite hakkında bilgi sağlar (Lindemann, 2001). Bu bilgi, salivasyonu ve yutmayı, veya madde zararlı ise kusmayı ve regürjitasyonu tetikleyerek gastrointestinal sistemin geri kalanını gıda almaya hazırlamaya yardımcı olur. İnsanlarda, tüm tat reseptör hücrelerinin üçte ikisi dilde bulunurken, geri kalan üçte biri epiglot, yumuşak damak, larinks ve orofarenks boyunca dağılmıştır (Kinnamon ve Cummings, 1992).

Gıda sıcaklığı ve dokusuyla ilgili bilgiler (viskozite ve yağ dokusu dahil) trigeminal ve diğer duyusal kranial sinirlerdeki duyusal afferentler aracılığıyla iletilir. Bu bilgi, beyin sapı nükleus tractus solitarius ve talamusun ventral posterior kompleksi yoluyla, insula (primer gustatuar korteks) ve orbitofrontal korteks (sekonder gustatuar korteks) gibi kortikal tat alanlarına sunulur (Rolls, 2005). Aynı zamanda pons aracılığıyla nükleus tractus solitariusu hipotalamusa ve amigdalaya bağlayan projeksiyonlar, iştah, tokluk ve yeme ile ilişkilendirilen diğer homeostatik tepkileri etkiler (Sarper ve vd., 2002). Bu bölgeler, aynı zamanda insan yutma sırasında aktive olan kortikal alanlara büyük benzerlik gösterir (daha sonraki tartışmaya bakınız) ve bu nedenle önemli bir işlevsel örtüşme olduğunu ima eder.

Tat sinyallerinin kimyasal uyarıdan elektrik impulslarına dönüşme mekanizması, belirli iyon kanalları ve ikinci haberci sistemlerini gerektirir. Transdüksiyon için kullanılan sistem, tatların türüne bağlıdır (Gilbertson, 1993). Daha önce belirtildiği gibi, tuzlu ve ekşi tatlar apikal iyon kanalları tarafından algılanırken, acı, tatlı ve umami tatlar G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) tarafından algılanır.

Tuzlu ve Ekşi Tatlar

Tuzlu ve ekşi yiyeceklerde bulunan Na+ ve H+ iyonları, tat gözenekleri ve tat kılları ile temas eder. İyonlar, tat tomurcuğundaki bir tat reseptör hücresinde (TRC) belirli reseptörlere bağlanır ve intraselüler bir kaskadı tetikler. Hücre zarı depolarize olur ve voltaj kapılı kanallar açılır (Ramos Da Conceicao Neta ve vd., 2007). Hücre içine ekstrasellüler kalsiyum girer, nörotransmitterlerin

hücreden serbest bırakılmasını tetikler ve bu nörotransmitterler, tat bilgisi daha sonra ilgili kranial sinir aracılığıyla beyine iletilir (Medler, 2015).

Tatlı, Acı ve Umami Tatlar

Şeker, alkaloitler veya L-aminoasitler, bir GPCR'ye bağlanır ve ortak bir sinyalleme yolunu tetikler. Aktive olduktan sonra bu GPCR'lar, bir fosfolipaz C (PLC) yolunu aktive eder. Bu yol aracılığıyla inositol trifosfat (IP3) reseptörleri aktive edilir ve endoplazmik retikulum depolarından kalsiyum salınır. Bu kalsiyum salınımı, sodyum girişi aracılığıyla membran depolarizasyonunu tetikler ve nörotransmitterlerin salınmasını sağlar. Tat bilgisi daha sonra ilgili kranial sinir aracılığıyla beyine iletilir (Medler, 2015).

Yüz sinirinin chorda tympani dalı, glosofarengeal sinir ve vagus siniri, bilgilerini medullanın nucleus tractus solitorius (NTS) bölgesine iletilir. Buradan bilgi, talamusun ventral posteromedial çekirdeğine (VPM) ve ardından lateral sulkus tarafından gizlenen postcentral gyrus bölgesine gönderilir. Lateral hipotalamus ve amigdalasının merkezi çekirdeği ayrıca tatlı bilgisini alır ve tatlının duygusal bileşeni, tadın hafızası gibi konularda ve içme davranışında rol oynar (Li ve ark, 2005).

1.1.3. Çiğneme

Çiğneme beslenmenin oral aşaması için çok önemlidir. Çiğneme, kendisi aralıklı ve ritmik bir süreçtir; bu süreçte çiğneme kasları - dil, yanaklar, dudaklar, damak ve çene kasları (masseter, temporalis, lateral ve medial pterygoid) - mekanik olarak katı gıdaları dişler aracılığıyla daha küçük parçalara ayırmak üzere koordine olur ve bu parçaları tükürük ile karıştırarak yutulabilir bir bütün oluşturur. Çiğneme, yutma için bir ön koşul değildir, çünkü sıvı yutma adımında bu ön- yutma adımı gerekmez; ancak, bu, katı gıda bolluğu sindiriminin ilk adımıdır ve sindirim enzimleri tarafından daha verimli bir şekilde parçalanması için alınan gıdaların yüzey alanını büyük ölçüde artırmak amacıyla gerçekleştirilir. Yakın zamana kadar, bu motor görevin sadece refleks kontrolü altında olduğuna inanılıyordu, ancak şimdi beyin sapındaki merkezi desen oluşturucu üzerinde yüksek beyin merkezlerinin eylemleri yoluyla isteğe bağlı olarak kontrol edildiği bilinmektedir (Palmer ve vd., 2007).

Çiğnemenin temel ritmik deseni (ve bu nedenle çene kasları), beyin sapındaki merkezi desen oluşturucu tarafından kontrol edilir, ancak motor korteks tarafından başlatılır/duraklatılır ve ayrıca beklentilere ve duyusal geri bildirimlere dayalı olarak önceden programlanmış hareket desenleri sağlar, bunlar da bazal gangliyon ile birlikte çalışır. İsteklere bağlı kontrol altında olsa da, çiğneme başlatıldığında çoğunlukla otomatik olarak gerçekleşir ve genellikle bilinçli çaba gerektirmez. Ancak, Palmer ve meslektaşları tarafından

yapılan son bir çalışma (Palmer ve vd., 2007), gıda işleme, taşıma ve bolluk oluşturmanın bilinçli kontrolle değiştirilebileceğini göstermiştir. Özellikle, katılımcılar aşamalı olarak valleculaya taşımayı bilinçli bir şekilde engelleyebilmişlerdir, bu da kortikal kontrolün beyin sapı desen oluşturucusu üzerinde bir seviyesini göstermektedir.

Onozuka ve meslektaşları tarafından yapılan başka bir son çalışmada (Onozuka ve vd., 2002), sağlıklı gönüllülerde çiğneme sırasında görülen fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile bölgesel beyin aktivitesini haritalandırmışlardır. Çiğneme aktivitesi sırasında sensörimotor korteks, ilave motor alan, insula, talamus ve beyincikte bilateral olarak artan beyin perfüzyonunu göstermiştir. Bu alanlar aynı zamanda istemli yutma sırasında da aktive olan alanlardır, bu da çiğneme faaliyeti sırasında kortikal bölgelerin önemli bir şekilde harekete geçtiğini, bu da yutma aşamasında görülenle örtüştüğünü ima etmektedir.

Diş protezleri, dil, yanak, çene kasları ve temporomandibular eklemdeki reseptör sistemlerinden gelen çevresel bilgiler de önemlidir (Lund, 1991; Lund ve Kolta, 2006). Temel çiğneme ritmi oluşturulurken gerekli olmasa da, çiğnemenin ilerleyişini izlerler ve çene refleksleri aracılığıyla doğrudan ve dolaylı olarak inen motor yollar veya uygun efektör kaslara gönderilen komutları önemli ölçüde etkileyerek desenlerin modifikasyonunu yaparlar. Bu bölgeleri içeren dejeneratif hastalıklar, lezyonlar, infarktüsler ve kanamalar çiğneme ve mandibular fonksiyon üzerinde derin etkilere sahip olabilir (Hughes, 2003; Bakke ve vd., 2007). Farklı yiyecekler için çiğnemenin modülasyonu, yıllar içinde birkaç araştırma grubu tarafından gösterilmiştir.

Hiiemae ve Palmer (Hiiemae ve Palmer, 1999), videoflorografi kullanarak, muz ve tavuk püresi gibi yumuşak yiyeceklerin, kurabiye veya yer fıstığı gibi sert yiyeceklere göre çok daha hızlı işlendiğini gösterdi. Ayrı bir çalışmada (Hiiemae ve vd., 1996), yiyecek türüne bağlı olarak ısırık boyutunun da değiştiğini ve yiyecek türünün bireysel çiğneme döngülerinin parametrelerini ve işlemenin genel süresini etkilediğini gösterdiler.

Peyron ve meslektaşları (Peyron ve vd., 2002; Peyron ve vd., 2004), standartlaştırılmış yapay ancak yenilebilir yiyecekleri çiğneyen erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar gözlemledi. Yiyecek sertliği arttıkça çene kapan kaslarındaki aktivite, çene hareketlerinin genişliği ve hızı dahil olmak üzere artışlar görüldü. Çiğneme dizisi başına düşen çiğneme döngüsü sayısının yaşla birlikte yavaşça arttığı da görüldü.

Diğer duyusal modaliteler de çiğneme dizisini etkilerse de, yiyecek sertliği, merkezi desen üretecinin üç ana girdisinden birini oluşturan baskın bir faktördür. Yiyecek sertliğine ilişkin bu çevresel geribildirim sistemi, kas

iğciklerindeki duyusal afferentler ve periodontal mekanoreseptörler aracılığıyla sağlanır (Lund ve Kolta, 2006; Turker, 2002). Hayvanlarda yapılan sinir deafferentasyon çalışmaları, periodontal reseptörlerden duyusal geri bildirimi ortadan kaldırmanın masseter kas aktivitesinde azalmaya neden olduğunu gösterdi, iğci hücre gövdelerinin tahrip edilmesi ise bu kolaylaştırmayı neredeyse tamamen kaldırdı, bu da periferik reseptör sistemlerinin çiğneme kas motoneuron aktivitesini modüle etmedeki önemini göstermektedir.

1.1.4. Yutma

Çoğu insan için yutma veya deglütasyon normal ve çaba gerektirmeyen bir görevdir, ancak kolaylığına rağmen, 26 çift kas ve beş kranial siniri içeren karmaşık ve dinamik bir duyusal motor aktivitedir. Bu karmaşıklık, solunum ve gastrointestinal traktlar arasındaki ortak paylaşılan yolun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve yiyecek veya sıvının hava yoluna girmesinin tehdidini önlemek amacıyla gelişmiştir. Yutma, böylece ağızdan mideye hazırlanan bir bolluğun güvenli bir şekilde iletilmesini sağlar ve aynı zamanda hava yolunun korunmasını garanti eder. Bu, beslenmenin ayrılmaz bir bileşeni olup, gestasyon sırasında öğrenilir, doğumda düzenlenir (Hooker, 1954) ve yaşamın devamı için esastır.

Geleneksel olarak, yutma, istemli ve refleks kontrol altında üç geleneksel aşamaya ayrılır. Bunlar (1) oral, (2) faringeal ve (3) özofageal aşamalardır. Kısaca, çiğneme ve oral aşama, hazırlanan bir bolluk olarak alınan malzemenin ağızdan orofarenkse istemli transferini ifade eder ve beyin korteksinin ayrı bölgeleri tarafından kontrol edilir. Farengeal aşama, çoğunlukla beyin sapındaki merkezi desen oluşturucu dahil olmak üzere kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinin aktivasyonu tarafından tetiklenen ilk yarı-refleks bileşenidir, bu da bolluğu orofarenksten gevşek krikofarengeal kasına iletmek için orofarenks kaslarını kontrol eder. Üçüncü ve son aşama olan özofageal aşama, üst özofageal sfinkterin kapanmasını takiben başlar. Bu sonraki refleks bileşeni, faringealde başlatılan kasların ardışık peristaltik kasılması ve alt özofageal sfinkterin gevşemesi aracılığıyla yiyeceği mideye taşımanın asıl işlevini yerine getirir. Ayrıca, bireylerin normal bir şekilde oral beslenmesi için birkaç sürecin aynı anda gerçekleşmesi gerekmekte ve bu da özellikle solunum ile birlikte yutmanın diğer birkaç fonksiyonla entegrasyonunu gerektirmektedir. Solunum, yutma ve çiğneme gibi birçok aynı sinir alanı tarafından kontrol edilen beyin sapı ve beyin korteksi dahil olmak üzere aynı sinir alanları tarafından kontrol edilir (Butler, 2007).

Normal bir yutma sırasında solunum geçici olarak durdurulmalıdır, bu işleme deglütasyon apne denir. Bu süreç, merkezi olarak üretilir ve larengeal

kapanmaya bağlı olmasa da senkron bir şekilde meydana gelir. Nefes verme ayrıca genellikle yutmadan hemen önce ve sonra gerçekleşir, böylece herhangi bir bolluk kalıntısının kazara inhalasyonunu önler. Ancak başarılı beslenme aynı zamanda etkili öksürmeyi ve sağlam üst hava yolunun reflekslerini gerektirir, bu da kusma, öğürme, kusma ve refleks yutmayı içerir (Hughes, 2003).

2. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, besin alımının oral aşamasının doğru şekilde tanımlanması ve öğrenilmesi, birçok fayda sağlayan karmaşık bir süreçtir. İlk olarak, ağız içindeki mekanik işlemler, gıdaların daha küçük parçalara ayrılmasını sağlayarak sindirim sürecine hazırlar. Bu parçalanma, sindirim enzimlerinin daha etkili bir şekilde çalışmasına olanak tanır ve besin maddelerinin daha kolay emilimini sağlar. Ayrıca, besin alımının bu aşaması, tat alma duyusunun devreye girmesini sağlar; bu da bireyin yiyeceklerin lezzeti ve kalitesi hakkında bilgi edinmesine yardımcı olur.

Besinlerin ağızdaki tat reseptörleri tarafından algılanması, organizmanın enerji ihtiyacına uygun besinleri seçmesine olanak tanır. Ayrıca, oral aşama, tükürük salgısını tetikleyerek gıdaların yutulmasını kolaylaştırır. Bu, solunum ve yutma işlemlerinin koordinasyonunu içerir, bu da hava yollarının güvenli bir şekilde korunmasını sağlar. Salgılanan tükürük, ayrıca gıdaların ıslanmasını ve yutma sırasında sorunsuz bir şekilde ilerlemesini destekler.

Besin alımının bu aşaması, aynı zamanda psikososyal etkileşimleri artırabilir. Yemek yerken duyulan zevk, sosyal bağlantıları güçlendirebilir ve bireyin yaşam kalitesini artırabilir. Ayrıca, oral aşama, yemek yeme eyleminin başlaması için beyinde açlık ve doygunluk sinyallerini düzenleyen karmaşık sinirsel mekanizmalara dahil olur.

Son olarak, besin alımının oral aşaması, sindirim sürecinin başlangıcını temsil eder ve gastrointestinal sistem üzerindeki yükü azaltarak genel sindirim sürecini kolaylaştırır. Bu süreç, organizmanın ihtiyaç duyduğu besinleri almasını ve enerji sağlamasını sağlar.

3. Alana Katkı

Besin alımının oral aşaması, fizyoloji alanında önemli bir katkı sunmaktadır. İlk olarak, ağızda gerçekleşen çiğneme ve mekanik parçalanma işlemleri, sindirim sürecine başlamak üzere gıdaları hazırlar. Bu, gastrointestinal sistemdeki diğer organlara düşen yükü azaltarak daha verimli bir sindirim sürecine olanak tanır. İkinci olarak, tükürük salgısı, oral aşamanın temel bir bileşeni olarak gıdaların ıslanmasını sağlar. Bu, gıdaların yutulma sırasında

sorunsuz bir şekilde ilerlemesini kolaylaştırır ve solunum yollarını korur. Üçüncü olarak, besin alımının oral aşaması, besin maddelerinin ağızdaki tat reseptörleri tarafından algılanmasını içerir. Bu, organizmanın yiyecek seçimini düzenlemesine ve enerji ihtiyaçlarına uygun besinleri seçmesine yardımcı olan bir mekanizmadır. Dördüncü olarak, oral aşama, yutma ve solunum gibi temel yaşamsal fonksiyonların koordinasyonunu içerir, bu da hava yollarının güvenli bir şekilde korunmasını sağlar. Son olarak, bu aşama, sindirim sisteminin karmaşık sinirsel düzenlemelerine katkıda bulunarak genel olarak vücut fonksiyonlarının düzenlenmesine hizmet eder

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdî/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

Bakke, M., Moller, E., Thomsen, C. E., et al. (2007). Chewing in patients with severe neurological impairment. *Archives of Oral Biology, 52*, 399–403.

Birch, L. L., McPhee, L., & Sullivan, S. (1989). Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects. *Physiol Behav, 45*(3), 387-395.

Blundell, J., & Macdiarmid, J. (1997). Fat as a risk factor for overconsumption: satiation, satiety and patterns of eating. *Journal of the American Dietetic Association*, 97, S63–S69.

Boesveldt, S., & de Graaf, K. (2017). The differential role of smell and taste for eating behavior. *Perception, 46*(3-4), 307-319.

Booth, D. A., Campbell, A. T., & Chase, A. (1970). Temporal bounds of post-ingestive glucose induced satiety in man. *Nature, 228*(5273), 1104-1105.

Butler, J. E. (2007). Drive to the human respiratory muscles. *Respiratory Physiology & Neurobiology, 159*, 115–126.

Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2003). fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Research, 986*, 39–53.

Engelen, L., van den Keybus, P. A., de Wijk, R. A., Veerman, E. C., Amerongen, A. V., Bosman, F., Prinz, J. F., & van der Bilt, A. (2007). The effect of saliva composition on texture perception of semi-solids. *Archives of Oral Biology, 52*(6), 518–525.

French, S. J., & Cecil, J. E. (2001). Oral, gastric and intestinal influences on human feeding. *Physiology & behavior*, *74*(4-5), 729-734.

Gilbertson TA. (1993). The physiology of vertebrate taste reception. Curr Opin Neurobiol. 3(4), 532-9.

Green SM, Burley VJ, Blundell JE. (1994). Effect of fat- and sucrose-containing foods on the size of eating episodes and energy intake in lean males: potential for causing overconsumption. *Eur J Clin Nutr, 48*(8), 547–555.

Hiiemae, K. M., & Palmer, J. B. (1999). Food transport and bolus formation during complete feeding sequences on foods of different initial consistency. *Dysphagia, 14*(1), 31–42.

Hiiemae, K., Heath, M. R., Heath, G., et al. (1996). Natural bites, food consistency, and feeding behavior in man. *Archives of Oral Biology, 41*, 175–189.

Hooker, D. (1954). Early human fetal behavior, with a preliminary note on double simultaneous fetal stimulation. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease, 33*, 98–113.

Hughes, T. (2003). Neurology of swallowing and oral feeding disorders: Assessment and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 74*(Suppl 3), iii48–52.

Kinnamon, S. C., & Cummings, T. A. (1992). Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annual Review of Physiology, 54*, 715–731.

Lavin, J. H., French, S. J., & Read, N. W. (1997). The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. *International Journal of Obesity*, 21, 37–42.

Li CS, Cho YK, Smith DV. (2005). Modulation of parabrachial taste neurons by electrical and chemical stimulation of the lateral hypothalamus and amygdala. J Neurophysiol. 93(3), 1183-96.

Lindemann, B. (2001). Receptors and transduction in taste. *Nature, 413*, 219–225.

Lund, J. P. (1991). Mastication and its control by the brain stem. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 2*, 33–64.

Lund, J. P., & Kolta, A. (2006). Generation of the central masticatory pattern and its modification by sensory feedback. *Dysphagia, 21*, 167–174.

Matsuo, K., & Palmer, J. B. (2010). Kinematic linkage of the tongue, jaw, and hyoid during eating and speech. *Arch Oral Biol, 55*(5), 325–331.

Matsuo, K., Hiiemae, K. M., & Palmer, J. B. (2005). Cyclic motion of the soft palate in feeding. *Journal of Dental Research, 84*(1), 39–42.

Medler KF. (2015). Calcium signaling in taste cells. Biochim Biophys Acta. 1853(9), 2025-32.

Miller, A. J. (2013). Overview of deglutition and digestion. *Principles of Deglutition: A Multidisciplinary Text for Swallowing and its Disorders*, 3-17.

Mioche, L., Hiiemae, K. M., & Palmer, J. B. (2002). A postero-anterior video fluorographic study of the intra-oral management of food in man. *Arch Oral Biol, 47*(4), 267–280.

Onozuka, M., Fujita, M., Watanabe, K., et al. (2002). Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Dental Research, 81*, 743–746.

Palmer, J. B., & Hiiemae, K. M. (2003). Eating and breathing: interactions between respiration and feeding on solid food. *Dysphagia, 18*(3), 169–178.

Palmer, J. B., Hiiemae, K. M., Matsuo, K., et al. (2007). Volitional control of food transport and bolus formation during feeding. *Physiology & Behavior, 91*, 66–70.

Peyron, A., Lassauzay, C., & Woda, A. (2002). Effects of increased hardness on jaw movement and muscle activity during chewing of visco-elastic model foods. *Experimental Brain Research, 142*, 41–51.

Peyron, M. A., Blanc, O., Lund, J. P., et al. (2004). Influence of age on adaptability of human mastication. *Journal of Neurophysiology*, *92*, 773–779.

Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., et al. (2001). Activation and habituation in olfaction: an fMRI study. *Neuroimage, 13*, 547–560.

Ramos Da Conceicao Neta ER, Johanningsmeier SD, McFeeters RF. (2007). The chemistry and physiology of sour taste--a review. J Food Sci. 72(2), R33-8.

Rodenstein, D. O., & Stanescu, D. C. (1986). The soft palate and breathing. *American Review of Respiratory Disease, 134*(2), 311–325.

Rogers, P. J., & Blundell, J. E. (1989). Separating the actions of sweetness and calories: effects of saccharin and carbohydrates on hunger and food intake in human subjects. *Physiol Behav, 45*(5), 1093-1099.

Rolls, E. T. (2005). Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav, 85*, 45–56.

Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron, 36*, 199–211.

Shepherd, G. M. (2006). Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature, 444*, 316–321.

Turker, K. S. (2002). Reflex control of human jaw muscles. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine, 13*, 85–104.Watanabe, S., & Dawes, C. (1988). A comparison of the effects of tasting and chewing foods on the flow rate of whole saliva in man. *Archives of Oral Biology, 33*(10), 761–764.

Bölüm 6

Hayat Baloncukları: Alveoller

Gökhan CESUR [1]

Ferhat ŞİRİNYILDIZ [2]

1. GİRİŞ

Doğum sonrası hayatta kalma, gazların alveolar epitel ve endotel hücreleri arasında etkili bir şekilde difüzyonu aracılığıyla oksijenin teslim edilmesi ve karbon dioksitin uzaklaştırılması tarafından tamamen bağlıdır. Embriyonik akciğer, dallanma morfogenezisinin bir süreci olan ve perinatal ve postnatal dönemlerde akciğer gelişiminde periferik sakkullere öncülük eden iletişim hava yollarını oluşturan bir süreçle oluşur. Geç gebelikte ve doğumdan sonra septasyon ve devam eden akciğer büyümesi, etkili gaz değişimini aracılık eden geniş alveolar yüzeyleri oluşturur. En erken doğan bebeklerde akciğer morfogenezinin çoğunlukla tamamlandığı, ancak hayatta kalmalarının periferik akciğerde yüzey gerilimini azaltmak için gerekli olan pulmoner surfaktanın eksikliği nedeniyle sınırlı olduğu bilinmektedir.

Solunum sıkıntısı sendromundan ölen bebeklerden alınan akciğer sıvılarındaki surfaktan aktivitesinin eksikliği, Avery ve Mead tarafından 1959 yılında ilk kez tanındı (Avery & Mead, 1959). Biyokimya ve biyofizikteki ilerlemeler, lipitlerin hızla yayılma ve dinamik sıkışma ve gevşeme sırasında kararlı kalmaya yeteneğinin, alveolar tip II (ATII) epitelyal hücreler tarafından sentezlenip salgılanan fosfatidilkolinin biyofiziksel aktivitelerinden kaynaklandığını gösterdi.

Salgılandıktan sonra, lipid açısından zengin membran çoklu tabakalar, alveol gazları ile alveollerin hidrasyonlu yüzeyi arasındaki arayüze oluşur. Solunumu surfaktan replasmanı ve maternal antenatal glukokortikoid tedavisi ile akciğer olgunlaşmasını indüklemenin klinik faydaları, akciğer yapısının ventilasyonu desteklemek için yeterli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, yoğun bakıma rağmen, akciğer yaralanması ve remodelleme, aşırı erken doğmuş bebeklerde görülen yaygın bir klinik komplikasyon olan "bronkopulmoner displazi"ye

[1] Prof. Dr.; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı.
gokhancesur@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0447-7960
Dr. Öğr. Üyesi; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı.
ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr ORCID No: 0000-0001-8800-9787

neden olur. Akciğer mimarisi işlevi için kritik olduğundan, formasyonu ve onarımı yönlendiren mekanizmalar hakkındaki bilgi, alveolar yapının ve işlevin kaybına neden olan bozuklukları önleme ve tedavi etme stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir.

Surfaktan proteinlerinden türetilen antikorlar ve tamamlayıcı DNA'lar, solunum epitelyal hücrelerin formasyonu ve diferansiyasyonu ile ilgili gelişimsel süreçleri tanımlamak için kullanılan ilk reaktifleri sağlamıştır. Surfaktan proteinlerini ve onların düzenleyicilerini kodlayan genlerin promotör-enhanser bölgeleri, akciğer biyolojisinin incelenmesinde faydalı olmuş, solunum epitelyal hücrelerin alt kümelerinde genlerin silinmesine, eklenmesine ve mutasyonlarına izin verilmiştir. Bu, akciğerin formasyonu, olgunlaşması ve hastalığı ile ilgili mekanizmaları ortaya çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir (Rawlins & Perl, 2012).

1.1. Alveollerin Önemi

Alveoller, solunum fizyolojisinin temel taşlarından biri olarak önem taşımaktadır. Bu mikroskopik yapılar, solunum sisteminin distal bölgelerinde bulunan ve solunumun ana sahnesini oluşturan hava kesecikleridir. Gaz değişiminin odak noktası olan alveoller, solunumun temel fizyolojik süreçlerine katkı sağlayarak hayati bir rol oynarlar.

Alveoller, atmosferden solunan havadaki oksijenin akciğerlerden kana geçişini kolaylaştırarak kandaki oksijen seviyelerini optimize eder. Bu sayede, oksijenin hemoglobin ile birleşmesi ve dokulara taşınması mümkün olur. Aynı zamanda, karbondioksitin kandan alveollere geçişini sağlayarak vücuttan atılmasını hızlandırırlar. Alveollerin geniş yüzey alanı, etkili bir gaz alışverişini destekler ve bu da vücudun enerji üretimi için gerekli olan oksijeni sağlar (Scarpelli, 2003).

Anatomik olarak, alveoller tek katlı yassı epitelyal hücrelerden oluşan ince duvarlara sahiptir. Bu özellikleri, oksijenin ve karbondioksidin hızlı difüzyonunu kolaylaştırarak verimli bir gaz alışverişini mümkün kılar. Alveollerin içinde bulunan ince kapillar ağı, kan ile alveoller arasında etkili bir gaz alışverişini sağlar. Ayrıca, alveollerin içindeki surfaktan, alveollerin kurumasını önler, yüzey gerilimini düşürür ve bu sayede solunumun sürekli ve etkili bir şekilde devam etmesine katkıda bulunur (Chief, 2006).

Fetal yaşamın 35. haftasından itibaren alveoller surfaktan salgılamaya başlar. Bu durum, yeni doğan bebeklerde solunumun başlamasını kolaylaştırır ve akciğerlerin genişlemesini destekler. Ancak, erken doğan bebeklerde alveollerin olgunlaşmamış olması nedeniyle yeterli miktarda surfaktan bulunmayabilir, bu da solunumun kurulmasını zorlaştırabilir.

Bu nedenlerle alveollerin solunum fizyolojisindeki kilit rolü, solunum sisteminin sağlıklı işleyişi için temel bir faktördür. Gaz değişimini kolaylaştırarak vücudun enerji ihtiyacını karşılamak, oksijeni taşımak ve karbondioksiti atmak gibi hayati fonksiyonları yerine getirirler. Alveollerin bu önemli katkıları, solunum sisteminin kompleks mekanizmalarının anlaşılması açısından büyük bir bilimsel öneme sahiptir.

1.1. Doğumda Hayatta Kalma

Doğumda hayatta kalma, (1) periferik pulmoner asinilerin mimarisine ve gaz değişim bölgesinin olgunlaşmasına, (2) skuamöz ATI hücrelerinin diferansiyasyonuna ve pulmoner mikrovasküler sistem endotelyal hücreleri ile yakın etkileşimine, (3) ATII hücreleri tarafından surfaktan lipit ve proteinlerinin sentezi ve salgılanmasına ve (4) ventilasyonu kurmak için akciğer sıvılarının temizlenmesine bağlıdır. Septasyon doğumdan önce başlasa da, septasyon ve alveolarizasyon çoğu memeli türünde genellikle postnatal dönemde gerçekleşir. Erken akciğer morfogenezini aracılık eden hücresel ve moleküler olayları tanımlamak için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Solunum epitelyal hücreleri, öncü hücrelerden türemekte olup, ilk kez tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1) (NKX2–1) ekspresyonu ile tanımlanan ön foregut'tan gelir. Bu, hem akciğer oluşumu hem de hava yolu epitelyal hücre diferansiyasyonu için kritik olan endoderm kökenli epitelyal hücrelerde ifade edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Proksimal ve periferik hava yolu epitelyal hücrelerinin belirlenmesi, hatta erken akciğer tomurcuklarının ortaya çıkmasından önce, foregut gelişiminin erken evrelerinde gerçekleşir (Perl vd., 2002). TTF-1, erken akciğer tomurcuklarında ve trakeanın proksimal sapında ifade edilir ve akciğer oluşumu için gereklidir (Kimura vd., 1996).

Yüzey aktif madde, özellikle doğum sonrası dakikalarda, yeni doğanın akciğerleri ilk kez şiştiğinde önemlidir. Erken doğan bebekler genellikle yeterli yüzey aktif madde üretmedikleri için solunum sıkıntısı sendromu yaşarlar. Bu yeni doğanların birçoğunun hayatta kalmasına yardımcı olmak için doktorlar sentetik yüzey aktif maddeyi endotrakeal tüp aracılığıyla minik akciğerlere enjekte ederler. Bebeğin boyutuna özel olarak tasarlanmış bir solunum cihazı, solunumu destekler (Shier, 2007).

1.2. Alveol Yapısı

Akciğerler lobüller halindedir. Lobüller, terminal bronşiollerin distalindeki solunum yollarının kör uçlarıdır ve şunlardan oluşur: solunum bronşiolleri, alveolar kanallar ve alveoller (minik hava kesecikleri). Bu yapılar, gaz değişiminin gerçekleştiği yerlerdir. Duvarlar, kas ve bağ dokusunun kaybolduğu

alveolar kanallar ve alveollerde tek katlı yassı epitelyal hücrelerin bulunduğu noktaya kadar giderek incelir. Bu distal solunum geçişleri, makrofajlar, fibroblastlar, sinirler ve kan ile lenf damarlarının gömülü olduğu gevşek bir elastik bağ dokusu ağı tarafından desteklenir. Alveoller, bir kapillar ağıyla çevrilidir. Solunum sırasında gaz değişimi, alveolar ve kapillar membranlar arasında gerçekleşir.

Yassı hücreler arasına serpiştirilmiş olan diğer hücreler, alveollerin kurumasını önleyen bir fosfolipid sıvısı olan surfaktanı salgılar. Ayrıca, surfaktan yüzey gerilimini azaltır ve alveolar duvarların ekspirasyon sırasında çökmesini önler. Surfaktanın distal hava geçişlerine ve alveollere salgılanması, fetal yaşamın 35. haftasından itibaren başlar. Yeni doğan bebeklerdeki varlığı, akciğerlerin genişlemesini ve solunumun kurulmasını kolaylaştırır. Erken doğan bebeklerin olgunlaşmamış akciğerlerinde yeterli miktarda bulunmayabilir, bu da solunumun kurulmasında zorluk yaratır (Waugh & Grant, 2014).

Akciğerlerde gaz değişimi, alveol adı verilen yaklaşık 300 milyon küçük hava kesesi aracılığıyla gerçekleşir, bunlar 0.25 ile 0.50 mm çapında olanlardır. Bu büyük sayı, gazların difüzyonu için geniş bir yüzey alanı sağlar (60 ile 80 metrekare). Difüzyon hızı, her alveolun sadece tek bir hücre tabakası kalınlığında olduğu gerçeği nedeniyle daha da artar, böylece toplam "hava-kan bariyeri" sadece iki hücre kalınlığındadır (bir alveolar hücre ve bir kapiller endotelyal hücre), yani yaklaşık 2 mikrometredir.

İki tür alveolar hücresi vardır: tip I alveolar hücreleri ve tip II alveolar hücreleri. Tip I alveolar hücreleri, akciğerin toplam yüzey alanının %95 ile %97'sini oluşturur; bu nedenle kanla gaz değişimi genellikle tip I alveolar hücreleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu hücreler oldukça incedir: tip I alveolar hücrelerinin ve kapiller endotelyal hücrelerin baz membranlarının birleştiği yerde, kan ve hava arasındaki difüzyon mesafesi 0.3 mikrometre kadar az olabilir, yani insan saçının genişliğinin yaklaşık 1/100'ü kadardır. Tip II alveolar hücreleri, pulmoner surfaktanı salgılayan ve bu nedenle alveoller içinde sıvı birikmesini önleyen Na^+ ve H_2O'yu geri emen hücrelerdir.

Hava ve kan arasındaki gaz difüzyon hızını maksimize etmek için alveoller tarafından sağlanan hava-kan bariyeri son derece ince ve çok büyük bir yüzey alanına sahiptir. Bu özelliklere rağmen, alveol duvarı kırılgan değildir, ancak ağır egzersiz ve yüksek akciğer şişmesi sırasında yüksek strese dayanacak kadar güçlüdür. Alveol duvarının büyük çekme dayanıklılığı, kan kapillerlerinin ve alveol duvarlarının birleşik baz membranları tarafından sağlanır (tip IV kollajen proteinlerinden oluşur). Alveoller çokgen şeklinde olup genellikle bal peteği üniteleri gibi kümeleşmiştir. Bir kümenin içindeki hava, küçük gözenekler aracılığıyla diğer üyelere girebilir. Bu alveol kümesleri genellikle solunum

bronşiyollerinin ucunda, alveolar keselerde kör olarak sona eren çok ince hava tüplerinin ucunda bulunur. Bireysel alveoller, solunum bronşiyollerinin boyunca ayrı çıkıntılar olarak da meydana gelir. Her bir solunum bronşiyolu ve terminal alveol arasındaki mesafe yalnızca yaklaşık 0.5 mm olsa da, bu üniteler akciğerlerin çoğunluğunu oluşturur (Chief, 2006).

1.3. Alveolar Yüzey Sıvısı

Alveolar Yüzey Sıvısı (AYS), genellikle düşünüldüğü gibi, epitelyal hücre yüzeyleri ile alveolar gaz arasında açık, dinamik veya başka bir şekilde bir kaplama değildir. Yani, bu, sonunda iletişim hava yollarının açık yüzey sıvısı ile birleşen sürekli açık bir yüzey tabakası değildir (Schürch vd., 2001). Bu, mikroskopik bir Loch Laggan değildir. Aksine, AYS, alveolar gaz üzerindeki surfaktanların ultrathan kapalı filmlerin bir araya gelmesiyle oluşturduğu moleküler kanallar aracılığıyla dolaşan alveolar sıvısıdır (yani birim kabarcıklar). Bu, etkili bir şekilde gaz dispersiyonunun sıvı fazıdır, benzersiz bir şekilde stabil bir köpük oluşturur ve işlevsel rezidüel kapasitede (FRC) gaz: sıvı hacim oranının 900:1'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Tıpkı diğer köpüklerde olduğu gibi (Bikerman, 2013), birim kabarcık filmleri birbirine (‘klasik köpük filmleri’), kaplarına (‘hücre-yüzey köpük filmleri’) ve iletişim hava yollarındaki kabarcık içermeyen alanlar ile köpük dolu akinar hava alanları arasındaki işlevsel sınırda açık yüzey sıvısına ('yüzey köpük filmleri') karşı yerleştirilir.

Bu, birim gaz kabarcıklarının sıvı filmleri tarafından oluşturulan nanometre kalınlığındaki kanallar aracılığıyla seri ve paralel olarak dolaşan sürekli sıvı içeren tamamen akinar içi ağdır (AYS), alveolar yüzey ağı (AYA) olarak adlandırılır (Scarpelli, 2003).

1.4. Pulmoner Surfaktanın Yaşam Döngüsü

Akciğer yüzey aktif maddenin yaşam döngüsünün oluşturulması, gebeliğin son dönemlerinde surfaktan lipid ve proteinlerin artan senteziyle ATII epitelyal hücrelerde lameller cisimlerde depolanan büyük intrasellüler surfaktan lipid havuzlarına yol açar. Perinatal dönemde surfaktan sentezi indüksiyonu, glukokortikoid reseptörü tarafından kodlanan Nr3c1 geni aracılığıyla iletilen fibroblastlar ve tip II epitelyal hücreler arasındaki etkileşimleri gerektirir (Habermehl vd., 2011). Glukokortikoid reseptörü sinyali, perinatal akciğer olgunlaşmasının hem yapısal hem de biyokimyasal yönlerini artırmak için solunum epitelyumuna sinyal ileten splanchnik mezodan türemiş fibroblastlarda gen ifadesini düzenler. Doğumda, lameller cisimlerdeki intrasellüler surfaktan, periferik akciğer keseciklerine salgılanır. SP-B ve SP-C içeren lameller cisimler

ve surfaktan lipid, ventilasyon sonrasında SP-A ve SP-D ile etkileşime girerek farklı lipid formları oluşturur, bunlar arasında (1) fosfatidilkolin, SP-B ve SP-C ile zengin lameller cisimler; (2) kalsiyum varlığında SP-A ile etkileşimleri tarafından oluşturulan tübüler miyelin; (3) alveolar yüzeyde yayılan SP-B ve SP-C ile zenginleştirilmiş lipid filmlerinin çok katmanlıları, yüzey gerilimini azaltmak için; ve (4) muhtemelen epitelyal hücreler tarafından geri dönüştürülen veya alveolar makrofajlar tarafından katabolize edilen daha küçük lipid parçacıkları bulunmaktadır.

SP-A, -B, -C ve -D, yüzey gerilimi azaltma, doğal konak savunması ve surfaktan formları ile havuz boyutlarının düzenlenmesi de dahil olmak üzere surfaktan homeostazındaki farklı rolleri oynar (Whitsett & Alenghat, 2015). Şu anda, alveolar makrofajların hem surfaktan lipidlerini hem de proteinlerini alımı ve katabolizasyonunda GM-CSF sinyaline bağlı bir süreçte önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. GM-CSF reseptörlerindeki mutasyonlar veya GM-CSF'ye karşı nötralize eden otoantikorlar, alveolar makrofaj diferansiyasyonunu bozarak surfaktan lipid ve proteinlerin temizlenmesinde azalmaya neden olur. Pulmoner alveolar proteinozis (PAP), GM-CSF reseptörlerindeki mutasyonlardan veya GM-CSF'ye karşı nötralize eden otoantikorlardan kaynaklanır (Carey & Trapnell, 2010; Trapnell vd., 2003). Bu iki bozuklukta da, surfaktan lipidleri ve proteinleri temizlemek için akciğer lavajına ihtiyaç duyan yüksek seviyelere birikir. PAP'nin tedavisi için solunan GM-CSF'in kullanılabilirliği şu anda deneysel çalışmada bulunmaktadır (Tazawa vd., 2014). Bu nedenle, surfaktanın yaşam döngüsünün temel bileşenleri doğumdan sonra kolayca oluşturulur.

Şaşırtıcı bir şekilde, surfaktan havuz boyutları yeni doğan bebekte olgun akciğerden çok daha yüksektir ve bu havuz boyutları yaşamın ilk haftalarında SP-D ve ATII hücreleri tarafından ifade edilen G proteinine bağlı bir reseptör, GPR116'ya bağlı olan bir süreçte yetişkin seviyelerine azalır. Son çalışmalar, GPR116'nın silinmesinin surfaktan havuz boyutlarını dramatik olarak artırdığını göstermektedir, bu da surfaktan homeostazındaki karmaşık düzenleme sürecinin önemli bir bileşenini tanımlamaktadır (Ikegami vd., 2009). Yüzey geriliminin yaşam boyunca azaltılması gerektiği için, akciğer hasarı, surfaktan aktivitesini devre dışı bırakan alveolar-kapiller sızıntıya ve ATII hücre hasarı tarafından neden olan surfaktan üretim eksikliği, akut solunum sıkıntısı sendromu patogenezine katkıda bulunur.

1.5. Alveolar Kanlanma

Pulmoner arter, iki kola ayrılır; her biri deoksijenlenmiş kanı her akciğere taşır. Akciğerlerde her pulmoner arter, sonunda alveollerin duvarları etrafında

yoğun bir kapiller ağla sonuçlanan birçok şubeye ayrılır. Alveollerin duvarları ve kapillerlerin duvarları, sadece bir tabaka düz epitelyal hücreden oluşur. Alveollerdeki hava ile kapillerlerdeki kan arasındaki gaz alışverişi, bu iki çok ince membran üzerinden gerçekleşir. Pulmoner kapillerler birleşerek her akciğerde iki pulmoner vene dönüşür. Bunlar, akciğerlerden hilumda çıkar ve oksijenlenmiş kanı kalbin sol atriumuna taşırlar. Akciğerlerdeki sayısız kan kapilleri ve kan damarı, bağ dokusu tarafından desteklenir.

Solunum yollarının kan beslemesi, lenfatik drenaj ve sinir beslemesi zaten açıklanmıştır. Her nefesle gerçekleşen akciğerlerin şişip inmesi, alveoller ve dış hava arasında düzenli bir gaz değişimini sağlar (Waugh & Grant, 2014).

1.6. Alveolden Sonra

İç solunum, kapiller kan ile yerel vücut hücreleri arasında gaz değişimini içerir. Akciğerlerden dokulara oksijen taşıma işlemi, hemoglobin ile kimyasal bağ oluşturarak, oksihemoglobin şeklinde gerçekleşir. Dokulardaki değişim süreci, arteriyel uçtaki kapillerlerdeki kandan doku sıvısına ve ardından hücrelere kadar uzanır. Bu değişim, difüzyon prensibi tarafından kolaylaştırılır ve kanın yüksek oksijen konsantrasyonundan hücrelerdeki düşük konsantrasyona doğru, konsantrasyon gradyanını takip eder.

Oksihemoglobin, oldukça kararsız bir bileşiktir ve oksijeni serbest bırakmak için kolayca ayrışır. Artan ayrışmaya katkıda bulunan faktörler arasında doku sıvısındaki yüksek karbon dioksit içeriği, yüksek sıcaklık ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan 2,3-difosfogliseraldehit (DPG) bulunur. Aktif dokular daha fazla karbon dioksit ve ısı üretir, bu da oksijenin artan taleplerini karşılamak için uygunluğunu artırır.

Kırmızı kan hücrelerinde sentezlenen DPG, hemoglobin içinden oksijenin daha verimli bir şekilde salınmasını teşvik eder. DPG üretimi anemi gibi durumlarda artar, bu da oksijenin dokulara salınmasını kolaylaştırır.

Hücre metabolizmasının bir yan ürünü olan karbon dioksit, konsantrasyon gradyanını takip ederek kapillerin venöz ucuna doğru kana difüze olur. Kan, karbon dioksiti üç farklı mekanizma ile akciğerlere atmak üzere taşır:

Kanda bulunan plazmanın suyunda çözünmüş olarak (%7)

Sodyum bikarbonat şeklinde sodyum ile kimyasal olarak birleşmiş olarak (%70)

Geri kalan kısım hemoglobin ile birleşmiş olarak (%23) (Waugh & Grant, 2014).

1.7. Hava Kan Bariyeri ve Alveoller

Gelecekteki alveolar kanalların undiferansiye, glikojen açısından zengin küboidal epitelyal hücreleri, tip I ve tip II alveolar epitelyal hücrelere farklılaşır. Ancak, epitelyal diferansiyasyon bu aşamada görünür hale gelse de, hücrelerin kaderi çok daha önce belirlenir (Cardoso & Lü, 2006). Tip I hücreler, alveolar kanalların ve keseciklerin iç yüzey alanının çoğunu kaplayan ince tabakalı uzantılar oluşturur. Tip II hücreler ise tip I hücrelerin arasında, genellikle üç alveolar septanın buluştuğu noktalara yakın konumlanır. Kapillerlerin endotelyumu, tip I alveolar epitelyal hücrelerle yakın temas halinde olduğu bu noktalarda gelecekteki hava-kan bariyeri oluşur. Her iki hücre tipi de temas yüzeylerinde, çok ince tabakalı bir yapı oluşturur ve ortak, üç katmanlı bir bazal membran ile ayrılır. Bu, endotel ve epitelyal bazal membranların birleşmesiyle oluşur. Üç katmanlı bazal membran, sırasıyla epitelyal veya endotelyal hücrelere bakan iki lamina lucida ve membranın merkezinde birleşik lamina densa içerir (Schittny, 2017).

Şu anda, hava-kan bariyerinin oluşumu hala yetersiz bir şekilde anlaşılmaktadır. Muhtemelen, endodermal kökenli epitelyum ile mezodermal kökenli endotel arasında yoğun bir etkileşim gerçekleşmektedir. Bu hipotezi destekleyen bir çalışma, laminin'in azot bağlama bölgesi (laminin-γ1 zinciri içinde γ1III4) kodlaması selektif olarak silinen transgenik bir fare modelinde yapılmıştır. Bu farelerin hava-kan bariyerinin bazal membranları büyük bir kısmında eksik veya bozuktur. Fareler, pulmoner gaz değişiminin başarısızlığı nedeniyle neonatal olarak ölürler (Willem vd., 2002).

Tip II epitelyal hücrelerin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra surfaktan üretmeye başlarlar. Surfaktanın birikimi, intrasellüler lamellar cisimlerin oluşumuyla morfolojik olarak görünür hale gelir. Çoğu türde surfaktan, gebelik süresinin toplamının yaklaşık %80-90'ında ortaya çıkar. İnsanlarda, surfaktan daha erken görünür. Küçük miktarlar, gebeliğin %60'ında (22-24 hafta) zaten mevcuttur (Burri, 1974). İlk başta, surfaktanın bazal akciğer bölgelerinde apikal bölgelere kıyasla daha az bulunduğu görünmektedir. Bu bulgu, prematüre bebeklerde hyalin membran hastalığının apikal bölgelerden daha çok bazal bölgelerde belirgin olduğunu klinik gözlemlerle açıklayabilir.Tip II alveolar epitelyal hücreler, tip I epitelyal hücrelerin progenitörüdür. Bu nedenle, tip I ve tip II hücrelere morfolojik olarak farklılaşmadan önce, gelecekteki alveolar epitelyal hücrelerin içinde birkaç küçük lamelle cisim bulunması şaşırtıcı değildir (Mercurio & Rhodin, 1976).

Solunum epiteli, sürekli olarak çevresel mikroorganizmalar ve bunların yan ürünlerine maruz kalmaktadır. Uzun süre steril kabul edilmesine rağmen, normal akciğerin üst ve alt bölgeleri aslında 'komensal' bakterilerin düşük

bollukta bulunduğu, çeşitliliğinin genel olarak orofarenksteki taksonomik türlerle benzerlik gösterdiği bir ortama ev sahipliği yapmaktadır (Morris vd., 2013). Mikrobiyal patojenlerin temizlenmesi ve komensal floranın adaptasyonu, mukosiliyer bariyer ve dikkatlice kontrol edilen doğuştan ve edinilmiş bağışıklık tepkileri tarafından yönlendirilir; bu tepkiler, enflamasyonu en aza indirir ve doku homeostazını sürdürür.

Solunum yolunun komensal mikrobiyotaya ve erken yaşta viral enfeksiyona maruz kalması, sonraki maruziyetlere adaptasyonu güçlü bir şekilde etkiler, gelişim sırasında TH1 ve TH2 bağışıklığının kazanılmasını düzenler ve hayatın ilerleyen dönemlerinde astmatik ve astmatik olmayan yanıtları etkiler (Busse vd., 2010). Solunum epitelyal hücreler, mikrobiyal patojenlere karşı enflamatuar yanıtların başlangıcını ve şiddetini, TLR'lerin aktivasyonu ve NLR ailesinin reseptörleri aracılığıyla, Jak-STAT, NF-kB ve IRF'ler aracılığıyla sinyal ile ve ardından sitokin ve kemokin üretimi yoluyla sağlamada esaslı bir rol oynarlar.

Komensal ve mikrobiyal patojenlerden gelen özgün ve stokastik sinyallerin, uyarılara uygun yanıtlar verilirken dokuların hasarını en aza indirme ve uygun bağışıklık yanıtlarını yönlendirme konusundaki entegrasyonu, mukozal bağışıklıkta heyecan verici bir soru olarak kalmaktadır. Sigara içenlerin ve kistik fibrozis, KOAH ve/veya astım hastalarının akciğerleri, normal mukosiliyer temizliğin bozulmasını gösterir; bu durum, akciğerdeki bakteri populasyonlarının miktarını ve çeşitliliğini değiştirebilir ve bu hastalıklarda morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan klinik alevlenmelere neden olabilir (Hansel vd., 2013; Sze vd., 2012).

1.7. Alveollere ve Akciğere Zarar Veren İrritanlar

Akciğerler, solunan partiküllerin varlığına son derece duyarlıdır. Bu tür maruziyetler, kalıcı öksürükten kansere kadar çeşitli semptomlara neden olabilir, hem akut hem de kronik.

Asbestozis; Asbest, doğal olarak bulunan bir mineral olup yanmaya ve kimyasal hasara dayanıklı olduğu için bir zamanlar binalarda ve çeşitli ürünlerde yaygın olarak kullanılmıştır. Asbest, kolayca liflere dökülen ve havaya karıştığında insan solunum yollarına girebilen bir mineraldir. Asbestle ilişkili sorunlar arasında asbestoz (akciğerlerdeki yaralardan kaynaklanan nefes darlığı), akciğer kanseri ve mezotelyoma (pleura zarında nadir görülen bir kanser) bulunmaktadır. 5 mikrometreden daha uzun ve 2 mikrometreden daha ince olan asbest lifleri, solunduğunda hastalığa neden olabilir, ancak asbest sadece lifler havadaysa solunum hastalığına yol açar. Uzmanlar, asbestin bir

binada kapsülleme yapıp yerinde bırakılması mı yoksa çıkarılması mı daha güvenli olduğunu belirlemelidir.

Berilyoz; Berilyum, floresan tozlar, metal alaşımlar ve nükleer enerji endüstrisinde kullanılan bir elementtir. Berilyum tozuna veya buharına maruz kalan işçilerin küçük bir yüzdesi bağışıklık tepkisi geliştirir ve bu da akciğerleri hasar görür. Semptomlar arasında öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, iştah kaybı, ateş ve gece terlemeleri, kilo kaybı bulunur. Radyografi, akciğerlerde granüloma izlerini gösterir, pulmoner fonksiyon testleri ve stetoskopla nefes seslerini dinleme, solunumun bozulduğunu ortaya koyar. Berilyozun belirtileri genellikle ilk maruziyetten yaklaşık on yıl sonra başlar. Bir kan testi, berilyuma karşı antikorları tespit ederek diğer akciğer rahatsızlıklarından ayırt eder. Etkilenen bireyler ve semptomları olmayan ancak berilyuma maruz kaldığını bilenler, durumu erken tespit etmek için periyodik kan testleri ve göğüs radyografileri yaptırabilir. Belirtileri kontrol etmek için steroid ilaç prednizon kullanılır.

Birçok İsimli Bozukluk; Organik kökenli tozları tekrarlayarak solumak, ekstrinsik alerjik alveoliti adı verilen bir akciğer tahrişine neden olabilir. Bu tepkinin akut bir formu, tozla karşılaştıktan birkaç saat sonra solunumu bozar ve ateşe neden olur. Kronik formda, akciğer değişiklikleri birkaç yıl içinde gradual olarak meydana gelir. Bu durum birçok meslek ile ilişkilidir ve banyo yenileme işçisinin akciğeri, akçaağaç kabuğu soyucu hastalığı, patlamış mısır işçisi akciğeri ve buğday buğdayı hastalığı gibi çeşitli renkli isimleri vardır.

11 Eylül ile İlişkilendirilen Hava Kirliliği Dünya Ticaret Merkezi'nin 11 Eylül 2001'de çökmesiyle alt Manhattan'a bir milyon tonun üzerinde toz ve enkaz düştüğünde, toz ve enkaz insan solunum sisteminin daha önce karşılaşmadığı kimyasalların bir karışımını sunuyordu. Boya, sıva, köpük, cam, seramik, beton, vermikülit, ahşap, is ve tekstillerden havaya saçılan partiküller. Partikül boyutu önemliydi. İnsan solunum yolu, öksürük veya hapşırıklarda 10 mikrometreden büyük partikülleri kolayca dışa atar, ancak çapları 2.5 ile 10 mikrometre arasındaki partiküller üst solunum yollarına girebilir ve 0.09 ile 0.24 mikrometre arasındaki en ince partiküller, solunum sisteminin ilk bariyerlerini geçebilir ve alveollere kadar ulaşabilir. Bu en ince partiküller, yakıt yağından sülfür bileşikleri, silikon ve vanadyum gibi metallerin küçük parçacıkları; betondan titanyum ve demir, bakır ve çinko gibi metaller içeriyordu.

Neyse ki, enkazda asbest ve tehlikeli organik bileşikler çok azdı ve partiküllerin %95'ten fazlası hapşırmak için yeterince büyüktü. Ancak, bölgedeki bazı işçiler, genellikle cam elyafından kaynaklanan alkali büyük partikülleri soludukları için "Dünya Ticaret Merkezi öksürüğü" geliştirdi. Bu

felaketin hava kalitesi ve insan solunum sistemi üzerindeki etkileri uzun yıllar boyunca öğrenilmeye devam edilecektir (Shier, 2007).

2. SONUÇ VE ÖNERILER

Alveolar hastalıklar, solunum sisteminin karmaşık yapısını etkileyen çeşitli patolojik durumları içermektedir. Pulmoner fibrozis, özellikle akciğer dokusunun fibrotik değişikliklerle kalınlaşmasıyla karakterizedir. Bu durum, alveollerin elastik özelliklerini kaybetmelerine ve dolayısıyla gaz değişiminin olumsuz etkilenmesine neden olabilir. Ayrıca, akciğer iltihaplanması, alveollerin iltihaplanması sonucu oluşan hasarlarla karakterizedir ve bu durum, gaz alışverişini engelleyerek solunum zorluğuna yol açabilir.

İnterstisyel akciğer hastalıkları, akciğerin destek dokusunu etkileyen geniş bir grup hastalığı içerir. Bu hastalıklar, akciğerin interstisyel alanında fibrozis, iltihaplanma veya skar dokusu birikimi gibi değişikliklere yol açabilir, bu da alveollerin normal fonksiyonlarını bozabilir. Öte yandan, akciğer kanseri, kontrolsüz hücre büyümesi ve metastaz yapabilme özelliği ile alveollerin yapısını ciddi şekilde etkileyebilir.

Bu hastalıklar, solunum sisteminin sağlıklı işleyişini bozar ve yaşam kalitesini düşürebilir. Tedavi edilmezse, solunum yetmezliği, organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Alveolar hastalıkların anlaşılması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, bu olumsuz etkileri en aza indirgeme ve bireylerin yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Bilimsel araştırmaların ve klinik çalışmaların bu alandaki ilerlemeleri, alveollerin karmaşık fonksiyonlarını daha iyi anlamamıza ve bu hastalıkların erken teşhis ve etkili tedavisi için daha etkili yöntemler geliştirmemize olanak tanıyacaktır. Bu noktada, multidisipliner bir yaklaşım benimsemek ve toplum genelinde farkındalığı artırmak, alveolar hastalıkların etkilerini en aza indirmek ve sağlıklı bir solunum sistemi için sürdürülebilir bir çaba sarf etmek adına önemlidir.

3. ALANA KATKI

Alveollerle ilgili yazılmış olan yazılar, sağlık bilimlerine önemli katkılarda bulunmaktadır. Bu mikroskopik yapıların solunum sisteminin temel birimi olarak anlaşılması, solunum fonksiyonlarının anatomik ve fizyolojik açıdan derinlemesine incelenmesine olanak tanır. Alveollerin gaz alışverişindeki rolü ve bu yapılarda gerçekleşen değişimler, solunum hastalıklarının anlaşılmasına ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açar. Ayrıca, alveollerin surfaktan üretimi ve doğru işleyişi, fetal yaşamdan itibaren solunumun başlamasını kolaylaştırarak prematüre bebeklerde yaşamı destekler. Bu bilgi,

neonatal bakım ve solunum yetmezliği tedavisi gibi klinik pratiklere rehberlik eder. Alveollerin yapısal özellikleri üzerine yapılan araştırmalar, solunum sisteminin evrimsel ve gelişimsel açıdan anlaşılmasına da katkı sağlar. Sonuç olarak, alveollerle ilgili yapılan çalışmalar, solunum sistemi üzerindeki kritik etkilerini ortaya koyarak, sağlık bilimlerine temel bir anatomi ve fizyoloji bilgisi sunar ve solunumla ilgili birçok durumun anlaşılması ve tedavisi için temel sağlar.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdî/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

Avery, M. E., & Mead, J. (1959). Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA journal of diseases of children*, *97*(5_PART_I), 517-523.

Bikerman, J. J. (2013). *Foams* (C. 10). Springer Science & Business Media. https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=3KPvCAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=Bikerman,+J.J.,+1973.+Foams.+Springer,+New+York&ots=N9-lG0U_V7&sig=SYJGjnplxlqpyZjbbNS-sYios7o

Burri, P. H. (1974). The postnatal growth of the rat lung III. Morphology. *The Anatomical Record*, *180*(1), 77-98. https://doi.org/10.1002/ar.1091800109

Busse, W. W., Lemanske, R. F., & Gern, J. E. (2010). Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *The Lancet*, *376*(9743), 826-834.

Cardoso, W. V., & Lü, J. (2006). *Regulation of early lung morphogenesis: Questions, facts and controversies*. https://journals.biologists.com/dev/article-abstract/133/9/1611/52932

Carey, B., & Trapnell, B. C. (2010). The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clinical immunology*, *135*(2), 223-235.

Chief, L. M. (2006). *Stuart Ira Fox Human PHYSIOLOGY*. New York. https://ds.amu.edu.et/xmlui/bitstream/handle/123456789/16272/094%20Human_Physiology.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Habermehl, D., Parkitna, J. R., Kaden, S., Brügger, B., Wieland, F., Gröne, H.-J., & Schütz, G. (2011). Glucocorticoid activity during lung maturation is essential in mesenchymal and less in alveolar epithelial cells. *Molecular endocrinology*, *25*(8), 1280-1288.

Hansel, T. T., Johnston, S. L., & Openshaw, P. J. (2013). Microbes and mucosal immune responses in asthma. *The Lancet*, *381*(9869), 861-873.

Ikegami, M., Grant, S., Korfhagen, T., Scheule, R. K., & Whitsett, J. A. (2009). Surfactant protein-D regulates the postnatal maturation of pulmonary surfactant lipid pool sizes. *Journal of Applied Physiology*, *106*(5), 1545-1552. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91567.2008

Kimura, S., Hara, Y., Pineau, T., Fernandez-Salguero, P., Fox, C. H., Ward, J. M., & Gonzalez, F. J. (1996). The T/ebp null mouse: Thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes & development*, *10*(1), 60-69.

Mercurio, A. R., & Rhodin, J. A. G. (1976). An electron microscopic study on the type I pneumocyte in the cat: Differentiation. *American Journal of Anatomy*, *146*(3), 255-271. https://doi.org/10.1002/aja.1001460304

Morris, A., Beck, J. M., Schloss, P. D., Campbell, T. B., Crothers, K., Curtis, J. L., Flores, S. C., Fontenot, A. P., Ghedin, E., Huang, L., Jablonski, K., Kleerup, E., Lynch, S. V., Sodergren, E., Twigg, H., Young, V. B., Bassis, C. M., Venkataraman, A., Schmidt, T. M., & Weinstock, G. M. (2013). Comparison of the Respiratory Microbiome in Healthy Nonsmokers and Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *187*(10), 1067-1075. https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1913OC

Perl, A.-K. T., Wert, S. E., Nagy, A., Lobe, C. G., & Whitsett, J. A. (2002). Early restriction of peripheral and proximal cell lineages during formation of the lung. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(16), 10482-10487. https://doi.org/10.1073/pnas.152238499

Rawlins, E. L., & Perl, A.-K. (2012). The a"MAZE"ing World of Lung-Specific Transgenic Mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *46*(3), 269-282. https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0372PS

Scarpelli, E. M. (2003). Physiology of the alveolar surface network. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, *135*(1), 39-104.

Schittny, J. C. (2017). Development of the lung. *Cell and Tissue Research*, *367*(3), 427-444. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0

Schürch, S., Bachofen, H., & Possmayer, F. (2001). Surface activity in situ, in vivo, and in the captive bubble surfactometer. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, *129*(1), 195-207.

Shier, D. (2007). *Hole's human anatomy & physiology*. Boston Burr Ridge,. https://ds.amu.edu.et/xmlui/bitstream/handle/123456789/14972/Human%20Anatomy%20and%20Physiology%20-%201074%20pages.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Sze, M. A., Dimitriu, P. A., Hayashi, S., Elliott, W. M., McDonough, J. E., Gosselink, J. V., Cooper, J., Sin, D. D., Mohn, W. W., & Hogg, J. C. (2012). The Lung Tissue Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *185*(10), 1073-1080. https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2075OC

Tazawa, R., Inoue, Y., Arai, T., Takada, T., Kasahara, Y., Hojo, M., Ohkouchi, S., Tsuchihashi, Y., Yokoba, M., & Eda, R. (2014). Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest*, *145*(4), 729-737.

Trapnell, B. C., Whitsett, J. A., & Nakata, K. (2003). Pulmonary Alveolar Proteinosis. *New England Journal of Medicine*, *349*(26), 2527-2539. https://doi.org/10.1056/NEJMra023226

Waugh, A., & Grant, A. (2014). *Ross & Wilson Anatomy and physiology in health and illness E-book*. Elsevier Health Sciences. https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=fMeUAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=ross+wilson+physiology&ots=JjA2AKOvST&sig=01Ev4RAMXtiFrIjmJFyLMUgevRo

Whitsett, J. A., & Alenghat, T. (2015). Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nature immunology*, *16*(1), 27-35.

Willem, M., Miosge, N., Halfter, W., Smyth, N., Jannetti, I., Burghart, E., Timpl, R., & Mayer, U. (2002). *Specific ablation of the nidogen-binding site in the laminin γ1 chain interferes with kidney and lung development*. https://journals.biologists.com/dev/article-abstract/129/11/2711/41683

The Effect of Sperm Freezing (Cryopeservation) on Fertilization

Abstract: Numerous potentially harmful factors such as the effect of temperature on freezing sperm, ice formation and thawing in the extracellular environment, osmotic stress resulting from molar concentrations of cryoprotectant, and toxic effects appear as stress factors. In addition, cryopreservation is known to affect various organelles of the sperm. Early initiation of the acrosomal reaction, changes in mitochondrial function, decreased motility, decondensation in chromatin, changes in the structure of chromatin and initiation of DNA changes, many of these causes affect the fertility and survival time of spermatozoa. Cryoprotectant substances added to sperm extenders provide some protection on spermatozoa and contribute to minimizing the side effects that may occur due to cryopreservation. The success of cryopreservation in semen freezing is dependent on multiple factors, including individual variation in animals as well as interactions between cryoprotectants, cooling rate, extender types, freezing techniques, and thawing rate. Since the semen fertility after freezing is lower compared to fresh semen after thawing, it also plays an important role in the correct evaluation of spermatozoon quality after thawing. The aim of this review is to evaluate the effect of semen freezing on fertility.

Keywords: Sperm, freeze-thaw, fertilization, semen quality

Giriş

Reproduksiyon biyoteknolojisinin hayvancılık alanındaki en önemli uygulama alanları suni tohumlama, gen transferi, klonlama ve in vitro fertilizasyon gibi birtakım yeniliklerdir. Bu tekniklerin kendi aralarında etkin ve yaygın bir alana sahip olanı ise erkek gamet hücresi olan spermatozoonun dondurulması ve dişi hayvanların suni yolla tohumlamasına olanak sağlayan suni tohumlama tekniğinin kullanımıdır (Nur ve Ark. 2003). Sperma sulandırıcısına katılan gliserol maddesinin kriyoprotektif ajan olarak kullanımının etkisi keşfedildikten sonra sperma dondurma alanındaki önemli gelişmeler kaydedilerek, 1950'linin ilk yıllarında sınırlı bir alanı olan sun'i tohumlama uygulamaları giderek yaygınlaşmıştır (Fabrocini ve ark. 2000) Günümüz dünyasında birçok tür sperması dondurulup, -196 ºC'lik sıvı azot içerisinde uzun sürelerde saklanabilmekte ve sperma dondurma çözdürme sonrasında tatmin edici oranlarda fertilite ile ilgili sonuçlar alınabilmektedir (Hammerstedt ve ark. 1990). Fakat, bu gün kullanım alanı bulan güncel teknikler ile beraber çoğunda dondurma çözdürme işlemi sonucunda spermatozoon fonksiyonu ve fertilitesinde olumsuz etkilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir (Lessard ve ark. 2000, Wongtawn ve ark. 2006).

Spermanın Dondurulmasında Kullanılan Sulandırıcılar

Spermanın dondurulmasındaki yöntem ortak olmak ile beraber, hayvan türlerine göre farklı teknik ve yöntemler ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin ilkinde spermanın uygun olan medyumlar ile sulandırılması gelmektedir. Sperma sulandırıcılarında kullanılan yumurta sarısı genel olarak tüm türler içinde kısa ve uzun süreli olarak sperma dondurmada kullanılmaktadır. Sulandırıcılar için kullanılan başka bir madde ise yağlı süt, yağsız süt ve işlenmiş olan süttür. Sperma sulandırıcısına katılan yumurta sarısı ve sütün hayvansal kaynaklı olmalarından dolayı kontaminasyona bağlı riskler her zaman mevcuttur (Kulaksız ve Daşkın 2007). Ek olarak, farklı hayvan türleri spermalarının kullanıldıkları sperma sulandırıcıları ile aralarındaki etkileşimin bilinmesi önemlidir. Sulandırıcılarda bulunan fruktoz veya glukoz spermatozoonların enerji kaynaklarını oluştururlar. Sulandırıcılardaki ozmotik basıncın ve hidrojen iyonu konsantrasyonunun ayarlaması için fosfat, sitrat, sitrik asit ve tris gibi tamponlayıcı maddeler yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır. Spermada artan bakteri miktarı spermatozoonlara zarar vermesinden dolayı önemli bir rol oynamaktadır. Bunun önlemesi amacıyla, sulandırıcılar içerisine hayvansal orijine dayanmayan apatojen steril ürünler yada SPF (specific pathogen free) yumurta sarısı kullanımının daha güvenlir olduğu ileri sunulmaktadır (Thibier ve Guerin 2000). Dondurma çözdürme sonrası amaç, spermatozoon canlılığının arttırılması, oksidatif hasar ve osmotik zararın azaltılmasıdır. Sulandırıcılar içerisine antioksidanların eklenmesi ile lipid peroksidasyonu kaynaklı oksidatif stres azaltılmaya çalışılmıştır. Yumurta sarısı ve gliserol sulandırıcıları spermanın dondurulmasında kullanılan ilk sulandırıcılar arasında olup, günümüzde ana kriyoprotektan ajan olarak gliserol birçok sperma sulandırıcısında kullanılmaktadır (Curry 2000). Sulandırıcılara eklenen düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin (LDL) kullanılması ile DNA bütünlüğünü korunmanın mümkün olabileceği kaydedilmiştir (Rodrıguez-Martınez ve Wallgren 2011).

Spermanın Dondurulması (Kriyopreservasyon) ve Dondurma Mekanizması

Sperma dondurması işlemindeki temel amaç; canlı olan hücre ya da dokunun çok düşük sıcaklıklara maruz kaldığında, minimum hasarla fonksiyon kaybında olumsuzluğa yol açmadan uzun süre olarak saklanmasıdır (Bailey ve ark. 2000). Kriyoprotektan maddeler, dondurmanın zararlı olan etkilerinden spermatozoonların koruması için kullanılan ajanlardır. Kriyoprotektanlar koruyucu olarak etkilerini, ortamda donmamış haldeki fraksiyonu artırıp ve iyon miktarının azaltılması ile gösterirler (Palasz ve Mapletopt 1996). Kriyoprotektan

maddeler hücre dondurulması sırasında ortaya çıkan soğuk şoku zararı, intrasellüler kristal oluşumu, dondurma çözdürme esnasında dekristalizasyon ve meydana gelen membransel destabilizasyona karşı koruyucu görev yaparlar (Bucak ve Tekin 2007). Fakat, hücre içerisine girebilen hem de hücre içine giremeyen kriyoprotektan ajanlar spermatozoonlar üzerinde birtakım zararlara yol açtıkları bildirilmiştir. Bu zararlar osmotik basınç değişiklikleri sonucu fiziksel hasar ya da subselüler bileşiklerden kaynaklanan biyokimyasal bozukluklar sonucunda ortaya çıktığı kaydedilmektedir (Pıcket ve Amann 1993, Wowk ve ark. 2000). Hücre dondurulmasında suyun biyolojik formunun değişimi sonucu suyun kristalleşmesi ve şekil değiştirmesi gerçekleşmektedir. Hücrelerin dondurulması aşamasında ekstrasellüler solüsyon ya kendiliğinden ya da etkime (seeding) yöntemi ile -5 °C ila -10 °C arasında kristalleşir. Ektraselüler ortamda kristalleşme görülürken intrasellüler ortamda hücre membranının etkisinden dolayı henüz donma gerçekleşmemiştir. Ortaya çıkan bu donmadan dolayı ekstraselüler sudaki buzlaşma nedeniyle ortamda mevcut olarak bulunan madde yoğunluğunda da artış olur. Bu duruma bağlı olarak bazı kimyasal maddelerinde hücre içi ve dışında farklı yoğunlukta bulunmalarına yol açmaktadır. Meydana gelen farklılaşma kaynaklı yapı veya denge kaynaklı bir kısım sıvı da hücre dışına çıkar hücre içerisinde bulunmakta olan erimiş madde yoğunluğunda yükselme ile beraber hücre içinde kristalleşme şekillenmektedir. Bu süreç boyunca hücrelerin dondurulması sırasında olduğu gibi, çözdürülmesi esnasında da soğutma hızı etkisinden dolayı kristalleşme az ya da çok tersi yönde meydana gelmektedir. Hücre membranının normal olan yapısı ve bütünlüğü hücrede gerçekleşen metabolik fonksiyonlar için de mutlak olarak gereklidir. Vücut ısısındaki hücre membran yapısı lamelli, iki sıralı haldeki fosfolipit ve bir takım protein dizileri tarafından meydana gelmektedir. Ortamda meydana gelen ısı değişimleri söz konusu olan membran yapısının direkt etkilenmesiyle metabolik olaylarda azalmalara, hücre içinde ise iyon ve molekül kayıplarına neden olmaktadır. (Bucak ve Tekin 2007).

Spermatozoonlar Üzerine Dondurmanın Etkisi ve Dondurmaya Bağlı Oluşan Hasarlar

Spermatozoonlar fertilizasyon yeteneklerini kazanıncaya kadar ki süreçte, somatik hücreler tarafından değişerek gelişmeleri gerçekleşir. Spermatozoon yapı olarak sıkıştırılmış halde, çekirdek metaryalinin içinde bulunduğu bir baş, orta kısım ve kuyruk olmak üzere 3 fonksiyonel bölümden oluşmaktadır. Spermatozoonların olgunlaşması epididimiste gerçekleşir, seminal plazmanın ve dişi genital kanalın sekresyonları ile uyarılmaktadırlar (Varner ve Jhonson 2007). Spermatozoonun son şeklini oosit ve zona pellusidası vermektedir.

Spermatozoonlar geçirdikleri süreç boyunca çevresel etkilere karşı duyarlı olmakta ve kendilerini yenileyebilme kabiliyetleride azalma olumsuz özelliklere sahip olmaktadırlar. Bundan dolayı en ideal koşulların altında bile dondurma süreci içerisinde spermatozoonlarda kaçınılmaz zararların meydana gelmesi gözlenmektedir (Andrabi 2007). Sperma sıvı azot buharına maruz kalıp dondurulduğunda soğuk şoku nedeni ile spermatolojik özelliklere ait değerleri de değişebilmektedir. Hücre membranlarında meydana gelen perforasyonlar, özellikle akrozom da bulunan ve fertilizasyon sırasında görevli enzimlerin kaybına neden olması sonucunda spermatozoonun dölleme yapamadığı kabul edilmektedir (Watson 2000). Spermanın dondurulması aşamasında meydana gelen soğuk şoku etkisi, kristallerin oluşumu, osmotik şişme ve osmotik stres gibi problemler görülmektedir. Spermatozoonların soğutma işlemleri sırasındaki 0 ºC ile -5 ºC ve buz kristallerinin meydana geldiği -6 ºC ile -15 ºC arasındaki sıcaklıklar kritiktir (Woelders 1997). Spermatozoonlar soğuk şoku ile karşılaştıklarında oluşan zararlar membran lipit, intrasellüler dehidrasyon ve protein denatürasyonu ve destabilizasyon, hücre ve endoplazmik retikulumda ozmotik şişme, plazma membranındaki intramembranöz kümeleşmeler ve akrozomal enzimlerdeki salınımlar olarak sıralanmaktadır (Curry ve Watson 1994). Soğuk şokuna maruz kalan spermatozoonlarda sirküler hareketlerde artış, motilitenin kaybı, spermatozoonlarda oosit füzyon kapasitelerinde azalma, serbest oksijen radikallerinde artış ve fertilitenin azalması gibi olumsuzluklar meydana gelmektedir. Aygır, boğa ve koç, spermatozoonun ani ısı düşmesindeki şoka karşı gösterdikleri tepkinin kedi, köpek ve tavşan spermatozoonlarına göre fazla olduğu kaydedilmektedir (Bucak ve Tekin 2007). Sıcaklığın donma derecesinin altına düştüğü durumlarda hücre içi ve dışında buz kristallerin oluştuğu görülmektedir. Kristalleşmeyi takip eden süreçte, donmamış fraksiyondaki fiziksel özelliklerin değişmesi, kristalleşme sonucu meydana gelen gaz, ortam viskozitesinin artmasına ve pH'da da önemli değişmelere yol açmaktadır. Kristalleşmenin oluşturduğu stres faktörü, hücrenin ozmotik büzüşmesine ve membranda ki lipit fazda değişmeye yol açmaktadır (Woods ve ark. 2000). Ozmotik stresin sebebi, intra/ekstrasellüler ortamda meydana gelen ozmotik fark kaynaklı olduğu bildirilmektedir (Curry ve Watson 1994). Kriyoprotektanların ilavesi sperma sulandırıcısına ilave edilmesi ile birlikte hiperozmotik bir ortamın oluşmasına yol açıp hücre membranından geçerek hücrede dehidrasyon şekillenmesine neden olmaktadır. Kriyoprotektanlar uzaklaştırıldığında hücreler tekrar şişerek ve isoozmotik hacime ulaşmaktadır. Meydana gelen değişimler kritik noktaları geçtiği zaman hiperozmosiz kaynaklı geri dönüşümü olmayan membran yıkımları oluşmaktadır. Hücrede bulunan küçük porlar potasyum ve sodyum iyonları giriş çıkışını sağlayıp, hücrede

hipoozmotik strese ve kolloidal ozmotik hemolize duyarlılıkta artışa neden olmaktadır (Bucak ve Tekin 2007). Elektron mikroskop yardımı ile yapılan incelemeler sonucunda, dondurma işleminde etkilenen ilk bölgenin hücre zarının olduğu doğrulanmıştır. Bu yöntem sayesinde hücre zarının tespit edilen yapısal değişikliklerinde; dalgalanmalar, membran yırtılmaları ve erimeleri gibi membran bütünlüğü bozukluğuna bağlı ağır harabiyetlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (Morrisve ark. 1999).

Dondurmanın Spermatozoonların Metabolizması Üzerine Etkileri

Diğer vücut hücrelerinde olduğu gibi spermatozoonlarında sitrik asitin döngüsü, glikolizis ve oksidatif fosforilizasyon için ihtiyaç olan metabolik mekanizmaya sahiptir. Spermatozoon için gerekli olan ATP, sitoplazmada glikolizis veya mitokondride meydana gelen oksidatif fosforilizasyon tarafından elde edilmektedir (Dziekonska ve ark. 2009). Genel anlamda kriyopreservasyon süresinde ATP'nin intraselüler konsantrasyon düzeyi azalır ve AMP/ADP oranı artmaktadır (Ruız–Pesını ve ark. 2001, (Dziekonska ve ark. 2009). Ejaküle edilmiş spermatozoonların fertilite potansiyeli değerlendirildiğinde spermatozoon motilitesinin, mitokondrial fonksiyon kaynaklı olduğu bildirilmiştir. İç mitokondrial membranda oksidatif fosforilizasyon aracılığıyla üretilen ATP, motilitenin devam etmesi için mikrotubullere transferi gerçekleşir. Bundan dolayı, kriyopreservasyon süresince spermatozoon motilitesinde azalmanın görülmesi mitokondrial hasar kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Ruız – Pesını ve ark. 2001). Spermatozoonların kriyopreservasyonu oksidatif stres ve fiziksel strese yol açmaktadır (Mazur ve ark. 2000). Oksidatif stres sonucunda spermatozoon fonksiyonları etkilenerek ve yüksek oksijen basıncının etkisi altındaki inkübasyon sonucu spermatozoon motilitesi hızlı bir şekilde düşüşe uğramaktadır. Özellikle aygır spermasının aşırı oksidatif strese maruz kalmasında yan etkilerin ortaya çıkması bariz bir şekilde görülmektedir. Bu duyarlılık sebebi, antioksidan sentezleme kabiliyeti eksikliği, çoklu olan doymamış yağ asitleri içeriği ve spermatogenezis aşmasının sonuna doğru sitoplazmalarının büyük bir kısmını kaybetmeleri sonucunda ortaya çıktığı kaydedilmiştir (Aitken ve Baker 2004). Taze sperma ve dondurulmuş sperma karşılaştırıldığında yaşam süreleri kısa ve fertilite oranları düşüktür. Bu durumun nedeni taze ve dondurulmuş spermada 0_2^- ve H_20_2 üretim oranı ya da intraselüler serbest kalsiyum iyonları yoğunluğundaki farklılığa bağlanmaktadır (Pommer ve ark. 2002). Spermatozoon proteinlerinde bulunan tiyollerin (merkaptan) 0_2^- ve H_20_2 tarafından oksidasyonun spermatoozoonların motilitesi ve fertilizasyon yeteneklerinin engellenmesi ile ilgili olduğu bildirilmektedir (Mammoto ve ark. 1996).

Spermatozoal Yapı Üzerine Kriyopreservasyonun Etkileri

Memeli spermatozoonu vücuttan dışarı çıktığı zaman plazma membranı hassas olduğu için dolayı ısının düşük olduğu ortamlara oldukça duyarlıdır. Donma ile beraber membran değişiklikleri görülmekte, çözdürme de ise membrandaki protein aktivitesinin ve permeabilite değişiklikleri etkisi ile su ve iyonun hücre içi ve hücre dışı farklılıkları, canlı spermatozoonlarda kayıplara yol açmaktadır (Bailey ve ark. 2003). Membranın kolesterol/fosfolipid oranı, hidrokarbon zincir doygunluğunun derecesi, lipid içeriği, ve protein/fosfolipid oranı spermatozoon hassasiyetinin belirlenmesindeki temel özelliklerdendir (Medeiros ve ark. 2002). Hayvan türlerindeki membran yapıları farklılıkları sıcaklık değişimine karşı oluşacak farklı tepkilere neden olmaktadır. Membranlar yapıları gereği akışkandırlar ve etkili fonksiyon göstermeleri için bu bir ön koşuludur. Membran yapısında bulunan fosfolipid ve kolesterolün yoğunluğu, akışkanlıktaki iki faktör olup bu oranlar membran esnekliği belirlemesinde önemlidir. Fosfolipidler yapısı içeriği bakımından fazla bulunan türlerde esnek membran yapısının daha sık olduğu gözlenmektedir. Membranların soğutulduğu bir durumda, lipidler akışkan durumdan likid kristal durua geçişe maruz kalır ve yağ asidi zincirlerinde bozulmalar görülür (Medeiros ve ark. 2002). Dondurma sırasında likid kristal durum jel durumuna dönüşür, bu esnada katı bir yapı oluşturan yağ asidi zincirleri yeniden düzenlenir (Bucak ve Tekin 2007). Bu değişiklikler ile beraber membran içi enzimlerde değişime yol açıp dondurma çözdürme sonrası spermatozoon canlılığında azalmaya yol açmaktadır. Spermatozoon plazma membranında bulunan fosfolipidler; sfingomiyelin, fosfatidil etanolamin ve fosfatidil kolin olarak isimlendirilir ve fosfolipidlerin çift katman membran içerisinde pozisyonları farklılık göstermektedir. Sfingomiyelin ve fosfatidil kolin dış katman ile ilişkili iken fosfatidil etanolaminin iç katmana duyarlılığı vardır. Eğer membran stres altında değil ise bu duyarlılıklar açık değildir. Soğuk şokunun etkisi ile fosfolipidlerin çift katmanları boyunca dağılımlarını değiştirmelerine ek olarak membran fonksiyonlarında değişikliklerine sebep olmaktadır (Hammerstedt ve ark. 1990). Spermatozoon membranı bileşenlerinden bir diğeri de proteinlerdir. Protein-lipit etkileşimi membran fonksiyonel etkinliğinde kritik bir noktadır. Protein–lipid etkileşimlerinin bozulması ile birlikte jelleşme meydana gelerek enzim, proteinler ve reseptör veya kalsiyum iyonları iyonik kanal olarak etkili şekilde fonksiyon yapamazlar (Medeiros ve ark. 2002). Dondurma işleminin etkisiyle hücre membranı boyunca proteinlerin transferiyle birlikte ilişkili mekanizmada etkilemekte ve akrozom membranındaki akrozomal enzim proteinlerinde zararın görülmesine neden olmaktadır (Guthrıe ve Welch 2005). Plazma membranı yapısında glukoz taşıyan proteinlerde de (GLUT) bu bozulma görülmektedir.

GLUT proteinler memeli spermatozoon membranında heksoz monofosfat geçişinde sorumlusudur (Kokk ve ark. 2005). GLUT gibi glukoz taşıyıcı proteinler plazma membranında yanlış konumlandılır ise, kriyopreservasyon da problemlerin ortaya çıkacağı bildirilmektedir. GLUT proteinler domuz, köpek ve insan spermatozoonları membranında tespit edilmiştir. Bu proteinlerin spermada fruktoz ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Medrano ve ark. 2006). Moleküler çalışmalarda, kriyopreservasyon sürecinin spermatozoon mitokondrisi ve organellerinde çeşitli zararlara yol açtığı belirlenmiştir (Nıshızono ve ark. 2004). Diğer hayvanlardan farklı olarak aygır spermatozoonları mikroskobik muayeneleri sonucunda soğuk şoku etkisinden dolayı mitokondrial krista fonksiyonunun da etkilenmiş olduğu belirlenmiştir. Mitokondrial yapıda oluşan zarardan dolayı dondurma çözdürme sonrası motilite azalması nedeni olarak düşünülmektedir (Ruız–Pesını ve ark. 2001). Kriyopreservasyon sürecinde spermatozoon kromatin yapısı ve DNA'sının değiştiği ve zarar gördüğüde kaydedilmektedir (Fraser ve Strzezek 2004). Dondurma çözdürme sonrası insan, koç ve domuz spermatozoonlarında anormal kromatin yoğunlaşmasında artışın olabileceği ifade edilmektedir (Varner ve Jhonson 2007).

Sperma Kalitesine Üzerine Dondurma ve Çözdürme Oranlarının Etkisi

Spermanın dondurulmasındaki yöntemler dondurma çözdürme sonrası sperma parametrelerini de etkilemektedir. Spermatozoonların bilgisayar destekli dondurma cihazları ile dondurulması geleneksel azot buharında dondurulmuş spermatozoonlara nazaran birçok yönden in vitro özellik bakımından daha iyi oldukları belirlenmiştir Dondurma aşamasında sıcaklığın düşürülmesi gibi düşme hızı da önemli bir kriterdir (Andrabi 2007). Dondurma işleminde spermatozoonlarda zarar görülmemesi için sıcaklık kademeli olarak düşürülmelidir. Sıcaklığın yavaş olarak düşürülmesi durumunda su uzun süre osmotik basınca maruz kalacak, hücre içindeki su daha fazla dışarı çıkabilecek, hücre içinde çözünen madde konsantrasyonu artacak, hücre içi ve hücre dışında su dengesinin sağlanması gerçekleşecektir. Sonuç olarak hücrede dehidrasyon şekillenmesiyle birlikte hücre içinde donma şekillenmiş olacaktır. Fakat intraselüler dehidrasyonun ve çözünen konsantrasyonun miktarındaki artış gibi istenmeyen durumlarda ortaya çıkmaktadır. Uzun sürede yüksek osmolariteye maruz kalan hücrelerde membran lipoproteinleri denatürasyonu ve sonununda ise sitoliz oluşmaktadır (Lovelock 1957). Donma işleminin hızlı yapılması durumunda yeterli miktarda suyun hücre dışına çıkması gerçekleşmez. Bunun sebebi hücre dışında bulunan sıvı konsantrasyonun hızlı bir şekilde artmasıdır. Hücrenin içindeki suyun hücre dışına çıkamaması sonucunda hücre içinde buz

kristalleri oluşmasından dolayı büyük intraselüler buz kristallerinden dolayı fiziksel zarar meydana gelecektir (Deneke ve ark. 2010). Spermatozoonların hayatta kalmaları optimum soğutma oranına ile ilgilidir. Optimal soğutma oranı intraselüler olarak çözünen madde miktarındaki aşırı konsantrasyonu ve intraselüler dehidrasyonu azaltarak, spermatozoonların aşırı büzülmesini azaltır. Fakat, optimum soğutma orannında bile spermatozoonlar üzerinde hassasiyet oluşmaktadır (Woelders 1997).

Dondurma Çözdürme Sonrasında Sperma Kalitesindeki Değerlendirilmeler

Sperma kalitesinin fertilite ile ilgili bağlantısı hayvansal üretim alanında büyük bir öneme sahiptir. Bundan dolayı in vitro testlerin spermatozoa kalitesinin belirlemesinde sık olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Clement ve ark. 2001). Dondurma çözdürme sonrasında çekirdek, mitokondri, kuyruk, akrozom, ve plazma membranı spermatozoonların spermatolojik değerlendirilmeleri aşamalarında gerek duyulan en önemli anatomik bölgeleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bölümlerin değerlendirilmesi için laboratuvar testlerinin tasarlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu şekilde spermatozoonda hangi bölgede hasarın meydana geldiğinin sağlıklı bir değerlendirmesi yapılabilmektedir (Graham ve Moce 2005). Plazma membran bütünlüğünü değerlendirilmek için günümüzde birçok laboratuvar prosedürü kullanım alanı bulmaktadır. Yapılan çalışmalarda eozin gibi non-permeabl özellikteki boyalar aracılığıyla hipoozmotik şişme testi (HOST) sık olarak kullanılan testlerdir (Davies-Morel 999). Erkek damızlıkların spermatolojik testlerinin fertilite yeteneklerinin belirlenmesinde kullanılan testler, enzimatik aktivite, DNA kalitesi, ozmotik stres testleri, inkübasyon testleri, mukus ya da jel penetrasyon testi, oosit penetrasyon testi, hamster ve heterospermik tohumlama testleri olarak uygulama alanı test çeşitleridir (Foote 2001). Fonksiyonel olan bölgelerin aktivitelerinin belirlemesi için floresan boyalar, mitokondriyal veya akrozomal boyaların kombine kullanılması ile de daha sağlıklı fertilite tahmini elde edilmesine imkan sağlanmaktadır (Kavak ve ark. 2003). Son zamanlarda kullanılan CASA (Computer asisted semen analyzer) sistemi ile ejakülatın kinetik özelliği hakkında daha detaylı bilgi elde edilmektedir. CASA sayesinde motilite ve spermatozoonların karakteristik hareketleri ile in vivo fertilite arasındaki bağlantı ilişkilendirilmektedir (Garner ve ark. 1994). Spermatozoonların fertilite yeteneklerinin belirlenmesi için spermatozoonlarda DNA hasarları tespiti önemli bir göstergedir. Bu tespit ile fertil halde fakat hasar görmüş olan bir spermatozoon kaynaklı erken embriyonik ölümlerin ortaya çıkması görülebilmektedir. Spermatozoal fonksiyonlar ve DNA hasarı belirlenmesine yönelik son yıllarda

biyokimyasal belirleyicilere yönelik çalışmalar üzerinde yoğunlaşıldığı görülmektedir (Evenson ve ark. 1995). Kromatin yapı tahlil testleri (SCSA), birçok türde yağın olarak kullanılan metotlar sayesinde elde edilemeyen spermatozoal kromatin denatürasyonunu belirlemede kullanılan flow sitometrik yapıda olan prosedürdür. Denatürasyon sonucu oluşan kromatinin duyarlılığı, mevcut olan DNA zincir kırıkları ile ilişkili olup, spermatozoonların genetik kusura sahip olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir (Makhlouf ve Nıederberger 2006). DNA hasarı olan bir spermatozoonda membran bütünlüğünün bozulması sonucu motilitesindeki farklılık ile fertilizasyon sonrası embriyonik gelişiminde başarısızlık ile sonuçlanabileceği kaydedilmektedir (Petrunkına ve ark. 2007).

Dondurman Sürecinin Spermatozoon Fertilitesi Üzerine Etkisi

Günümüzde en başarılı tekniklerden biri olan dondurma işlemi kullanılsa bile spermatozoonlara zarar verdiği de bilinmektedir. Temel nedenin dondurma öncesi ve sonrasında spermatozoonun fiziksel olarak farklılığa uğramasıdır. Bu farklılık spermatozoonu in vitro ve in vivo her türlü etkene karşı hassaslaştırmaktadır. Kriyopreservasyon süreci hücre metabolizması, hareket organelleri, çekirdek, plazma membranı ve sitoskeleton üzerine etkileri fertilitenin de etkilenmesine yol açmaktadır (Larsson ve Rodriquez Martinez 2000). Bundan dolayı, spermatozoonun dondurma çözdürme sonrasında kalitesinin değerlendirilmesi, dondurulmuş spermanın fertilizasyon kapasitesi son derece önemlidir. Fertilite ile örnek sperma içindeki bulunan motil spermatozoon oranı arasında doğru bir orantı olduğu bildirilmiştir. Fertilite özelliğinin olmadığı akrozom yapısı değişmiş olan bir spermatozoon, HOST ile olan tepkimeye cevap vermemektedir (Deneke ve ark. 2010). İn vitro yöntem ile yapılan birçok testte spermanın motilite, akrozom bütünlüğü, morfolojisi, metabolizma işlevleri, sperm organellerinin fonksiyonları ve DNA bütünlüğü gibi değerlendirmelerinde fertilite ilgili ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Sperma dondurma aşamasındaki ısı değişimleri ve oksijene maruz kalınması lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmesine yol açmaktadır. Lipid peroksidasyon sonucu hidroksil radikalleri doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girdiğinde başlar ve oksijen ile temas ettiklerinde lipid peroksitlerinin oluşumuna yol açar. Lipid peroksidasyonu sonucu spermatozoa membran hasarı, respirasyonun inhibisyonu ve intrasellüler enzimlerin dışına çıkması, DNA hasarı ve dolayısıyla da fertilite ile ilgili önemli azalmalara neden olmaktadır (Amann 2005).

Sonuç

Hücrelerin kriyopreservasyon süresince soğuk şokuna maruz kalmaları durumunda membran ve ozmotik değişikliklere uğradıkları görülmektedir. Bu değişik süreçler hücrelerde dondurma çözdürme sonrasında yaşamsal ve fonksiyonel özelliklerini de olumsuz etkilemektedir. Dondurmanın meydana getirdiği hasar nedeniyle çözdürme sonrasında spermatozoonun oosit füzyon kapasitesinde azalma ya da plazma membranındaki lipid peroksidasyonundan dolayı fertilizasyon olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Kriyopreservasyona bağlı olarak akrozom reaksiyonunda bozulmalar, mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri, motilite azalması, kromatin yoğunluğunda bozulma, DNA hasarında bozukluklara neden olarak spermatozoon canlı kalma süresi ve fertilitesinde düşüşe neden olmaktadır. Günümüzde dondurma işlemi en başarılı teknik olarak kullanılsa da spermatozoon fonksiyonu üzerine zararlı etkilerinin de olduğu görülmektedir. Kriyobiyolojik mekanizmaların ayrıntılı olarak anlaşılması, spermatozoonların dondurulması aşamasındaki başarının arttırılmasına olanak sağlayarak fertilitenin olumlu yönde etkilenmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

Aitken, R. J. and Baker, M. A. (2004). Oxygene stres and male reproductive biology. Reprod. Fert. Dev, 16: 581-588.

Amann, R. P. (2005). Weaknesses in reports of fertility for horses and other species. Theriogenology, 63(3): 698-715.

Andrabi, S. M. H. (2007). Fundamental principles of cryopreservation of Bos taurus and Bos indicus bull spermatozoa. Mini review. Int. J. Agri. and Biol, 9: 367-369.

Bailey, J. L., Bilodeau, J. F., and Cormier, N. (2000). Semen cryopreservation in domestic animals Adamaging and capacitation phenomenon. J.Andrl, 21: 1-7.

Bailey, J. L., Morrie, A., and Cormier, N. (2003). Semen cryopreservation success and persistent in farm species. Can. J. Anim. Sci, 83: 393- 401.

Bucak, M. N. and Tekin, N. (2007). Kryoprotektanlar ve gamet hücrelerinin dondurulmasında kryoprotektif etki. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 54: 67-72.

Clement, F., Ladonnet, Y., and Magistrini, M. (2001). Sperm morpholgy and fertility. Animal Reprod, 68: 362-363.

Curry, M. R. (2000). Cryopreservation of semen from domestic live1stock. Rev. Reprod, 5: 46-52.

Curry, M. R., Watson, P. F. (1994). Osmotic effects on ram and human sperm membranes in relation to thawing injury. Criobiyology, 31: 39-46.

Davies-Morel, M. C. G. (1999). Equine artificial insemination. Pp 416. CAB International, Wallingford, UK.

Deneke, N., Lemma, A., and Yılam, T. (2010). Study on the efficiency of convantional semen evaluotion procedure emloyed at Kalti National artifical insemination center and fertility of frozen-thaved bull semen. As part of MSc thesis, Faculty of Veterinary Medicine Adidas Ababa University.

Dziekonska, A., Fraser, L., and Strezek, J. (2009). Effect of different stor1age temperatures on the metabolic activity of spermatozoa fol1lowing liquid storage of boar semen. Journal of Animal and Feed Sciences, 18: 638-649.

Evenson, D. P., Sailer, B. L., and Jost, L. K (1995). Relationship between stal1lion sperm deoxyribonucleic acid (DNA) susceptibility to denatur1ation in situ and presence of DNA strand breaks: implications for fertility and embryo viability. Biol. Reprod. Mono, 6: 655-659.

Fabrocini,. A, Del, Sorbo, C., Fasano, G., and Sansone, G. (2000). Effect of differential addition of glycerol and pyruvate to extender on cryopreservation

of Mediterranean buffalo (B. Bubalis) spermatozoa. Theriogenology, 54: 193-207.

Foote, R. H. (2001). The historiy of artifical insemination: Selected notes and notables. Journal of Animal Sci, Volume 80, Electronic Supplement 2. Per-revived papers from the ASAS National Meeting.

Fraser, L. and Strzezek, J. (2004). The use of comet assay to assess DNA integrity of boar spermatozoa following liquid prezervation at 5 and 160 C. Folia Histochemica et Cytobiologica, 42: 49-55.

Garner, D. L., Thomas, C. A., and Gravance, C. G. (1994). The effect of glyc1erol on the viability, mitochondrial function and acrosomal integ1rity of bovine spermatozoa. Reproduction Domestic Animals, 34: 399-404.

Graham, J. K. and Moce, E. (2005). Fertility evaluation of frozen/thawed semen. Theriogenology, 64: 492-504.

Guthrıe, H. D. and Welch, G. R. (2005). Effects of hypothermiic liquid stor1age and cryopreservation on basal and induced plasma membrane phospholipid disorder and acrosome exocytosis in boar spermato1zoa. Reprod. Fertil and Dev, 17: 467-477.

Hammerstedt, R. H., Graham, J. K., and Nolan, J. (1990). Cryopreservation of mammalian sperm: what we ask them to survive. J. Androl, 11: 73-88.

Kavak, A., Johannısson, A., Lundeheım, N., Rodrıguez-Martınez, H., Aıdnık, M., and Eınarsson, S. (2003). Evaluation of cryopreserved stallion semen from Tori and Estonian breeds using CASA and flow cytometry. Anim. Reprod. Sci, 76: 205-216.

Kokk, K., Verajankorva, E., Laato, M., Wu, XK,. Tapfer, H., and Pollanen, P. (2005). Expresion of insuline receptor substrates 1- 3, glucose transporters Glut 1-4, signal regulatory proteine 1 alpha, phospha1tidylinositol 3-kinase and proteine kinase B at the proteine level in the human testis. Anatomical Sci. Int, 80: 91-96.

Kulaksız, R. and Daşkın, A. (2007). Teke spermasının kısa ve uzun süreli saklanması. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 78(4): 51-56.

Larsson, B. and Rodriquez Martinez, H. (2000). Can we use in vitro fertilization tests to predict semen fertility? Anim. Reprod. Sci, 60: 327-336.

Lessard, C., Parent, S., Leclerc, P., Bailey, L. J., and Sullivan, R. (2000). Cryopreservation alters the levels of the bull sperm surface protein P25b. Journal of Andrology, 21: 700-707.

Lovelock, J. E. (1957). Denaturation of lipid protein complexes as a cause of damege by freezing. Proceedings of Royal Society of the London Series B, (147): 427-433.

Makhlouf, A. A. and Nıederberger, C. (2006). DNA Integrty Tests in Clinical Practice: It is not a simple matter of black and White(or Red and Green). J. Of Androl, 27(3):316-23.

Mammoto, A., Masumoto, N., Thara, M., Ikebuchı, Y., Ochmıchı, M., Tsaka, K., and Mıyake, A. (1996). Reactive oxygen species block sperm1egg fusion via oxidation of sperm sulhydryl protein in mice. Biology of Reproduction, 55: 1063-68.

Mazur, P., Katkova, N., and Crıtser, J. K. (2000). The enhancement of the ability of Mouse sperm to survive freezing and thawing by the use of high concentrations glycerol and the presence of an Escherichia coli membrane preparation (Oxyrase) to lower the oxygen concen1tration. Cryobiology, 40: 187-209.

Medeiros, C. M. O., Farell, F., Oliveria. A. T. D., and Rodrigues, J. L. (2002). Current status of sperm cryopreservation; Why isn't better? Theriogenol, 57: 327-44.

Medrano, A., Garcıa-Gil, N., Ramıo, L., Rıvera, M. M., Fernandeznovell, J. M., Ramırez, A., Pena, A., Brız, M. D., Pınart, E., Concha, II., Bonet, S., Rıgua, T., and Rodrıguez-Gil, J. E. (2006). Hexosespecificity of hexoki1nase and ADP-dependence of pyruvate kinase play important roles in the control of monosaccharide utilization in freshyly diluted boar spermatozoa. Molecular Reproduction and Development,73: 1179-94.

Morris, G. J., Acton, E., and Avery, S. (1999). A novel approach to sperm cryopreservation. Hum Reprod, 14: 1013-21.

Nıshızono, H., Shıoda, M., Takeo, T., Irıe, T., and Nakagata, N. (2004). Decrease of fertilizing ability of Mouse spermatozoa after freezing and thawing is related to cellular injury. Biol. Reprod, 71: 973-978.

Nur, Z. and Ak, K. (2003). Donmuş spermanın saklanması ve eritilmesi. Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med, 22, 1-2-3: 97-102.

Palasz, A. T. And Mapletopt, R. J. (1996). Cryopreservation of mammalian embryos and oocytes: recent advances. Biotechnol Adv, 14, 127- 149.

Petrunkına, A. M., Waberskı, D., Gunzel-Apel, A. R., and Topferpetersen, E. (2007). Focus on determinants of male fertility of male fertility determinants of sperm quality and fertility in domestic animals. Reproduction, 134: 3-17.

Pıcket, B. W. and Amann, R.P. (1993). Cryopreservation of semen. Philadelphia pp: 768-789. In Mc Kinnon, AO and Voss, EL Equine Reproduction. Lea and Febiger.

Bölüm 7

Nekroz

Hayrani Eren BOSTANCI

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya A.D.

Nekroz, hücrenin ani bir şok (radyasyon, ısı, kimyasallar, hipoksi, iskemi vb.), mekanik stres gibi şiddetli çevresel bozulmalar ve donma-çözülme sonrası gibi ciddi şekilde hasar gördüğü, enerjiden bağımsız bir hücre ölümü şeklidir. Bu gibi durumlarda herhangi bir özel sinyal yolunun aktivasyonu gerekmeden hücrede nekroz görülür. En yaygın nedeni olarak hipoksi bilinmektedir (Vermeulen ve ark, 2005). Hücre, çevresi ile homeostazı sürdüremediği için genellikle şişerek yanıt verir (Green ve ark, 2015). Hücre içeriğinin çevre dokulara dökülmesi ile inflamasyon gözlenir. İnflamatuar hücrelerin toplanması ile kemotatik sinyaller gönderilir (D'arcy, 2019).

Sinyalleşme veya hasara bağlı lezyonlardan sonra nekroz, mitokondriyal işlev bozukluğunu ve bunların belirtilerini içerir. Sitoplazmik boşlukların oluşumu, yoğunlaşmış, şişmiş veya parçalanmış mitokondri, artan reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu, ATP tükenmesi, Ca^{2+} kanallarının açılması ve homeostazının gerçekleştirilememesi, organellerin perinükleer kümelenmesi, kalpainler ve katepsinler tarafından proteoliz, şişmiş lizozomlar, lizozomal yırtılma ve erken plazma zarı rüptürü gibi belirtileri içerir. Ayrıca bu nekrotik aracılar genellikle ölmekte olan hücrede aynı anda indüklenir ve hücrenin ölümünü başlatmak için birbirlerinin yeteneklerini güçlendirir. Ek olarak, apoptoz veya otofajinin düzenlenmesinde yer alan spesifik proteinlerin inhibisyonu, hücre ölümü tipini nekroza değiştirebilir (Golstein ve ark, 2007).

Nekroz, genellikle geniş hücre alanlarını etkileyen süreçtir. Nekrotik hücre ölümü; hücre şişmesi, plazma zarı bütünlüğünün hızlı kaybı ve kromatin yoğunlaşmasının olmaması ile karakterize edilir. Nekrotik hücre hasarına iki ana mekanizma aracılık eder: hücrenin canlılığını devam ettirebilmesi için yetersiz enerjiye maruz kalması ve hücre zarlarına verilmiş doğrudan hasar (Elmore, 2007).

Bir apoptotik veya otofajik hücre ölüm programının geç aşamalarında, ölü hücreler fagositoz yoluyla sistemden temizlenemediğinde, nekrotik bir morfoloji (yani, plazma zarının yırtılması) de gözlemlenebilir. Bu süreç, ikincil nekroz olarak adlandırılır ve başlangıçta devreye girenler (apoptotik veya otofajik) dışındaki herhangi bir sinyal olayından bağımsızdır. Bununla birlikte, nekrotik

hücre ölümü her zaman tesadüfi veya pasif bir süreç değildir ve ayrıca yönlendirilmiş bir sinyal zincirinin sonucu olabilir (Green ve ark, 2015).

Nekroz yapan etkenin hücreye etkimesinden başlayarak nekrozun oluşumuna kadar zaman içinde oluşan ve morfolojik olarak görülebilen değişimlere de Nekrobiyoz adı verilir.

Nekroz aşamaları

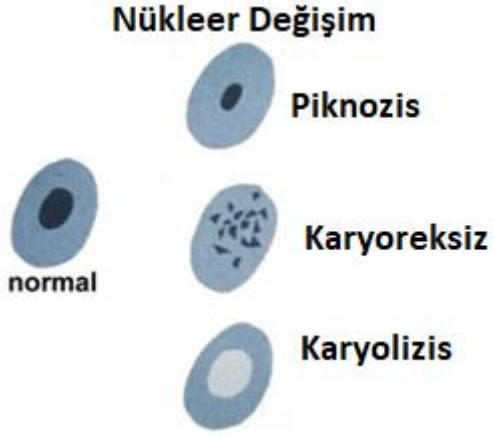
Hücre içi değişiklikler sitoplazmadan başlar ve sonrasında çekirdekte değişimler meydana gelir.

Hücrenin maruz kaldığı fiziksel ve kimyasal uyaranlar sonucunda hücre içi iyon dengesinde bozulma meydana gelir. (PARP) poli(ADP-riboz) polimeraz, nekroza yol açtığında hücresel ATP depolarını tüketebilen bir DNA onarım enzimidir. Hücre zedelenmesinde meydana gelen çoklu DNA sarmal kırıklarının onarımını katalize eder. PARP hücre içi ATP'leri tüketerek, iyon pompalarının çalışmasını aksatır, yetersiz iyon giriş çıkışına sebep olur. Ayrıca PARP inhibe edilirse, iskemi-reperfüzyon yaralanmasında ve diğer hasar türlerinde nekrozu hafifletir. Hücre içi glikojenler tüketilir. Transsellüler kalsiyum artışı ile kalsiyum ile aktivasyonu gerçekleşen lizozomal olmayan proteazlar kalpainler ve katepsinlerin etkinliği artar (Şekil 1.1.), böylelikle kritik proteinlerin parçalanması hızlanır (Coşkun ve ark, 2011). Membran geçirgenliğinin bozulması ve homeostazın sağlanamaması ile hücre sıvı alır ve organeller şişer. Plazma membran bütünlüğü bozulur ve osmotik basınç nedeniyle hücre patlar. Hücre ölümünü takiben hücre içeriğinin hücreler arası boşluğa salınması yangı (enflamasyon, iltihaplanma) olayına sebep olur. Bu olayın karakteristik özelliği makrofaj ve nötrofillerin nekrotik dokuya göç etmesidir. Göç eden bu hücreler nekrotik dokuyu fagosite eder. Bu nedenle enflamasyon nekrozun önemli bir işaretidir (Hotchkiss ve ark, 2009).



Şekil 1.1. Nekroz sırasında gözlenen hücre içi değişiklikler (Coşkun ve ark, 2011).

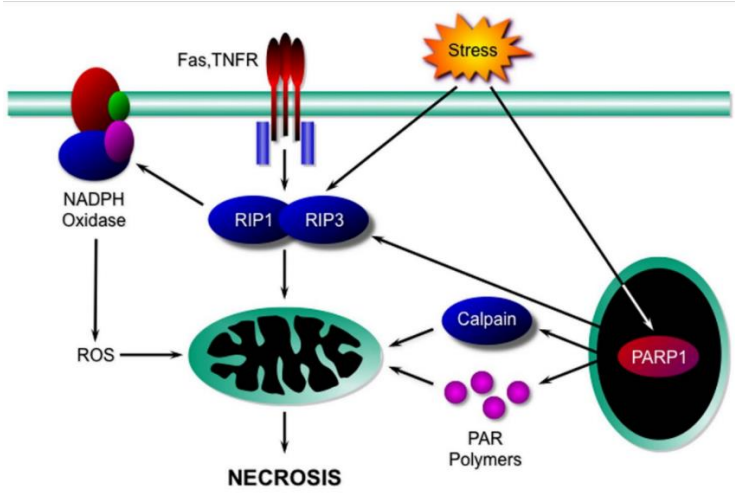
Hücre çekirdeğinde meydana gelen değişimler (Şekil 1.2.) ise; piknoz, karyoreksis ve karyolizis'tir. Piknoz, nekrozda hücre çekirdeğinde oluşan ilk değişiklik olup çekirdeğin büzüşüp küçülmesidir. Nükleus seçilemez. Daha sonra karyoreksis yani çekirdeğin parçalanması gözlenir. Kromatin önce çekirdek membranında toplanır, daha sonra çekirdek membranı parçalanır ve kromatinler sitoplazma içinde tanecikler hakinde serpilmiş görünümdedir. Son olarak ise karyolizis gerçekleşir. Bu dönemde çekirdek eriyerek gözden silinir.



Şekil 1.2. Nekroz esnasında gerçekleşen nükleer değişim (Baines, 2010).

Nekroz mekanizması

Spesifik olarak, reseptör etkileşimli protein (RIP) kinazlar, PARP1, NADPH oksidazlar ve kalpainler (Şekil 1.3.), nekrotik hücre ölümünün potansiyel sinyal bileşenleri olarak tanımlanmıştır (Baines, 2010).



Şekil 1.3. Nekrotik programın sinyal bileşenleri. Fas ve TNFR gibi ölüm reseptörlerinin veya hücresel streslerin aktivasyonu, RIP1 ve RIP3 kinazlarının etkileşimini ve aktivasyonunu indükler. Bunlar sırasıyla nekrozu indüklemek için mitokondriyi doğrudan veya dolaylı olarak NADPH oksidazdan türetilen ROS yoluyla etkiler. Nekrotik ölüm uyaranları da PARP1'i aktive edilir. RIP kinazlarının aktivasyonu, kalpainlerin aktivasyonu veya PAR polimerlerinin üretimi yoluyla potansiyel olarak nekroza neden olabilir (Baines, 2010).

Programlanmış nekrozun en iyi karakterize edilen şekli, RIPkinaza bağlı nekrozdur (Degterev ve ark. 2005). RIP1 ve RIP3 (Receptor interacting proteinler), RIP kinaz ailesinin üyeleridir ve nekrozun başlatılmasında önemli roller oynarlar. Hücre stresine yanıt olarak, RIP1 ve RIP3, protein-protein etkileşimleri yoluyla birleşir ve aktive olurlar.

FADD, TNF-R1'e alındığı ve DD yoluyla nekrozu indüklediği karmaşık birçok adımlı sinyal iletim yolunu başlatır. RIP'ler aktifleşir. NADPH oksidazın oluşturduğu ROS ile indirekt olarak etkileyip nekrozu indükler ve mitokondriyal ROS üretiminde hızlı bir patlama eşlik eder.

Ayrıca PARP'i aktive eder. PARP1 de kalpain aktivasyonu, RIP kinazların aktivasyonu ya da PAR polimerazlar yoluyla nekroza neden olur. PAR polimeraz ve kalpain, AIF salınımını sağlayarak nekrotik hücreleri indüklerler.

Kalpain, Ca++ ile aktive olan kaspaz proteaz ailesi üyesidir ve lizozomal enzim salınımına neden olan katepsin aktivasyonuna katkıda bulunur.

Bcl-2 ailesinin bir diğer proteini olan BNIP, direkt olarak mitokondriyal por oluşumunu aktive eder. Mitokondriyal porlar; mitokondriyon dış membranında Voltaj bağımlı anyon kanalı (VDAC), iç membranında Adenin nukleotit

translokaz (ANT), matrikste Peptidil prolil izomeraz cyclophilin D ‘den oluşur. Mitokondriyal porlar, aşırı ROS ve Ca++ üretiminde açılan geniş kanallardır.

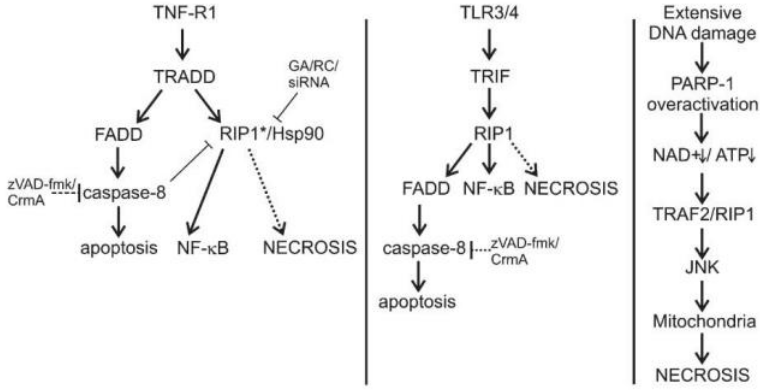
Bcl-2 ailesi proteini Nix ise endoplazmik retikulumdan Ca++ salınımına neden olur. Kalsiyum, endoplazmik retikuluma yakın olan mitokondri matriksine geçer ve mitokondriyal porların açılmasına neden olur.

RIP kinazlar da ROS üretimini elektron transport zinciri yoluyla sağlarlar. Aşırı Ca^{2+} ve ROS artışı porun uzun süre açık kalmasına neden olur. Bu durumda hücre oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretmez hale gelir ve nekroz gerçekleşir.

Ayrıca aktive olan RIP kinazlar, MLKL (Mixed Lineage Kinase Domain-Like) proteinini fosforile ederler. Fosforile MLKL, hücre zarının bozulması ve nekrozun gerçekleşmesi için önemli bir etkendir.

RIP1'in aşağısında bir FADD/kaspaz-8 aracılı apoptotik yol başlatılabilir. TLR3/4 kaynaklı nekroz, FADD'den bağımsız olarak gerçekleşir.

Ayrıca DNA hasarı, NAD+'nın nikotinamid ve poliADP riboza hidrolizini katalize ederek NAD^{+}'nın tükenmesine ve ATP'de derin bir düşüşe neden olan PARP-1'in aşırı aktivasyonuna neden olabilir (Baines, 2010).



Şekil 1.4. Hücrenin ölümüne dair bazı yollar (Festjens ve ark, 2006).

Başlıca makrofajlar tarafından üretilen pleiotropik bir sitokin olan TNFa, birçok hücrede apoptozu indükler, ancak L929 fare fibrosarkoma hücre hattında nekrozu indükleyebildiği gözlenmiştir (Vercammen ve ark, 1997). Pan-kaspaz inhibitörü zVAD fmk veya CrmA'nın eklenmesi, L929 hücrelerini TNFa kaynaklı nekrotik hücre ölümüne karşı daha da duyarlı hale getirir. Benzer şekilde, zVAD-fmk varlığında Fas ligandı bu hücre hattının nekrozuna yol açar. Benzer şekilde, Jurkat hücrelerinde zVAD-fmk varlığında veya FADD veya kaspaz-8'den yoksun Jurkat hücrelerinde TNF-R1, Fas veya TRAIL-R'nin tetiklenmesi nekrozla sonuçlanır (Festjens ve ark, 2006). Bunun yanı sıra, kaspaz inhibitörlerinin

mevcudiyetinde TNFa, fare embriyonik fibroblastlarında kaspazdan bağımsız hücre ölümünü indükleyebilir (Lin ve ark, 2004). Bu sonuçlar, nekrotik hücre ölümünün, kaspazlar bloke edildiğinde veya kaspaza bağlı yollar uygun şekilde aktive edilemediğinde bir yedek hücre ölüm yolu olarak işlev görebileceğini göstermektedir.

Apoptotik ve nekrotik sinyal yollarının kavşağında çok önemli adaptör molekül FADD bulunur. Hem nekrotik sinyalleşmeyi başlatmak için çok önemli olan bir DD hem de apoptotik hücre ölümünü ilerletebilen bir DED içerir (Vanden ve ark, 2004). Fas ve TRAIL-R ile indüklenen sinyalleşmede, FADD reseptöre alınır ve apoptoz, NF-κB ve MAPK'lerin aktivasyonu gibi aşağı akış sinyal kaskadlarını başlatabilir (Kischkel ve ark, 2000). Engellenen kaspaz aktivasyonu, hücre ölümünü apoptozdan nekroza çevirir. TRAIL-R ve Fas'ın tetiklenmesinin aksine, TNF-R1'in devreye girmesi, FADD'nin reseptöre alınmasıyla sonuçlanmaz. Plazma zarında, TNF-R1, TRAF2 ve RIP1'den oluşan kompleks I oluşumu, NF-κB ve MAPK'lerin hızlı aktivasyonuna yol açar. Reseptör endositozunu takiben, TRADD'nin FADD ve procaspase-8 veya -10'u topladığı ikinci bir kompleks oluşur. Kompleks I, antiapoptotik proteinlerin yeterli ekspresyonunu indüklemede başarılı olmazsa, kaspaz-8 aktive edilerek apoptozu başlatır. Ancak kaspazlar bloke edilirse nekrotik ölüm meydana gelir. FADD'nin TNFa ile indüklenen kaspazdan bağımsız sinyallemedeki önemi tartışmalıdır: FADD, MEF'lerde TNFa ile indüklenen ölüm için gerekli görünmektedir, ancak Jurkat hücrelerinin TNFa ile indüklenen ölümü için vazgeçilmezdir. TNF-R2, TNFa kaynaklı nekroz için gerekli değildir, ancak süreci güçlendiriyor gibi görünmektedir (Festjens ve ark, 2006).

RIP Kinazları TNFa kaynaklı apoptozun zVAD-FMK gibi pan-kaspaz inhibitörleri tarafından inhibisyonunun bunun yerine bazı hücre tiplerini nekroza sürükleyebileceği bir süredir bilinmektedir. Daha sonra, bu ölüm yöntemleri anahtarının, serin/treonin kinaz RIP1'den yoksun hücrelerde bloke edildiği bulunmuştur (Festjens ve ark, 2006). Normal koşullar altında RIP1, TNF-reseptörünün neden olduğu NF-κB'ye aracılık eder. RIP1'in bir kardeş kinazı olan RIP3'ü aynı anda programlanmış nekroz için de gerekli olarak tanımladı, RIP1'in RIP3'ü fosforile ettiğini ve aktive ettiğini göstermektedir (Baines, 2010).

DNA onarım enzimi PARP1'dir. Oksidanlar ve alkilleyici ajanlar gibi genotoksik streslerin, PARP1'in aşırı uyarılmasıyla ilişkili nekrotik hücre ölümüne neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ayrıca, iskemi/reperfüzyon kaynaklı miyokardiyal ve serebral nekroz, PARP1'in genetik inhibisyonu ile belirgin şekilde azaltır. Başlangıçta, PARP1 hiper aktivasyonu tarafından indüklenen nekrozun, aşırı aktif PARP1'in hücrenin NAD+ ve ardından ATP tedarikini kullandığı metabolik felaketten kaynaklandığı düşünülüyordu.

Bununla birlikte, kalpainler gibi spesifik proteinlerin inhibisyonu, şiddetli NAD+ tükenmesi karşısında bile PARP1 kaynaklı hücre ölümünü bloke edebilir (Baines, 2010). PARP1 aracılı hücre ölümünden daha ayrı bir sinyalleşme ağı sorumludur (NAD+ silinmesi bu sinyalleşme ağında hala bir rol oynayabilmesine rağmen). Susin'in grubu, PARP1'in neden olduğu nekrozun kalpainin aktivasyonuna bağlı olduğunu ve bunun da mitokondriye çarptığını çok zarif bir şekilde gösterdi (Moubarak ve ark, 2007). Buna karşılık, bir PARP1 – RIP1 – JNK1 olay dizisi önerirken, başka bir çalışma PAR polimerlerinin kendilerinin hücre ölümünden sorumlu olduğunu öne sürmüştür (Yu ve ark, 2006).

Pro-nekrotik etkinin PARP1 ile sınırlı olduğu düşünülse de, PARP2'nin de bu hücre ölüm mekanizmasına katkıda bulunabileceği belirtilmelidir (Baines, 2010).

NADPH oksidazların aktivasyonunun artan oksidan üretiminden sorumlu olduğudur. TNFa kaynaklı nekrozun, NADPH oksidazın nox1 ve NOXO1 alt birimlerinin RIP1'e bağlı bir şekilde reseptör kompleksine alınmasını içerdiğini göstermiştir. Dahası, nox1'in siRNA tarafından inhibisyonu, TNFa'nın nekrotik etkilerini bloke etti (Kim ve ark, 2007).

Kalpainler, memeli hücrelerinde her yerde ve yapısal olarak eksprese edilen hücre içi sistein proteazlardır. Kalpainlerin de programlanmış nekroza aracılık ettiği görülmektedir. Kalpainler, Ca2+ tarafından aktive edilen bir sistein proteaz ailesidir ve kalpainlerin inhibisyonunun bir dizi hastalık modelinde anti-nekrotik olduğu gösterilmiştir (Golstein ve Kroemer, 2007). Moleküler olarak, PARP1'in neden olduğu nekrozun kalpainlerin aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir (Chen ve ark, 2006). TNFa kaynaklı nekroz da kalpain aktivasyonuna bağlı olduğu rapor edilmiştir, ancak bunun RIP1 ve/veya NADPH oksidazlarına bağlı olup olmadığı henüz test edilmemiştir.

Nekroz tipleri

Koagulasyon (pıhtılaşma) nekrozu

Nekroz tipleri arasında karşımıza en sık çıkan türdür. Karakteristik özelliği olarak ölü dokularda jelatin benzeri bir maddenin birikmesinden bahsedilebilir. Bu nekroz alt tipinde sitoplazma proteinlerinin pıhtılaşması ve hücre çekirdeğinin kaybolması gözlenmektedir. Beyin hariç diğer tüm dokularda hipoksik ölümün karakteristik nekrotik türüdür.

Koagülasyon nekrozu genellikle iskemik durumlarda gözlenir. İskemi, damar tıkanıklığı, tromboz (kan pıhtısı oluşumu), emboli (kan pıhtısı veya diğer materyallerin kan dolaşımıyla taşınması) veya damar hasarı gibi faktörlerden

kaynaklanabilir. Bu durumlar, dokuya giden kan akışının bozulmasına neden olur ve sonunda koagülasyon nekrozuyla sonuçlanır.

Bölgesel kan akışının engellenmesi, *nekrobasilloz* gibi bazı bakteri toksinleri, civa klorür gibi lokal etkili bileşikler, ısı, elektrik gibi bazı fiziksel sebepler sonucunda meydana gelen yanıklar ve şap, çiçek gibi bazı viral hastalıklar sonucunda oluşabilmektedir.

Koagülasyon nekrozu genellikle dokunun tipik olarak soluk, sarı veya gri bir renk almasıyla karakterizedir. Mikroskobik düzeyde, hücrelerin çekirdekleri kaybolur, çekirdekte piknoz, karyoreksiz, karyoliz görülür, sitoplazmaları yoğunlaşır ve bazı durumlarda parçalanır. Hücrenin sınırları belirgindir. Son aşamada hücre zarları erir. Pıhtılaşmış kan damarları da görülebilir (Kumar ve ark, 2019).

Likefaksiyon nekrozu

Likefaksiyon nekrozu (kollikuasyon nekrozu, erime nekrozu), hızlı ve enzimatik hücre ölümleri görülen, tam yıkımlanma ile sonuçlanan nekroz çeşididir. Bu tür nekroz, dokunun enzimatik sindirim veya lizis (çözülme) nedeniyle sıvılaşmasıyla karakterizedir. Bazen koagülasyon nekrozunun erimesi sonucunda oluşabilmektedir.

Likefaksiyon nekrozu genellikle bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel apseler (irin dolu boşluklar) ve merkezi sinir sistemi ile ilişkilidir. Beyin ve omurilik dokusu anoreksi ve toksik hasarlara hızlı enzimatik sindirim şeklinde cevap verir ve erime alanları oluşur. Bu duruma malazi adı verilir. Merkezi sinir sisteminde dokular lipitlerden zengin, koagüle olabilen protein yönünden ise fakir olduğu için likefaksiyon nekrozu görülebilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda, ölü dokunun çevresinde yangısal hücreler (makrofajlar) bir araya gelir. Bu hücreler, salgıladıkları proteolitik enzimler ve reaktif oksijen türleriyle (ROS) ölü doku materyalini sindirir. Enzimatik sindirim, nekrotik dokunun çözülmesine ve sıvılaşmasına yol açar. Sonuç olarak, nekrozlu alanda sıvı bir boşluk oluşur.

Mikroskobik düzeyde, nekrotik bölgeler sınırları belirgin olmayan kenarları düzensiz boşluklar halinde görülür. Bu boşlukların içerisinde pembe renk almış protein yapısında çökeltiler gözlenirken, apse olgularında ise erimiş bir materyal olarak irin gözlenebilir. Likefaksiyon nekrozunun, sıvılaşmış nekrotik dokunun yerini alan hücresiz bir boşluk veya boşluklar olarak görülür. Bu boşluklar, irin veya başka sıvılarla dolu olabilir. Çevredeki dokularda da yangısal hücre infiltrasyonu görülebilir (Kumar ve ark, 2019).

Kazeöz nekroz

Kazeöz nekroz (kazöz nekroz), tüberküloz gibi bazı enfeksiyon hastalıklarında görülen bir nekroz tipidir. Kazeöz nekroz, özellikle *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu tüberküloz lezyonlarında sıkça görülür. Bu nekroz tipi, ölü hücrelerin birikmesi, dejenerasyon ve kazeifikasyon adı verilen bir süreçle karakterizedir. Hücrede önce koagülasyon nekrozu oluşur ve daha sonra kazeifikasyon nekrozuna dönüşür.

Kazeöz nekroz, görünüş olarak boz, beyaz-sarımsı, sert, kuru ve kolay ufalanabilen süt pıhtısı gibi bir kitle oluşturur ve kıvamı kazeöz (peynir kıvamı) bir özellik gösterir.

Kazeifikasyon, hücre içeriğinin ölü hücrelerin içinde yoğun bir şekilde biriktiği ve granülasyon doku oluşumuna neden olan bir dönüşüm sürecidir.

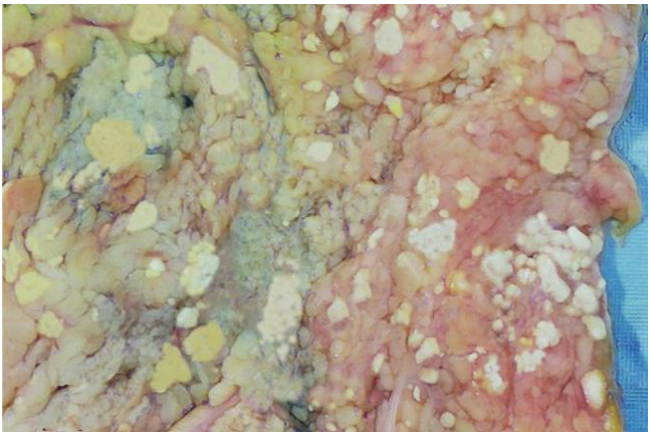
Mikroskobik düzeyde koagülasyon nekrozundan farklı bir görünüme sahiptir. Hüre sınırları tamamen kaybolmuştur. Ölü hücre artıkları, dejeneratif hücreler ve kazeifikasyon alanları içerir, granüllü her tarafı tek tip görünüme sahip kitle halindedir. Bu bölgelerde, merkezi olarak kazeöz bir kitle ve çevresinde yangısal hücreler (örneğin makrofajlar) görülebilir.

Kazeifiye kitle uzun bir süre kaldıktan sonra tüberkülozda olduğu gibi kireçleşir ve etrafa fibröz bir kapsül ile sınırlandırılır. Bazen de nekrotik kitle erir yeri bağ doku ile dolar veya rezorpsiyonla ortadan kaldırılır (Kumar ve ark, 2019).

Steato (yağ) nekrozu

Steato (yağ) nekrozu, yağ dokusunun hasar görmesi sonucu ortaya çıkan bir nekroz tipidir. Bu durum genellikle travma, pankreatit (pankreas iltihabı), meme dokusu travması veya meme kanseri gibi durumlarla ilişkilidir. Çünkü yağ nekrozunun etiyolojisine bakıldığında ilk olarak pankreastan salgılanan lipaz enzimi etkisi ve dokuda yağların bulunduğu bölgeye (karın, strenum ve ekstremitelerdeki deri altı yağ dokusu, dişilerde meme dokusu) mekanik etmenlerin etki etmesi gözlemlenir. Lipaz enzimi çevre doku ve damarlara girerek uzak bölgelerdeki yağ dokularında nekroz oluşturabilirler.

Yağ nekrozu, yağ hücrelerinin yıkılması sonucunda gliserinlerin ve serbest yağ asitlerinin çevredeki dokulara yayılmasıyla karakterizedir. Bu serbest yağ asitleri, inflamasyona (iltihaplanmaya) neden olan bir tepkiyi tetikleyebilir. Aynı zamanda, ortamda bulunan Na, K, Ca gibi alkali tuzlarla birleşerek (sabunlaşma) saponifikasyon adı verilen bir kimyasal reaksiyon meydana gelebilir, bu da sabun benzeri bir madde olan kalsiyum sabunlarının (Şekil 2.17.) oluşumuna yol açar.



Şekil 1.5. Akut Pankreatite Bağlı Olarak Şekillenmiş Mezenterial Yağ Dokusunda Steato Nekrozu (Kumar ve ark, 2013).

Yağ nekrozu genellikle sert, sarımsı lezyonlar olarak görülür. Makroskobik olarak bakıldığında yağ dokusu hücrelere parlak ve saydam görüntü kazandırır. Yağ nekrozuna uğrayan dokularda ise nekroze alanlar, mat- beyazımsı kitleler veya granüler yapıda tebeşir tozu gibi beyaz çökeltiler halinde görünürler. Mikroskop altında, yağ hücrelerinin parçalanmış halleri olan yağ globülleri, saponifikasyon ürünleri ve inflamatuar hücreler (örneğin makrofajlar) gözlenebilir. Yağ hücrelerinin çekirdeklerinde piknoz görülür.

Ölen yağ hücrelerinin oluşturduğu, nekroze kitle yaşam boyunca oluştuğu bölgede kalır (Kumar ve ark, 2019).

Kangrenöz nekroz

Kangrenöz nekroz, derin ve şiddetli doku hasarı ve kan akışının kesilmesi sonucu, dokuya implante olan bakterilerin etkisi sonucu ortaya çıkan bir nekroz tipidir. Kangrenöz nekroz genellikle doku enfeksiyonları veya ciddi dolaşım bozuklukları, özellikle gangren olarak bilinen durumlarla ilişkilidir.

Kangrenöz nekroz, genellikle doku renginde değişikliklerle karakterizedir. Öncelikle dokuda renk değişikliği ve solgunluk görülür, ardından siyah renk alır. Bu durum, dokudaki kan akışının kesilmesi nedeniyle doku ölümüne ve doku içinde birikmiş toksik maddelerin birikimine bağlı olarak gerçekleşir.

Mikroskobik düzeyde, kangrenöz nekrozlu bölgelerde ölü hücreler, doku enzimlerinin salınımı ve inflamatuar hücre infiltrasyonu gözlenebilir. Bunlar, dokuda yaygın doku hasarının ve dejenerasyonun belirtileridir (Kumar ve ark, 2019).

Fibrinoid nekroz

Fibrinoid nekroz, bağ dokusunda ve damar duvarlarında görülen bir nekroz tipidir. Bu tür nekroz, immünolojik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar veya hipertansiyon gibi durumlarla ilişkilidir. Fibrinoid nekroz, hasar görmüş damar duvarlarında fibrin birikimi ve immunokomplekslerin (antijen-antikor kompleksleri) birikmesiyle karakterizedir.

İmmünolojik reaksiyonlar veya otoimmün hastalıklar gibi durumlarda, antijen-antikor kompleksleri damar duvarına birikerek yangısal bir tepkiye neden olabilir. Bu kompleksler, damar duvarının yapısal bileşenleri ile birleşerek fibrinoid materyal oluşturur. Fibrin birikimi ve immunokompleks birikimi, damar duvarının yoğun ve pembe görünmesine neden olur.

Mikroskobik düzeyde, fibrinoid nekrozlu bölgelerde, fibrin birikimi ve immunokompleks birikimi gözlenebilir. Bu bölgelerde, hasarlı damar duvarının yoğun bir şekilde boyandığı ve bazen sızıntı veya kanama belirtilerinin görülebildiği fark edilebilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları, periarteritis nodosa hastalığı, cıva zehirlenmesi, sığırların korizası ve viral diyare mukozal hastalık etkenleri bağ doku hücrelerinin beslenmesine engel olur ve böylece fibrinoid nekroz oluşur.

Makroskobik görünüm; küçük ve orta çaplı damarlarda fibrinoid nekrotik tipte dejenerasyon ve kanama gibi değişiklikler gözlenir. Mikroskobik görünümü; nekroz alanları genellikle küçük odaklar halinde, pembe- homojen kitleler görünümündedir.

Fibrinoid nekrozun prognozunda ise nekrozu oluşturan hastalık etkenine bağlı olarak değişmekle birlikte çoğu ölümle sonuçlanır (Kumar ve ark, 2019)

Referanslar

Baines C. P. (2010). Role of the mitochondrion in programmed necrosis. Frontiers in physiology, 1, 156.

Chen, Y., & Klionsky, D. J. (2011). The regulation of autophagy - unanswered questions. Journal of cell science, 124(Pt 2), 161–170.

Coşkun, G., & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 20(3), 145-158

D'arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. Cell biology international, 43(6), 582-592.

Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology, 35(4), 495-516

Festjens, N., Vanden Berghe, T., & Vandenabeele, P. (2006). Necrosis, a wellorchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. Biochimica et biophysica acta, 1757(9-10), 1371–1387. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2006.06.014

Golstein, P., & Kroemer, G. (2007). Cell death by necrosis: towards a molecular definition. Trends in biochemical sciences, 32(1), 37–43.

Green, D. R., & Llambi, F. (2015). Cell death signaling. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 7(12), a006080.

Hotchkiss, R. S., Strasser, A., McDunn, J. E., & Swanson, P. E. (2009). Cell death. The New England journal of medicine, 361(16), 1570–1583.

Kischkel FC , Lawrence DA , Chuntharapai A , Show P , Kim KJ , A . Ashkenazi, Ölüm reseptörleri 4 ve 5'e endojen FADD ve kaspaz-8'in Apo2L/ TRAIL'e bağlı alımı, Immunity 12 (2000) 611–620.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. (Çeviri Editörleri: Ercan Arpacioğlu, Fevzi Bardakçı, Selçuk Yazıcı) İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi; 2019.

T. Vanden Berghe, G. van Loo, X. Saelens, M. Van Gurp, G. Brouckaert, M. Kalai, W. Declercq, P. Vandenabeele, Fas ile ilişkili apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne diferansiyel sinyalleme ölüm alanı proteini FADD, J. Biol. kimya 279 (2004) 7925–7933

D. Vercammen, P. Vandenabeele, R. Beyaert, W. Declercq, W. Fiers, L929 hücrelerinde tümör nekroz faktörünün neden olduğu nekroza karşı antiFas'ın neden olduğu apoptoz, Cytokine 9 (1997) 801–808.

Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2005). Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer. Annals of hematology, 84, 627-639.

Y. Lin, S. Choksi, HM Shen, QF Yang, GM Hur, YS Kim, JH Tran, SA Nedospasov, ZG Liu, Tümör nekroz faktörünün neden olduğu apoptotik

olmayan hücre ölümü, reseptör etkileşimli protein aracılı hücresel reaktif oksijen gerektirir tür birikimi, J. Biol. kimya 279 (2004) 10822–10828.
Yu L, Chen Y, Tooze SA. 2017. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms.

Bölüm 8

Antioksidan Miktarını Total Olarak Tayin Etme Yöntemleri

Hayrani Eren BOSTANCI

Zararlı serbest radikallere karşı savaşan ve hücreleri koruyan moleküller olan antioksidanlar tüm canlıların hayatta kalması için hayati önem taşır. Bu da bilim insanlarını, gıdaların antioksidan özelliklerini ölçme amacıyla basit ama etkili testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu testler, antioksidanların kapasite tahlillerini ölçmek için dünya çapında kabul görmüş ve geliştirilerek kullanılan önemli analitik araçlardır. Çalışma prensibi olarak, tahliller, antioksidanlara izin veren bir kimyasal reaksiyon içerir ve ayarlanmış bir konsantrasyonla reaksiyona girmek için numunede mevcut tahlil reaktifi bulundurulur. Böylelikle hangi konsantrasyonda bu reaksiyonu vereceği ve bunun zamana bağlı eğrisi göz önünde bulundurularak yorum yapılabilir (1).

Antioksidan kapasiteyi ölçme amacıyla yapılan çalışmalar sonunda birçok yöntem geliştirilmiş olup bunları temelde ikiye ayırmak mümkündür: Elektron transferine dayanan (ET) yöntemler, hidrojen atomunun transferine bağlı yöntemler (HAT). Hidrojen atom transferine bağlı yöntemlerin büyük kısmında en basit şekilde moleküler yapısında (-N=N-) barındıran ve azo- bileşiği olarak da adlandırılan yapıların peroksil radikallerini bozunmaya uğrayarak oluşturması sonucunda antioksidan-substrat yarışına dayalı yarışmalı kinetik reaksiyonları kullanılır. Diğer bir deyişle oksijen ve azot temelli bileşiklerin reaksiyonu sonucu floresan maddenin sürüme uğratılması ve antioksidan maddenin bu sürümü engellemesine dayalıdır. ET temelli yöntemlerse renk değişimine dayalı yöntemleri temsil eder. Bu reaksiyonlarda antioksidan madde, oksidanı indirgeyerek bir renk değişimine sebep olur (2). Renk değişiminin skalası da örnek maddelerin antioksidan içerikleri hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

1. Hidrojen atom transferine bağlı yöntemlerle antioksidan kapasitesi tayini

1.1 ORAC yöntemi (Oksijen Radikali Emilim Kapasitesi)

Kimyasal biyo belirteçler kullanarak maddelerin toplam antioksidan kapasitesini ölçmeyi sağlayan yöntemdir. Glazer tarafından yapılan çalışmayı temelinde barındırır. Peroksil radikalini oluşturma amacıyla suda çözünen azo

bileşiğini AAPH'ı öncü madde olarak kullanırken, OH-'ı oluşturmak için Cu(II)-H_2O_2 ve fikoeritrin kullanılır (3).

Oksitlenebilir bir protein substratı olarak β-fikoeritrin (β-PE) ve peroksil radikal oluşturucu olarak 2,2'-azobis (2-amidinopropan) dihidroklorürü (AAPH) veya Cu(II)- H_2O_2 'yi kullanır.

Testteki radikallerin neden olduğu oksidatif hasara maruz kalan proteinin konformasyon kaybının bir sonucu olarak floresansındaki azalmanın ölçülmesinden oluşur. Test, numunedeki antioksidanların proteini oksidatif hasardan koruma yeteneğini değerlendirir. AUC değerleri, antioksidan etkinin kinetik ve sitokiyometrik yönlerini ayırt etmez.

Fikoeritrinin lottan lota büyük çeşitlilik göstermesi, plaka okuyucu koşulları altında foto-ağartılması, spesifik olmayan protein bağlanması yoluyla bazı polifenollerle etkileşime girmesi ve hatta floresansını radikal bir üretici olmayınca kaybetmesi gibi bazı dezavantajları vardır (4).

Oluşan radikaller ve fikoeritrin arasında gerçekleşen yükseltgenme reaksiyonlarının nihayetinde fikoeritrinin floresansındaki zaman-signal eğrisinden hareketle toplam antioksidan kapasitesinden bahsedilebilir. Bu bağlamda eğri altındaki alan (AUC) tekniğiyle antioksidanların inhibe etme yeteneğinden ve inhibisyon süresinden tek bir değer altında söz edilebilir. AUC değerlerinden kaynaklanan ORAC indeksleri, antioksidan moleküller tarafından gerçekleştirilen radikal yakalama reaksiyonlarının hem kapsamı hem de başlangıç zamanı açısından tek bir değerde bütünleşir. ORAC metodolojileri ile ilgili diğer bir konu, farklı çalışmalar arasında kullanılan reaksiyon koşullarının değişkenliği ve standartlaştırılmış prosedürlerin olmamasıdır.

1.2 TRAP yöntemi (toplam radikal tutma parametresi)

Wayner ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir method olan TRAP, plazmanın barındırdığı toplam peroksil radikal yakalama kabiliyetini ölçen, lipitlerin oksidasyonundaki indüksiyon sürelerinin ölçümlerine dayanır. Plazma peroksidasyonu, peroksil radikalleri vermek üzere AAPH [2,2'-azo-bis-(2-amidipropan hidroklorür)] termoliziyle tetiklenip plazma antioksidanları tarafından oksijen alımını engelleme süresi kaydedilir. Başka bir deyişle reaksiyon süresince tüketimi gerçekleştirilen oksijen miktarıyla belirlenir (5). O_2 emiliminin inhibisyon süresi, indüksiyon periyodu olarak adlandırılır ve niceliksel olarak TRAP indeksi (ROO•/litre sıvının mol sayısı) olarak ölçülür. Sonuç olarak TRAP hesabı yapılır ve

TRAP = R ROO x τplazma denkleminden yararlanılır.

Burada RROO olarak bahsedilen serbest radikal oluşum hızı ve τplazma oksijen tüketimindeki gecikme süresidir.

Reaksiyonlar genellikle 21 °C'de bir alkali ortam (pH 8.6), sodyum fosfat veya glisin tamponu içinde gerçekleştirilir.

Eğer plazma içerisindeki antioksidan madde miktarı yoğunsa reaksiyon nazaran yavaş gerçekleşir ve antioksidan miktarıyla reaksiyon hızının ters orantıda olduğu söylenir. Buna bağlı olarak gecikme süresi ölçümünden plazmadaki toplam antioksidan miktarı, iç standart olarak kullanılan troloks eşdeğeriyle hesaplanır.

TRAP testinin bazı pratik kullanımları, teşhis, prognostik ve epidemiyolojik amaçlar için oksidatif stres biyobelirteçleri olarak kullanılabilen patolojik koşullara kolay adapte olabilmesidir.

TRAP'in dezavantajı olarak oksijen elektroduyla kararlılık sağlamaktaki zorluğudur.

1.3 DCFH-DA yöntemi (Diklorofloresin- diasetat)

2',7'-diklorofloresein diasetat (DCFH-DA) yöntemi temelini TRAP'ten alır ve kullanımı kolay, ucuz ve hücresel redoks durum değişikliklerine duyarlı olması nedeniyle oksidatif stres değerlendirmesi için Valkonen ve Kuusi tarafından geliştirilmiş olmakla birlikte en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Oksidasyon üzerine, sitometrik olarak veya bir mikroplaka okuyucu tarafından tespit edilebilen, yüksek derecede floresan 2',7'-diklorofloresein'e (DCF) dönüştürülür ve floresans mikroskop altında yeşil renkli bir boya açığa çıkar (6).

H2DCF-DA boya veya diklorofloresin diasetat boya kullanarak yapılan reaktif oksijen türü ölçümüyle ilgili bir yöntemdir. Bu hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinin tespiti amacıyla kullanılan bir indirgenmiş bir floresin formudur. Molekül ağırlığının gram başına 487 mol içerir ve DMSO etanol içinde -20 derecede saklanabilir. Reaktif oksijen türlerinin varlığında reaksiyon şöyle gerçekleşir:

H2DCF-DA $\longrightarrow$ DCF (yeşil renkli ürün)

Stok çözeltiden alınan PBS'de yaklaşık olarak 5-225 mikromolar boya yapıp karanlık koşullarda 15 dakika inkübasyon sonucunda aynı tamponla üç yıkama yapıldığında ROS üretimi yaklaşık 525 nm'de floresans mikroskop altında görülebilir.

AAPH peroksil radikalini oluşturma temeliyle kullanılırken DCFH-DA da yükseltgenebilen substrat görevini üstlenir. Bu reaksiyon ilerlediğinde ortaya çıkan diklorofloresin (DCF) 480 nm'de uyarılan yüksek floresans özellikte bir maddedir. Bu tepkime sonucu açığa çıkan DCF miktarından hareketle toplam antioksidan kapasite hakkında bilgi sahibi olunur. İki aşamada hesaplanabilen toplam antioksidan yeteneği örnekteki antioksidanların gecikme zamanı cinsinden hesabı yapılarak troloks çözeltisi eklenir. Serbest radikaller troloks

çözeltisini tükettiğinde ise ikinci gecikme zamanı hesaplanmış olur. Hesaplanan iki gecikme zamanındaki farktan troloks cinsinden toplam antioksidan kapasite hesabı yapılır (7).

1.4 Luminol yöntemi

1991'de geliştirilip yayınlanan kemiluminesans bazlı TRAP yöntemi, geliştirilerek Alho ve Leinonen tarafından detaylı şekilde luminol yöntemi olarak tanımlanmıştır. Bu reaksiyonda yükseltgenebilir substrat olarak luminol kullanılır ve oksidasyon sonucu çevreye nispeten mavi ışık yayan radikal maddeler açığa çıkarır. Açığa çıkan bu parıltı luminolmetre denilen cihazlar sayesinde ölçülmektedir. Antioksidan bir madde konulduğunda kemiluminesans ışımasını bir miktar gecikmeye uğratır. Bu gecikme zamanından hareketle elde edilen sonuçlar troloks eşdeğeriyle hesaplanabilir.

Bu reaksiyonda HRP (horse radish peroksidaz) katalizör madde olarak kullanılmış ve reaksiyon hızlandırılmıştır. Katalizör madde kullanımına bağlı olarak yayılan ışık çabuklaşmıştır.

Luminol yönteminin dezavantajı olarak, sadece AAPH'dan oluşan radikalleri indirgemez. Luminol radikallerini de indirgediğinden adını da buradan alır (8).

1.5 Krosin ağartma yöntemi

Azo radikalinin ısı sonucu bozunarak açığa çıkardığı peroksil radikalleri ve substrat olarak kullandığı karotenoid madde olan krosinin tepkimesi gerçekleşir. Krosinin oksidasyonuyla beyazlama gerçekleşir ve bu beyazlamanın derecesi ölçülür.

Krosin ağartma deneyleri, antioksidan ekstraktlarda absorbans ve floresans okumalarına müdahale edebilen doğal olarak mevcut pigmentler ve floroforlardan muzdariptir. Karetonoidler gibi birçok gıda pigmenti krosin ile aynı dalga boyunda absorpsiyona sahip olduğundan, krosin ağartma testinin gıda numunelerinde sınırlı uygulamaları vardır (9).

2.1 Elektron transferi ile antioksidan kapasitesini tayin etme yöntemleri

ET temelli spektrofotometrik yöntemler kısaca, antioksidan kabiliyetini indirgendiğinde renk değiştirerek kendini belli eden yükseltgenin renk şiddetinin ölçümüne dayalı tayin etme yöntemleridir. Renk şiddetindeki değişimin içerikteki antioksidan miktarıyla doğru orantıda olduğu belirtilir.

$$\text{Prob}^{(n)} + e\ (\text{antioksidan kaynaklı}) \longrightarrow \text{Prob}^{(n-1)} + AH^{+} + AH^{-}$$

Bu tepkimeden de anlaşılacağı üzere prob bir elektron alarak indirgenmiş oluyor ve antioksidan indirgen görevi görür. İndirgenen prob'un renk değiştirme skalasına bağlı olarak renk şiddetinden hareketle prob içeriğindeki antioksidan miktarı hakkında yorum yapılabilir.

2.2 ABTS yöntemi

ABTS yöntemi Glank ve arkadaşları tarafından antioksidan kapasiteyi tayin etme amaçlı geliştirilmiş bir yöntem olmakla birlikte ABTS radikal katyon solüsyonu içerisinde etanol+su içinde 7 mM ABTS ve 2.45 mM potasyum persülfat, 50 + 50 v/v barındırır ve karanlıkta 25 °C'de gece boyunca yaklaşık 18 saat olacak şekilde inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonrasında bu solüsyon, 734 nm'de 0.700 ± 0.005'lik bir absorpsiyon elde etme amacıyla %50 (v/v) etanol ile seyreltilir. Ölçümü için 2,5 mL seyreltilmiş ABTS radikal katyon çözeltisi, 0,25 mL antioksidan barındıran numune çözeltisi ile muamele edilerek istenilen aralıktaki dalga boyunda bekletilir. Antioksidanla muamele edildiğinde dalga boyuna bağlı olarak yeşil ya da mavi renk yayar.

Bu yöntemde en sık kullanılan yükseltgen madde persülfat olsa da bunun yerine mangan dioksit gibi başka yükseltgenler kullanılabilir. ABTS yöntemi genel hatlarıyla 415-645 nm arasındaki dalga boylarında çalışır.

ABTS radikalinin nasıl oluştuğuna bağlı olarak reaksiyon çalışma prensibi de değişkenlik gösteriyor. Öyle ki, bu yöntemin dezavantajı olarak söylenir. Ayrıca diğer bir dezavantaj da, organik yapısında çok fazla dallanma gösteren antioksidanlarla bu yöntemin çalışmadığı bilinir (10).

2.3 DPPH yöntemi

Alzagameem ve arkadaşları tarafından bulunan tahlil yöntemi ABTS'nin aksine kararlı bir radikal temeliyle başlar. Yani ABTS'de radikali renklendirirken burada elimizdeki radikal halihazırda renklidir. Pembe- eflatun renginden antioksidanlarla muamele sonucu elektron alışverişi gerçekleştirerek renk değişimine uğrar. Sonuçta indirgenmiş olan madde renksizleşerek geçen süre üzerinden antioksidan kapasite hakkında yorum yapılır.

Bu yöntemin dezavantajı, hava oksijeninden, pH değişiminden ve ışıktan etkilenme gözlenir (11).

2.4 Folin-Ciocalteau reaktifi ile toplam fenol tayini

1927 yılında temel olarak proteinler için geliştirilen bir yöntem olsa da sonrasında geliştirilerek toplam fenolik maddeler için uygulamaya uyarlanmıştır. Heteropoliasit madde olan ve molibdo fosfotungstik diye bilinen ve tam olarak reaktifin nasıl oluştuğu saptanamamış, ticari olarak hazır satılan bir folin

reaktifinden söz edilir. Bu folin reaktifi antioksidan maddeyle karşılaşınca elektron alarak indirgenmeye uğrar. İndirgenme sonucu özellikle molibdo merkezinin mavi renge bürünmesiyle bu tepkime gerçekleşir. Antioksidan kapasitesi ne kadar fazla ise mavi renk o kadar çarpıcı oluyor bu da renk-antioksidan yeteneğinin orantılı olduğunun göstergesi.

Mo(VI) sarı $\longrightarrow$ Mo(V) mavi

Dezavantaj olarak, tepkime için gerekli maddenin hazırlama aşamasının bilinmiyor oluşu ve fenoller dışında başka maddelere de duyarlı oluşundan ötürü antioksidanları seçici olarak tayin eden bir yöntem değildir. Ayrıca sadece hidrofilik antioksidanlara cevap verir (12).

2.5 FRAP yöntemi (Demir(III) İndirgeme Gücü)

Yükseltgen madde olarak demir(III) kompleks tuzu olan $Fe(III)(TPTZ)_2$ Cl_3 kullanılır. Ligantla kuşatılmış Fe(III) merkezi bir antioksidan tarafından elektron alma sonucu indirgenerek pembe renge bürünür. Yani pembe rengi oluşturan $[Fe(II)(TPTZ)]^{+2}$ ' a dönüşür.

Bu yöntemin dezavantajları, tiyol tipi antioksidanlara cevap vermez, ayrıca hidrofilik antioksanlara lipofiliklere nazaran daha iyi yanıt verir (13).

2.6 CUPRAC yöntemi (Bakır(II) İyonunu indirgeyici antioksidan kapasite)

Bu yöntem Reşat Apak ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Hem çözelti içinde hem Nafion zarı üzerinde, 450 nm'de okunan absorbans, protein oksidasyonu ile orantılı ve sonuçlar, standart yöntem olarak kullanılan Lappin ve Clark tarafından geliştirilen protein karbonil yöntemiyle karşılaştırıldığında bir sürfaktanın mevcudiyetinde solvent ekstraksiyonu kullanılarak modifiye edildi.

$$n\ Cu(Nc)_2^{2+} + Ar(OH)_n \longrightarrow n\ Cu(Nc)_2^{+} + Ar(=O)_n + n\ H^{+}$$

Cu(II)-Nc kompleksinin Cu(I)'e indirgenirken moleküler gerilim düşer. Koordinasyon merkezinde yer alan Cu(II) bir elektronu antioksidanlardan aldığında Cu(I)'e indirgenir bu sırada moleküler gerginlik ortadan kalktığı için bu istemli bir hale gelir. Bunun avantajı 0.17V'luk Cu(I),Cu(II) potansiyeli reaksiyon sonrası 0.6V'a çıkar. Bu da demektir ki bilinen gıda veya biyolojik antioksidanlarının çoğuna hitap edebilecek, onları okside edebilecek aşamaya gelir.

Reaksiyon başında açık mavi renkte olan CUPRAC reaktifi (Cu(II)-neokuproin) reaksiyonun sağa ilerlemesi durumunda sarı renk alır ve 450nm'de

ışığı absorbe eder. Soğurma değeri ne kadar fazla olursa kaırşımın antioksidan kapasitesi de o denli yoğundur (14).

Cuprac yönteminin üstünlükleri; FRAP'ın aksine tiyolik antioksidanların ölçümünü yapar. Dallanmış, yan substitüentleri fazla olan organik moleküllerle de çalışır. Antioksidanlara seçimlidir yani protein gibi diğer maddelerle çalışmaz. Reaktifinin erişimi kolay ve kararlıdır. Hidrofilik ve lipofilik antioksidanları belirleyebilir. Fizyolojik pH'de çalışır. Hava,nem, gün ışığına göreli duyarsızdır.

Referanslar

Halliwell B. Drug antioxidant effects. Drugs 1991; 42(4): 569 - 605.

Jensen, S.J.K. 2003. Oxidative stress and free radicals. Journal of Molecular Structure (Theochem), 666–667: 387–392.

Kahkönen, M.P., Hopia, A.I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S. Heinonen, M. 1999. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 47: 3954-3962.

Cao G., Prior, R.L. 1999. In vivo antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. Free Radical Biology and Medicine, 27: 1173-1181.

Kaur, C., Kapoor, H.C. 2001. Antioxidants in fruits and vegetables–the Millennium's health. International Journal of Food Science and Technology, 36: 703–725.

Shahidi, F. 1996. Natural antioxidants: chemistry, health effects, and applications. AOCS Press, Champaign- Illinois 1-11. AOCS Press, Champaign- Illinois, pp. 209, USA.

Güçlü, K., Apak, R., Özyürek, M. 2009. Hidroksil ve Süperoksit Radikallerinin Süpürülmesine Dayalı Yeni Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemlerinin Geliştirilmesi. Tübitak Proje, pp. 1-114.

Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G. 1997. Antioxidant properties of phenolic compounds. Trends in Plant Science, 2: 152-159.

Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. Chapter 1: 1-37. 2011.

Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. J Clin Pathol. 2001; 54(3): 176-186.

Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39: 44-84.

Fridovich I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutase. Annu Rev Biochem. 1995; 64: 97-112.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. p.10-121. Oxford University Press, New York, USA; 1999.

Orbea A, Fahimi HD, Cajaraville MP. Immunolocalization of Four Antioxidant Enzymes in Digestive Glands of Molluscs and Crustaceans and Fish Liver. Histochem Cell Biol. 2000; 114(5): 393-404.

Bölüm 9

Özgül Öğrenme Güçlüğü

Esma PEKEL DEMİRCAN[1]

Kezban TEPELİ[2]

[1]GİRİŞ

Organizmanın yaşamına devam edebilmesi için çevresine uyum sağlaması gerekir. Bu uyumu ise doğuştan getirdiği refleksler dışında ancak öğrenme ile mümkün olacaktır. Öğrenme büyüme, olgunlaşma, hastalık, ilaç vb. geçici değişkenleri kapsamayan çevredeki etkileşimler sonucunda davranışın oluşması, değişmesi ve kalıcı şekilde farklılaşmasıdır (Senemoğlu, 2018). Kısaca öğrenme bireyin beceri ve bilgilerini artırmak amacıyla yaptıkları süreçlerdir (Hayırsever ve Orhan, 2018).

Özgül öğrenme güçlüğü, okuma, yazma, bilgileri işlemleme, konuşma dili, yazı dili veya düşünme becerileri gibi akademik becerilerde güçlükler yaşayan, buna karşın ortalama veya ortalamanın üzerinde zekaya sahip olan bireyler grubunu gösteren bir terim olarak kullanılmaktadır (Özmen, 2017). Özgül öğrenme güçlüğü çoğu zaman çocuklukta tespit edilip yetişkinlikte de devam edebilir (Lyon, 1996).

Ülkemizde özgül öğrenme güçlüğü olarak tanımlanan yetersizlik DSM-5'te Özgül Öğrenme Bozukluğu olarak nörogelişimsel bozukluklar altında tanımlanmıştır. DSM-5 kriterlerine göre Özgül Öğrenme Bozukluğu:

A. Gerekli girişimlerde bulunulmuş olmasına karşın, en az altı aydır süren, aşağıdaki belirtilerden en az birinin varlığı ile belirli, öğrenme ve okul becerilerini kullanma güçlükleri:

- Sözcük okumanın yanlış ya da yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması (örn. tek tek sözcükleri yüksek sesle okurken, yanlış ya da yavaş ve duraksayarak okur, sıklıkla sözcükleri kestirir [öngörür], sözcükleri seslendirmede güçlükler yaşar).
- Okunanın anlamını anlama güçlüğü (örn. düzyazıyı düzgün okuyabilir ancak sırayı, ilişkileri, çıkarımları ya da derin anlamları anlamaz).

[1] Çocuk Gelişimci; Konya Akşehir Devlet Hastanesi, esmapekel97@gmail.com ORCID No: 0000-0002-4856-8311

Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, ktepeli@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3403-3890

- Harf harf söyleme/yazma güçlükleri (ünlü ya da ünsüz harfleri ekleyebilir, çıkarabilir ya da bunların yerini değiştirebilir).
- Yazılı anlatım güçlükleri (örn. cümleler içinde birden çok dilbilgisi ya da noktalama yanlışı yapar; paragraf düzenlemesi kötüdür, görüşlerinin yazılı anlatımı açık değildir).
- Sayı algısı, sayı gerçekleri ya da hesaplama güçlükleri (örn. sayıları, bunların büyüklüğünü ve ilişkilerini anlaması kötüdür; yaşıtlarının matematik dersinden öğrendiklerinden değişik olarak, tek rakamlı sayıları eklerken parmak hesabı yapar; sayısal hesaplamaların ortasında kaybolur ve işlemleri değiştirebilir).
- Sayısal uslamlama (akıl yürütme) güçlükleri (örn. nicel sorunları çözmek için matematikle ilgili kavramları, gerçekleri ya da işlemleri uygulamakta çok güçlük çeker).

B. Etkilenen okul becerileri, kişisel olarak uygulanan geçerli başarı ölçümleri ve kapsamlı klinik değerlendirme ile doğrulandığı üzere, kişinin zaman dizinsel (kronolojik) yaşına göre beklenenden önemli ölçüde ve ölçülebilir derecede altındadır ve okul ya da işle ilgili başarıyı ya da günlük yaşam etkinliklerini ileri derecede bozar. On yedi yaşında ve üzerinde olan kişilerde, geçerli değerlendirmelerin yerine, işlevselliği bozan, belgeli öğrenme güçlükleri öyküsü kullanılabilir.

C. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar, ancak etkilenen okul becerileriyle ilgili gerekler, kişinin sınırlı yeterliğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir (örn. zamanla sınırlı sınavlar, dar bir zamanda uzun ve karmaşık raporlan okuma ya da yazma, okulda aşırı yüklenme).

D. Öğrenme güçlükleri, anlıksal yetiyitimleri, düzeltilmemiş görme ya da duyma keskinliği, diğer ruhsal ve sinirsel bozukluklar, ruhsal-toplumsal güçlükler, okulda kullanılan dili tam bilmeme ya da eğitsel yönergelerin yetersizliği ile daha iyi açıklanamaz.

Not: Dört tanı ölçütü, kişinin öyküsü (gelişimsel, sağlık, aile, eğitim), okuldan edinilen bilgiler ve ruhsal-eğitsel değerlendirmenin klinik açıdan bir araya getirilmesiyle karşılanacaktır. Şeklinde tanımlanmıştır (DSM-5, 213).

Ülkemizde Özgül Öğrenme Güçlüğü açısından gerek tanılama gerekse eğitim süresinde geniş bir bilgi ağı bulunmamaktır. Bu çalışma ile bir bilgi ağı oluşturmak, araştırmaları bir araya getirmek, tanılama ve eğitim süresinde fayda sağlayabilecek bilgilerin toplanması amaçlanmıştır.

Özgül Öğrenme Güçlüğü Tarihçesi

Özgül öğrenme güçlüğü ilk olarak 1800'lü yılların başlarında fark edilmiştir. O dönemde özel eğitim başlı başına bir alan olmadığı için özgül öğrenme güçlüğü

alanındaki çalışmaların çoğu tıp alanında olmuştur (Çakıroğlu, 2021). Özgül öğrenme güçlüğünü Kussmaul, 1887'de bireyin kelime okurken harfler ve heceleri hakkında bilgi sahibi olmasına rağmen kelimenin bütününü anlamakta zorlandığı ifade etmiş ve bunu Kelime Körlüğü olarak tanımlamıştır. Bu durumu beynin dil işleme alanlarındaki işlevsel bir sorunla ilişkilendirmiştir (Richardson, 1992; Rapp ve Caramazza, 1997; Paulesu vd., 2000; Özyeşil, 2020).

Aynı yılda Berlin görme sorunu yaşanmamasına rağmen okumada bir bozukluk olması durumunu disleksi olarak tanımlamış ve ilk kez disleksi kavramını kullanmıştır (Opp, 1994). 1896'da Morgan okunan kelimeyi görsel olarak tanımakta güçlük çekme ve hatırlamada yaşanan sorunları konjenital kelime körlüğü olarak tanımlamış, bu durumu yaşayanların kelime tanıma becerisinin yaşa uygun olmasına rağmen okunan kelimeyi anlamada zorlandıklarını belirtmiştir (Morgan, 1896; McEneaney vd., 2006). 1905'te göz doktoru Dr. W. E. Bruner Çocuklukta Okuma Güçlükleri adında bir bildiri yayınlamıştır (Özyeşil, 2020).

Orton 1925'te Okul Çocuklarında Sözcük Körlüğü adlı bir yazısında beyin yarım kürelerindeki dengesizlik görüşüne dayalı disleksi kuramını sunmuştur. Fiziksel, zihinsel ya da duygusal yönden sorun olmamasına rağmen okumayı öğrenmede yaşanan güçlüğü, harf karıştırma çevirme hatalarını, ayakkabı bağlama kaşık tutma gibi becerilerde sorun yaşanmasını bu dengesizliğe sol yarım kürenin baskınlığı hatasına bağlamıştır (Farnham- Diggory, 2000). 1900-60'lı yıllar arasında organik beyin hasarı, birincil okuma geriliği, ağır öğrenen kişi, beyin hasarı, minimal beyin hasarı gibi öğrenme güçlükleri yaşayan öğrencilere tanımlamalar yapılmıştır (Özyeşil, 2020).

1963'de Kirk ilk kez öğrenme güçlüğü terimini kullanmış, zeka açısından normal olan ancak akademik alanlarda güçlükler yaşayan bireyler olarak tanımlamıştır (Özmen, 2017). Kirk bireye ait farklılıklar görüşünü benimsemiş ve bu görüş özgül öğrenme güçlüklerindeki çalışmaların temeli olmuştur (Özyeşil, 2020). 1980'de DSM III'te gelişimsel okuma ve aritmetik bozuklukları olarak özgül gelişimsel bozukluklar içinde yer almıştır (DSM III, 1989).

1980-1990'lı yıllarda yeni bir dönem gelmiş beyin görüntüleme teknikleri (özellikle fMRI) ile özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerin bir metni okurken beyin işlevleri gözlemlenmiştir (Çakıroğlu, 2021). DSM IV'te öğrenme bozuklukları olarak yer almıştır. DSM III'ten farklı olarak okuma bozukluğu, yazılı anlatım bozukluğu, matematik bozukluğu ve başka türlü adlandırılamayan öğrenme bozukluğu şeklinde alt başlıklar verilmiştir (DSM-5, 2013). DSM IV'te ağır, orta derecede ve ağır olmayan olarak üç grupta incelenen ağırlık derecesi olan ÖÖG'nin ağırlık derecesi DSM V TR'de yer almamaktadır (Öğülmüş,

2017). DSM-5'te ise Özgül Öğrenme Bozukluğu olarak tanımlanmıştır (DSM-5, 2013).

Ülkemizde ise özgül öğrenme güçlüğü 1980'li yıllarda fark edilmiştir. Tanılama yıllar boyunca birçok değişikliğe uğramış halen uğramaya da devam etmektedir (Çakıroğlu, 2021). Millî Eğitim Bakanlığı tarafından öğrenme güçlüğü ilk kez 2000 yılında tanımlanmıştır (MEB, 2000). 2006 yılında ise öğrenme güçlüğü yerine öğrenme güçlüğüne sahip birey olarak tanımlayıp Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliğinde dili yazılı ya da sözlü anlamak ve kullanabilmek için gerekli olan bilgi alma süreçlerinin birinde veya birkaçında ortaya çıkan ve dinleme, konuşma, okuma, yazma, heceleme, dikkat yoğunlaştırma ya da matematiksel işlemleri yapma güçlüğü nedeniyle özel eğitim ve destek hizmetine ihtiyacı olan birey şeklinde tanımlamıştır (MEB, 2006).

Özgül Öğrenme Güçlüğü Alt Tipleri

Disleksi (Okuma Bozukluğu)

Disleksi temeli nörolojik olan bir öğrenme güçlüğüdür. Kelime tanıma zorlukları ve zayıf yazım yetenekleri, akıcı okuma ve okuduğunu anlama sorunlarıyla kendisini gösterir (International Dyslexia Association, 2023, Disleksi Derneği, 2023). Okul öncesi döneminde talimatların sırasını hatırlamada zorlanma, benzer sözcükleri karıştırma ve sözcükleri hatırlamada zorlanma, kopyalama boyama etkinliklerinde zayıflık, hafıza problemleri özellikleriyle kendini gösterebilir (Çakmakcı Karaceylan, 2020).

Disleksi olma riski taşıyan çocuklar; görsel motor koordinasyon becerilerinde, motor becerilerde, görsel uzamsal becerilerde, fonolojik farkındalık ve dikkat sürelerinde sorun yaşayabilirler. Bu çocuklarda;

- Benzer harfleri ayırt etme (m-n, p-b)
- Kafiyelerin farkında olma (dün-gün-kan hangi iki sözcük kafiyelidir?)
- Kafiye üretme (Bak sözcüğü ile kafiyeli sözcük bulma)
- Ses ve sözcüklerin sırasını ezberleme (mevsimler ?)
- Sesleri fark etme (gez- göz aynı şekilde mi söylenir?)
- Ses ve hecelerin yerlerinin farkında olma (Annenin baş harfi?)
- Harflerin farkında olma (otobüs durağında hangi harf yazılı?)

Gibi konuların sorularına cevap vermede problemler görülebilir. Bunların yanında top yakalama, boncuk dizme, şekli kopya etme, uzun süre bir iş yapma, tek ayak üzerinde durma gibi konularda da sorunlar okul öncesi dönemde görülebilir (Çakmakcı Karaceylan, 2020). Okul öncesi dönemde özgül öğrenme güçlüğü riski taşıyan çocukların belirtileri arttıkça erken okuryazarlık ve yürütücü işlev becerilerinde de sorunlarının arttığı gözlemlenmiştir (Şentürk Gülhan, 2023). Bu araştırmadan yola çıkarak okul öncesi dönemde erken

tanılamada erken okuryazarlık ve yürütücü işlevler değerlendirme olarak kullanılabilir.

Okul çağında ise;

- Harfleri hatalı seslendirme, yanlış okuma (kopardı yerine kıpırdadı)
- Heceleme hataları (gi-tim)
- Okumada satır, kelime atlama
- Seslerin yerlerini değiştirme
- Sözcüğün sonunu değiştirme
- Hece ya da ses eklemeleri (elma-elmaları aldım)
- Sesli ve sessiz harfi birleştirmede sorunlar (k ve ı'yı ayrı ayrı tanır ancak kı demekte zorlanır)
- Harfi ters okuma
- Okurken kaldığı yeri unutma
- Okurken sözcüğün bir kısmını ya da tamamını tekrarlama
- Pozisyon değiştirme
- Kendini düzeltme (işte yerine işe diye okuma ve işte diyerek düzeltme)
- Tonlama, vurgu ve noktalama işaretlerine duyarsız okuma
- Düşük okuma hızı
- Okuduğunu anlamada sorun (okuduğu metinle ilgili soruları yanıtlama, ana fikir bulma, neden sonuç ilişkisini anlama, metin özetini çıkarma gibi konularda sorunlar)
- Devrik, mecazlı, kinayeli anlatımları anlamakta ve böyle anlatımlar yapmakta zorlanma (Baydık, 2020; Çiftçi, 2020; Çakmakcı Karaceylan, 2020; Bayraktar ve Seçkin, 2020) gibi belirtiler gösterirler**.**

Özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklar sözcük okuma becerilerinde akranlarından düşük performans sergilerler (Turan, 2021). Disleksi olan çocukların incelendiği bir araştırmada bu çocukların okuma sırasında; zaman, kişi, durum, çoğul, türetim, edilgenlik, soru, olumsuzluk eklerini ve bağlaçlarını, işlevsel ve içeriksel sözcükleri ve sesleri sildikleri, ekledikleri ya da değiştirdikleri gözlemlenmiştir. Aynı zamanda okurken ek, ses ve sözcük düzeyinde çaprazlama hataları da yapmaktadırlar. En sık görülen tek ses yanlışı değiştirme, çoklu ses yanlışı ise silme olmuştur. En sık görülen ek yanlışı durum eklerinde görülmüş, en sık görülen sözcük yanlışı ise silme olmuştur. Yazma yanlışlarında da en çok i yerine ı yazma gözlemlenmiştir. Yazma yanlışlarında silme en çok sözcük ortasında a, ğ, k, l, ı, n, r harflerinde olmuştur (Ay vd., 2011).

Boder okuma yazma modellerine dayanarak üç tip okuma bozukluğu saptamıştır.

a) Disfonetik okuma bozukluğu: Harf (imge) ve ses bağlantısı oluşturulamaz. Bir kelimenin harflerini ve hecelerini seslendirmekte harmanlamakta zorlanılır. Bu bozukluk işitsel disleksi olarak da ifade edilebilir.
b) Diseidetik okuma bozukluğu: Görsel disleksi de denebilir. Bu çocuklara kelimeleri bütün yerine harf harf okurlar. Bu çocukların kötü bir hafızası vardır.
c) Üçüncü tip okuma bozukluğu: Disfonetik ve diseidetik okuma bozukluğunun karışımıdır (Boder, 2008).

Yazılı anlatım bozukluğu (Disgrafi)

El yazısının yavaş hatalı olması, hecelemede (atlama ekleme vb.) sorunlar ve yazılı ifade alanlarından biri, ikisi ya da tamamında yaşanılan güçlükler olarak ifade edilir. Yazma sorunlarının birincil sebebi motor becerilerden çok, yazma sırasında harfleri oluşturmak için gereken sıralı parmak hareketlerini planlamadaki yetersizlikten kaynaklanır (Bayraktar ve Seçkin, 2020). Bu bozukluğa sahip bireylerde şu gibi belirtiler olabilir.

- Yazarken hatalar
- Düşünceyi yazıya dökerken yaşına ve dil bilgisine uygun şekilde ifade edememe
- Büyük harfle başlaması söylenmesine rağmen unutma
- Yazarken çok zaman harcama
- Tahtadan kopya ederken zorlanma
- Harfleri şekil, biçim, oran bozuklukları yaparak yazma
- Yazıyı öğrenmede güçlük
- Elin çabuk yorulması
- Çok fazla silgi kullanma
- Okunaksız, bozuk yazı düzeni
- Hece bölme hataları
- Yavaş yazma
- Kötü sayfa düzeni
- Yazarken ses, hece, sözcük, ek ekleme çıkarma yapma yerlerini değiştirme
- Ters/bozuk yazı
- Satır sonundaki hece bölmelerinde yanlışlıklar
- Alt satıra geçmek yerine satıra devam etmeye çalışma
- Kalem tutmada zorlanma ve hatalar
- Noktalama işaretlerinde hatalar
- Tekrarlayan yazımlar
- Yazılı sınavlarda yetiştirememe, öğretmenin yazıyı okumakta zorlanması

- Binişik yazma (Bayraktar ve Seçkin, 2020; Başar ve Alkan, 2020; Çakmakcı Karaceylan, 2020).

Bu öğrencilerin diktede en fazla iki kelimeden oluşan binişiklik hatalarını yaptıkları, en çok b-d, m-n, z-s, p-b ve t-d harflerini karıştırdıkları gözlemlenmiştir (Başar ve Alkan, 2020).

Matematik öğrenme bozukluğu (Diskalkuli)

- Matematik terimlerini anlayamama ve birbirine karıştırma
- Matematik sembollerini öğrenmede zorluk
- Geometrik şekilleri öğrenme, isimlendirme ve kopya etmekte zorluk
- Yön hataları
- Saati öğrenmede zorlanma
- Eldeli toplama ve ondalıklı çıkarma işlemlerinde zorlanma
- Çarpım tablosunu öğrenmede güçlük
- Miktar ve para hesabında güçlük
- Problem çözme stratejilerini geliştirme ve uygulamada zorlanma
- İşlemlerde adımları sonraki işlemi unutma
- İşlem sonuçlarını tahminlerde güçlük, yaşına uygun işlem belleğini kullanamama
- Parmakla işlem yapma, zihinden yapılan işlemlerde zorlanma
- İşlem hataları
- Kesir ve grafikleri anlamakta zorlanma
- Cetvel, pergel vb. araçları kullanmakta zorluk
- Sayıları kavramada zorluk ve sayı hataları yapma
- Ritmik saymada güçlükler
- Sıralama, örüntü oluşturmada zorluklar
- Sözcüklerden oluşan problemleri anlamakta güçlük
- Nesne gruplarını sayarken unutma, başladığı bitirdiği yeri karıştırma, sayısal değerlerini tahminde güçlük
- Birkaç, çok, az gibi karşılaştırmalı ve göreceli miktarları kullanmada zorlanma
- Uzunluk, kilo vb. ölçü ve kavram birimlerini öğrenmekte zorluk
- Uzunlukları tahmin etmede zorlanma gibi özelliklerle matematik bozukluğu kendini gösterebilir (Çakmakcı Karaceylan, 2020; Olgun, 2020; Çiftçi, 2020).

Matematik bozukluğu olan bir öğrenci gözleminde 4 işlem sembollerini bildiği ancak kavramsal olarak açıklayamadığı, problemlerde ne işlem yapacağına karar veremediği ya da yanlış işlemi seçtiği, kalem tutma, rakamları anlaşılır yazma gibi motor becerilerde zorlandığı, problemin çözümünde

yaptıklarının nedeni sorulduğunda açıklayamadığı gözlemlenmiştir (Acar ve Hiğde, 2018).

Özgül Öğrenme Güçlüğünün Yaygınlığı

DSM-5'e göre özgül öğrenme güçlüğünün yaygınlığı farklı kültürlerdeki çocuklarda %5-15 arasındadır. Yetişkinlerdeki yaygınlık net bilinmemekle birlikte %4 civarındadır (DSM-5, 2013). Ülkenin okul nüfusunun %13-14 kadarını özel eğitim öğrencileri bu özel eğitim öğrencilerinin de yarısını özgül öğrenme güçlüğü olan öğrenciler oluşturmaktadır (The International Dyslexia Association, 2017). Çocukların yaklaşık olarak %3-4'ünde bu güçlükler görülmektedir. Ancak kesin sayı vermek güçtür (Şahin, 2014). Nüfusun %15-20 kadarında disleksi semptomları olabilir (International Dyslexia Association, 2023).

Edirne'de yapılan bir çalışmada; özgül öğrenme bozukluğunun olası yaygınlığı %13,6 bulunmuştur. Erkeklerde %17 kızlarda %10.4'tür. Alt tipleri yaygınlığına bakıldığında ise matematik güçlüğü %6,5, yazma güçlüğü %6.9 ve okuma güçlüğü %3,6'dır (Görker vd., 2017). Diğer çalışmalarda erkeklerde özgül öğrenme güçlüğü oranının kızlardan 3-4 kat fazla olduğu görülmüştür (Rutter vd., 2004).

Özgül öğrenme güçlüğünün sıklığının %6-8 arasında olduğunu ve zekâ geriliklerinden daha sık görülen bir durum olduğunu belirtmiştir (Turgut Özal Üniversitesi El Kitabı, 2015). Büber vd.'nin (2020) yaptığı çalışmada, 7-11 yaş arasında 28 ilköğretim okuluna kayıtlı 1041'in %6,6'sı ÖÖG sıklığıdır. Alt alanlara bakıldığında disleksi %4, diskalkuli %3,6, disgrafi %1,8 oranında çıkmıştır.

Görüldüğü üzere farklı araştırmalarda farklı yaygınlıklara ulaşılmış, ne kadar özgül öğrenme güçlüğüne sahip birey bulunduğu net olarak bilinmemektedir. Millî Eğitim Bakanlığı İstatistikler kitabında özel eğitim öğrencilerinin sayısını vermekte ancak bu kitap öğrenme güçlüğü başlığını ayrı ele almamaktadır (MEB İstatistikleri, 2023).

Özgül Öğrenme Güçlüğünün Nedenleri

Öğrenme beyinde birçok kontrol noktasında olmaktadır ve özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerde öğrenme alanlarında işlevsel bir bozukluk olduğu düşünülür. Aynı zamanda doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrasındaki annenin alkol kullanımı, zor doğum, erken doğum, doğum sonrasındaki ateşli hastalık vb. çevresel durumlarında öğrenmeyi etkilediği düşünülmektedir (MEB, 2014).

Özgül öğrenme güçlüğünün nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Özgül öğrenme güçlüğünde akraba evliliği, yeni doğan sarılığı, gelir düzeyinin düşük olması risk faktörü oluşturmaktır. Sezaryenle doğma, geç yürüme ve yeni doğan sarılığı matematik bozukluğu için de risk oluşturmaktadır. Ebeveynlerde özgül öğrenme güçlüğü olması da yine risk faktörlerinden olup alanyazın incelendiğinde kalıtsal ve çevresel nedenlerin ikisinin de etkili olduğu görüşü yaygındır, özgül öğrenme güçlüğü çevresel ve genetik etmenlerle birleşen biyolojik etmenlere dayalı işlevsel bir bozukluktur (MEB, 2014; Görker vd., 2017; Öğülmüş, 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmalar özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların %40'ının ebeveynlerinde ve kardeşlerinde benzer sorunlar olduğunu göstermektedir (Melekoğlu, 2021). Deker (1981) ve Wood (2001) yaptığı çalışmalarda genetik nedenlerin etkisi sonucuna ulaşmıştır. Hamilton (2016) yaptığı araştırmada okul öncesi dönemde ev okuryazarlığı yapmayan çocukların yapanlara göre daha fazla disleksi tanısı aldığı sonucuna ulaşılmıştır, çevresel etmenlere dikkat çekmiştir.

Kesin nedenler bilinmemekle birlikte; ikizler üzerinde yapılan araştırmalar %54 genetik problemler, %40 çevresel etmenler ve %6 kişiye özgü rastlantısal unsurlar olduğu düşünülmektedir (Melekoğlu, 2021).

- Genetik nedenler (kalıtımla geçen nörolojik hastalıklar vb.).
- Gebelikteki annenin beslenmesi, kullandığı ilaçlar, sigara, alkol vb. kullanımı.
- Doğum esnasında sorunlar (oksijensiz kalma, doğumda kullanılan aletlerin verdiği zararlar)
- Doğum sonrasındaki durumlar (düşme, çarpma, kaza vb.)
- Uyaran eksikliği, çevresel faktörler.
- Zehirli maddeye maruz kalma
- Yakın akraba evliliği gibi durumların özgül öğrenme güçlüğüne neden olduğu düşünülmektedir.
-

Özgül Öğrenme Güçlüğünü Açıklayan Yaklaşımlar

Nöropsikolojik Yaklaşım

Nörolojik Yaklaşım: Özgül öğrenme güçlüğünün sebebini nörolojik bozukluk, hastalık ya da işlev sorunlarından kaynaklandığını öne sürer (Rourke vd., 1989).

Özgül öğrenme güçlüğünde ilk araştırmalar tıp alanında olmuştur. Bu araştırmalar beyaz cevherden kaynaklı oluşan bir sorunun sözel öğrenme

güçlüğünün bir sebebi olabileceği yönündedir. Beyaz cevherde sorun olması sebebiyle bütünleşme yapılamadığı iddia edilir ancak öğrenme güçlüğünün beyin temelli olduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Orton'a göre normal bir bireyde baskın olması gereken bir beyin modeli vardır ancak öğrenme güçlüğüne sahip bireylerde baskın bir beyin modeli yoktur bu yüzden beyin oluşumu eksik tamamlanmıştır (Farnham- Diggory, 2000). Özgül öğrenme güçlüğü olan ve olmayan öğrenciler EEG ile okuma esnasında karşılaştırılmışlar ve beynin farklı açılarının aktif olduğu gözlemlenmiştir (Yıldırım, 2021).

Aynı zamanda DSM 5 (2013)'te özgül öğrenme güçlüğünün nörogelişimsel bir bozukluk olduğu dile getirilmiştir. Pekel (2010)'in yaptığı 25'i ÖÖG tanılı, 31'i tanı almamış çocuklarla yapılan araştırmada ÖÖG tanısı almış çocukların üst görüş bilgisi, bilme hissi ve öğrenme kararları, tanısı olmayan çocuklara göre düşüktür. Bu sonuç nörolojik bir sorundan kaynaklı ÖÖG ihtimalini desteklemektedir.

İlk Bilgi İşlemleme Yaklaşımı:

Algı Motor Eşleme: Öğrenmenin temelinde motor becerileri yer almaktadır ve özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerde algı-motor birleşiminde sorun vardır.

Duyu-Motor Entegrasyonu: Özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerin duyular arasındaki bağlantısındaki yetersizlik sebebiyle sorunlar yaşar.

Görsel-Algısal Yetersizlik: Özgül öğrenme güçlüğü algısal gelişimdeki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Bu yaklaşım Frostig tarafından geliştirilmiştir.

Psikolinguistik Yaklaşım: İşitsel görsel algı, işitsel görsel ilişki, işitsel görsel ardaşık bellek ve sözel ifade alanlarında sorun olması sebebi ile öğrenmede sorunlar olduğunu ileri sürer (Girli, 2020).

Bilgi İşlemleme Yaklaşımı: Öğrenme 4 aşamada gerçekleşir; bu aşamalar algılama, kaydetme, hatırlama ve kullanmadır. Algılama çevreden gelen uyarıların duyu organları ile algılanmasıdır. Burada sorun yaşayan çocukların görsel, işitsel, mekânsal, dokunsal algı ile ilgili sorunları olabilir. Kaydetmede kısa süreli bellek kullanılır. Hatırlamada bilgi uzun süreli belleğe gider. Kullanma da ise cevaplar kaslara, hücrelere gider. Bu yaklaşıma göre özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerde bu süreçlerde bir gerilik ya da sorun bulunmaktadır (Girli, 2020).

Metabiliş Yaklaşım: Metabiliş, düşünmeyi düşünmektir. Özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerin üst bilişsel düşünmede tam olgunlaşamadığı ifade edilir.

Sesbilgisel/Fonolojik Yaklaşım: Okuma becerisinde kullanılan beyin bölgesi ile konuşma dilinin kullanıldığı bölgelerin aynı olması sebebiyle büyük bir önem kazanmıştır. Disleksi olan çocuklar bu alandaki sorun sebebiyle harfi sese dönüştürmede, kelimeleri hecelerine ayırmada zorlanır. Bu yaklaşıma göre okuma bozukluğunun temelinde dil konuşma sorunları yatar (Girli, 2020).

Gelişimsel Yaklaşım

Bu yaklaşıma göre ise özgül öğrenme güçlüğü yaşayan çocuklar henüz öğrenmeye hazır değildir (Şahin ve Akoğlu, 2017; Girli, 2020).

Özgül Öğrenme Güçlüğü Hakkında Doğru Bilinen Yanlışlar

Özgül öğrenme güçlüğüne sahip çocuklar için halk arasında söylenen ama gerçeği yansıtmayan çokça mit vardır. Bunlardan bazıları:

- Okumayı öğrenemezler
- Tanı koymak mümkün değildir
- Zeki değillerdir
- Zamanla geçer
- İlaçla düzelir
- Sınıf tekrarı sorunu ortadan kaldırır
- Harfleri ters görür ve hep ters yazarlar
- İyi görmez, iyi duymazlar
- Solaklar disleksi olur
- Başarılı olanlar disleksi olamaz
- Okuyabiliyorsa disleksi değildir
- Okuma eğitiminden önce teşhis edilemez
- Yetişkinlerde disleksi bulunmaz
- Çocuk büyükçe düzelir şimdi ne yaparsak işe yaramaz
- Emeklemeden yürüyen çocuklarda olur (Balcı, 2017; Çakmakcı Karaceylan, 2020; Çiftçi, 2020; Melekoğlu, 2021; Disleksi Derneği, 2023).

Özgül Öğrenme Güçlüğünde Tanılama Süreci

2010 yılında yayınlanan Amerikan'nın Öğrenme Bozuklukları Ulusal Ortak Komitesi (NJCLD) ölçme ve değerlendirmesinde dikkat edilecek noktaları açıklamıştır:

1. Çoklu ölçüm araçları kullanılıyor olmalı ve fazlaca kaynaktan bilgi edilmelidir.

a) Yapılandırılmış ölçüm araçları: geçerlik güvenirliği kanıtlanmış olan kültür, dil, gelişime uygun araçlar olmalıdır.

b) Yapılandırılmamış ölçüm araçları: gelişim öyküsü ve sorunun detaylı öyküsünün çocuk, anne, baba ve öğretmenlerinden alınması, eğitim sürecindeki gelişiminin takibini içermelidir.

2. Olabilecek tüm bileşenler incelenmelidir.

a) Dışlayıcı unsurlar: zihinsel yetersizlik, diğer psikiyatrik tanılar, davranışsal-duygusal sorunlar, nörolojik problemler, eğitim fırsatı, kültürel faktörlerin dışında olmalıdır.

b) Kapsayıcı unsurlar: okuma, okuma akıcılığı, okuduğunu anlama, dinlediğini anlama, sözlü ya da yazılı anlatım, matematik problemleri gibi ÖÖG'nin temel belirtilerini kapsamalıdır.

3. Algı, bellek, motor planlama ve koordinasyon, dikkat, düzenleme gibi beceriler değerlendirilmeli, etkisi tartışılmalıdır.
4. Standart ölçümler özenli şekilde uygulama-puanlama-raporlama aşamalarından geçmelidir.
5. Testlerden alınan puanların standart hataları ve güven aralıkları gözden geçirilmelidir.
6. Yapılandırılmamış verilerle yapılandırılmış veriler birleştirilmelidir.
7. Tüm bilgiler ile çocuğun eğitimi, akademik düzeyi ve eğitim planı birleştirilmelidir (NJCLD, 2010).

Ülkemizdeki özgül öğrenme güçlüğü tanılama süreci şu şekilde ilerler: Özgül öğrenme güçlüğü tıbbi bir tanılamadır, ardından eğitsel bir tanılama sürecini gerektirir. Tıbbi tanılama süreci Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları alanındaki uzman doktorlar tarafından yapılan değerlendirmeler sonucunda sağlık kurulunda Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) olarak oluşturulur. ÇÖZGER'i alan çocuğun özel eğitim desteği alabilmesi için Rehberlik Araştırma Merkezine (RAM) başvurması ve değerlendirilmesi gerekir. Değerlendirme sonrası özel eğitim ihtiyacı tespit edilen bireylere özel eğitim ve değerlendirme kurulu raporu hazırlanmaktadır.

Ebeveynler şüphe duyuyorsa ilk önce sınıf öğretmenleri ile iletişime geçmelidir. Sınıf öğretmeni ise ilk aşamada rehber öğretmen ile birlikte bir plan oluşturmalı ek ders, akran desteği, ödevlerin basitleştirilmesi gibi destekleme yapmalı ve bunların hepsini not etmelidir. Çabalar yeterli olmazsa RAM'a başvurulur. Bu başvuru için;

1) Öğrencinin eğitim çağında ise bir okula kayıtlı olması, okulun RAM'a müracaat etmesi,
2) Okula kayıtlı değil ise ikamet adresi ya da bakım ve barınma hizmetinden yararlandığı kurumun RAM'a müracaat etmesi
3) ÇÖZGER'in olması ve bu raporda özel gereksinimli olduğunun belirtilmesi

4) Okula kayıtlı ise Eğitsel Değerlenme İstek Formunun RAM' a ulaştırılması
5) Özel eğitim ve rehabilitasyon merkezine devam etmekte ise Dönem Sonu Bireysel Performans Değerlendirme Formunun RAM'a ulaştırılması
6) Nüfus cüzdanı
7) 4 adet fotoğraf
8) Anne babası (ayrı iseler velayet belgesinin bulunması ya da çocuğun bakımını başka biri yüklendi ise vasilik belgesi) ve değerlendirme yapılacak kişinin randevu tarih ve zamanında RAM'da hazır bulunması gerekir.

Yapılan değerlendirmelerin ardından tanı alan bireylere Özel Eğitim ve Değerlendirme Kurulu Raporu verilir, Özel Eğitim ve Değerlendirme Kurulu raporunda eğitim planı hazırlanmaktadır. Bu raporda tanı bilgileri, önerilen özel eğitim hizmetleri yer alır. Eğitim planında ise eğitim performansı ve ihtiyaçları kapsamında çalışılması hedeflenen amaçlar yer alır (MEB Rehber Kitapçık, 2023).

Ülkemizde çoğu zaman bu çocuklar birinci sınıfta okuma, yazma, matematik, anlama ve kavramada yaşadıkları sorunlar sebebiyle RAM'a yollanmakta ve çoğunlukla zekâ testine tabi tutulmaktadırlar (Öğülmüş, 2017).

Tanılamada Kullanılan Testler

Eğitsel tanılama sürecine bakıldığında RAM'da çalışan bireylerle yapılan görüşmeler sonucunda özgül öğrenme güçlüğü şüphesi ile gelen çocukların arttığını belirtmişlerdir. Bu çocukların tanılanmasında WISC-R, bireyin kavram, sayı bilgisi sınıflama ilişki kurma becerilerini ölçen Leither Uluslararası Performans Testi, Performans Belirleme Formu (akademik, davranışsal ya da fiziksel özelliklerini belirleme), Frostig Görsel Algı Testi ve Bender-Gestalt Görsel Motor Algı Testi kullandıklarını belirtmişlerdir (Çakmak, 2017; Kuzgun, 2019).

Tıbbi tanılama sürecine bakıldığında Çocuk ve ergen psikiyatristleriyle yapılan görüşmelerde özgül öğrenme güçlüğü ile gelen çocukların tanılanmasında en sık söylenilenden başlamak kaydıyla sırayla klinik görüşme ve muayene, akademik becerilerin test edilmesi, öğretmenden bilgi alma, aileden bilgi alma, Özgül Öğrenme Güçlüğü Bataryası'nın uygulanması, DSM-5 tanı kriterleri, klinik değerlendirme ölçekleri, WISC-R Testi, portfolyo incelemesi ve bilgi formu kullanılmaktadır. Tanılama sürecinde WISC-R, ÖÖG bataryası, WISC-4, Turgay DEHB ölçeği, test kullanmayanlar, okuma-yazma çalışması, Çocuk Davranış Kontrol Listesi, defter kontrolü yer almaktadır (Öğülmüş, 2021). Okul döneminde ÖÖG olan çocukların Todil testine bakılmış ve düşük sonuçlar elde edilmiştir. Todil testi değerlendirmede kullanılabilir (Çınar, 2023). Özgül öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuma ve işitsel işlemleme becerileri arasında

anlamlı bir fark vardır. Bu fark tanılamada işitsel işlemleme becerilerinin değerlendirilmede kullanılabilirliğini göstermektedir (Ünlü, 2022).

Tanılama Sürecinde Klinik Değerlendirme Yaklaşımları

Klinik değerlendirmede tutarsızlık yaklaşımı sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yaklaşım ilk olarak çocuğun akademik başarısını değerlendirir, ardından çocuğu zekâ testi ile değerlendirir ve her iki testin sonucu karşılaştırılarak tanı konulmaya çalışılır. Zekâ puanı normal olmasına rağmen akademik başarısı düşükse özgül öğrenme güçlüğünden şüphelenilir. Puan farkına bakmak bazı çocuklarda yeterli iken bazı çocuklarda yeterli sonuç vermemektedir (Çelik, 2019).

Klinik değerlendirmede diğer bir yaklaşım ise müdahaleye karşı yanıt yaklaşımıdır. Bu yaklaşım Amerika'da da kabul görmektedir (NJCLD, 2010). Müdahaleye yaklaşım yöntemi önce tüm sınıfa iyi bir eğitimin verilip daha sonra bu eğitimle ilerlemeyen öğrencilerin seçildiği, ardından bu öğrencilere ek eğitimin verilip gözlemlendiği, bu ek eğitime de tepki vermeyenleri özel eğitim sürecine dahil etmek için adımların atıldığı bir süreçtir (Fuchs vd., 2003).

Okul Öncesi Dönemde Tanılama: Okul öncesi dönemde tanı koymak zordur (Girli, 2020). Ancak Özgül Öğrenme Bozukluğu Tarama Ölçeği geliştirilen ölçeklerden biridir. Gözlemler ile ölçek maddeleri birbirini desteklemektedir. Ölçek risk durumların belirlenmesinde kullanılabilir (Ata, 2022). Okul öncesi dönemde ÖÖG riskinin erken yaşta ölçülebilmesi için geçerli güvenilir bir ölçek de Özgül Öğrenme Güçlüğü Erken Belirtileri Tarama Ölçeği (ÖGEBTÖ)'dir. Bu ölçek toplam 52 maddeden oluşur ve dil ve iletişim, bilişsel beceriler, psikomotor gelişim becerileri ve sosyal duygusal becerileri değerlendirir (Okur, 2019). Okul öncesi öğretmenlerinin ÖÖG ile ilgili bilgi ve özyeterliklerinin incelendiği araştırmada bu öğrencilerin temel bilgi, tanılama yöntemleri ve eğitimleri konusunda yetersiz bilgi sahibi olup ÖÖG ile ilgili kavram karışıklıkları yaşadıkları bulunmuştur (Ertaş, 2022; Sivrikaya, 2023).

Okul Döneminde Tanılama: Ülkemizde tanı en çok okul döneminde 2 ve 3. sınıflarda konulmaktadır (Demir, 2005). Tıbbi tanılamayı, eğitsel tanılama takip etmektedir. Eğitsel tanılamada görevli RAM personelleri bu dönemde tanılamada kullanılan ÖÖG performans belirleme formunu ayrıntılı güzel bulmuştur. Ancak yine de ölçme araçlarına gereksinim olduğunu, standart bir ölçme aracı olmadığı RAM personelleri tarafından ifade edilmiştir. Aynı zamanda RAM personelinin hastanelerde tanı sürecini bilmediği gözlemlenmiştir (Bıçakcı, 2023). Tıbbi ve eğitsel tanılamanın birlikte yürütülmesi gerektiği hala standart ölçme araçlarının olmayışının özgül öğrenme güçlüğü ile ilgili ülkemizde halen yetersiz tanılama süreci olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Aynı zamanda aileler tıbbi tanılamada

erken tarihe randevu alamadıklarını söylemişlerdir, süreç birlikte ilerleyememektedir (Bıçakçı, 2023).

Tanılama sürecinin kolaylaşması için çalışmalar yapılmaktadır. Bunlara örnek olarak RAM için veri madenciliği ile özgül öğrenme güçlüğü tanılamada karar destek sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde öğrenci öğretmen ve veliden alınan bilgilerle 260 öznitelik elde edilmiştir. Daha sonra 21 veriye indirgenmiş ve tahmin başarı oranı gerçek uygulamada olan sonuca yakın çıkmıştır. Süreçte kolaylık sağlayan uygulamanın kullanılabilirliği kanıtlanmıştır (Urfalıoğlu, 2022). Matematik öğrenme güçlüğüne sahip bireylerin belirlenmesi için psikopedagojik tanılama modeli ve nöropsikolojik tanılama modeli geliştirilmiş psikopedagojik tanılama modelinin ve ayırt ediciliği yüksek tutarlı bir model olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak modelin ülke genelinde daha uzun araştırmalarda kullanılması önerilmiştir (Coştu, 2019).

Özgül Öğrenme Güçlüğünde Psikiyatrik Eş Tanı

Bu çocukların %92.5'inde başka bir psikiyatrik bozukluk daha bulunmaktadır ve en sık eşlikçi tanı Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğudur. Dehb'yi özgül fobi, karşıt gelme bozukluğu, enürezis (idrar kaçırma), tik bozukluğu tanıları takip eder (Araz Altay ve Görker, 2018). Ayrıca ayrılık anksiyetesi, depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, enkoprezis, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, davranım bozukluğu, kekemelik tanılarda eş tanılardandır (Coşkun vd., 2016).

Özgül Öğrenme Güçlüğü Olan Bireylerin Eğitimi

Özgül öğrenme güçlüğü bir hastalık değil gelişimsel bir bozukluktur. Tıbbi anlamda tedavisi bulunmayan bozukluğun en temel çaresi özel eğitimdir. Eşlik eden diğer tanılar konusunda diğer tanılara yönelik tedavi programları oluşturulabilir. Eğitsel tedavi çocukların akademik becerilerini desteklediği gibi benlik algılarını da yükseltmektedir. Eğitsel tedavi ile öğrencilerin davranışsal sosyal sorunları azalır, kendilerini daha mutlu hissetmelerine yardımcı olur (Saday Duman, 2014).

Özgül öğrenme güçlüğü tedavisinde uzman-aile- okul iş birliği sağlanmalıdır. Anne babanın tutumu çocuğun sosyal gelişiminde de başarısında da önemli bir yerdedir (Yurttaş Durak, 2022). Annenin çocuğun eğitimine katılması okuma yazma çalışmalarını olumlu etkilediği gibi öğretmenle iş birliği ve iletişimi artırdığı bilinmektedir (Kayahan Yüksel, 2019). Özgül öğrenme güçlüğü hayat boyu sürer ancak bireysel eğitim durumu daha baş edilebilir hale getirir (Çakmakcı Karaceylan, 2020).

Okul öncesi dönemde tanı konulması zordur ancak riskli gruptakilere mutlaka destek eğitim verilmesi gerekmektedir. Okul öncesi dönemde erken müdahale programları çocuğun belirtilerinin iyi yönde ilerlemesinde etkilidir (Doğan, 2012). İlköğretim çağında ise eğitim ortamına karar vermek yapılacak en uygun adımdır. Çocuğun durumuna göre genel eğitim sınıfı ve sınıf içi destek, genel eğitim sınıfı ve kaynak oda desteği şeklinde eğitim ortamı değişebilmektedir (Girli, 2020). Bu öğrenciler özel eğitime devam ederken aynı zamanda kaynaştırma eğitimi görürler. Bu kaynaştırma eğitimini bazı öğretmenler faydalı bulmamaktadır (Bıçakçı, 2023).

Özgül öğrenme güçlüğünde bireysel destek programının amaca ulaşabilmesi için performans düzeyi ve öğrenme biçimine dikkat edilmeli; uygun yöntem ve araçlar sağlanmalı, etkinlikler somuttan soyuta, resimden yazıya, kolaydan zora aşamalı olarak planlanmalı ve uygulanmalıdır. Performansı belirleyebilmek için ilk önce kaba değerlendirme formu doldurulmalı ve sonuçlara göre bireysel eğitim programı oluşturulmalıdır. Öğretim yaşantısal ve eğlenceli olmalıdır. Her çaba takdir edilmelidir (MEB, 2008). RAM personeli öğrencilerin performanslarının alınmasında standart bir ölçeğin olmadığını ve eğitimi izleme sürecinde RAM'ın yeterli olmadığını söylemişlerdir (Bıçakçı, 2023).

Özgül öğrenme güçlüğü olan bireylerin eğitiminde farklı metotlar bulunmaktadır. Bunların neredeyse tamamı bireysel eğitimden oluşur ve bireysel eğitimin önemini göstermektedir. Özgül öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin PASS teorisine göre öğrenme performansları artmıştır. PASS teorisi planlama, dikkat, eşzamanlı bilişsel işlemler ve ardıl bilişsel işlemlerden oluşur (Yıllar, 2021). PASS teorisi temel alınarak oluşturulan Özgül Öğrenme Güçlüğü Yaşayan Çocuklara Yönelik Bilişsel Müdahale Programı da CAS testinde olumlu puan artışları gözlemlenmiştir (Ün, 2009).

COGENT Bilişsel Gelişim Programı özgül öğrenme güçlüğü olan öğrencilere eğitim programı olarak uygulanmış, eğitim programı alan grubun okuma hızı artmış, okuma hataları azalmış, okuduğunu anlaması ve dikte becerileri gelişmiştir. COGENT etkili bir müdahale programı olarak bulunmuştur (Atmaca, 2020).

Okuma akıcılığı, doğruluğu ve okuduğunu anlama becerilerinin desteklenmesi için model okuma, tekrarlı okuma, hata düzeltme, grafiksel dönüt, hedef koyma ve ödüllendirme stratejilerinden oluşan müdahale programının etkili olduğu gözlemlenmiştir (Baran, 2023). Okuma ve yazmaya sanat terapisi uygulamalarının da fayda sağladığı gözlemlenmiştir (Karadağ, 2022).

Okuduğunu anlama becerisinde anla ve cevapla stratejisi de olumlu etkiler oluşturmaktadır. Anla ve cevapla stratejisi matematik öğrenmede etkili olan bunu çöz stratejisinden uyarlanmıştır. Yorum yap, tahmin et, metni oku, açıkla, not al,

soruları yanıtla, kontrol et başlıklı 7 strateji ile okuduğunu anlamayı artırmayı hedefler (Öztürk, 2022). Okuduğunu anlama becerisinde TRAP yani düşün oku sor kendi kelimelerinle ifade et stratejisi olan öğretimde; öğrenci önce bu metni neden okuyorum (başlık vb. bakarak) sorusunu cevaplar, metni okur, kendisine metnin ana fikri ve önemli detaylarını sorar, bunu ifade eder. Bu öğretim modeli de okuduğunu anlama becerisini artırmaktadır (Arslanoğlu, 2022). TOGAP tekrarlı okuma ve görsel anlama programı da okuduğu anlama becerilerini geliştirmekte etkilidir (Yılmaz, 2021). TİÖD tahmin, inceleme, özetleme, örgütleme, değerlendirme stratejisi de okuduğunu anlama becerisini olumlu etkilemiştir (Kaşdemir, 2020). Metindeki olayı aklından düşünme olarak açıklanan zihinde canlandırma stratejisinin de okuduğunu anlama üzerinde olumlu etkisi olduğu bulunmuştur (Çağlayan, 2020). OGEP okuma geliştirme programı da diğer programlara benzer şekilde okumada olumlu bir etki sunmuştur (Balıkçı, 2020). Oka2dep (Akıcı okuma ve Okuduğunu anlama destek eğitim programı)'in de okuduğunu anlamada olumlu etkileri gözlemlenmiştir (Görgün, 2018).

Özgül öğrenme güçlüğünde fiziksel aktivitelerde çocukların yaşam kalitelerini arttırmakta, dikkatini geliştirmektedir (Punar, 2022). Aynı zamanda fiziksel aktivite düzeyi arttıkça sosyal beceri düzeyleri de yükselmektedir (Türkmen, 2022). Duyu Bütünleme yöntemi ve denge egzersizleri de özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların dikkat düzeylerini olumlu şekilde etkilemektedir (Sadın, 2022; Fidan, 2022). Ancak duyu bütünleme programının okuma yazma becerilerine bir etkisi görülmemiştir (Çelik, 2019). Denge egzersizleri öğrenme ve denge üzerinde olumlu etkilere sahiptir (Selçuk, 2017).

Özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların eğitiminde gerçekçi matematik eğitiminin etkisinin incelendiği araştırmada gerçek yaşam problemlerinden ve gerçek nesnelerden yararlanılmasının öğrenmeye olumlu etkisi bulunmuştur (Filiz, 2022). Bunu Çöz! Stratejisi özgül öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin matematik problemi çözme becerilerinde olumlu bir etki bırakmıştır (Gencan, 2020). Fen kavramlarının öğretilmesinde bellek destekleyici stratejilerin içinde yer alan anahtar sözcük stratejisi fen kavramlarının öğreniminde olumlu katkı sağlamaktadır (Aracı, 2019).

Artık özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların eğitiminde çevrimiçi materyallerde yer almaktadır. Yapılan ihtiyaç analizlerinde öğrencilerin web destekli programlara ihtiyaçları olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bunların çok sayıda bireyde kullanılması için uyarlanabilir olması önem arz etmektedir (Polat, 2013). Öğrenciler ve ebeveynlerde bu materyallerin iyi etkileri olduğunu söylemektedir.

Doğan (2023), özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların metinde okuduğunu anlama düzeylerini desteklemek amacı ile çevrimiçi bir materyal tasarlamış ve değerlendirmiştir. Öncesinde öğrencilerin ihtiyaçları ve sorunları analiz edilmiş ardından bunlara cevap vermeye çalışılarak sistem geliştirilmiş ve özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklar değerlendirilmiştir. Geliştirilen tasarımın özgül öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuduğunu anlama ve kelime testinin sonuçlarını olumlu etkilediği bulunmuştur. Okuduğunu anlamada kolaydan zora giden işitsel patern sıralama, işitsel patern ayırt etme ve gürültü varlığında işitsel patern ayırt etme görevlerini içeren işitsel terapinin de işe yaradığı bulunmuştur (Güngörmüş, 2022). Fabl animasyonlu e-kitap çalışmasında da ÖÖG olan öğrencilerin doğru okuma performansları artmış, okuduğunu anlama sorularındaki performansları gelişmiştir (Özer Şanal, 2020).

Doğmaz (2022), bilgisayar destekli matematik eğitiminin sayı hissi, üstbilişsel farkındalık ve özyeterlik algısını geliştirdiği sonucuna ulaşmıştır. Bu program dört işlem becerileri, sayıların büyüklüklerini anlama, işlemlerin sayılar üzerindeki etkililiklerini kavrama gibi konuları ele alır, bir varım bir yokum, dev bloklar, kek fabrikası gibi eğlenceli oyun isimlerini taşımaktadır. Değirmenci Kurt (2022), 3. sınıf kesirler ünitesi için geliştirilen sanal gerçeklik uygulamalarının hem öğrenme motivasyonunu artırdığını hem de başarı düzeyini artırdığı sonucuna ulaşmıştır. Matematik problemlerini çözme becerisini geliştirmek için her problem türünden 10'ar tane toplam 60 video oluşturulmuş öğrencilerden videoları izledikten sonra problemi çözmeleri istenmiştir. Stratejinin ÖÖG olan öğrencilerin matematik problemi çözmede işlevsel olduğu bulunmuştur (Şen, 2022).

Yıldırım (2020), özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların eğitsel alıştırmaları için uyarlanabilir oyunlar geliştirme çalışması yürütmüştür. Çocuklar ve gençler arasında oyun artık çok önemli bir yer almaktadır. Öğrenciler kendi performanslarına göre zorluk seviyesi değişen oyunlarda iyi performanslar göstermişlerdir.

KAYNAKÇA

Acar, E. ve Hiğde, A. (2018). Matematik öğrenme güçlüğüne sahip ilkokul öğrencisinin sınıf ortamında incelenmesi. *Batı Anadolu Eğitim Bilimleri Dergisi*, 9(2), 102-19.

American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-III*. (3. edition). Washington, DC.

American Psikiyatri Birliği (2000). *Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı (DSM-IV-TR).* (Çeviri ed. E Köroğlu). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

American Psikiyatri Birliği (2013). *Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı (DSM-5),* (Çeviri ed. E Köroğlu) Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

Aracı, N. (2019). Bellek destekleyici stratejilerden anahtar sözcük stratejisinin özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin ilkokul fen kavramlarını öğrenmesine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Bolu.

Araz Altay, M. ve Görker, I. (2018). DSM-5 kriterlerine göre özgül öğrenme bozukluğu tanısı alan olguların psikiyatrik eş tanı ve WISC-R profillerinin değerlendirilmesi. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 55, 127-34.

Arslanoğlu, A. (2022). Öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin problem-çözüm türündeki metinleri anlamalarında düşün-oku-sor-kendi kelimelerinle ifade et stratejisinin öğretiminin etkililiği. Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Edirne.

Ata, N. (2022). Okul öncesi dönemde özel öğrenme güçlüğü risk durumlarının çeşitli değişkenler açısından incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Mersin.

Atmaca, F. (2020). Bilişsel Gelişim Programının (COGENT) özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuma ve yazma becerilerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

Ay, S., Bekar, İ. ve Ergenç, İ. (2011). Türkçede gelişimsel disleksinin sesbilimsel ve biçimbilgisel görünümleri. 10B3030001 kod numaralı Gelişimsel Disleksi: Dilbilim ve EEG Verilerinin İlişkilendirmesi Projesi ilk sonuçları.

Balcı, E. (2017). Disleksi hakkında gerçekler: disleksi nedir ve ne değildir? *Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19(1), 1-17.

Balıkçı, S. (2020). Okumayı geliştirme programının (OGEP) özel öğrenme güçlüğü olan ilkokul öğrencilerinin okuma becerileri ve motivasyonları üzerindeki etkililiği. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Baran, B. (2023). Öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin, okuma akıcılığının geliştirilmesinde kullanılan müdahale paketinin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bolu.

Başar, M. ve Alkan, G. (2020). Disgrafili öğrencilerin yazma hatalarının incelenmesi. *Milli Eğitim*, 49(227), 371-88.

Baydık, B. (2020). Okuma güçlükleri. Editör: S.S. Yıldırım Doğru. *Öğrenme güçlükleri* (pp. 131-166). 4. Basım, Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.

Bayraktar, A. ve Seçkin Ş, (2020). Yazma güçlükleri ve öğretim yöntemleri. Editör: S.S. Yıldırım Doğru. *Öğrenme güçlükleri* (pp. 167-196). 4. Basım. Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.

Bıçakçı, A. (2023). Türkiye'de özel öğrenme güçlüğü olan bireylerin tanılama süreçlerinin bütününe ilişkin paydaş görüşleri. Yüksek Lisans Tezi, Trabzon Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Trabzon.

Boder, E. (2008). Developmental dyslexia: a Diagnostic approach based on three atypical reading-spelling patterns. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 15(5), 663–687.

Büber, A., Başay, Ö. ve Şenol, H. (2020). The prevalence and comorbidity rates of specific learning disorder among primary school children in Turkey. *Nord J Psychiatry*, 74(6),453-460.

Coşkun, GN., Akkın Gürbüz, HG., Çeri, V. ve Doğangün, B. (2016). Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda psikiyatrik eş tanıların incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 19(1):87-94.

Coştu, S. (2019). Matematik öğrenme güçlüğüne sahip (diskalkulik) bireylerin belirlenmesine yönelik model geliştirme çalışması. Doktora tezi, Trabzon Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Trabzon.

Çağlayan, M. (2020). Öğrenme güçlüğü olan öğrencilere zihinde canlandırma strateji öğretiminin okuduğunu anlama becerileri üzerindeki etkililiği. Yüksek Lisans Tezi. European University of Lefke Yurtdışı Enstitü, Lefke.

Çakıroğlu, O. (2021). Özel öğrenme güçlüğüne giriş. Editör: M. Melekoğlu, U. Sak. *Öğrenme güçlüğü ve özel yetenek* (Ekitap), (12-95). 6. Baskı, Ankara: Pegem Akademi.

Çakmak, Z. (2017). Rehberlik ve araştırma merkezi personelinin öğrenme güçlüğü olan bireylerin değerlendirilme süreçlerine ilişkin görüşleri. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Çakmakcı Karaceylan, F. (2020). *Özel öğrenme güçlüğü aile ve öğretmen kitabı*. Ankara: Nobel Yayıncılık.

Çelik, C. (2019). Özgül öğrenme güçlüğünde zihinsel işlevlerin değerlendirilmesi ve müdahale yöntemlerinin etkililiği. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.

Çınar, B.M. (2023). Özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklarda dil gelişiminin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Çiftçi, T. (2020). *Özel öğrenme güçlüğü olan çocuklar*. Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.

Değirmenci Kurt, A. (2022). Sanal gerçeklik uygulamalarının öğrenme güçlüğü yaşayan öğrencilerin matematik başarılarına etkisi. Doktora tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Burdur.

Deker, SD. (1981). Cognitive ability profiles in families of reading disabled children. *Developmental Medicine and Child Neurology,* 23(2), 217-227.

Demir, B. (2005). Okulöncesi ve ilköğretim birinci sınıfa devam eden öğrencilerde özel öğrenme güçlüğünün belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Doğan, H. (2012). Özel öğrenme güçlüğü riski taşıyan 5-6 yaş çocukları için uygulanan erken müdahale eğitim programının etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Doğan, S. (2023). Design, development, and evaluation of an online learning material to support the reading comprehension performance of students with learning difficulties in an expository text through teaching technical vocabulary /Öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin bilgilendirici bir metni anlamasına teknik kelimelerin öğretimi yoluyla katkı sağlamayı amaçlayan çevrim içi öğrenme materyalinin tasarımı, geliştirilmesi ve değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Doğmaz, S. (2022). Bilgisayar destekli matematik öğretiminin öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin sayı hissi, matematiksel üstbiliş farkındalık ve öz yeterlilik algısı üzerindeki etkililiği. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

Ertaş, H. (2022). Okul öncesi öğretmenlerin öğrenme güçlüğüne ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Edirne.

Farnham- Diggory, S. (2000). *Çocuklarda öğrenme yetersizlikleri/ Learning disabilities,* Çev. Şenel H, N. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.

Fidan, D. (2022). Özel öğrenme güçlüğü olan çocuklarda denge egzersizi içeren oyunların dikkat üzerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Iğdır Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Iğdır.

Filiz, T. (2022). Matematik öğrenme güçlüğü riski olan öğrenciler için gerçekçi matematik eğitimi ile öğretim tasarım modeli geliştirme, uygulama ve değerlendirme. Doktora Tezi, Trabzon Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Trabzon.

Fuchs, D., Mock, D., Morgan, P.L. ve Young, C.L. (2003). Responsiveness-to-intervention: Definitions, evidence, and implications for the learning disabilities construct. *Learning Disabilities Research and Practice*, 18(3), 157–171.

Gencan, N. (2020). Uyarlanmış Bunu Çöz! Stratejisi'nin öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin matematik problemi çözme becerisindeki etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Girli, A. (2020). Öğrenme güçlüğü olan çocukların eğitimleri. Editör: S.S. Yıldırım Doğru. *Öğrenme güçlükleri* (pp. 227-266). 4. Basım, Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.

Görker, I., Bozatlı, L., Korkmazlar, Ü., Yücel Karadağ, M., Ceylan, C., Söğüt, C., Aykutlu, H., Subay, B. ve Turan, N. (2017). Edirne il merkezi ilkokul çocuklarında özgül öğrenme bozukluğu olası yaygınlığı ve sosyodemografik özellikler. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 54, 343-49.

Güngörmüş, C. (2022). Özel öğrenme güçlüğü olan çocuklarda işitsel patern tanıma terapi programının okuduğunu anlama becerisi üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Görgün, B. (2018). Akıcı okuma ve okuduğunu anlama destek eğitim programının (Oka2dep) özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuma becerilerine etkisi. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Hamilton, L.G. (2016). The home literacy environment as a predictor of the early literacy development of children at family-risk of dyslexia. *Scientific Studies of Reading*, 20(5), 401–419.

Hayırsever, F. ve Orhan, A. (2018). Ters yüz edilmiş öğrenme modelinin kuramsal analizi. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 14 (2), 572-596.

http://disleksidernegi.com/disleksi-nedir, Ocak 2023

https://dyslexiaida.org/definition-of-dyslexia/ Ocak 2023.

https://dyslexiaida.org/frequently-asked-questions-2/ Ocak 2023.

Karadağ, B. (2022). Sanat terapisi uygulamasının özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuma ve yazma performansına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Kaşdemir, B. (2020). Özel öğrenme güçlüğü olan bir öğrencinin okuduğunu anlama becerisinin tahmin-inceleme-özetleme-örgütleme-değerlendirme (TİÖD) Okuduğunu Anlama Stratejisi ile geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Zonguldak.

Kayahan Yüksel, D. (2019). Özel öğrenme güçlüğü yaşayan çocukların okuma yazma eğitimine anne katılımı: Bir eğitim programı taslağı. Doktora Tezi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

Kuzgun, Z. (2019). Özel öğrenme güçlüğü olan bireylerin tanılama sürecinde karşılaşılan güçlüklerle ilgili rehberlik araştırma merkezi (RAM) personelinin görüşlerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Lyon, R. (1996). Learning Disabilities: The Future of Children. *Special education for students with disabilities* pp. 54-76, Vol. 6, No. 1, Published By: Princeton University.

McEneaney, J.E., Lose, M.K. ve Schwartz, R.M. (2006). A transactional perspective on reading difficulties and response to intervention. *Reading Research Quarterly*, 41(1), 117-128.

Melekoğlu, M. (2021). Öğrenme güçlüğünün nedenleri ve özellikleri. Editör: M. Melekoğlu. *Öğrenme güçlüğü ve özel yetenek.* (Ekitap), (pp. 100-221). 6. Baskı, Ankara: Pegem Akademi.

Milli Eğitim Bakanlığı (MEB), (2000). Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği.

Milli Eğitim Bakanlığı (MEB), (2006). Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği.

Milli Eğitim Bakanlığı (MEB), (2008). Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi Özel Öğrenme Güçlüğü Destek Eğitim Programı. Ankara.

Milli Eğitim Bakanlığı (2014), Öğrenme güçlüğü, Ankara.

Milli Eğitim Bakanlığı (MEB), Özel Eğitim ve Rehberlik Hizmetleri. Özel Öğrenme Güçlüğü Olan Bireyler Aileler İçin Rehber Kitapçık.

Milli Eğitim Bakanlığı (MEB) Özel Eğitim ve Rehberlik Hizmetleri (2023). Öğrenme Güçlüğü Olan İçin Bireyler Destek Eğitim Programı.

Milli Eğitim Bakanlığı (MEB) İstatistikleri Örgün Eğitim. 2022-2023.

Morgan, J. A. (1896). Congenital word-blindness. *British Medical Journal*, 2(1837), 1378.

National Joint Committee on Learning Disabilities (NJCLD) (2010). Comprehensive Assessment and Evaluation of Students with Learning Disabilities. [Technical Report].

Okur, M. (2019). Öğrenme güçlüğü erken belirtileri tarama ölçeğinin psikometrik niteliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Olgun, S. (2020). Matematik öğrenme güçlükleri/ Diskalkuli. Editör: S.S. Yıldırım Doğru. *Öğrenme güçlükleri* (pp. 211-226). 4. Basım, Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.

Opp, G. (1994). Historical roots of the field of learning disabilities some nineteenth-century German contributions. *Journal of Learning Disabilities*, 27(1), 10-19.

Öğülmüş, K. (2017). Özel öğrenme güçlüğü. Editör: S. Avşaroğlu. *Çocuk ve ergenlerde gelişimsel davranışsal bozukluklar* (pp. 211-227). Ankara: Vize Yayıncılık.

Öğülmüş, K. (2021). Özel öğrenme güçlüğü tanılama süreci. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* 23(2): 395-404.

Özyeşil, Z. (2020). Öğrenme güçlükleri nelerdir? Öğrenme güçlüklerinin tarihçesi Editör: S.S. Yıldırım Doğru. *Öğrenme güçlükleri* (pp. 33-48). 4. Basım, Ankara: Eğiten Kitap Yayıncılık.

Özer Şanal, S. (2020). Fabl animasyon içerikli işbirlikli e-kitabın özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuma performansına etkisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Özmen, R. (2017). Öğrenme güçlüğü olan öğrenciler. Editör H. Diken. *Özel gereksinimi olan öğrenciler ve özel eğitim* (pp 369-401). 14. Basım. Ankara: Pegem Akademi.

Öztürk, F. (2022). Anla ve cevapla stratejisi'nin öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuduğunu anlama becerisindeki etkisinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bolu.

Paulesu, E., McCrory, E., Fazio, F., Menoncello, L., Brunswick, N., Cappa, S. F. ve Frith, C. D. (2000). A cultural effect on brain function. *Nature Neuroscience*, 3(1), 91-96.

Pekel, D. (2010). Özel öğrenme güçlüğü olan ve olmayan çocukların üst bilişsel özelliklerinin karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Polat, E. (2013). Özel öğrenme güçlüğü yaşayan öğrenciler için web destekli uyarlanabilir öğretim sistemi tasarımı. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.

Punar, E. (2022). Özel öğrenme güçlüğü tanısı almış çocuklarda amaç içeren denge ve koordinasyon egzersizlerinin dikkat ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Rapp, B. ve Caramazza, A. (1997). From graphemes to abstract letter shapes: levels of representation in written spelling. *Journal of Experimental Psychology*: *Human Perception and Performance*, 23(4), 1130–1152.

Richardson, S.O. (1992). Historical perspectives on dyslexia. *Journal of Learning Disabilities*, 25(1), 40-47.

Rourke, B.P., Young, G.C. ve Leenaars, A.A. (1989). A Childhood Learning Disability that Predisposes Those Afflicted to Adolescent and Adult Depression and Suicide Risk. *Journal of Learning Disabilities*, 22(3), 169–175.

Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L.J., Goodman, R., Maughan, B. ve Carroll, J. (2004). Sex differences in developmental reading disability: New findings from 4 epidemiological studies. *Jama*, 291(16), 2007-2012.

Saday Duman, N. (2014). Özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklarda eğitsel tedavinin benlik saygısı düzeyine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara.

Sadın, S. (2022). Özel öğrenme güçlüğü olan bireylere uygulanan duyu bütünleme çalışmasının dikkat düzeylerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Selçuk, R. (2017). Özel öğrenme güçlüğü olan çocuklarda çift görev odaklı denge egzersizlerinin denge ve öğrenme üzerine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Senemoğlu, N. (2018). *Gelişim, öğrenme ve öğretim; kuramdan uygulamaya.* 26. Baskı, Ankara: Anı yayıncılık.

Sivrikaya, O. (2023). Okul öncesi öğretmenlerinin özgül öğrenme güçlüğü hakkındaki bilgi ve öz yeterliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Edirne.

Şahin, F. (2014). Algı ve Okul. Çev. Ed. B. *Akman. Erken çocukluk döneminde gelişim* (pp. 354-391). 5. Basım Ankara: Nobel.

Şahin S. ve Akoğlu, G. (2017). Öğrenme güçlükleri olan çocuklar ve eğitimleri. Editör: N. Baykoç. *Özel gereksinimli çocuklar ve özel eğitim*. 4. Baskı, Ankara: Eğiten Kitap.

Şen, S.G. (2022). Özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilere matematik problemleri çözme becerisinin öğretiminde şemaya dayalı stratejinin animasyonla sunumunun etkililiği. Doktora Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bolu.

Şentürk Gülhan, N. (2023). Okul öncesi dönem çocukların öğrenme güçlüğü erken belirtileri ile erken okuryazarlık ve yürütücü işlev becerileri

arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Edirne.

The International Dyslexia Association: Dyslexia Basics, Just the Facts, Baltimore, The International Dyslexia Association, 2017.

Turan, F. Z. (2021). Özgül öğrenme güçlüğü olan ve olmayan öğrencilerin sözcük okuma ve sözel dil becerilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Turgut Özal Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı (2015). *Özgül öğrenme güçlüğü el kitabı.*

Türkmen, M. (2022). Özel öğrenme güçlüğü tanılı bireylerin fiziksel aktivite düzeyi ile sosyal beceri düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.

Urfalıoğlu, M. (2022). Veri madenciliği ile özel öğrenme güçlüğü tanılama karar destek sistemi geliştirilmesi: Tokat bölgesinde bir uygulama. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Bilişim Enstitüsü, Ankara.

Ün, D. (2009). Özel öğrenme güçlüğü yaşayan öğrencilere yönelik bilişsel müdahale programı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Ünlü, S. (2022). Özel öğrenme güçlüğü tanısı olan çocukların dinleme becerileri ile okuma becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Wood, F. ve Grigorenko, E. (200) 1. Emerging issues in the genetics of dyslexia a methodological preview. *Journal of Learning Disabilities*, 34(6), 503-511.

Yıldırım, O. (2020). Development of adaptive serious games for the training of children with specific learning disabilities / Özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların eğitsel alıştırmaları için uyarlanabilir ciddi oyunlar geliştirilmesi. Yüksek lisans tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Enformatik Enstitüsü, Ankara.

Yıldırım, A. (2021). *Beyin nasıl çalışır?* İstanbul: Alfa Yayınları.

Yıllar. M.M. (2021). Pass bilişsel müdahale programının öğrenme güçlüğü yaşayan ilkokul 4. sınıf öğrencilerinin öğrenme performansına etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Yılmaz, E. (2021). Özel öğrenme güçlüğü olan öğrencilerin okuduğunu anlama becerisinin geliştirilmesinde tekrarlı okuma ve görsel anlama programının (TOGAP) etkililiği. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Yurttaş Durak, N. (2022). Özel öğrenme güçlüğü tanısı almış 4-8. sınıf öğrencilerinde, anne baba tutumları ile problem çözme becerileri, sosyal kaygı düzeyleri ve akademik başarı arasındaki ilişkinin araştırılması: Tekirdağ örneklemi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Bölüm 10

Kronik Hastalığı Olanlarda Coronavirus-19 Nasıl Seyrediyor?

Nurgül BOZKURT[1]

[1]Özet

Amaç: Coronavirus-2019 pandemisi özellikle ileri yaş ve kronik hastalığı olanlarda ağır seyretmektedir. Kronik hastalığı olanlarda özellikle hastaneye yatış oranı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir. Yoğun bakım ihtiyacının ve mortalite oranlarının artması virüsün ölümcül etkileri nedeniyle tüm hayatı ve sağlık hizmetlerinin yetersizliğine neden olmaktadır.

Metot: Mart-Aralık 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen "reverse transcription polymerase chain reaction" pozitif olan COVİD-19 hastaları çalışmaya alınmış ve verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Komorbid hastalığı ve organ yetmezliği olanlarda yoğun bakım ihtiyacı ve exitus oranları araştırılmıştır. Komorbiditeler için 'Charlson Komorbidite İndeksi' kullanılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 68,1± 11,3 ve 240'ı erkek toplam 400 hastanın %88,5 'inde komorbid hastalığı bulunmakta idi. En sık komorbid hastalık olarak kronik akciğer hastalığı, diyabetus mellitus ve hipertansiyon olarak saptandı (sırasıyla %40,1 %39,1 %37,8). Çalışma grubunda yoğun bakım ihtiyacı %21,1 idi. Komorbid hastalığı olanlarda yoğun bakım ihtiyacı daha yüksek oranda idi (%36,3). Ayrıca birden fazla komorbid hastalığı olan beş hasta da exitus ile sonuçlanmıştı.

Tartışma: COVİD-19 hastalarında komorbidit hastalıklar mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır. Kronik akciğer hastalığı, diyabetus mellitus, hipertansiyonu olan kişilerde "reverse transcription polymerase chain reaction" pozitifliği saptandığında hastaların yakın takip ve tedavisi gerekmektedir.

Sonuç: Kronik hastalığı olan hastaların COVİD-19 için daha duyarlı olduğu ve daha kötü klinik sonuçlara sahip olabileceği hatta birden fazla komorditesi

[1] Doç. Dr.; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.Turkey. ORCID No: 0000-0003-4412-1106

olan hastaların mortal seyredebileceği vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVİD-19, komorbidite, reverse transcription polymerase chain reaction, takip, mortalite

GİRİŞ

2019 yılında tüm dünyayı etkileyen Coronavirus- 2019 (COVİD-19) pandemisi ciddi bir yoğun bakım yükü ve mortalite oranlarında artışa neden olmuştur. Hastalık ileri yaş ve kronik hastalığı olan popülasyonda daha riskli seyretmektedir. Bu hastalarda hastaneye yatış oranı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalitenin yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (Martinez-Urbistondo, 2020:2, Grasselli, 2020:1575). Genel mortalite oranı %2 civarında olsa da komorbid hastalığı olanlarda ağır seyir göstererek bu oranın %40'lara kadar çıkabildiği bildirilmiştir (Guan, 2020:1710, Tekin, 2021:152, Grasselli, 2020:1349, Yang, 2020:477). Pandeminin uzun dönem etkilerini yaşadığımız son günlerde bile Coronavirusun değişik varyantları komorbid hastalığı olan kişilerde etkisini hala sürdürmektedir.

Bir meta analizde komorbid hastalıklardan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda ciddi COVİD-19 açısından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir; ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanmaya daha duyarlı olup olmadıkları belirsizliğini koruduğu vurgulanmıştır (Awatade, 2023:3). Bu nedenle KOAH hastalarında COVİD-19'un prevalansı, kronik komorbiditelerin ve COVİD-19'a duyarlılığın rolünü belirleyen toplum temelli tarama çalışmaları ihtiyaç vardır (Awatade, 2023:3). Ancak yine de sigara içimi, inhale kortikosteroidler ve bu ilişkiyi etkileyebilecek sosyoekonomik ve genetik faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (Higham, 2020:3).

Sigara dumanı KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve aynı zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için predispozan bir faktör olarak tanımlanmıştır (Aveyard, 2021:910, Brake, 2020:841, Johansen, 2020:885, Pouwels, 2023:130). Yapılan çalışmalarda sigara dumanına maruz kalmanın, SARS-CoV-2 için konakçı viral giriş reseptörü olan pulmoner Angiotensin Converting Enzim (ACE2) seviyelerine etkisi gösterilmiştir (Cai, 202:1558, Smith, 2020:520). Sigara dumanı maruziyeti aynı zamanda ACE2 eksprese eden hücrelerin genişlemesini de tetikler, bu da KOAH hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığını açıklayabilir (Pranata, 2020:840).

Genetik faktörler olarak; kromozom 3'te bulunan bir genetik varyantın, COVİD-19'da solunum yetmezliği için risk odağı olduğu bildirilmiştir (Zeberg, 2020:611). Human lökosit antijenlerinin (HLA) genetik varyasyonları COVİD-19'a duyarlılık ve ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkilidir, dolayısıyla daha yüksek

COVİD-19 hastalığı riski taşıyan grupların belirlenmesinde önemli bir rol oynar (Zeberg, 2020:611).

HLA'lar genetik polimorfizmlerinin SARS-CoV-2, MERS-CoV-2, influenza gibi çeşitli viral hastalıklara duyarlılığı etkilediği tespit edilmiştir. HLA'lardaki genetik varyasyonlar da COVİD-19'a duyarlılık ve ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkilidir, dolayısıyla daha yüksek COVİD-19 hastalığı riski taşıyan grupların belirlenmesinde önemli bir rol oynar (Marçalo, 2022:2, Fricke-Galindo, 2021:3, Haq, 2023: 3)

KOAH hastalarında, solunum yolu virüslerinin temizlenmesini geciktirebilen bağışıklık sisteminin savunma mekanizmalarının bozulmasıyla (Herr, 2009:145, Mallia, 2011:736). SARS-CoV-2'nin KOAH hastalarının akciğerlerinde daha kolay yayılarak daha ciddi klinik tabloya neden olması ile açıklanabilir.

KOAH hastalarında hastaneye yatış ve mortalite oranlarını yüksek olduğu vurgulanmaktadır (Guan, 2020:4) Aynı çalışmada ciddi COVİD-19 riskini en aza indirmek için KOAH hastalarının dikkatli bir şekilde yönetilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Guan, 2020:4).

Birden fazla sayıda komorbiditenin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu ve çeşitli tipte komorbiditeleri olan hastalar yanıısıra KOAH hastalarının yoğun bakım ihtiyacının yüksek olduğu bildirilmiştir (Guan, 2020:4).

YÖNTEM

Etik: Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul onayı alınmış (Etik Kurul Karar No: 28.04.2021/221) ve Helsinki Deklerasyonu etik prensiplerine uyulmuştur. Ayrıca çalışma için Sağlık Bakanlığı izni alınmıştır(2021-03-03T15_05_06. xm).

Mart-Aralık 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinde yatarak tedavi edilen “reverse transcription polymerase chain reaction” pozitif olan COVİD-19 hastaları çalışmaya alınmış ve verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların hastanede komorbid hastalıkları, organ yetmezliği varlığı kaydedilmiştir. Komorbiditeler için 'Charlson Komorbidite İndeksi' kullanılmıştır (14).

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 22 istatistik programında yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanılarak özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve komorbid hastalığın bulunması lojistik regresyon analizi (LRA) uygulanarak mortalite üzerine etkili faktörler belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 400 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 68,1± 11,3 ve 240'ı erkek idi. Sigara içme oranı %... idi. COVİD-19 hastalarının %88,5 'inde komorbid hastalığı bulunmakta idi. En sık komorbid hastalık oranı KOAH ve diyabetus mellitus idi (sırasıyla %40,1 %39,1). Hipertansiyon varlığı da %37,8 oranında saptanmış olup bunu astım izlemekte idi (%28,6). Organ yetmezliği olarak böbrek yetmezliği %53,6 oranında saptanmıştı. Çalışma grubunda yoğun bakım ihtiyacı %21,1 olup komorbid hastalığı olanlarda yoğun bakım ihtiyacı daha yüksek oranda idi (%36,3). Ayrıca birden fazla komorbid hastalığı olan beş hasta da exitus ile sonuçlanmıştı.

TARTIŞMA

Komorbid hastalığı veya organ yetmezliği olan COVİD-19 hastalarında mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (Martinez-Urbistondo, 2020:4, Grasselli, 2020:1579).

Ayrıca şiddetli COVİD-19 hastalarında hastaneye yatış sırasında uyuşukluk, nefes darlığı, yaygın miyaljiler ve akut hastalıktan kurtulduktan sonra bile devam edebilen ve ''beyin sisi'' olarak da adlandırılabilen bilişsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere önemli morbiditeler de yaşanmaktadır (Ceravolo, 2020:645, de Sire, 2020: 355). Ayrıca hastaneden taburcu olduktan sonra, ciddi COVİD-19 hastalarının %50'sinde kötüleşen dispne, bozulmuş egzersiz toleransı bildirilmiştir (Ceravolo, 2020:645, de Sire, 2020: 355).

SONUÇ

Başta KOAH olmak üzere komorbid hastalığı olan hastaların, COVİD-19 için daha duyarlı olduğu ve daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Bununla birlikte, KOAH popülasyonunun farklı ülkelerde değişen oranlarda eşlik eden hastalıklarla birlikte heterojenliği nedeniyle KOAH'ın COVİD-19 ile ilgili sonuçlar üzerindeki net etkisinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Ek olarak, önceden egzersiz intoleransı ve kardiyovasküler hastalıkları olan KOAH'lı bireylerin iyileşme süreçleri daha uzun zaman alabilmektedir ve bu da bu hastaların COVİD-19 için daha büyük risk altında olduğunu göstermektedir. Kronik hastalığı olan kişilerde reverse transcription polymerase chain reaction pozitifliği yakın takip ve tedavi gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

Aveyard, P., Gao, M., Lindson, N., Hartmann-Boyce, J., Watkinson, P., ve Hippisley-Cox, J. (2021). Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVİD-19: a population cohort study. Lancet Respir Med, 9(8), 909-923.

Awatade, N.T., Wark, P.A.B., Chan, A.S.L., Mamun, S.M.A.A., Mohd Esa, N.Y., ve Sohal, S.S. (2023). On Behalf Of The Asian Pacific Society Of Respirology Apsr Copd Assembly. The Complex Association between COPD and COVİD-19. J Clin Med, 12(11), 3791.

Brake, S.J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K.D., Eapen, M.S., Sohal, S.S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVİD-19). J Clin Med, 9(3),841.

Britton, W.J., Wark, P.A., Nold-Petry, C.A., Hansbro, P.M. (2020). Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and COVİD-19. Mucosal Immunol, 13(6), 877-891

Ceravolo, M.G., Arienti, C., de Sire, A., Andrenelli, E., Negrini, F., ve Negrini, S. (2020). International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER action. Rehabilitation and COVİD-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. Eur J Phys Rehabil Med, 56(5). 642-651.

Cai, G., Bossé, Y., Xiao, F., Kheradmand, F., Amos, C.I. (2020). Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care Med, 201(12), 1557-1559.

de Sire, A., Andrenelli, E., Negrini, F., Negrini, S., Ceravolo, M.G. (2020). Systematic rapid living review on rehabilitation needs due to COVİD-19: update as of April 30th, 2020. Eur J Phys Rehabil Med, 56(3), 354-360.

Fricke-Galindo, I., Falfán-Valencia, R. (2021). Genetics Insight for COVİD-19 Susceptibility and Severity: A Review. Front Immunol, 1(12), e622176.

Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., ve Cecconi, M. (2020). COVİD-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVİD-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med, 180(10), 1345-1355.

Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., ve Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARSCoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA, 323(16), 1574-1581.

Guan, W.J., Liang, W.H., Zhao, Y., Liang, H.R., Chen, Z.S., ve He, J.X. (2020). China Medical Treatment Expert Group for COVİD-19. Comorbidity and

its impact on 1590 patients with COVİD-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J, 55(5). 2000547.

Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu Y, Liang WH, Ou, C.Q., ve Zhong, N.S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med,* ;382(18), 1708-1720.

Haq, I.U., Krukiewicz, K., Tayyab, H., Khan, I., Khan, M., ve Cavalu, S. (2023). Molecular Understanding of ACE-2 and HLA-Conferred Differential Susceptibility to COVİD-19: Host-Directed Insights Opening New Windows in COVİD-19 Therapeutics. J Clin Med, 12(7), 2645.

Herr, C., Beisswenger, C., Hess, C., Kandler, K., Suttorp, N., ve Vogelmeier, C.R. (2009). Bals for the CAPNETZ Study Group. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. Thorax, 64(2), 144-149.

Higham, A., Mathioudakis, A., Vestbo, J., Singh, D. (2020). COVİD-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. Eur Respir Rev, 29(158), 200199.

Johansen, M.D, Irving, A., Montagutelli, X., Tate, M.D., Rudloff, I., ve Faiz, A. (2023). Smoking increases expression of the SARS-CoV-2 spike protein-binding long ACE2 isoform in bronchial epithelium. Respir Res, 24(1), 130.

Mallia, P., Message, S.D., Gielen, V., Contoli, M., Gray, K., ve Johnston, S.L. (2011). Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Am J Respir Crit Care Med, 183(6), 734-742

Marçalo, R., Neto, S., Pinheiro, M., Rodrigues, A.J., Sousa, N., ve Moura, G.R. (2022). Evaluation of the genetic risk for COVİD-19 outcomes in COPD and differences among worldwide populations. PLoS One.17(2), e0264009.

Martinez-Urbistondo, M., Mora-Vargas, A., Expósito-Palomo, E., Castejón, R., Citores, M.J., ve Martinez, J.A. (2020). InflammatoryRelated Clinical and Metabolic Outcomes in COVİD-19 Patients. Mediators Inflamm, 7, 2914275.

Pranata, R., Soeroto, A.Y., Huang, I., Lim, M.A., Santoso, P., ve Lukito, A.A. (2020). Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVİD-19. Int J Tuberc Lung Dis, 24(8), 838-843.

Smith, J.C., Sausville, E.L., Girish, V., Yuan, M.L., Vasudevan, A., ve Sheltzer, J.M. (2020). Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. Dev Cell, 53(5), 514-529.

Tekin, S., Demirtürk, N. (2021). COVİD-19: COVİD-19: Risk Factors

Increasing Disease and Scoring. Klimik, 34, 150-155.
Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., ve Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med, 8(5), 475-481.
Zeberg, H., Pääbo, S. (2020). The major genetic risk factor for severe COVİD-19 is inherited from Neanderthals. Nature, 587(7835), 610-612.

Bölüm 11

Çocuklarda Okul Kaynaklı Kasıtsız Yaralanmalar ve Okul Sağlığı Hemşireliği

Mehmet Can SEZİŞLİ[1]

Evrim KIZILER[2]

[1]ÖZET

Çocuklar hareketli yapıları, heyecan arama/risk alma davranışları ve günlerinin çoğunu okulda geçirmeleri sebebiyle okul kaynaklı kasıtsız yaralanmalara karşı oldukça açıktır. Yapılan araştırmalarda çocuk yaralanmalarının yaklaşık 1/3'ünün okullarda gerçekleştiği ve her gün 2300 çocuğun okul yaralanmalarına bağlı olarak öldüğü bildirilmektedir. Okul kaynaklı kasıtsız yaralanmalar çocuk ve ailenin yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek çocuğun devamsızlık yapmasına, akademik başarısının düşmesine hatta okulu bırakmasına sebep olabilmektedir. Çocukların riskli davranışlarını belirleyip kazalara karşı önlem almak kaza sonucu oluşan yaralanmaları tedavi etmekten daha ucuz ve kolaydır. Okul sağlığı hemşireleri okul içerisindeki potansiyel sorunlara dikkat çekerek sorunların çözümüne öncülük edebilir ve yöneticilerin düzeltici önlemler almasına yardımcı olabilir. Okuldaki personel ve öğrencilere uygun ve güvenli davranışlar konularında çeşitli eğitim stratejileri uygulayabilir. Güvenli olmayan oyun ve davranışların gözlemini yapabilir ve gerektiğinde sonlandırılması adına rehberlik edebilir. Ayrıca kaza olması durumunda gerekli sistematik veri akışını sağlayarak daha sonraki yaralanmaların önlenmesi konusunda önemli bir rol oynar. Bu derleme makalesi çocukların okul kaynaklı yaşadığı kasıtsız yaralanmaların tanımına, prevalansına, epidemiyolojisine, risk faktörlerine ve okul sağlığı hemşireliği kapsamında okul yaralanmalarının önlenmesine değinmek amacıyla ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler – Okul, okul kazaları, okul yaralanmaları, okul sağlığı hemşireliği, hemşirelik.

[1] Yüksek Lisans Öğrencisi; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Bölümü.
mcansezisli@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2328-5726
Dr. Öğr. Üyesi; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD. ekiziler@ybu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3188-6396

GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler dahil olmak üzere dünya genelinde yaralanmalar çocuklardaki ölüm ve sakatlıkların en önemli sebeplerinden biridir (Ballesteros vd., 2018; Ozkan, 2016; Vos vd., 2016). Her gün yaklaşık 2300 çocuk çeşitli kasıtlı-kasıtsız yaralanmalar sebebiyle ölmekte ve Amerika'da her sene 8.6 milyondan fazla çocuk kasıtsız yaralanma sebebiyle hastanelerde tedavi görmektedir (Aboagye vd., 2021; Kennedy vd., 2024). Oluşan tedavi maliyetinin ise yaklaşık 405 milyar dolar olduğu düşünülmektedir (Kennedy vd., 2024).

Çocukların fiziksel, psikolojik, bilişsel, sosyal açıdan gelişmeye devam etmeleri ve riskli davranışları onların yaralanmalara karşı hassas ve kırılgan oldukları anlamına gelmektedir (World Health Organisation (WHO), 2015). Bu dönemde yaşanılan yaralanmalar ev, okul, oyun alanı gibi birçok alanda meydana gelebilmektedir. Ancak çocuklar zamanlarının büyük bir kısmını okulda geçirirler, bu sebeple okul içinde ve dışında birçok nesne, insan ve çevre ile temas halindedirler. Her ne kadar okullar çocuklar için yaralanmalara karşı güvenli olarak görülse de araştırmalar, çocuklarda görülen yaralanmaların yaklaşık 1/3'ünün okullarda gerçekleştiğini göstermektedir (Park vd., 2018). Almanya'da 2019 yılı içerisinde 1.2 milyondan fazla okul yaralanması vakası raporlanmıştır. Aynı zamanda bu sonuç her bin öğrenci için 66 yaralanma vakası anlamına gelmekte ve okul kaynaklı yaralanmaların önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır (Gesetzliche Unfallversicherung, 2020).

Okul yaralanmaları çocuğun ve ailesinin yaşam kalitesini düşürerek onları fiziksel ve psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir. Ayrıca çocuğun okulda devamsızlık yapmasına, potansiyel olarak akademik başarısının düşmesine hatta okulu bırakmasına sebep olabilmektedir (Filser vd., 2022; Kılınç ve Gür, 2020; Ozkan, 2016). Çocukların riskli davranışlarını belirleyip kazalara karşı önlem almak kaza sonucu oluşan yaralanmaları tedavi etmekten daha ucuz ve kolaydır (Kılınç ve Gür, 2020). Dolayısıyla okul kaynaklı yaralanmaların önlenmesi çocukların güvenliğinin sağlanmasında önemli bir yere sahiptir (Gautham vd., 2020).

Kazalara ve olası risklere karşı farkındalık kazandırılması ve bu durumlardan kaçınma davranışları geliştirmeleri amacıyla çocuklara eğitimler düzenlenmelidir (Gür vd., 2023). Okul sağlığı hemşireleri, okul sağlığını geliştirmek adına okuldaki personellere ve öğrencilere uygun ve güvenli davranışlar konularında çeşitli eğitim stratejileri uygulayabilir. Güvenli olmayan oyun ve davranışların gözlemini yapabilir ve gerektiğinde sonlandırılması adına rehberlik edebilir (Olsen ve Kennedy, 2020). Bu bilgiler

ışığında bu derleme makalesi çocukların okul kaynaklı yaşadığı kasıtsız yaralanmaların tanımına, prevalansına, epidemiyolojisine, risk faktörlerine ve okul sağlığı hemşireliği kapsamında okul yaralanmalarının önlenmesine değinmek amacıyla ele alınmıştır.

OKUL KAYNAKLI KASITSIZ YARALANMA KAVRAMI

Kaza kavramı beklenmedik ve kontrol edilemeyen maddi veya manevi zararla sonuçlanan olaylar anlamına gelmektedir. Yaralanma kavramı ise, bir kişiye veya mala haksız şekilde zarar vermek anlamına gelmekte; ayrıca kasıtlı ve kasıtsız olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Kazalar mortalite ve morbidite oranları yüksek, küresel bir sorun olsa da araştırmalar kazaların %90 oranında önlenebilir olduğunu göstermektedir (Durak, 2020; Gür, 2005). Okullar çocukların vakitlerini en çok harcadıkları yerdir. Dolayısıyla çocuklar okul servis araçlarında, okul koridorlarında, oyun (okul bahçesi vb.) ve spor alanlarında, kantinde ve dersliklerde birçok kaza tehlikesiyle karşı karşıyadırlar (Kılınç ve Gür, 2020). Kazalara karşı önlem alınmadığı takdirde ise yaralanmalar meydana gelebilmektedir (Durak, 2020). Meydana gelen yaralanmaların, okul kaynaklı kasıtsız yaralanma (okul kazası) olabilmesi için bazı şartları taşıması gerekmektedir (Durak, 2020). Bu şartlar Tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Okul Kaynaklı Kasıtsız Yaralanma Şartları

Yaralanmanın okul saatleri içerisinde gerçekleşmiş olması
Okul etkinlikleri sırasında gerçekleşmiş olması (spor aktiviteleri, okul gezileri)
Okul dışında başka bir yere görevli olarak gönderildiği sırada gerçekleşmiş olması
Okul idaresine bağlı bir araçla görevli olunan yere giderken ya da gelirken gerçekleşmiş olması
Çocuğun revire ya da eve gönderilmesi
Çocuğun bir sağlık kuruluşuna gönderilmesi ya da sevk edilmesi
Çocuğa tıbbi müdahalede bulunulması
Çocuğun günlük hayatında bir kısıtlama olması

OKUL YARALANMALARININ PREVALANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nun 2021 raporuna göre ülkemizde çocuk nüfusunun toplam nüfusa oranı %26.9'dur. Raporda ayrıca tüm yaş grupları içerisindeki çocuk ölümlerinin ilk nedeninin "dışsal yaralanma ve zehirlenme" olduğu belirtilmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2022). Ülkemiz dahil olmak üzere dünya genelinde yaralanmalara yönelik sistematik bir kayıt ve raporlama ağı bulunmaması sebebiyle okul yaralanmalarına bağlı oluşan mortalite ve

morbidite oranları verileri buz dağının sadece görünen kısmını oluşturmaktadır (Ozkan, 2016).

Okul kaynaklı yaralanmaların nedenleri ve yaralanma oranları ülkelere, çevreye, mevsime ve ailelerin sosyoekonomik durumlarına göre değişse de okul kaynaklı yaralanmalar birçok ülkede pediatrik acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Gevrek Akar ve Kökcü Doğan, 2021; Kılınç ve Gür, 2020; Zagel vd., 2019). Amerika'da son 30 yıl içerisinde yaklaşık 200.000 çocuğun okulların oyun alanlarında yaralanmaları sebebiyle acil servise gittiği saptanmıştır (Kennedy vd., 2024). Ülkemizde yapılan bir araştırmada travma acile başvuran 500 çocuk hastanın %43.2'sinin okul kaynaklı yaralanma sebebiyle acile başvurduğu tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada hastaların en sık düşme (%96.6) sebebiyle başvurduğu ve çoğunluğunun ekstremite yaralanması (%63.6) olduğu belirtilmiştir (Akgün vd., 2017).

Ülkemize dair diğer araştırmalar incelendiğinde Akçay ve Yıldırımlar 7-14 yaş arası çocuğa sahip ebeveynlerle yaptıkları araştırmada çocukların %55.4'ünün okul kazası geçirdiğini, %38.6'sının kazaya bağlı yaralandığını saptamış, kazaların en sık sınıfta ve bahçede yaşandığını, ilk müdahalenin sınıf öğretmeni tarafından yapıldığını bildirmiştir (Akçay ve Yildirimlar, 2018). Eraslan'ın (2007), 378 ilköğretim ikinci kademe öğrencisi ile yaptığı araştırmada öğrencilerin %41.3'ü son bir ay içinde okulda kaza geçirdiğini belirtmiştir (Eraslan, 2007). Kılınç ve Gür ise lise düzeyinde eğitim gören 481 öğrenci ile yaptıkları araştırmada öğrencilerin %18.9'unun okulda kaza geçirdiğini, kaza geçiren erkek öğrencilerin sayısının kız öğrencilerin sayısının iki katından fazla olduğunu saptamıştır. Kazaların çoğunlukla okul bahçesinde veya sınıfta; teneffüste ve beden eğitimi derslerinde yaşandığı belirlenmiştir. Ayrıca okul kazası geçiren öğrencilerin %35.2'sinin hastaneye sevk edildiği belirtilmiştir (Kılınç ve Gür, 2020). Gür ve arkadaşları ilkokul öğrencileriyle yaptıkları çalışmada bir gruptaki öğrencilerin %78'inin, diğer gruptaki öğrencilerin ise %60.2'sinin son bir ay içerisinde okulda kaza geçirdiğini saptamıştır. Kazaların özelliklerine bakıldığında ise genellikle bahçe ve koridorlarda; teneffüste ve beden eğitimi derslerinde meydana geldiği görülmektedir. Aynı çalışmada öğrenciler yaşadıkları kazaların genellikle koşma ve dikkatsizlik yüzünden yaşandığını belirtmiştir (Gür vd., 2023). Özdemir ve arkadaşları beş ay boyunca travmatik acile yapılan başvuruları değerlendirdikleri çalışmada, başvuruların daha çok erkek öğrenciler (%64.9) tarafından yapıldığını, 8416 vakanın 504'ünün okul çağı çocuklarında ve okul içerisinde gerçekleştiğini bildirmiştir. Çalışmada vakaların %84.5'i hafif düzey yaralanma iken geri kalan kısım ciddi yaralanma olarak değerlendirilmiştir (Özdemir vd., 2022).

Uluslararası çalışmalara bakıldığında ise, çalışmaların daha çok okul çağı çocuklarında ve kasıtlı-kasıtsız tüm yaralanma biçimlerinin dahil edildiği düzende yapıldığı görülmektedir. Amerika'da okulların oyun alanlarında görülen kazaların yaygınlığını tanımlamak için 22 ay boyunca yürütülen bir çalışmada 15.868 kaza raporlanmıştır ve raporlanan kazaların %98.5'inin öğrenci yaralanmaları olduğu belirlenmiştir. İlkokul öğrencilerinin kaza istatistikleri incelendiğinde, kazaların sıklıkla oyun alanlarında (%32.6), sınıflarda (%26.1) veya beden eğitimi derslerinde (10.7) meydana geldiği görülmüştür. Ayrıca erkek öğrencilerin kaza oranının kız öğrencilere göre daha yüksek olduğu ve yaralanmaların genellikle baş/boyun bölgesini etkilediği saptanmıştır. Aynı çalışmada raporlanan kazaların %87.5'inin basit düzeyde kaza (alanda tedavi edilebilen), %12.5'inin ise sağlık uzmanları tarafından tedavi edilen ciddi kazalar olduğu belirlenmiştir (Kennedy vd., 2024). Sri Lanka'da 13-17 yaş arası 3263 ergenle yapılan bir araştırmada katılımcıların %35.6'sı son bir yıl içerisinde en az bir kere ciddi derecede yaralandığını bildirmiştir. Ayrıca yaralanmaların en sık düşme (%12.1) nedeniyle gerçekleştiği saptanmıştır (Wickramasinghe vd., 2020). Dört Güney Doğu Asya ülkesinde 13-15 yaş arası 9333 öğrenci ile yapılan bir araştırmada ise son bir yıl içerisinde kaza geçirdiğini bildiren çocukların oranı Endonezya için %45.9, Myanmar için %27.0, Sri Lanka için %37.2 ve Tayland için %46.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada tüm ülke katılımcıları arasında düşme (%14.6) en sık görülen yaralanma sebebi olarak belirtilmiştir (Peltzer ve Pengpid, 2012). Afrika'nın altı ülkesinde 20765 öğrenci ile yürütülmüş bir araştırmada öğrencilerin %68.2'sinin son bir yıl içerisinde en az bir kere yaralandığı belirtilmiş olup yaralanmaların sıklıkla düşme (19.7) ve oyun oynama/antrenman yapma (21.3) sebebiyle gerçekleştiği belirtilmiştir (Peltzer, 2008).

Lübnan'da on bir okul ile yapılan çalışmada 4619 okul yaralanması vakası rapor edilmiştir. Yaralanmaların daha çok ilkokul düzeyinde, erkek öğrencilerde, okul bahçesinde ve sınıfta gerçekleştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada oyun oynamanın ve koşmanın çocuklar için en büyük yaralanma sebebi olduğu saptanmıştır (Al-Hajj vd., 2020). Altmış sekiz düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülke kapsamında 164.633 ergen (12-15 yaş arası) ile yapılan bir araştırmada ciddi yaralanma oranı %42.9 olarak ifade edilmiştir. Yaralanmaların en çok düşme (%33.1) sebebiyle meydana geldiği ve daha çok kemik kırıklarına ve eklem çıkıklarına (%22.6) sebep olduğu belirtilmiştir (Han vd., 2019).

RİSK FAKTÖRLERİ

Okula giden çocuk yaş grupları arasında okul yaralanmalarının risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılmış çalışmalara bakıldığında çoğunlukla erkek çocukların okul kazalarına daha yatkın olduğu görülmektedir (Filser vd., 2022; Kennedy vd., 2024; Ozkan, 2016; Stadtmüller vd., 2022; Wickramasinghe vd., 2020). Yatkınlığın sebebi ise sıklıkla erkek çocuklardaki risk alma ve saldırgan davranışlarla bağdaştırılmıştır (Al-Hajj vd., 2020; Filser vd., 2022; Jaffe vd., 2020; Ozkan, 2016). Filser ve arkadaşları yaptıkları araştırmada erkeklerin sayıca baskın olduğu sınıflarda yaralanma riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiş ve çocukların kız-erkek karma sınıflarda okutulmasının kaza riskini azaltacağını belirtmiştir (Filser vd., 2022).

Yaş grupları veya eğitim düzeylerine göre risk durumunun belirlendiği çalışmalarda 'en riskli grup' sıklıkla ilkokul düzeyi öğrencileri ve ergen yaş grupları olarak belirtilmektedir (Aboagye vd., 2021; Kennedy vd., 2024; Linakis vd., 2006). Ergenlerin kazalara yatkınlık sebebinin 'heyecan arama ve risk alma'; ilkokul öğrencilerinin ise 'okulun çocuklar için en büyük sosyal alan olması ve ergenliğe geçişteki fiziksel gelişim süreci' olduğu düşünülmektedir (Al-Hajj vd., 2020; Kılınç ve Gür, 2020; Ozkan, 2016). Kılınç ve Gür yaptıkları çalışmada okulda kaza geçiren çocukların ebeveynlerinin sıklıkla ilkokul mezunu olduğunu gözlemlemiş ve ebeveynlerin yeterli güvenlik bilgisi olmaması sebebiyle çocuklarının daha fazla risk alma davranışı sergileyebileceğini düşünmüştür (Kılınç ve Gür, 2020).

Okula giden çocuklarda diğer yaralanma risk faktörlerine baktığımızda ise uyku bozukluğu, zorbalığa maruz kalma, ruhsal bozukluk, stress, madde kullanımı, yalnızlık, baskıcı ebeveyn tutumu, zihinsel sağlık sorunları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna sahip olmak gibi pek çok durum karşımıza çıkmaktadır (Aboagye vd., 2021; Jaffe vd., 2020; Pengpid vd., 2021; Sven Stadtmüller vd., 2018; Wickramasinghe vd., 2020). Ayrıca egzersiz ve spor öncesi koruyucu ekipman kullanmama, ısınma hareketleri yapmama, koşmak, çarpışmak okul kazalarının başlıca sebepleri arasındadır (Al-Hajj vd., 2020; Gür vd., 2023; Kılınç ve Gür, 2020).

Literatürde mevsimler ve aylara göre kaza sıklığının değiştiğini gösteren çalışmalara da rastlamak mümkündür. Bir araştırmada sonbahar mevsiminde çocukların yaralanma sıklığının arttığı bildirilirken başka bir çalışmada ise Mayıs ve Mart aylarında (sıcak aylarda) yaralanma sıklığının arttığı saptanmıştır (Al-Hajj vd., 2020; Ozkan, 2016). Son araştırmalar okul yaralanmalarının sıklıkla okul bahçesinde (oyun alanlarında), sınıfta ve koridorlarda meydana geldiğini göstermektedir (Gür vd., 2023; Kennedy vd., 2024; Kılınç ve Gür, 2020; Olsen ve Kennedy, 2020; Ozkan, 2016). Okul

bahçeleri ve oyun alanları çocukların ders dışında vaktini harcadıkları en önemli alanlardır (Ozkan, 2016). Ancak uygun olmayan yapılaşma, oyun ekipmanlarının güvenlik standartlarına, çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmaması (kaydırağın boyutu, salıncağın yüksekliği, koruyucu yüzey, zemin vb.), okul bahçesinde kişi başına düşen alanın azlığı gibi birçok sebep okulların çocukların yaralanmasında önemli bir risk faktörü olmasına yol açmaktadır (Al-Hajj vd., 2020; Ozkan, 2016). Okulların eski ve bakımsız olması, binanın ve bahçe zemininin kaygan veya sert olması, eşyaların koridorlarda veya bahçede düzensiz istiflenmesi gibi durumlar çocukların okul yaralanmalarında önemli risk faktörleridir (Ozkan, 2016; Park vd., 2018). Yaralanmaları veya yaralanma şiddetini azaltmak amacıyla bina ve bahçe zemininin yumuşak malzemelerden yapılması, kaygan zeminlerin onarılması gerekmektedir (Park vd., 2018). Ekipman düzeni ve yüzey bakımları öğrencileri potansiyel boğulma, düşme, ezilme ve yırtılma gibi tehlikelerden korumak için oldukça önemli adımlardır (Olsen ve Kennedy, 2020).

OKUL SAĞLIĞI HEMŞİRELİĞİ KAPSAMINDA OKUL YARALANMALARININ ÖNLENMESİ

Okul yaralanmalarının önlenebilir olduğu bilinmekte ancak yine de yeterince önlenememektedir. Yaralanmaları önlemek amacıyla uygulanabilecek en verimli faaliyet okul genelinde yaralanmaları önleme programlarıdır. Yaralanmaları önleme programlarının okul içerisindeki tüm bireyleri kapsaması, okulun fiziksel çevresini ve müfredatını birlikte ele alması programın etkinliğini artırmaktadır. Okul kazalarında güvenlik önlemlerinin öğrencilere ve diğer okul personellerine tanıtılması ve yeterli eğitimin sağlanması kişilerde davranış becerilerini geliştirir. Özellikle okul çağı çocuklarında güvenli sağlık davranışlarının kazandırılması davranışların kalıcı olmasını sağlayacaktır. Okul kazalarına yönelik verilecek eğitimlerle çocukların devamsızlık yapması önlenir, aktivitelerinin daha az kısıtlanması ve sağlık durumunun daha az bozulması sağlanmış olur (Gür, 2005; Kılınç, 2018; Kılınç ve Gür, 2020).

Okul sağlığı hemşirelerinin okul sağlığını koruma ve geliştirme amacıyla belirli sorumlulukları vardır (Gür, 2005; Kılınç, 2018; Kılınç ve Gür, 2020; Olsen ve Kennedy, 2020):

- Okulun sağlık hizmeti gereksinimlerini belirler ve yönetime bildirir.
- Sağlık açısından riski durumların erken tanılanması ve önlemlerin alınması hususunda okul yönetimiyle iş birliği yapar.

- Hasta veya acil müdahale gereken öğrenci ve personel olması durumunda hekim istemi doğrultusunda kişilerin tedavi ve hemşirelik bakımlarını planlar, uygular ve değerlendirir.
- Okul içerisinde çevre sağlığı açısından riskli olabilecek durumları (katı atıkların bertarafı, kazalara neden olabilecek durumlar, havalandırma, aydınlatma, ısıtma) değerlendirir ve okul yönetimine bilgi verir.
- Öğrenci ve personellere doğru sağlık davranışlarının kazandırılması ve doğru bilgilerin aktarılması amacıyla eğitimlerini yürütür.
- Öğrenciler için ruh sağlığı taramaları yapar ve sorun belirlenen öğrenciler için aile ve öğretmenlerle iş birliği yaparak danışmanlık rolünü kullanır.
- Kantin-kafeterya-yemekhane personellerine hijyen ve gıda güvenliği gibi konularda eğitimler planlar ve uygular. Aynı zamanda denetimini yürütür.
- Temizlik personellerine sağlık eğitimi yapar ve denetler.
- Kaza ve yaralanmalara karşı güvenlik önlemlerinin geliştirilmesi amacıyla öğrenci, aile ve öğretmenlerle iş birliği yapar.

Oyunlar ve oyun alanları çocukların okuldaki gününün ayrılmaz bir parçasıdır. Teneffüsler çocuklara sosyalleşme ve fiziksel aktiflik imkanı sunsa da okul hemşireleri oyun alanlarındaki kasıtsız yaralanmaların yaygın olduğunun bilincindedir. Bu nedenle oyun alanları ve okul bahçeleri okul sağlığı hemşireleri için endişe konusudur (Olsen ve Kennedy, 2020). Yaralanma meydana geldiği durumlarda okul hemşiresi 'yaralanma veri formlarını ve raporlarını' sağlayarak öğrenci güvenliğinin önemini teşvik eder. Okul sağlığı hemşireleri oyun alanlarını ve çocukların denetimini (oyunlarını izlemek, dinlemek ve raporlamak) yaparak çocukların nasıl yaralandığına dair geniş bir bakış açısı sağlar. Okul sağlığı hemşireleri okul içerisindeki potansiyel sorunlara dikkat çekerek sorunların çözümüne öncülük edebilir ve yöneticilerin düzeltici önlemler almasına yardımcı olabilir. Aynı zamanda okul içerisinde yaptıkları gözetim ve değerlendirme bilgileriyle okul içerisinde satın alınacak ekipmanların türlerine yönelik öneride bulunabilir (Gür, 2005; Olsen ve Kennedy, 2020).

Okuldaki yaralanma ve kazalara yönelik sistematik bir anlayış sağlamak yaralanma ve kazaların önlenmesi için önemli bir mekanizmadır. Literatür çoğu zaman okul sağlığı hemşirelerinin yaralanmaları tedavi ettiğini ancak denetim ve raporlama kısmında yetersiz kalabildiğini göstermektedir (Olsen ve Kennedy, 2020). Okul sağlığı hemşireleri okul sağlığı ekibinin önemli bir parçasıdır ve topladığı veriler gelecekteki yaralanmaların önlenmesine yönelik fikir sağlamaktadır. Ayrıca okul sağlığı hemşireleri çevrenin, ekipmanların ve

yüzeylerin bakımına yönelik rutin güvenlik kontrolleri yaparak sürveyans verilerini yöneticilere sunabilir, oyun alanıyla ilgili (teneffüs süreleri, oyun aktivitelerinin yönetimi) politika ve prosedürlere katılabilir (Gür, 2005; Olsen ve Kennedy, 2020).

SONUÇ

Sonuç olarak her yıl yüzbinlerce çocuk okullarda çeşitli sebeplerle kasıtsız olarak yaralanmaktadır. Okullar çocukların yalnızca eğitim aldıkları bir yer değil, aynı zamanda sosyalleştikleri ve çevreyle etkileşim halinde oldukları bir yerdir. Bu nedenle okullarda çocuklarımızın her anlamda güvenliğinin sağlanması, sağlığının korunması ve sürdürülmesi önemlidir. Okul yaralanmalarına yönelik birçok risk faktörü bulunmakta olup bu durumların erken tanılanması ve önlemlerin alınması gerekmektedir. Okul sağlığı hemşireleri okul içerisindeki risk faktörlerini tanılayarak, yaralanmalara yönelik eğitim ve bilinçlendirme programları uygulayarak, kaza olması durumunda gerekli sistematik veri akışını sağlayarak daha sonraki yaralanmaların önlenmesi konusunda önemli bir rol oynar. Bu bilgiler doğrultusunda okul sağlığı hemşireliği uygulamasının ülke genelinde teşvik edilmesi, okul personellerinin, öğrencilerin ve velilerin okul yaralanmalarına yönelik farkındalıklarının artırılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Aboagye, R. G., Seidu, A. A., Bosoka, S. A., Hagan, J. E., Ahinkorah, B. O. (2021). Prevalence and correlates of unintentional injuries among in-school adolescents in Ghana. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(13). https://doi.org/10.3390/ijerph18136800

Akçay, D. ve Yildirimlar, A. (2018). Çocukların Okul Ortamında Kaza Geçirme ve Güvenlik Tedbirlerine Yönelik Ebeveyn Davranışlarının İncelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, *11*(1), 48-55.

Akgün, F. S., Ertan, C. ve Güneysel, Ö. (2017). Acil servise travma nedeniyle başvuran okul çağı çocuklarının demografik değerlendirilmesi. *Maltepe Tıp Dergisi*, *9*(1), 6-9.

Al-Hajj, S., Nehme, R., Hatoum, F., Zheng, A., Pike, I. (2020). Child school injury in Lebanon: A study to assess injury incidence, severity and risk factors. *PLoS ONE, 15*(6). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233465

Ballesteros, M. F., Williams, D. D., Mack, K. A., Simon, T. R., Sleet, D. A. (2018). The epidemiology of unintentional and violence-related injury morbidity and mortality among children and adolescents in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 15*(4). https://doi.org/10.3390/ijerph15040616

Durak, Z. (2020). *Ortaokul Öğrencilerinin Kaza Geçirme Durumları Ve Kazalardan Korunmaya Yönelik Davranışları*. Sanko Üniversitesi.

Eraslan, R. (2007). *Bir İlköğretim Okulu İkinci Kademe Öğrencilerinde Okul Kazası Görülme Sıklığının İncelenmesi*. Gazi Üniversitesi.

Filser, A., Stadtmüller, S., Lipp, R., Preetz, R. (2022). Adolescent school injuries and classroom sex compositions in German secondary schools. *BMC Public Health*, *22*(1). https://doi.org/10.1186/s12889-021-12370-8

Gautham, M. S., Gururaj, G., Nadig, K., Roy, A., Nair, L. (2020). School safety assessment in Bengaluru and Kolar districts, India. *International Journal of Injury Control and Safety Promotion*, *27*(3), 336-346. https://doi.org/10.1080/17457300.2020.1778038

Gesetzliche Unfallversicherung, D. (2020). *Statistik Schülerunfallgeschehen 2019*.

Gevrek Akar, S. ve Kökcü Doğan, A. (2021). Temel Eğitim Kurumlarında Alınan Güvenlik Önlemlerinin Okul Kazalarına Etkisinin İncelenmesi Investigation of The Effects of Security Measures Taken in Primary Education Institutions on School Accidents. Içinde *Gümüşhane*

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Araştırma Makalesi GUJHS (C. 10, Sayı 1).

Gür, K. (2005). *İstanbul ili ilköğretim okullarında kaza epidemiyolojisi ve öğrencilerin okul kazalarında güvenlik önlemlerine yönelik bilgi ve davranış ölçeklerinin geliştirilmesi*. Marmara Üniversitesi.

Gür, R., Ergün, S. and Özyazicioğlu, N. (2023). The Effectiveness of Child-to-child Education For Prevention of School Accidents In A Primary School: A Randomized Controlled Trial. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 17*(1), 117-125. https://doi.org/10.21763/tjfmpc.1162338

Han, L., You, D., Gao, X., Duan, S., Hu, G., Wang, H., Liu, S., Zeng, F. (2019). Unintentional injuries and violence among adolescents aged 12-15 years in 68 low-income and middle-income countries: a secondary analysis of data from the Global School-Based Student Health Survey. *The Lancet. Child & adolescent health*, *3*(9), 616-626. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30195-6

Jaffe, E., Khalemsky, A., Khalemsky, M. (2020). Game-related injuries in schools: a retrospective nationwide 6-year evaluation and implications for prevention policy. *Isr J Health Policy Res*, *10*, 51. https://doi.org/10.1186/s13584-021-00487-5

Kennedy, E. A., Filchner, D. A., Patterson, Z. D., Olsen, H. M. (2024). Epidemiological Characteristics of School Playground Injuries. *Clinical Pediatrics*, *63*(1), 135-145. https://doi.org/10.1177/00099228231172482

Kılınç, E. (2018). *Sağlık İnanç Modeli Temelli Yaralanma Ölçeği'nin Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması Ve Ergenlerin Okulda-Trafikte Güvenlik Önlemlerine Yönelik Davranışları*. Marmara Üniversitesi.

Kılınç, E. ve Gür, K. (2020). Behaviours of adolescents towards safety measures at school and in traffic and their health beliefs for injuries. *International Journal of Nursing Practice*, *26*(5). https://doi.org/10.1111/ijn.12861

Linakis, J. G., Amanullah, S., Mello, M. J. (2006). Emergency department visits for injury in school-aged children in the United States: a comparison of nonfatal injuries occurring within and outside of the school environment. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, *13*(5), 567-570. https://doi.org/10.1197/J.AEM.2005.11.073

Olsen, H., Kennedy, E. (2020). Safety of School Playgrounds: Field Analysis From a Randomized Sample. *Journal of School Nursing*, *36*(5), 369-375. https://doi.org/10.1177/1059840519827364

Ozkan, O. (2016). Incidence and outcomes of school-based injuries during four academic years in Kocaeli, Turkey. *Pediatrics International*, *58*(8), 732-739. https://doi.org/10.1111/ped.12909

Özdemir, S., Şeyma Akça, H., Algın, A., Kokulu, K., Özkan, A. (2022). Characteristics of School Injuries Presenting to the Emergency Department. *J Med*, *12*, 61-66. https://doi.org/10.1055/s-0042-1748832

Park, H. A., Ahn, K. O., Park, J. O., Kim, J., Jeong, S., Kim, M. (2018). Epidemiologic characteristics of injured school-age patients transported via emergency medical services in korea. *Journal of Korean Medical Science*, *33*(10). https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e73

Peltzer, K. (2008). Injury and social determinants among in-school adolescents in six African countries. *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, *14*(6), 381-388. https://doi.org/10.1136/IP.2008.018598

Peltzer, K., Pengpid, S. (2012). Injury and Social Correlates among in-School Adolescents in Four Southeast Asian Countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, *9*, 2851-2862. https://doi.org/10.3390/ijerph9082851

Pengpid, S., Hinneh, J. T., Peltzer, K. (2021). Prevalence and correlates of single and multiple unintentional non-fatal injuries among school-going adolescents in Liberia. *Injury*, *52*(4), 787-792. https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.048

Stadtmüller, S., Klocke, A., Giersiefen, A., Lipp, R., Wacker, C. (2022). Approaching the Causes of Unintentional Injuries in the School Environment: A Panel Analysis of Survey Data From Germany. *Journal of School Health*, *92*(2), 148-156. https://doi.org/10.1111/JOSH.13112

Sven Stadtmüller, A., Klocke, A., Giersiefen, A., Lipp, R., Sven Stadtmüller, K. (2018). Verletzungen auf dem Schulhof-Eine Analyse individueller und kontextueller Faktoren Injuries in the Schoolyard: An Analysis of Individual and Contextual Factors. *Gesundheitswesen*, *80*, 183-190. https://doi.org/10.1055/s-0043-112743

Türkiye İstatistik Kurumu. (2022). *İstatistiklerle Çocuk 2021*.

Vos, T., Kyu, H. H., Pinho, C., Wagner, J. A., Brown, J. C., Bertozzi-Villa, A., Charlson, F. J., Coffeng, L. E., Dandona, L., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Fleming, T. D., Forouzanfar, M. H., Graetz, N., Guinovart, C., Haagsma, J., Higashi, H., Kassebaum, N. J., … Murray, C. J. L. (2016). Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatrics*, *170*(3), 267-287. https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.4276

Wickramasinghe, S., Gunawardena, N. S., Punyadasa, D., Gunawardena, S., Wickramasinghe, C., Lokubalasooriya, A., Peiris, R., Senanayake, S. (2020). Serious non-fatal unintentional injuries among in-school adolescents in Sri Lanka: results from the 2016 Sri Lankan global school-based health survey. *BMC Public Health*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s12889-020-09839-3

World Health Organisation (WHO). (2015). *Why are so many children involved in road traffic crashes?* . https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/road-traffic-injuries-children#.

Zagel, A. L., Cutler, G. J., Linabery, A. M., Spaulding, A. B., Kharbanda, A. B. (2019). Unintentional Injuries in Primary and Secondary Schools in the United States, 2001-2013. *Journal of School Health*, *89*(1), 38-47. https://doi.org/10.1111/josh.12711

Bölüm 12

Afetlerin Ruh Sağlığına Etkileri ve Psikolojik İlk Yardım

Melisa BULUT

ÖZET

Dış yardım gerektirmeye yetecek büyüklükte ani bir ekolojik olay afet olarak tanımlanmaktadır. Afetler doğal veya insan yapımı olarak meydana gelebilir. Oluşma şekli fark etmeksizin afetlerin ruh sağlığına olumsuz etkileri bulunmaktadır. Afetlerin ardından bireyler uyku sorunları, iştah sorunları, bellek sorunları, uyum sorunları, alkol veya madde kullanımı, depresif semptomlar ve anksiyete yaşamaktadırlar. Bu belirtiler eşik altı kalabileceği gibi, travma sonrası stres bozukluğu, depresif bozukluklar, anksiyete bozuklukları yaygın olmak üzere psikiyatrik bir tanı koyulmayı gerektirebilir. Erken müdahale ve yönlendirme yapılmaz ise intiharla sonuçlanabilir. Ruh sağlığının olumsuz etkilenmesi açısından afetin şiddeti ve yüksek maruz kalma düzeyi, kadın cinsiyet, etnik azınlık, düşük eğitim düzeyi, maddi kayıp yaşamak veya yas gibi faktörler risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Bu süreçte sosyal destek kaynaklarının varlığı ve bu kaynaklara erişim ise koruyucu bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Afetlerin ruh sağlığı üzerine erken dönem ve ileri dönem olumsuz etkilerini en aza indirebilmek için önerilen müdahalelerin başında psikolojik ilk yardım gelmektedir. Psikolojik ilk yardım afetlerden etkilenen insanlara acil ve pratik destek sağlamayı amaçlayan, bireylerin duygusal ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamanın önemini vurgulayan, destekleyici ve esnek bir kriz müdahale yöntemidir. Psikolojik ilk yardım sunumuyla ilgili farklı model ve yaklaşımlar bulunmasına rağmen halen kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bölümde, afetlerin ruh sağlığına etkileri ve buna karşın uygulanması önerilen psikolojik ilk yardım RAPID modeli çerçevesinde çeşitli kaynaklarla desteklenerek ve farklı yöntemler entegre edilerek sunulmuştur.

GİRİŞ

Büyük bir zarar, hasar, ölüm veya ciddi zorlukla sonuçlanan bir olay afet veya felaket olarak tanımlanmaktadır (Cambridge Dictionary, 2023). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) afeti "dış yardım gerektirmeye yetecek büyüklükte ani bir ekolojik

[1] Arş.Gör.; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü melisaaabulut@gmail.com ORCID No: 0000-0002-2031-6454

olay" olarak tanımlamaktadır ve DSÖ verilerine göre son on yılda 2,6 milyardan fazla insan deprem, tsunami, heyelan, kasırga, sıcak hava dalgaları, su baskını veya şiddetli soğuk hava gibi doğa olaylarından etkilenmiştir (WHO, 2023).

Afetler insan, hayvan ve bitki yaşamında ağır kayıplara, yaralanma ve sakatlıklara, mal ve çevreye zarar veren felaket olaylarıdır. Afetler genellikle başlama hızlarına (ani veya yavaş), nedenlerine (doğal veya insan yapımı) veya ölçeklerine (büyük veya küçük) göre sınıflandırılmaktadır. Doğal afetler *meteorolojik* (sel, kasırga, tayfun, sıcak/soğuk hava dalgaları vb.), *jeolojik* (deprem, volkanik patlama, tsunami vb.), *çevresel/biyolojik* (küresel ısınma, ilkim değişikliği, epidemi, pandemi vb.) olarak sınıflandırılabilir. İnsan yapımı afetler ise *teknolojik* (insanlara ve çevreye zarar veren sistemler, ekipman ve mühendislik arızalanmaları, köprü, maden ve bina gibi yapısal çökmeler vb.), *endüstriyel* (kaza, ihmal veya beceriksizlik nedeniyle sanayi şirketlerinin neden olduğu felaketler, kimyasal ve nükleer patlama vb.) ve *savaş* (şiddete dönüşen sosyopolitik çatışmaların neden olduğu felaketler, savaş, toplum içi çatışmalar vb.) olarak ayrılabilir (University of Peshawar, 2023).

Afetler her ne sebeple ortaya çıkarsa çıksın bireylerin ruh sağlığı ve refahı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilmektedir. Bu etki 1) önceden mevcut ruhsal hastalığı olan bireyler, 2) ruhsal hastalık geliştirmeye yatkınlığı olan bireyler, 3) belirtileri olan ancak psikiyatrik bir bozukluk için tanı kriterlerini karşılamayan kişileri daha kırılgan hale getirmektedir (Esterwood ve Saeed, 2020). Bu nedenle afetler ve sonuçları başta kırılgan bireyler olmak üzere afete maruz kalan kişiler için ruhsal bir tehdittir.

Afetlerin Ruh Sağlığına Etkileri

Doğal afetler, insan hayatına ve malına zarar verebilecek şiddetli ve aşırı doğa olaylarıdır (Kourkouli, 2023). Doğal afetler insanlığın hayatta kalması ve refahı için tehditler ve zorluklar yaratır. Afetler sonucunda yer değiştirmeler, geçim kaynaklarının ve mülklerin yok olması, ölümler ve yaralanmalar insanların hayatlarını sekteye uğratmaktadır (Maina-Gichaba vd., 2013). Bir kişinin hayatına yönelik doğrudan bir tehdit, örneğin ciddi fiziksel yaralanma, cinsel şiddet, beklenmedik bir ölüme tanık olmak, doğrudan yaşam tehdidi vb. psikolojik travmaya neden olabilmektedir. Psikolojik bir travmaya verilen tepkiler, durdurulamayan düşünceleri, kabusları, travmayı hatırlatan şeylerden kaçınmayı, kendini suçlamayı, gerginliği, güvenlik endişesini, sinirliliği ve konsantrasyon sorunlarını içerebilir (Esterwood ve Saeed, 2020). Doğal afetlerin en yaygın psikolojik sonuçları, sürekli ruhsal sıkıntı (distres), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve depresyon olarak görülmektedir (Beaglehole vd., 2018).

Dünya genelinde 160 afetin sonuçlarını incelen Norris ve diğerleri, afetten kurtulanların %30'unda TSSB geliştiğini belirtmektedir. Afetin ciddiyeti, şiddetli maruz kalma düzeyi, kadın cinsiyet, orta yaş, etnik azınlık durumu, ikincil stresörler, önceki psikiyatrik problemler ve zayıf veya kötüleşen psikososyal kaynaklar tutarlı şekilde olumsuz ruhsal sonuçların olasılığını artırmakta, TSSB gelişimini olumsuz etkilemektedir (Norris vd., 2002a; Norris vd., 2002b). Buna karşın sosyal destek varlığı afetin olumsuz psikolojik etkilerini hafifletmede kritik bir rol oynamakta; afet sonrası erken dönemde ve devamında sosyal desteği olanların ruhsal sıkıntısının daha az olduğu bildirilmektedir (Kaniasty ve Norris, 2008). Bir başka çalışma doğal afetler sonrası depresyon prevalansının erişkinlerde %5,8 ile %54,0 ve çocuklarda %7,5 ile %44,8 arasında değiştiğini göstermektedir. Doğal afetlere maruz kaldıktan sonra depresyon için risk faktörleri yetişkinlerde kadın olmak, evli olmamak, dini inançlara sahip olmak, zayıf eğitime sahip olmak, önceki travma, afet sırasında korku, yaralanma veya yas yaşamak veya işini veya malını kaybetmek, afet sonucu evinde hasara uğraması; çocuklarda önceki travma, afet sırasında mahsur kalmak, afet sırasında yaralanma, korku veya yas yaşamak, afet sırasında yaralanmaya/ölüme tanık olmak veya zayıf sosyal desteğe sahip olmak olarak belirtilmiştir (Tang vd., 2014).

Depremler en yıkıcı doğal afetlerden biridir ve bireyler üzerinde benzer önemli psikolojik sonuçlar doğurabilir. Haiti'deki 2010 depreminin psikolojik etkisi araştırıldığında, örneklemin %35,82'sinin klinik olarak anlamlı TSSB semptomları bildirdiği, kızlar ve genç kadınlar için daha yüksek bir prevalans olduğu belirlenmiştir. Çalışma, depremden altı yıldan fazla bir süre sonra değerlendirilen katılımcıların üçte birinden fazlasının ciddi TSSB semptomlarına halen sahip olduğunu göstermiştir (Cadichon vd., 2017). Haiti depreminden 30 ay sonra hayatta kalan yetişkinlerde TSSB ve depresif belirtilerin yaygınlık oranları sırasıyla %36.75 (498 kişi) ve %25.98 (352 kişi) olarak belirtilmiştir. TSSB ve depresif belirtiler için risk faktörleri genç olmak veya yaşlı olmak, kadın cinsiyet, işsiz olma durumu ve düşük eğitim düzeyi olmuştur. TSSB ile depresyon arasındaki komorbidite ise %13.36 olarak saptanmıştır (Cénat ve Derivois, 2014). 2008'deki Wenchuan depreminin ardından ergenlerin %38,3'ü olaydan 12 ay sonra uyku bozuklukları bildirmiş ve olaydan 24 ay sonra dahi önemli bir azalma görülmemiştir (Morganstein ve Ursano, 2020). Japonya'da 11 Mart 2011'de yaşanan deprem, tsunami ve nükleer santral sızıntısı ciddi bir afet örneğiydi. Olayı takiben sağlık riski taşıyan davranışları değerlendiren bir çalışma, felaketin ardından alkol kullanımında önemli bir artış bildirmiştir. Bu çalışmada, Japonya'daki üçlü felaketten önce alkol kullanmayan 37.867 kişiden %9,6'sı 2012'de alkol kullandığını, %53,8'i ise 2013'te alkol kullanmaya devam ettiğini

belirtmişlerdir (Orui vd., 2017). Bu, bir krizin ardından uzun süre devam edebilecek sağlık riski taşıyan ve hem beden hem de ruh sağlığı etkileyebilen davranışların bir örneğidir.

Belirtilen ruhsal sorunlara ek olarak, depremler intihar oranlarının artmasına neden olabilir. Japonya'daki 2004 Niigata-Chuetsu depreminin intihardan kaynaklanan uzun vadeli ölümleri etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için depremden önceki beş yıllık dönem ve depremi izleyen üç yıllık dönem incelenmiştir. Sonuçlara göre, depremden sonra intihardan kaynaklanan uzun vadeli ölüm oranının erkeklerde azaldığı ve kadınlarda arttığı sonucuna varılmıştır (Hyodo vd., 2010). 1999 Tayvan/Nantou depreminden sonra intihar oranlarında artış görülmüştür. Yine özellikle kadınlarda bu artış daha fazla bulunmuştur (Chou vd., 2003)

Sel felaketlerinin ardından gösterilen ruhsal tepkiler de benzerdir. 2000 yılında İngiltere'deki sel felaketinin ardından yapılan bir çalışmada, felaketten etkilenen kişilerin uyum bozukluğuyla ilişkili olarak sel hakkında konuşmaktan veya düşünmekten kaçınma, geçmişe dönüşler, uyku bozuklukları ve depresyon semptomları yaşadıkları, kadınların erkeklere göre daha çok etkilendiği, sel olayından kaynaklanan hasar ve kayıp ne kadar büyükse sel mağdurlarının maruz kaldığı stresin de o kadar büyük olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca sel felaketinin ardından gelen yağışların, sel olayıyla doğrudan ilişkili bir faktör olarak su altında kalanlar arasında tekrarlanan stres ve travma için bir tetikleyici görevi gördüğü, mağdurların "yağış kaygısı" yaşadığı belirtilmiştir (Tapsell vd., 2002).

Meksika'daki kasırga felaketinden sonra ise afetin uzun vadeli psikolojik sonuçları incelenmiştir. Kasırgadan bir yıl sonra hayatta kalan birçok kişinin TSSB, depresyon ve anksiyete semptomları yaşadığı bildirilmiştir (Kaniasty ve Norris, 2008).

İnsan yapımı afetler, doğal nedenlerden kaynaklanan afetlerin aksine, insan yapımı bir sistemin başarısızlığını içeren insan niyeti, ihmal veya hata unsuru içermektedir. Bu tür insan yapımı felaketlere; suç, sivil karışıklık, terörizm, savaş, biyolojik/kimyasal/nükleer tehdit ve kazalar, siber saldırılar, maden/bina/köprülerin çökmesi örnek verilebilir. Doğal afetlerin ruhsal sonuçlarına benzer şekilde insan yapımı felaketler de ruh sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Toplumsal karışıklık ve terör saldırılarının ardından bireylerde korku, şok, öfke, anksiyete, çaresizlik, şüphecilik, obsesif düşünceler, duygudurum değişimleri, unutkanlık, uykusuzluk, suçluluk, anhedoni, duygusal küntleşme, intihar düşünceleri ve terörizm nedeniyle seyahat etmekten korkma (turofobi) görüldüğü bildirilmiştir (Çakar, 2021; Kar, 2010).

Ayrıca insan yapımı felaketlerin ardından müdahale eden görevlilerin (askerler, polisler, sağlık çalışanları vb.) de ruh sağlığı olumsuz etkilenmektedir.

İnsan yapımı felaketlerden sonra görevli personelde TSSB'nin yaygınlığı %1 ile %90 (ortalama %24) arasında değişen bir aralık göstermektedir. TSSB görülme sıklığı personelin eğitimi sırasında savaş gibi süreçlere hazırlıklı olup olmadığı, eğitim sürecinin süresi, ruh sağlığına yönelik bir eğitim alıp almama, psikolojik travmanın kısa/uzun süre devam edip etmemesi veya her gün tekrarlanan travmatik olaylara maruz kalmakla ilişkilendirilmiştir. İnsan kaynaklı felaketler sonrasında müdahale personelinde görülen depresyonun yaygınlığı, doğal felaketlerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Müdahale personelinde depresyon yaygınlığı %17 olarak raporlanmıştır. Ayrıca felaketin üzerinden yıllar geçmesine rağmen acil servis çalışanlarında zararlı miktarda alkol tüketiminin yaygınlığı yüzde üç bulunmuştur (Naushad vd., 2019).

Genel olarak, bu çalışmalar, afetlerin bireyler, özellikle de önemli kayıp veya travma yaşamış kişiler üzerindeki önemli psikolojik etkilerini vurgulamaktadır. Ayrıca, afetlerin olumsuz psikolojik sonuçlarını hafifletmede sosyal desteğin ve ruh sağlığı hizmetlerine erişimin öneminin altını çizmişlerdir. Bu anlamda kriz ve afet sonrası psikolojik müdahale hizmetlerinde akla psikolojik ilk yardım gelmektedir.

Psikolojik İlk Yardım

Psikolojik ilk yardım (PİY), afetlerin erken dönem psikolojik travmasını azaltmak için kullanılan bir kriz müdahale yöntemidir. Psikolojik ilk yardım afetlerden etkilenen insanlara acil, pratik destek sağlamayı amaçlayan, hızla büyüyen bir afet müdahale yaklaşımıdır. Afetzedelerin acil duygusal ve pratik ihtiyaçlarını karşılamanın önemini vurgulayan destekleyici ve esnek bir yaklaşımdır (Demircioglu vd., 2019:352).

PİY, psikolojik desteğin ötesine geçerek sosyal desteği de kapsamaktadır. Akut sıkıntıyı dengelemek ve hafifletmek, aynı zamanda sürekli bakıma erişimi kolaylaştırmak için tasarlanmış destekleyici ve şefkatli bir yaklaşımdır. PİY müdahalesi için tanı koymak veya tedavi gerekmemektedir (Everly ve Lating, 2022:15).

PİY bir erken dönem müdahalesidir. Yaşanan olay sırasında ya da hemen sonrasında uygulanabilir. Uygulama süresi birkaç dakikadan, günler ya da haftalara kadar değişebilir. Çocuk, ergen, yetişkin herkese uygulanabilir. Müdahale olay yerinde, afet sahasında, etkilenen bölgede, tedavi merkezlerinde, okullarda, hastanelerde yani güvenli olan her ortamda uygulanabilir. Yalnızca ruh sağlığı profesyonelleri tarafından uygulanan bir yöntem değildir; eğitimini alan herkes PİY uygulayabilir. Sağlık profesyonellerinin yanı sıra etkilenen bölgede yaşayan ve çalışmalara destek olma konusunda istekli olan muhtar, imam,

öğretmen gibi bölgedeki yerel halk tarafından tanınan ve güvenilen kişiler PİY eğitimi alarak uygulamaları sürdürebilir (WHO, 2011:6).

Kavramsal olarak yüz yıldır psikolojik ilk yardımdan bahsedilmektedir. 11 Eylül'de ikiz kulelere yapılan saldırı sonrası dönemde ise PİY, afetlerden ve aşırı olaylardan kurtulanlara erken psikolojik müdahale için bir dayanak noktası haline gelmiştir (Shultz ve Forbes, 2014). O dönemden itibaren krize erken müdahalede yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup; psikososyal destek kılavuzlarına entegre edilse de PİY için kanıt açığı devam etmektedir. Bir çalışmada PİY uygulanan 58 çalışmanın etkinliği değerlendirilmiştir. İncelenen çalışmalar sonucunda, kontrollü çalışmaların ve yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığı, bir tedavi standardını veya bir tedavi kılavuzunu destekleyen yeterli kanıt olmadığı ancak uzman görüşü ve rasyonel varsayımlarla geniş ölçüde desteklendiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle PİY için daha fazla sonuç araştırması önerilmektedir (Fox vd., 2012). PİY, anında, pratik destek sağlayarak, bir güvenlik ve destek duygusunu teşvik ederek afetlerin olumsuz psikolojik etkilerini hafifletmeye ve hayatta kalanların dayanıklılığını artırmaya yardımcı olabilir.

PİY'in hedefleri; rahatsız etmeyen pratik bakım ve destek sağlamak, ihtiyaçları ve endişeleri değerlendirmek, insanların temel ihtiyaçlarını (örneğin yiyecek, su ve bilgi) karşılamalarına yardımcı olmak, insanları dinlemek ama onlara konuşmaları için baskı yapmamak, insanları rahatlatmak ve sakin hissetmelerine yardımcı olmak, insanların bilgiye, hizmetlere ve sosyal desteğe erişmesine yardımcı olmak, insanları daha fazla zarardan korumak olarak sıralanabilmektedir (Clements ve Casani, 2016). Benzer hedefler doğrultusunda zaman içerisinde farklı modeller tanımlanmıştır. Johns Hopkins ise PİY için "RAPID" modelini tanımlamıştır ve model şu an en sık desteklenen ve kullanılan modeldir. Aşağıda RAPID modeli doğrultusunda PİY kullanımını destekleyen diğer kaynaklarla PİY sunumu ve kullanılabilecek müdahaleler açıklanmaktadır. (Demircioğlu, vd., 2019:357; Everly ve Lating, 2022:93-175; Jacobs, 2016:50-87).

R (Rapport and reflective listening)

PİY müdahalesinin ilk ve en önemli adımı sıkıntı yaşayan bireyle iletişime geçmektir. Etkili dinleme psikolojik desteğin temel becerisidir. Bireyler, travmatik bir olay yaşadıklarında deneyimleri hakkında konuşmaya ihtiyaç duyarlar. Bu evrensel bir insan tepkisi gibi görünmektedir. Etkili ve aktif dinlemenin amacı, bireyin bu zor dönemi atlatmasına yardımcı olmak için onu önemseyen ve yanında olan birinin olduğunu göstermektir. Aktif dinleme için geliştirilen BESTT EARS Modeli birini çok etkili bir şekilde dinleyerek ona

destek sağlamaya yardımcı olabilecek beceri ve tutumları ifade etmektedir. Aktif dinlemedeki sözel olmayan iletişim için BESTT (*Body Language, Eye Contact, Space, Time, Touch*) beden dili, göz teması, yer, zaman ve dokunmayı tanımlamaktadır. PİY sırasında ilk yardım sunan kişi kendi sözlü olmayan ipuçlarının farkında olmalıdır. Mümkün olduğunca rahat görünmeli, kolları gevşek tutmalı, kavuşturmamalı, kalemlerle oynamak, ayak sallamak gibi gerginlik ifadesi olan alışkanlıklardan kaçınmalıdır. Göz temasını sürdürmek odaklanmaya yardımcı olur. Ancak bu dik dik bakma değil; göz temasının spontan ve konuyla uyumlu olarak sürdürülmesidir. Bazı kültürlerde göz teması saygısızlık olarak kabul edilmektedir. PİY uygulayıcısı kendi kültüründen farklı bir kültüre sahip birine PİY sunuyorsa, o kişinin kültürel geçmişini ve dünya görüşünü öğrenmeye çalışmalıdır. Yer ise PİY sırasında PİY uygulayıcısının konumu, yönelimi ve mesafesiyle ilişkilidir. PİY sırasında yardım sunulan kişiyle benzer bir pozisyonunu almak önemlidir. Kişi ayakta ise onu dinlemek için ayağa kalkmak, eğer oturuyorsa oturup dinlemek gibi bir pozisyon seçilmelidir. Yönelim, kişinin vücudunun nasıl döndürüldüğünü ifade eder. İletişim sırasında gövdenin doğrudan konuşulan kişiye dönük olması gerekmektedir. Mesafe ise yardım sunulan kişinin "kişisel alan"ına girmemekle ilişkilidir. PİY sunarken yaklaşılan kişinin vereceği tepkinin farkında olmaya çalışmak gerekir. Eğer kişi biraz uzaklaşıyorsa yaklaşmamak faydalıdır. Bireye kendi alanını sağlamak gerekir. Aradaki güven arttıkça yaklaşmak daha uygundur. Zaman ise bireye iyi bir PİY sunmak için gereken zamanı ayırmayla ilişkilidir. Net bir zaman aralığı olmamakla birlikte bireyin kendisini daha iyi hissettiğine karar verildiğinde kalkıp bir sonraki kişiye yardıma geçmek önerilmektedir. Dokunma, en güçlü iletişim biçimlerinden biridir. Fakat, kötü yapılırsa veya önemli ölçüde yanlış yorumlanırsa zarar da verebilir, kültürel faktörlerden etkilenebilir, yanlış yorumlanabilir. Dokunmanın psikolojik destek sürecinde tamamen hoş görülmediği yaklaşımlar bulunmasına rağmen, PİY sırasında yardım isteyen insanların dokunma ihtiyacı göz ardı edilememektedir. Dokunmadan önce sorulması veya izin alınması, bireyin buna ihtiyacı olduğunun teyit edilmesi, daha çok kola veya sırta temas edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, Amerikan Kızıl Haçı, omuzların yan yana paralel olarak ayakta durarak, bir kolu kişinin sırtına uzatarak ve uzaktaki omzunu sıkarak "yan kucaklaşmayı" resmen tavsiye etmiştir.

Aktif dinlemedeki sözel iletişim için EARS (*Encourage, Ask Questions, Restate/Reflect, Summarize*) teşvik etmek, soru sormak, yeniden ifade etmek/yansıtmak ve özetlemeyi tanımlamaktadır. Teşvik etmek, destekleyici bir ortam yaratmakla ilişkilidir. Hoş bir ses tonuyla konuşmak, rahatlatıcı kelimeler seçmek, cesaretlendirici kafa yönlendirmeleri yapmak, "Mmhmm" veya "Hı-hı" gibi sözlü ifadelerle birlikte hafif baş sallamalar bireyin anlatması için

desteklendiğini hissetmesine yardımcı olmaktadır. Soru sormak bireyin anlattığı hikayeyi teyit etmeye, aynı zamanda olay sırasında yaşadığı kendi düşünce ve duygularını netleştirmesine ve anlamasına da yardımcı olmaktadır. Bireyin sözünü kesmemek, soru sormak için bitirmesini beklemek, duygu ve düşüncelerine ilişkin sorular sormak önerilmektedir. Yeniden ifade etmek bireyi anladığınızdan emin olmak için hikayesinin bir bölümünü ara sıra kendi kelimelerinizle yeniden ifade etmektir. Bireye dinlendiğini ve anlaşıldığını göstermek için etkili bir tekniktir. Birey hikayesini tamamladığında kendi kelimelerinizle özetlemek, doğru anladığınızdan emin olmayı, bireyi doğru bir şekilde anlamak için çaba harcadığınızı göstermeyi sağlar.

A (Assessment)

Değerlendirme bireyin PİY veya diğer müdahale türlerine ihtiyacı olup olmadığını, ihtiyacın ciddiyetini değerlendirmeyi ifade eder. Bu değerlendirme, psikolojik testler veya ruhsal durum muayenesiyle değil; bireyin dinlenmesi, stres yaratan olay ve bireyin buna verdiği tepkilerle gerçekleştirilir. Değerlendirmede bireyin fiziksel sağlığı, fiziksel güvenliği, psikolojik ve fizyolojik distres, bilişsel ve entelektüel işlevsellik, duygusal ve davranışsal ifadeler, kişilerarası kaynaklar ve maddi kaynaklar değerlendirilmektedir.

P (Prioritization)

Bireyi değerlendirdikten sonra müdahale ihtiyacının ne kadar acil olduğunu belirlemek gerekir. Bu önceliklendirme bir psikolojik triyajdır. Triyaj üç kategoride ele alınabilir: *A= Önemli ve acil* (Yüksek düzeyde etkilenmiş, işlevselliği etkilenmiş, psikolojik ya da fiziksel olarak acı çeken insanlardır. Çoğunlukla PİY'e ve başka tür desteğe ihtiyaç duymaktadırlar.) *B = Önemli ama acil değil / acil ama önemli değil* (Zorlukların ardından dirençli olan insanlardır. Sıkıntı yaşayan fakat dinlenme ve destekle çözülebilen olası akut işlev bozukluğu yaşamaktadırlar. Hayatta kalan bireylerin çoğu bu kategoridedir.) *C = Ne önemli ne de acil* (Zorluklara karşı dirençli insanlardır. Çoğunlukla işlevsellikleri yerindedir.). Triyajın ardından önceliklendirme yapılıp, gerekli müdahalenin sunulması aşamasına geçilir.

I (Intervention)

Mevcut ve olası reaksiyonların azaltılmasına yönelik çabalar ve müdahalelerdir. Aşağıda PİY sürecinde sıklıkla kullanılan müdahaleler açıklanmıştır.

Temel güvenlik ihtiyacını gidermek: Felaketin ardından halen devam eden tehlikeler veya ikincil felaket riski bulunabilir. PİY sunulacak kişinin hayati ve

öncelikli ihtiyaçları bulunabilir. Ayrıca bireyin temel güven duygusu ve adil dünya inancı sarsılmıştır. Bu nedenle ilk müdahale hem PİY sağlayıcısı hem de yardım alan kişinin güvenliğinin sağlanmasıdır. Bireyin fiziksel ve hayati bir yaralanmasının veya ihtiyacının olup olmadığı değerlendirilmelidir. Var ise bu durum daha önceliklidir ve yönlendirme yapılması gerekir. Ardından bireyin güvenli bir yere taşınması, su, yiyecek, battaniye gibi birincil ihtiyaçlarının karşılanması gerekir. Temel güven duygusunu yeniden inşa etmek için kısa bilgiler verilmeli, net açıklamalar yapılmalı, bireyin rahatlaması ve yeniden güvende hissetmesi sağlanmalıdır. Duygusal tepkileri kabul edilmeli ve yanında olunmalıdır.

Rehberlik: Travmatik deneyim ardından bireyler güçsüz, çaresiz hissedebilir, kendilerini hayatta kaldıkları için suçlayabilir, akut stres belirtileri gösterebilir, belirsizlikle baş etmeye çalışabilirler. Bireyleri güçlendirmek ve belirsizliği ortadan kaldırmak için bilgi vermek, olayın ne olduğunu aktarmak, hangi tepkilerin normal ve ortak olup hangilerinin olmadığını anlatmak "açıklayıcı rehberlik" olarak tanımlanmıştır. "Önleyici rehberlik" ise, ileriye dönük olarak krizdeki kişiyi olaydan sonraki birkaç saat veya gün içinde yaşanabilecek olası psikolojik veya fiziksel stres reaksiyonlarından haberdar etmektir. Bu tür bir zihinsel hazırlık, uygun beklentilerin belirlenmesine hizmet etmektedir. Bireye benzer bir olayı yaşayan kişiler uyku sorunları, iştah sorunları yaşayabilir, kendini yalnız hissedebilir, insanlardan uzaklaşmak isteyebilir, olayın olduğu yeri görmek istemeyebilir, vb." açıklamalar yapılabilir. İlgi vermek bireyin bu süreçte yaşadığı belirtileri fark etmesine, kendini neyin beklediğini anlamasına, yalnız hissetmemesine yardımcı olur. Rehberlik etmek ve bilgi vermek bireyi güçlendirir, umudu geliştirir, fakat bireyin endişelerini göz ardı etmemeye veya ciddi bir tepkiyi normalleştirmemeye dikkat edilmelidir.

Topraklama: Bireyin travmatik olay ardından gösterebileceği akut tepkiler (korku, panik, şok, donakalma, dalgınlık, kolay irkilme vb.) karşısında sakinliğini sağlamak, yeniden stabil duruma getirebilmek amacıyla stabilizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bunlardan biri topraklamadır. Topraklama ile bireyin dikkati içsel sıkıntı, belirtiler ve uyaranlardan uzaklaştırılıp dış dünyadaki uyaranlara yönlendirilmektedir. PİY sağlayıcısı komutlarıyla topraklama yaptırabilir. Bireye ellerini ve ayaklarını serbest bırakacak şekilde rahatça oturması söylenir. Nefesini yavaş ve derin bir şekilde alıp vermesi istenir. Bireyden etrafına bakması ve herhangi bir rahatsızlık, stres hissi yaratmayan beş objenin adını söylemesi istenir. Halen nefeslerinin yavaş ve derin olmaya devam etmesi söylenir. Ardından etrafında duyduğu seslere kulak vermesi ve herhangi bir rahatsızlık, stres hissi yaratmayan beş sesin ne olduğunu söylemesi istenir. Halen nefeslerinin yavaş ve derin olmaya devam etmesi söylenir. Ardından bedensel duyumlarına ve

nasıl hissettiğine dikkat etmesi ve herhangi bir rahatsızlık, stres hissi yaratmayan beş hissin ne olduğunu söylemesi istenir.

Bilişsel yeniden yapılandırma: Olayları nasıl algıladığımız, yorumladığımız ve anlam yüklediğimiz, duygularımızı ve davranışlarımızı doğrudan etkiler. Bu algılama, yorumlama ve anlamlandırma ise bilişsel süreçlerle ilişkilidir. Travmatik olayların ardından bilişsel süreçlere gerçekçi olmayan düşünce ve yorumlar, olumsuz inançlar ve yanlış varsayımlar hakim olmaktadır. Bu durum ise travmatik olayın olumsuz etkisini artırmaktadır. PİY sürecinde bireylerin kontrolsüz ve hatalı düşüncelerini tanımlamalarına, bunların ne kadar gerçekçi veya gerçekçi olmadığını değerlendirmelerine, altta yatan olumsuz varsayımlar ve inançlar daha fazla yerleşik hale gelmeden önce yanlış veya muhtemelen çarpık düşüncelerini değiştirmelerine yardımcı olunmalıdır. Bilişsel yeniden yapılandırma, akut stabilizasyon için güçlü bir araçtır. Travmatik deneyim yaşayan bireyin hatalı olarak ulaştığı sonuçla çelişen gerçekler saygı çerçevesinde sunulmalı ve çelişki gösterilmelidir. Travma yaşayan bireyin "hep en kötüsü olacak/artık her şey çok kötü olacak/en kötü sonuçlarla karşılaşacağım" gibi felaketleştiren düşünceleri olabilir. Bireye gerçek dışı düşüncelerini fark ettirmek ve gerçekçi bir düşünce şekline yönlendirmek gerekir. En kötü durumun gerçekleşme/tekrar gerçekleşme olasılığı belirtilmelidir. Varsayalım, bu felaket olsa dahi mümkün olan gerçekçi sonuçların neler olduğu konuşulmalıdır. Travmatik deneyim ardından bireyler olayları bütünüyle olumsuz görme, gerçek kanıtlara rağmen olumluyu yok sayma eğiliminde bulunabilirler. Fakat durum tamamıyla felaket değil; gizli ve olumlu yönlere sahip olabilir. Bununla ilgili bireyde şüphe uyandırılmalıdır. Bu sıkıntıdan gelebilecek bir iyilik var mı?. Bunu düşünmeye sevk etmek bireyin kendi düşünce şeklini gözden geçirmesine olanak tanır.

Stres yönetimi: Travmatik olay ardından akut stresi iyi yönetememek uyku sorunları, yeme sorunları ve ileri dönemde TSSB ve diğer ruhsal sorunlara yol açabilmektedir. Benzer şekilde bireyin özbakımını yerine getirmemesi de stres tepkisini artırmaktadır. Bu nedenle bireyin sekiz saat kadar iyi bir uyku uyuması, kafein, şeker ve alkol içermeyen bir diyetle beslenmesi önerilmelidir. Ayrıca egzersiz ve fiziksel aktivite travmatik olayın ardından ruhsal iyilik hali için faydalıdır. Bireyin yaşına ve fiziksel durumuna uygun fiziksel aktivite hem fiziksel hem de psikolojik gerginliğin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Eğer olaydan önce rutin bir fiziksel aktivite planı yoksa dahi olayın ardından bunu edinmesi önerilir. Ritmik ve tempolu yürüyüşler, merdiven çıkmak ve sayısını takip etmek gibi küçük değişiklikler önerilebilir. Travmanın ardından birey kendini olduğundan daha güçsüz ve kontrolü kaybetmiş hissedebilir. Daha önce etkin olan becerilerini kullanamıyor olabilir. PİY sırasında bireye "Geçmişte

stresli durumlarla başa çıkmanıza yardımcı olması için neler yapardınız?". Bu soru bireyin geçmişte zor durumlarla baş edebilir güçte olduğunu hatırlamasını, şimdi bunların uygulanabilirliğini değerlendirmesini, mevcut durumda bir problem çözme sürecine girmesini sağlayabilir. Bununla birlikte bireye derin solunum egzersizi ve ilerleyici kas gevşeme egzersizleri uygulatılabilir.

Destek sistemlerini kullanmak: Bireyler travmatik deneyimlerin ardından yakın ilişkilerine ve insanlara normalden daha fazla ihtiyaç duyabilirler. Kişilerarası destek dayanıklılığı artıran önemli bir faktördür. Etkilenen bireyin arkadaş ve aile üyelerinden destek almak, yakınlık arayışına cevap vermek için bireyin hangi kişilerarası kaynaklara sahip olduğu değerlendirilmelidir. Birey bu kaynaklara nasıl erişilebilir, PİY sağlayıcısı bu süreci nasıl kolaylaştırabilir ve yeniden buluşmalarına yardımcı olabilir değerlendirilmelidir.

D (Disposition)

PİY müdahalelerinin tamamlandığı ve etkileşimin sona erdiği aşamadır. Bu aşama krize akut müdahalenin sona erdiği, yönlendirme, irtibatta kalma ve savunuculukla ilişkili aşamadır. Düzenleme aşamasında PİY sağlayıcısı "Peki, buradan nereye gideceğiz?" sorusunun cevabını verir ve yardım sunduğu kişiyle bir veya iki takip teması dışında herhangi bir etkileşimi kalmaz. Sonraki adımlar için planlar yapar. PİY sağlayıcısı şu soruları sormalıdır:

Müdahalenin ardından birey başının çaresine bakabilecek veya sorumluluklarını yerine getirebilecek durumda görünüyor mu? Eğer böyleyse daha sonra bireyi uygun görülen bir zamanda ikinci kez takibe gelmek önerilir. PİY sağlayıcısı üçüncü bir takibi gerekli görüyorsa, muhtemelen ileri bir bakım düzeyine ihtiyaç vardır ve yönlendirme yapılmalıdır.

Müdahalenin ardından birey başının çaresine bakabilme veya sorumluluklarını yerine getirebilme konusunda daha iyi görünüyor, fakat bir desteğe (arkadaşlar, aile, iş arkadaşları vb.) ihtiyaç duyuyor ise, PİY sağlayıcısı bireyin bu kişilerle bağlantı kurmasını sağlamalıdır. Ardından bir kez daha takibe gitmesi faydalı olabilir.

Müdahalenin ardından birey bağımsız olarak hareket edemiyor, başkalarının desteğine veya daha resmi bir desteğe (psikolojik, tıbbi, lojistik, mali, manevi vb.) ihtiyaç duyuyorsa, PİY sağlayıcısı daha fazla desteğe erişimini sağlamak için sevk etmeli (terapi, hastane, sosyal hizmet vb.); bu süreçte irtibat kişisi veya bireyin savunucusu olarak rol almalıdır.

SONUÇ

Ülkemiz bir afet ülkesidir ve deprem, heyelan, çığ, su baskını, kaya düşmesi olayları açısından risk altındadır (AFAD, 2022). Bununla birlikte geçmiş yıllarda

insan yapımı afetlere de maruz kalmıştır. Afetin türü ne olursa olsun felakete doğrudan maruz kalma, başkalarının başına gelen afeti doğrudan doğruya görme, aile bireyinin ya da arkadaşının afette gerçek ölümü ya da ölüm olasılığı, afet nedeniyle bir aile yakınının ya da yakın bir arkadaşının başına örseleyici bir olay geldiğini öğrenme, afetle ilgili olayların sevimsiz ayrıntılarıyla, yineleyici bir biçimde ya da aşırı bir düzeyde karşı karşıya kalma (örn. insan kalıntılarını toplayan ilk kişiler; müdahale çalışmalarına katılan kişiler), böyle bir karşı karşıya gelmenin işle ilgili olmadıkça, elektronik yayın ortamları, televizyon, sinema ya da görseller aracılığıyla olmamış olması şartıyla sıralanan yollardan biriyle (ya da birden çoğuyla), gerçek ya da göz korkutucu bir biçimde afet nedeniyle ölümle, ağır yaralanmayla karşılaşmış ya da olaydan kurtulmuş olma felaketin travmatik oluşuyla ilişkilidir (APA, 2013).

Afetin ardından felaketten etkilenen bireylere uygulanan ilk psikososyal müdahale PİY'dir. PİY kısa vadede temel ihtiyaçların karşılanmasını, akut psikolojik ve/veya davranışsal reaksiyonları stabilize etmeyi, bir dereceye kadar uyum sağlayıcı işlevselliğin (dayanıklılık) iyileşmesine yardımcı olmak için akut sıkıntıyı, bozukluğu veya işlev bozukluğunu hafifletmeyi, doğal başa çıkma ve dayanıklılık mekanizmalarını teşvik etmeyi, belirtilmesi halinde sürekli desteğe veya daha yüksek düzeyde bakıma erişimi kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Uzun vadede ise bireylerde gelişebilecek ileri dönem ruhsal ve sosyal sorunları önlemeyi amaçlamaktadır.

PİY'i sunan meslek grubu, acil durum anında bireylere ulaşım zamanı, müdahalenin süresi ve sıklığı, müdahale içeriği değişebilmektedir. Giderek yaygınlaşmasına rağmen literatür incelendiğinde, kriz anlarına müdahalede ruh sağlığı hizmeti sunumunda ilk başvurulan bir aracın etkinliğini üst düzeye çıkarmak için PİY sunum şeklinin incelenmesi ve kanıt toplanmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir. Kanıt eksikliği düşünüldüğünde PİY'in etkinliğinin iyi tasarlanmış çalışmalarla gerçek zamanlı olay saha değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir.

REFERANSLAR

AFAD T.C. İçişleri Bakanlığı Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (2022). *Afet Haritaları*. https://www.afad.gov.tr/afet-haritalari adresinden 3 Nisan 2023'te alınmıştır.

APA American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM 5). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Beaglehole, B., Mulder, R. T., Frampton, C. M., Boden, J. M., Newton-Howes, G., ve Bell, C. J. (2018). Psychological distress and psychiatric disorder after natural disasters: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 213(6), 716-722.

Cadichon, J. M., Lignier, B., Cénat, J. M., ve Derivois, D. (2017). Symptoms of PTSD among adolescents and young adult survivors six years after the 2010 Haiti earthquake. *Journal of Loss and Trauma*, 22(8), 646-659.

Cambridge Dictionary. (2023). *Disaster*. https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/disaster adresinden 17 Mayıs 2023 tarihinde alınmıştır.

Cénat, J. M., ve Derivois, D. (2014). Assessment of prevalence and determinants of posttraumatic stress disorder and depression symptoms in adults survivors of earthquake in Haiti after 30 months. *Journal of Affective Disorders*, 159, 111-117.

Chou, Y. J., Huang, N., Lee, C. H., Tsai, S. L., Tsay, J. H., Chen, L. S., ve Chou, P. (2003). Suicides after the 1999 Taiwan earthquake. *International Journal of Epidemiology*, 32(6), 1007-1014.

Clements, B.W., ve Casani, J.A.P. (2016). Disaster behavioral health. Editörler B.W. Clements, J. A.P. Casani, *Disasters and public health* (pp.103-117). Oxford: Butterworth-Heinemann.

Çakar, K. (2021). Tourophobia: fear of travel resulting from man-made or natural disasters. *Tourism Review*, 76(1), 103-124.

Demircioğlu, M., Şeker, Z., ve Aker, A. T. (2019). Psikolojik ilk yardım: amaçları, uygulanışı, hassas gruplar ve uyulması gereken etik kurallar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 11(3), 351-362.

Esterwood, E., ve Saeed, S.A. (2020). Past epidemics, natural disasters, COVID19, and mental health: learning from history as we deal with the present and prepare for the future. *Psychiatr Q,* 91, 1121–1133.

Everly Jr, G. S., ve Lating, J. M. (2022). *The Johns Hopkins guide to psychological first aid*. Baltimore: JHU Press.

Fox, J. H., Burkle, F. M., Bass, J., Pia, F. A., Epstein, J. L., ve Markenson, D. (2012). The effectiveness of psychological first aid as a disaster

intervention tool: research analysis of peer-reviewed literature from 1990-2010. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 6(3), 247-252.

Hyodo, K., Nakamura, K., Oyama, M., Yamazaki, O., Nakagawa, I., Ishigami, K., ve Yamamoto, M. (2010). Long-term suicide mortality rates decrease in men and increase in women after the Niigata-Chuetsu earthquake in Japan. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 220(2), 149-155.

Jacobs, G. A. (2016). *Community-based psychological first aid: a practical guide to helping individuals and communities during difficult times*. Oxford: Butterworth-Heinemann.

Kaniasty, K., ve Norris, F. H. (2008). Longitudinal linkages between perceived social support and posttraumatic stress symptoms: Sequential roles of social causation and social selection. *Journal of Traumatic Stress*, 21(3), 274-281.

Kar N. (2010). Indian research on disaster and mental health. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1),286-290.

Kourkouli, P. (2023). Chapter 9 - Natural disaster monitoring using ICEYE SAR data. Editörler N. Stathopoulos, A. Tsatsaris, K. Kalogeropoulos, *Earth observation, geoinformatics for geosciences*, (pp. 163-170). Elsevier.

Maina-Gichaba, C., Kipseba, E.K., ve Masibo, M. (2013). Chapter 20 - Overview of landslide occurrences in Kenya: causes, mitigation, and challenges. Editörler P. Paron, D. Ochieng Olago, C. Thine Omuto, *Developments in Earth surface processes*, (pp. 293-314). Elsevier.

Morganstein, J.C., ve Ursano, R.J. (2020). Ecological disasters and mental health: causes, consequences, and interventions. *Front Psych*, 11(1), 1-15.

Naushad, V. A., Bierens, J. J., Nishan, K. P., Firjeeth, C. P., Mohammad, O. H., Maliyakkal, A. M., ChaliHadan, S., ve Schreiber, M. D. (2019). A systematic review of the impact of disaster on the mental health of medical responders. *Prehospital and Disaster Medicine*, 34(6), 632–643.

Norris, F. H., Friedman, M. J., ve Watson, P. J. (2002b). 60,000 disaster victims speak: Part II. Summary and implications of the disaster mental health research. Psychiatry: Interpersonal and biological processes. *Psychiatry*, 65(3), 240-260.

Norris, F. H., Friedman, M. J., Watson, P. J., Byrne, C. M., Diaz, E., ve Kaniasty, K. (2002a). 60,000 disaster victims speak: Part I. An empirical review of the empirical literature, 1981—2001. *Psychiatry*, 65(3), 207-239.

Orui, M., Ueda, Y., Suzuki, Y., Maeda, M., Ohira, T., Yabe, H., ve Yasumura, S. (2017). The relationship between starting to drink and psychological distress, sleep disturbance after the Great East Japan Earthquake and

nuclear disaster: the Fukushima Health Management Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10), 1281.

Shultz, J. M., ve Forbes, D. (2014). Psychological first aid: Rapid proliferation and the search for evidence. *Disaster Health*, 2(1), 3-12.

Tang, B., Liu, X., Liu, Y., Xue, C., ve Zhang, L. (2014). A meta-analysis of risk factors for depression in adults and children after natural disasters. *BMC Public Health*, 14, 1-12.

Tapsell, S. M., Penning-Rowsell, E. C., Tunstall, S. M., ve Wilson, T. L. (2002). Vulnerability to flooding: health and social dimensions. Philosophical transactions. *Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 360(1796), 1511–1525.

University of Peshawar. (2023). *Disaster definition and types*. http://www.uop.edu.pk/ocontents/Disaster%20Definition%20and%20Types.pdf adresinden 22 Eylül 2023 tarihinde alınmıştır.

WHO World Health Organization (2011). *Psychological first aid: guide for field workers*. Çeviri Editörü Ö. Erdur-Baker (pp. 1-68). WHO, War Trauma Foundation and World Vision International, Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Derneği.

WHO World Health Organization. (2023). *Disasters and emergencies.* https://www.who.int/teams/integrated-health-services/clinical-services-and-systems/surgical-care/disasters-and-emergencies adresinden 22 Eylül 2023 tarihinde alınmıştır.

Bölüm 13

Klinik Olmayan Örneklemde Çocukluk Çağı Travmatik Yaşantıları, Obsesif Kompulsif Belirtiler, Dissosiyasyon ve Bilişsel Süreçler*

Mevlüt MARUFOĞLU[1]
[1]

ÖZET

Bu araştırmada çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile obsesif kompulsif belirtiler, disosiyatif yaşantılar ve bilişsel süreçler arasındaki ilişki ele alınmıştır. Çalışmanın örneklemi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesinde öğrenim görmekte olan 81 erkek, 78 kız toplam 159 öğrenciden oluşturulmuştur. Çalışmanın verilerini toplamak amacı ile örneklem grubuna Penn Dini Kaygılar Envanteri, Pedua Envanteri, Disosiyatif Yaşantılar Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Düşünce Eylem Kaynaşması Ölçeği, Üst Biliş Ölçeği ve Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği uygulanmıştır. Elde edilen veriler SPSS programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Analizler sonucunda; pedua envanteri alt boyutları (pedua dürtüler ve pedua düşüncelere kapılma) ile çocukluk çağı travmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Disosiyatif yaşantılar ölçeği, üst biliş ölçeği ve düşünce eylem kaynaşması ölçeğinden elde edilen puanlar arasında da anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Çocukluk çağı travmatik yaşantıları ölçeğinden elde edilen puanlar ile düşünce eylem kaynaşması ve üst biliş ölçeği puanları arasında elde edilen ilişkiler ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular disosiyatif yaşantılar ile üst biliş fonksiyonları düşünce eylem ve eylem kaynaşmasının ilişkili olduğunu göstermiştir. Obsesif kompulsif belirtiler ile disosiyatif yaşantılar arasında varsayılan ilişki patolojik yönünden çok bilişsel bir süreç olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler- Çocukluk çağı travmatik yaşantıları, obsesif-kompulsif belirtiler, düşünce-eylem kaynaşması, dissosiyasyon, üstbiliş

GİRİŞ

Travma, kişilerin karşılaştığı, tehdit edici veya yıkıcı nitelikteki, beklenmeyen ve stresli bir durum veya olaya karşı verilen uzun süreli veya kısa

[1] Öğr. Gör.; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Erciş Meslek Yüksekokulu.
marufoglumevlut@gmail.com ORCID No: ….
* Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü bünyesinde gerçekleştirilen yüksek lisans tez çalışmasının geniş özeti niteliğindedir.

süreli gecikmiş veya uzamış cevaplardır. Kişilerin maruz kaldıkları olay veya durumlar, hemen herkes için ciddi sıkıntı yaratabilecek yıkım, ciddi kazalar, savaşlar, gaddarca işlenmiş cinayetlere tanık olma, terör gibi olaylardır (ICD-10, 1992). Mental bozuklukların tanımsal ve istatistiksel el kitabı (DSM) ye göre travma, *kişinin gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır yaralanma ya da kendisinin ya da başkalarının fizik bütünlüğüne bir tehdit olayı yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiş olma durumu* olarak tanımlanmaktadır. Bu olay kişide yoğun bir biçimde korku, dehşet ve çaresizlik duygularına yol açmıştır (APA, 2000).

Disosiyasyon kelime anlamı olarak bölünme, ayrılma, kopma anlamlarına gelmektedir. Zihindeki bir bilginin başka bir bilgi ile olması beklenen bağın zayıflaması veya kopması ile ilişkilidir. Zihin normal şartlarda kendisini oluşturan düşünce, bellek, algı, duyum, benlik gibi süreçlerle bir bütünlük içinde işlev görmekte iken; disosiyasyon durumunda bu süreçlerde bir değişme veya ayrılma söz konusudur. İlk zamanlarda benliğin pek çok savunma mekanizmasında olduğu gibi stres yaratan durumlarla baş etmekte kullanılırken zamanla bu savunma mekanizmasının yoğun kullanımı ile patolojiye dönüşebilmektedir (Şar, 1997).

Kısaca OKB olarak ifade edilen obsesif kompulsif bozukluk çeşitli obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize olan bir kaygı bozukluğudur. Burada yer alan obsesyon kimi zamanlar istenmeden ortaya çıkan, uygunsuz biçimde yaşanan, kişide ciddi manada sıkıntıya yol açan ve kişinin baş etme çabasına karşın ısrarlı ve yineleyici bir biçimde ortaya çıkan her türlü dürtü, imgelem ve düşünceleri ifade etmektedir. Kompulsiyonlar ise kişinin obsesyonla baş edebilmek için bir tepki olarak ortaya koyduğu ve katı bir biçimde çeşitli kurallar ile şekillenen tekrarlayıcı davranış veya zihinsel eylemlerdir (APA, 2000). OKB'nin yaşam boyu görülme sıklığı %2 ile %3 arasında değişebilmektedir. (Rasmussen ve Eisen, 1992). Yapılan çeşitli çalışmalarda ülkemizdeki görülme sıklığı ise % 2.5 ile %6.2 arasında değişen oranlar elde edilmiştir (Erol ve ark. 1997, Kırpınar ve ark. 1997, Cilli ve ark. 2004).

Düşünce eylem kaynaşması genel olarak düşünce ve eylemlerin birbiri ile karışması ve kişinin düşünceleri ve bunların sonuçlarına gereğinden fazla önem vermesi ile ilişkilendirilmektedir. Kişinin istenmeyen, zorlayıcı düşüncelerine verdiği aşırı önem ile düşüncelerin yanlış yorumlanmasına neden olabilen bilişsel bir yanlılık olarak tanımlanmaktadır (Abramowitz ve ark. 2003).

Üstbiliş kişinin zihnindeki olaylar ve zihnin fonksiyonlarının farkında olmasını, bu olay ve fonksiyonları istemli bir biçimde yönlendirebilmesini kapsayan bir sistemdir. Üstbiliş zihni kontrol eden, düzenleyen ve değerlendiren bilişsel yapılar olarak tanımlanabilmektedir (Crick 2000, Dienes ve Perner

1999). Üstbiliş sistemi kişinin bilişsel süreçlerinin uyuma yönelik ve işlevsel olmasında önemli bir yere sahiptir. Dolayısı ile bu sistemde ortaya çıkabilecek aksaklıklar kişide pek çok patolojinin ortaya çıkması ile ilişkilendirilebilmektedir (Wells ve Cartwright-Hatton 2004).

Bu çalışma, çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile disosiyasyon, obsesif kompulsif belirtiler ve bilişsel süreçler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Literatürde ve genel olarak ruh sağlığı alanında kabul edilme oranı yüksek olan çocukluk yaşantıları ile yetişkinlikteki ruh sağlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu varsayımının söz konusu değişkenler arasındaki geçerliliği klinik olmayan örneklem gurubunda test edilmiştir. Çalışmamız çocukluk çağı yaşantılarının disosiyasyon ve bilişsel süreçlerle ilişkisini ve bu ilişkilerin OKB deki etkisini ele alması açısından ilk olma özelliğine sahiptir.

YÖNTEM

Evren ve Örneklem

Bu çalışmada örneklem seçimi yoluna gidilmiş ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde öğrenim gören 78 erkek (%49.1) ve 81 kadın (%50.9) olmak üzere 159 öğrenciden oluşmuştur. Örneklemin temsil gücünün artması amacı ile üniversitede yer alan tüm fakültelerden öğrenci dahil edilmiştir. Fakültelerden seçilecek öğrenciler rastgele oranlı ve tabakalı örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Bu yöntem basit örnekleme yöntemine göre daha gerçeğe yakın sonuçlar verebilmektedir (Çakır, 2000).

Veri Toplama Araçları

Kişisel Bilgi Formu. Çalışmanın bağımlı değişkenleri üzerinde etkili olabileceği düşünülen cinsiyet, baba eğitim düzeyi, anne eğitim düzeyi, babanın mesleği, kişinin nerede yaşadığı, ailesinin aylık ortalama geliri, kardeş sayısı, kaçıncı çocuk olduğu, ailede ruhsal veya bedensel rahatsızlık geçiren kişilerin olup olmadığı gibi soruların yer aldığı ve araştırmacı tarafından oluşturulan formdur.

Dissosiyatif Yaşantılar Ölçeği (DES). Ölçek Bernstein ve Putnam (1986) tarafından geliştirilmiştir. 28 maddeden oluşan ölçeğin her bir maddesi için 0-100 arasında puanlama yapmaktadırlar. 30 ve üzeri alınan puanlar disosiyatif bozuklukların varlığına işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlama çalışması Yargıç ve ark. (1995) tarafından yapılmıştır, yapılan istatistiksel analizlerde ölçeğin Cronbach alfa katsıyısı .91 ve test tekrar test bağıntısı r = 0.78 olarak

bulunmuştur. Ölçeğin üç alt faktörü bulunmaktadır. Bunlar; absorbsiyon, amnezi ve depersonalizasyondur.

Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-53). Bernstain (1994) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Şar (1996) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçek ilk geliştirildiğinde 70 maddesi bulunurken, 1995 yılında madde sayısı 54 e düşürülmüştür. Ölçek 5'li likert tipi bir ölçek olup aldatıcı nitelikteki üç adet minimizasyon maddesi de içermektedir. Ölçek maddeleri çocukluktaki duygusal, fiziksel ve cinsel kötüye kullanıma ilişkin maddeleri kapsamaktadır. Ölçeğin alt faktörleri ve toplam puanları ayrı ayrı hesaplanabilmektedir. Ölçeğin yapılan istatistiksel analizlerinde hem alt faktörler için hem de toplam puan için elde edilen Cronbach alpha değerleri yüksek iç tutarlılığa işaret etmektedir (Bernstein DP ve ark., 1994, Lundgren ve ark., 2002).

Padua Envanteri (PE). Ölçek Sanavio (1988) tarafından geliştirilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluğu olan kişilerde belirtilerin şiddetini ve dağılımını belirlemeye yönelik 60 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir (Beşiroğlu ve ark., 2005). 4'lü likert tipi bir ölçek olup baş alt faktörlü bir yapıya sahiptir. Bu faktörler; kirlenme ile ilgili aşırı zihinsel meşguliyet ve bu bilişsel durumla ilişkili kompulsif davranışları içeren *temizlik*, kişinin kontrolsüz ve zarar verici nitelikte davranışlarda bulunacağına ilişkin *dürtüler*, kişinin günlük aktivitelere ilişkin yapıp yapmama ve bununla ilişkili kompulsiyonlarla ilişkili *kontrol*, kişinin baş etmeye çalıştığı davetsiz düşüncelerle ilişkili *düşüncelere kapılma* ve kişinin sayma, tekrarlama, belli bir sıralamayı takip etme gibi *kesinlik* faktörlerdir.

Beck Depresyon Envanteri (BDE). Beck tarafından geliştirilen, Türkçeye uyarlama çalışması Hisli (1988, 1989) tarafından yapılan ve 21 maddeden oluşan oldukça yaygın kullanım alanına sahip bir ölçektir. Ölçek depresyonun duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel belirtilerini ölçmeyi amaçlamaktadır

Üst-Biliş Ölçeği-30 (ÜBÖ-30). Ölçek üst bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacı ile Cartwright-Hatton ve Wells (1997) tarafından geliştirilmiştir. 4'lü likert tipi bir yapıya sahip olan ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Tosun ve ark (2008) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçekten alınan yüksek puanlar üst bilişsel faaliyetlerde patolojik tarza işaret etmektedir.

Penn Dini Kaygılar Envanteri (PDKE). OKB bağlamındaki dini kaygıları ölçmeye yönelik olarak Abramovitz ve ark. (2002) tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin biri günah işlemeye yönelik kaygıyı ölçen, ikincisi tanrı tarafından cezalandırılmaya yönelik kaygıyı ölçen iki alt boyutu bulunmaktadır. 5'li likert tipi ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Altın ve Karancı (2008) tarafından gerçekleştirilmiştir.

Düşünce Eylem Kaynaşması Ölçeği (DEKÖ).Ölçek Sharfan ve arkadaşları (1996) tarafından geliştirilmiş, 19 maddeli bir ölçektir. Ölçeğin amacı düşünce ve eylemlerin psikolojik kaynaşmasını ölçmektir. Ölçek 5'li likert tipi bir ölçek olup, ölçekten alınan yüksek puanlar güçlü düşünce ve eylem kaynaşmasına işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Yorulmaz ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır.

Verilerin Toplanması

Ölçeklerin doldurulma süreleri ve ölçeklerin uygulanması sırasında oluşabilecek muhtemel sıkıntıların belirlenmesi ve önlem alınması amacıyla deneme uygulaması yapılmıştır. Veri toplama amacıyla derslerin sorumlu öğretim elemanlarından izin alınarak sınıf içerisinde veya sınıf dışına çıkılarak ölçek uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Eksik verilere sahip formlar analize dahil edilmemiştir.

İstatistiksel analiz

Ölçeklerin ve formların uygulanması ile elde edilen verilerin analizleri SPSS programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla Pearson Bağıntı Analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu bölümde yapılan istatistiksel analizler sonucunda elde edilen bulgulara yer verilmektedir. Katılımcıların sosyo-demografik veri formu aracılığı ile elde edilen bulguları Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo 1: Örneklemde yer alan bireylerin demografik özellikleri

		N	%			n	%
Cinsiyet	Erkek	78	49.1	Annelerin eğitim düzeyi	Okur yazar değil	77	48.4
	Kız	81	50.9		İlkokul	61	38.4
	Toplam	159	100.0		Ortaokul	9	5.7
Baba mesleği	Memur	29	18.2		Lise	8	5.0
	İşçi	25	15.7		Üniversite	1	0.6
	Esnaf	21	13.2		Cevaplamayan	3	1.9
	İşsiz	9	5.7	Babaların eğitim düzeyleri	Okur yazar değil	17	10.7
	Çiftçi	29	18.2		İlkokul	55	34.6
	Diğer	36	22.6		Orta okul	26	16.4
	Cevaplamayan	10	6.3		Lise	35	22.0
Aylık Gelir durumu	250 TL ve altı	40	25.2		Üniversite	18	11.3
	251-500 TL arası	20	12.6		Cevaplamayan	8	5.0
	501-1000 TL arası	50	31.4	Nerde kalıyorsunuz?	Ailemin yanında	46	28.9
	1001-1500 TL arası	24	15.1		Akrabalarımın yanında	2	1.3
	1501-2000 TL arası	13	8.2		Yurtta	50	31.4
	2000 TL üstü	7	4.4		Pansiyonda	3	1.9
	Cevaplamayan	5	3.1		Evde arkadaşlarımla	51	32.1
Kaçıncı çocuk	1	37	23.3		Diğer	5	3.1
	2	28	17.6		Cevaplamayan	2	1.3
	3	26	16.4	Anne-baba birliktelik durumları	Birlikte yaşıyor	134	84.3
	4	20	12.6		Boşanmış ve ayrı yaşıyor	1	0.6
	5	6	3.8		Ayrı yaşıyor ama boşanmamış	3	1.9
	6	11	6.9		Annem öldü	6	3.8
	7	13	8.2		Babam öldü	14	8.8
	8	2	1.3		Cevaplamayan	1	0.6
	9	4	2.5				

10 ve üstü	8	5.0
Cevaplamayan	4	2.5

Tablo 1 incelendiğinde; örneklemi oluşturan öğrencilerin %49.1'inin erkek, %50.1'inin ise kadınlardan oluştuğu görülmektedir. Katılımcıların %22.6'sı baba mesleği sorusuna diğer (emekli, vefat etmiş vb) cevabı vermiş, %5.7 si ise babalarının işsiz olduğunu belirtmişlerdir. Ailede ilk çocuk olanların oranının diğerlerine göre fazla olduğu, üniversite mezunu yalnızca bir annenin olduğu, katılımcıların %48 inin annelerinin okuma yazma bilmediği görülmektedir. Babaların eğitim düzeylerine bakıldığında; %18 inin üniversite mezunu olduğu, %34.6 sının ise babalarının ilkokul mezunu olduğu görülmektedir. Katılımcıların önemli bir kısmının anne babası birlikte yaşamakta, boşanmış veya ayrı yaşayan veya anne babadan birini kaybetmiş bireylerin oranı ise %15.7 olarak bulunmuştur.

Değişkenler Arası Bağıntı Katsayıları

Tablo 2: Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-53) ile diğer ölçekler arasında yapılan pearson bağıntı analizi sonuçları.

Alt faktörler	DES	DEK	ÜBÖ	PDKE	BDE
Duygusal ihmal	.32**	-.08	.04	.13	.36**
Fiziksel İhmal	.41**	-.13	.00	.03	.12
Duygusal kötüye kullanım	.39**	-.05	.05	.07	.27**
Fiziksel kötüye kullanım	.37**	-.08	.13	.17*	.18*
Cinsel kötüye kullanım	.21*	.10	.06	-.04	-.17
CTQ toplam puan	.44**	-.07	.08	.12	.33**

*p<0.05; **p<0.01

DES toplam puanları ile Duygusal İhmal arasında (r=0.32, p<0.01), Fiziksel İhmal arasında (r=0.41, p<0.01), Duygusal Kötüye Kullanım arasında (r=0.39 p<0.01), Fiziksel Kötüye Kullanım arasında (r=0.37, p<0.01), Cinsel Kötüye Kullanım arasında (r=0.21, p<0.05) ve CTQ toplam arasında (r=0.44, p<0.01) anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur.

Düşünce Eylem Kaynaşması Ölçeği (DEKÖ) ile; CTQ toplam ve alt ölçekleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ÜBÖ ile; CTQ toplam ve CTQ alt ölçekleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Penn Dini Kaygılar Envanteri (PDKE) ile; CTQ toplam ve alt ölçekleri ile arasında yalnızca Fiziksel Kötüye Kullanım alt ölçeği ile PDKE arasında düşük düzeyde anlamlı bir ilişkiye rastlanmıştır (r=0.17, p<0.05).

Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile; Duygusal İhmal alt ölçeği arasında (r=0.36, p<0.01), Duygusal Kötüye Kullanım arasında (r=0.27, p<0.01), Fiziksel Kötüye Kullanım arasında (r=0.18, p<0.05) ve CTQ toplam puanı arasında (r=0.33, p<0.01) anlamlı düzeyde ilişkiler bulunmuştur.

Tablo 3. Padua Envanteri ile Çocukluk Çağı Travmaları ölçeği arasındaki bağıntı analizi sonuçları.

	Duygusal İhmal	**Duygusal Kötüye Kul.**	**Fiziksel Kötüye Kul.**	**Cinsel Kötüye Kul.**	**Fiziksel İhmal**	**CTQ Toplam**
Padua Kontrol	.01	.06	.14	.08	.14	.09
Padua Temizlik	-.09	.03	.01	-.00	-.06	-.04
Padua Dürtüler	.26**	.31**	.34**	.18*	.28**	.39**
Pedua Düş. Kapılma	.23**	.24**	.33**	.13	.16	.31**
Padua Kesinlik	.05	.12	.13	.07	.12	.10
Padua Toplam	.10	.18*	.24**	.12	.16	.20*

*p<0.05; **p<0.01

Padua Kontrol, Padua Temizlik ve Padua Kesinlik puanları ile; CTQ toplam ve CTQ alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Padua Dürtüler ile; duygusal ihmal arasında (r=0.26, p<0.01), duygusal kötüye kullanım arasında (r=0.31, p<0.01), fiziksel kötüye kullanım arasında (r=0.34, p<0.01), cinsel kötüye kullanım arasında (r=0.23, p<0.05), fiziksel ihmal arasında (r=0.28, p<0.01), CTQ toplam arasında (r=0.39, p<0.01) düzeyinde anlamlı ilişki bulunmuştur.

Padua Düşüncelere Kapılma ile; Duygusal İhmal arasında (r=0.23, p<0.01), Duygusal

Kötüye Kullanım arasında (r=0.24, p<0.01) Fiziksel Kötüye Kullanım arasında (r=0.3, <0.01)

CTQ toplam arasında (r=0.3, <0.01) anlamlı düzeyde ilişki bulunmuş, Cinsel Kötüye Kullanım ve Fiziksel İhmal arasında isi ilişki bulunmamıştır.

Padua Toplam ile; Duygusal Kötüye Kullanım (r=0.18, p<0.05), Fiziksel Kötüye Kullanım (r=0.24, p=<0.01), CTQ toplam arasında (r=0.2, p<0.01)

anlamlı düzeyde ilişki bulunurken, Duygusal İhmal, Cinsel Kötüye Kullanım ve Fiziksel İhmal ile anlamlı düzeyde ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4. Padua Ölçeği ile diğer ölçekler arasındaki pearson bağıntı analizi sonuçları.

	BDE	PDKE	ÜBÖ	DES	DEK
Padua Kontrol	.13	.22**	.22**	.39**	.38**
Padua Temizlik	.20*	.06	.19*	.29**	.28**
Padua Dürtüler	.36**	.24**	.22**	.59**	.17*
Padua Düş. Kapılma	.44**	.34**	.47**	.59**	.26**
Padua Kesinlik	.09	.17	.17*	.43**	.36**
Padua Toplam	.31**	.25**	.33**	.56**	.36**

*p<0.05; **p<0.01

Padua Kontrol ile; PDKE (r=0.22, p<0.01), ÜBÖ (r=0.22, p<0.01), DES toplam (r=0.39, p<0.01) ve DEK toplam arasında (r=0.38, p<0.01) anlamlı ilişki bulunurken BDE ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Padua Temizlik ile; BDE (r=0.21, p<0.05), ÜBÖ (r=0.19, p<0.05), DES toplam (r=0.29, p<0.01) ve DEK toplam arasında (r=0,28, p<0,01) düzeyinde anlamlı ilişki bulunurken PDKE ile ilişki bulunmamıştır

Padua Dürtüler ile; BDE (r=0.36, p<0,01), PDKE (r=0.24, p<0.01), ÜBÖ (r=0.22, p<0.01), DES toplam (r=0.59, p<0.01), ve DEK toplam arasında (r=0.17, p<005) düzeyinde ilişki bulunmuştur.

Padua Düşüncelere Kapılma ile; BDE (r=0.44, p<0,01), PDKE (r=0,34 p<0,01), ÜBÖ (r=0,47 p<0,01), DES toplam (r=0,59, p<0,01), ve DEK toplam arasında (r=0,26, p<0,01) düzeyinde anlamlı ilişki bulunmuştur.

Padua Kesinlik ile; ÜBÖ (r=0,17, p<0,05), DES Toplam (r=0,43, p<0,01) ve DEK toplam arasında (r=0,36, p<0,01) düzeyinde anlamlı ilişki bulunurken, BDE ve PDKE ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Padua Envanteri toplam puanı ile diğer tüm ölçekler arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Padua Toplam ile BDE (r=0,30, p<0,01), PDKE (r=0,25, p<0,01), Padua ÜBÖ (r=0,33, p<0,01), DES (r=0,56, p<0,01), DEK arasında (r=0,36, p<0,01) düzeyinde anlamlı ilişki bulunmuştur.

DES toplam ile DEK arasında (r=0.18, p<0.05), DES toplam ile ÜBÖ arasında (r=0.20, p<0.05) düzeyinde anlamlı ilişki bulunmuştur. DES toplam ile Penn Dini Kaygılar Enventeri (PDKE) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada çocukluk çağı travmatik yaşantıları, dissosiyatif yaşantılar, üst bilişsel süreçler ve obsesif-kompulsif (OK) belirtiler arasındaki ilişki klinik olmayan örneklem grubunda incelenmiştir. Söz konusu değişkenleri ölçmeye yönelik alanda yer alan ölçekler lisans öğrencilerinden oluşan bir örneklem grubuna uygulanmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel analizlere tabi tutularak bazı bulgular elde edilmiştir. Araştırmamızda elde edilen ilk bulgu; çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile disosiyatif yaşantılar ölçeği ve bu ölçeğin alt boyutları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Literatür incelendiğinde çalışmamızdaki sonuç ile benzer sonuçlara ulaşılan çeşitli çalışmalar olduğu görülmektedir (Putnam, 1997, Ogawa ve ark., 1997). Çilli ve arkadaşları (1999) tarafından ülkemizde gerçekleştirilen çalışmada çocukluk çağı ihmal ve istismar yaşantılarının ciddi oranda görüldüğü ve bu durumun kendine zarar verme, öz yıkım girişimi ve disosiyatif belirtilerle ilişkili olduğu sonuçlarına varılmıştır

Araştırmamızda çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile üst biliş ölçeği ve düşünce eylem kaynaşması ölçekleri arasında istatistiksel açıdan bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde kişilerin yaşadıkları travmatik deneyimlerin bilgi işleme süreçlerinde çeşitli bozulmalara yol açacağı ve bu durumun düşünce eylem kaynaşması ile birlikte düşünce eylem kaynaşması ve çeşitli bilişsel yanlılıkla sonuçlanmasının beklenebileceği ifade edilmektedir (Fish- Murray ve ark. 1987). Bulgularımız bu beklentiyle uyumlu olmamıştır. Bu sonucun elde edilmesinde örneklemin klinik örneklem dışında olması ve çalışmanın yapısı etki edebilecek faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Çocukluk çağı travmatik yaşantıları ölçeği ile Beck depresyon envanteri puanları arasında anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Travmatik yaşantılardan duygusal ihmal ve duygusal kötüye kullanım puanları ile Beck depresyon düzeyleri arasında oldukça yüksek ilişkiler olduğu görülmektedir. Literatürde çalışmamızdakine benzer biçimde çocukluk çağı travmatik yaşantıları olan bireylerin depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu görülmektedir (Bernet ve Stein, 1999; Gladstone ve ark., 2004; Bostancı ve ark., 2006).

Pedua envanteri alt boyutlarından pedua kontrol, pedua temizlik ve pedua kesinlik puanları ile çocukluk çağı travmatik yaşantıları ölçeği puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, pedua dürtüler ve düşüncelere kapılma alt ölçek puanları arasında çeşitli düzeylerde ilişkiler bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada özellikle sürekliliği olan travmatik yaşantılar ile temizlik, kontrol ve kesinlik puanları arasında anlamlı ilişkiler elde edilmemiş, dürtüler ve düşüncelere kapılma boyutlarında ise düşük düzeyde ancak anlamlı ilişkiler olduğu görülmüştür (Çelikel ve Beşiroğlu, 2007).

Çalışmada çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile obsesif kompulsif belirtiler arasında ilişki bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada; Obsesif kompulsif bozukluğu olan bireylerin beklenenin altında çocukluk çağı travma yaşantıları olduğu sonucunu elde etmiştir (Fontenel ve ark., 2007)

Çalışma sonuçlarında obsesif kompulsif belirtiler ile Beck depresyon envanteri arasında da çeşitli düzeylerde ve istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Piri ve Kabakçı (2007) tarafından yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın bulgularından bir tanesi de obsesif kompulsif belirtiler ile düşünce eylem kaynaşması arasında anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer biçimde iki değişken arasında anlamlı ilişkiler elde edilmiştir (Yorulmaz ve ark. 2008; Piri ve Kabakçı, 2007). Ayrıca çalışmamızda disosiyasyon ile düşünce eylem kaynaşması ve üst biliş ölçeği puanları arasında da anlamlı ilişkiler elde edilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen veriler literatürle uyumlu olmakla birlikte bazı değişkenler arasındaki ilişkilerin (örneğin disosiyasyon ile okb arasındaki ilişki) niteliğinin ancak daha kapsamlı çalışmalar ve daha farklı istatistiksel analizler ile ortaya konması mümkün olabilecektir.

Çalışmamızda kullanılan ölçeklerin doldurulmasının 40 dakika gibi uzun bir zaman alması, ölçeklerin sınıflarda ve toplu olarak o anda doldurulmasının talep edilmesi, farklı ortamlara götürerek doldurma taleplerine olumsuz cevap verilmesi katılımcılarda isteksizliğe veya zaman baskısına neden olabilecek faktörler ve çalışmamızın sınırlılıkları olarak değerlendirilmiştir. Örneklemin öğrencilerden ibaret olması, örneklem sayısının az olması diğer sınırlılıklar olarak ifade edilebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile disosiyasyon arasında ve yine çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile depresyon puanları arasında anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Çocukluk çağı travmatik yaşantıları ile üst biliş ölçeği ve düşünce eylem kaynaşması arasında anlamlı ilişkiler elde edilmemiş, Obsesif kompulsif belirtiler ile çocukluk çağı yaşantıları arasında elde edilen ilişki beklenen düzeyin altında gerçekleşmiştir. Obsesif kompulsif belirtiler ile düşünce eylem kaynaşması ve üst bilişsel beceriler arasında anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Obsesif kompulsif belirtiler ölçeği alt boyutlarından düşüncelere kapılma ve dürtüler ile disosiyasyon arasında da anlamlı ve güçlü düzeyde ilişkiler elde edilmiştir. Yine düşünce eylem kaynaşması, üst bilişler ve disosiyasyon arasında da anlamlı ilişkiler elde edilmiştir.

REFERANSLAR

Altın, M., & Karanci, A. N. (2008). How does locus of control and inflated sense of responsibility relate to obsessive-compulsive symptoms in Turkish adolescents?. Journal of anxiety disorders, 22(8), 1303-1315.

Amerikan Psikiyatri Birliği(1998).Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, Köroğlu E (çeviren). 4. baskı (DSM IV). Ankara: Hekimler Yayın Birliği,302-565.

Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Mudurluğu.52.Ellenberger 1970

Bernet CZ, Stein MB (1999). Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. Depression and Anxiety, 9, 169–174.

Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. American Journal of Psychiatry, 151(8), 1132-1136.

Bernstein EM, Putnam PW (1986). Development, reliability and validity of a dissociation scale. The Journal of Nervous and Mental Disease, 174, 727-735.

Beşiroğlu L, Ağargün MY, Boysan M, Eryonucu B, Güleç M, Selvi Y (2005), Obsesifkompulsif belirtilerin değerlendirilmesi: Padua Envanteri'nin Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirliği, Türk Psikiyatri Dergisi, 16(3), 179-189.

Çakır F (2000). Sosyal Bilimlerde İstatistik, Alfa Yayıncılık, İstanbul.

Çelikel H, Beşiroğlu L (2008). Klinik olmayan örneklemde çocukluk çağı travmatik yaşantıları, dissosiyasyon ve obsesif kompulsif belirtiler. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 9, 7583.

Çilli AS, Turan M, Kaya N (1999). Bir grup üniversite öğrencisinde çocukluk çağı travmalarının sıklığı ve dissosiyatif yaşantılarla ilişkisi. 35. Ulusal Psikiyatri Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur, Trabzon.

Dienes, Z., & Perner, J. (1999). A theory of implicit and explicit knowledge. Behavioral and brain sciences, 22(5), 735-808.

Erol N, Kılıc C, Ulusoy M(1997). Turkiye Ruh Sağlığı Profili. 1. baskı. Ankara. Sağlık

Fontenelle, L. F., Domingues, A. M., Souza, W. F., Mendlowicz, M. V., De Menezes, G. B., Figueira, I. L., & Versiani, M. (2007). History of trauma and dissociative symptoms among patients with obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. Psychiatric Quarterly, 78, 241-250.

Gladstone GL, Parker GB, Mitchell PB, Malhi GS, Wilhelm K, Austin MP (2004). Implications of childhood trauma for depressed women: An

analysis of pathways from childhood sexual abuse to deliberate self-harm and revictimization. American Journal of Psychiatry, 161, 1417–1425.

Hisli N (1988) Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma, Psikoloji Dergisi, 6(22):118-126.

Hisli N (1989). Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği. Psikoloji Dergisi, 7(23), 3-13.

Kırpınar İ, Ozer H, Coşkun İ(1997). Erzurum'daki üniversite oğrencilerinde CIDI/DSM-III-R ruhsal bozuklukların yaşam boyu ve 12 aylık yaygınlığı. 3P Dergisi, 5,253 265.

Lundgren K, Gerdner A, Lundgsvit LO (2002). Childhood abuse and neglect in severly dependent female addicts: Homogeneity and reliability of a Swedish version of the Childhood Trauma Questionare. International Journal of Social Welfare, 11, 219-227.

Ogawa JR, Sroufe LA, Weinfield NS, Carlston EA, Egeland B (1997). Development and the fragmented self: Longitudinal study of dissociative symptomatology in a nonclinical sample. Development and Psychopathology, 9, 855–879.

Piri S, Kabakçı E (2007). Düşünce-Eylem Kaynaşması, Yükleme biçimleri, depresif ve obsesif -kompulsif belirtiler arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Türk Psikiyatri Dergisi,18(3), 197-206

Putnam FW (1997). Dissociation in Children and Adolescents:A Developmental Perspective. The Guilford Press, New York.

Sanavio E (1988). Obsessions and compulsions: The Padua Inventory. Behaviour Research and Therapy, 26, 169-177.

Şar V (1997). Dissosiyatif Bozukluklar. "Psikiyatri Temel Kitabı 2. Cilt" İçinde, Editörler C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.

Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Foa EB (2003). Intolerance of uncertainty in obsessive-compulsive disorder. Anxiety Disorders, 17, 233-242.

Tosun A, Irak M, (2008) Üstbiliş Ölçeğinin Türkçe uyarlaması, geçerliliği, güvenirliği, kaygı ve obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi, 19(1), 67-80

Wells, A & Cartwright-Hatton, S. (2004). Behaviour Research and Therapy, 42; 385–396.

Yargıç LI, Tutkun H, Şar V (1995). The reliability and validity of the Turkish version of the dissociative experiences scale. Dissociation, 8, 10-13.

Yorulmaz O, Yılmaz AE, Gençöz T (2004). Psychometric properties of the Thought–Action Fusion Scale in a Turkish sample. Behaviour Research and Therapy, 42, 1203–1214.

Bölüm 14

Ağrı Tedavisinde Medikal Ozon Tedavisinin Yeri

Mihrican SAYAN[1]

Ozan SAYAN[2]

Mesut ERBAŞ[3]

[1]ÖZET

Ozon, döngüsel yapılı üç oksijen atomundan oluşan, oldukça reaktif bir gazdır. Ozonun reaktif bir gaz olması ve ilk üretiminden sonra yanlış tıbbi kullanımları sonucu oluşan zararlı etkileri nedeniyle uzun bir süre tıbbi alanda kullanımıyla ilgili tereddütler oluşmuştur ve günümüzde etkisi hala hissedilmektedir. Son yıllarda ağrı biliminde oksijen-ozon tedavisi uygulamasına ilgi oldukça artmıştır. Hassas terapötik dozlarda uygulandığında ozonun biyolojik bileşenlerle etkileşimlerinin ürettiği orta dereceli oksidatif stresin anti-oksidan mekanizmaları aktive ettiği, proinflamatuar ve anti-inflamatuar süreçlere ve ağrı yolaklarına etki ettiği görülmüş, bu etkisi nedeniyle de kronik inflamatuar süreçler ve immün aşırı aktivasyon ile karakterize edilen çeşitli patolojik durumlarda ve kas-iskelet sistemi hastalıklarında tamamlayıcı tedavi olarak tercih edilmiştir. Ancak bugüne kadar birçok çalışmada ozon uygulamalarının ağrı tedavisinde etkili bir terapötik seçenek olduğu öne sürülse de spesifik endikasyonlar ve tedavi yöntemleri hakkında ortak bir fikir birliği mevcut değildir. Bu nedenle kas-iskelet sistemi bozukluklarının karmaşık tedavisinde ozon uygulamalarının etki mekanizmaları, tedavi yöntemleri, ağrı üzerine etkisi ve potansiyel yan etkilerine ilişkin derlemeyi sunarak ozonun ağrı palyasyonundaki yerini göstermeyi amaçladık.

[1] [1]Uzm. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü. mihricaneren1@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-3469-7139.
[2]Arş. Gör. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü. ORCID No: 0009-0002-3135-1551.
[3]Prof. Dr.. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü. ORCID No: 0000-0003-3996-7094.

GİRİŞ

Ozon kelimesi Yunanca koku verici anlamına gelen "ozein" kelimesinden gelmektedir (Gupta ve Mansi, 2012). Ozon, döngüsel yapılı üç oksijen atomundan oluşan oldukça reaktif doğal gaz halindeki bir oksidan moleküldür (Bocci, 2006). Christian Friedrich Schonbein tarafından 1840 yılında keşfedilen ozon tıpta ilk kez 1870 yılında Landler tarafından kullanılmıştır. İlk tıbbi ozon uygulaması, 1. dünya savaşı sırasında Alman askerlerinde travma sonrası kangreni tedavi etmek için yapıldı. Ozonun güçlü ve geniş bakterisit aktivitesi gösterildikten sonra 1932 yılında İsviçreli diş hekimi Dr. E. Fisch tarafından dezenfektan olarak kullanılmasıyla tıp camiasında ozon kullanımı tanınmaya başladı (Fisch,1936). Fizikçi Joachim Hansler (1908-1981) tarafından tıbbi kullanım için güvenilir bir ozon jeneratörünün icadından sonra tıbbi alanda ozon kullanımı giderek yaygınlaştı (Bocci, 2006). Antioksidan özellikleri birçok hastalığın ilerlemesini engellenmek için kullanıldı.

OZON ÜRETİMİ

Tıbbi ozon jeneratörü yüksek voltaj gradyanından (5-13 mV) geçen saf oksijenden $3O_2$+68,400 cal → $2O_3$ reaksiyonu ile ozon oluşturur. Yoğunluğu havanın yoğunluğunun 1.658 katıdır ve atmosfer basıncında -112 °C (-170 °F) kaynama noktasına sahiptir (Ediboglu, 2022: 3-4). Ozon molekülünün ömrü sıcaklığa bağlıdır, ozon konsantrasyonu 20 °C'de 40 dakikada, 30 °C'de 25 dakikada, -50 °C'de ise 3 ay sonra yarılanmaktadır. Ozon gazı üretimi için üç farklı sistem bulunmaktadır (Nogales vd., 2008).

- ***Ultraviyole sistemi:*** estetikte, saunalarda ve hava temizlemede kullanılan düşük konsantrasyonlarda hava üretmektedir.
- ***Soğuk plazma sistemi:*** hava ve su arıtımında kullanılmaktadır.
- ***Korona deşarj sistemi:*** yüksek konsantrasyonda ozon üretir. Tıp ve dişçilik alanında kullanılan en yaygın sistemdir. Kullanımı kolaydır ve kontrollü ozon üretim hızına sahiptir. Tıbbi sınıf ozon 0.05%-5% oranında ozon ve 95%-99.95% oranında oksijen gazı karışımından oluşmaktadır.

Ozonla birlikte hava toksik nitrojen dioksite dönüşmektedir, bu nedenle havanın dışarıda bırakılması gereklidir (Bocci, 2006).

ETKİ MEKANİZMALARI

Antioksidan etki

Oksidatif stres, hücre içi antioksidan savunma sistemini bozan ve iki sistem arasında bir dengesizliğe neden olan reaktif oksijen molekülleri (ROS) ve reaktif nitrojen moleküllerinin (RNS) aşırı üretiminden kaynaklanan stresi ifade eder.

Nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2), hücre içi redoks reaksiyonlarından ve inflamatuar dengeden sorumlu kritik bir sinyal yoludur. Nrf2, proteazomal bozulmasına neden olan inhibitör bir protein Keap1 tarafından sitozolde sekestre edilir. Elektrofilik ve oksidatif strese yanıt olarak Nrf2 aktive olur, çekirdeğe transloke olur, antioksidan yanıt elementine (ARE) bağlanır, böylece bir antioksidan ve detoksifiye edici gen transkripsiyonunu düzenler (Singh vd., 2010).

Ozonlu sistemik tedaviyi takiben, ozon serum veya plazmada çözünür ve çoklu doymamış yağ asitleri ile hızla reaksiyona girerek hidrojen peroksit (H_2O_2) ve 4-hydroxynonenal (4-HNE) reaktif oksijen molekülleri oluşturur (Liu ve ark., 2023). H_2O_2, yaklaşık 2 dakikalık bir plazma ömrüne sahiptir. H_2O_2 ve 4-HNE, Nrf2 yolunu dolaylı bir yolla uyarabilir. Ek olarak ozon, Keap1 kompleksinin her yerde bulunmasını engelleyen ve Nrf2'nin nükleer birikmesine neden olan Keap1 sistein kalıntılarının modifikasyonunu indükler. Çekirdekte Nrf2, antioksidan yanıt elementlerinin (ARE) transkripsiyonunu indükler ve sonuç olarak antioksidan enzimler üretilir (Kim vd., 2010).

İmmün düzenleyici fonksiyonlar

Ozon tedavisi bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynar. Ozon lökosit sayısını ve granülositlerin fagositik yeteneğini arttırır (Kucuksezer vd., 2014). Bununla birlikte, nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolunu inhibe ederek, interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6 ve tümör nekroz faktörü–alfa (TNF-α) sitokinlerinin üretimini azaltarak ve IL-4, IL-10, IL-13 ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) sitokinlerinin üretimini arttırarak vücutta anti-inflamatuar yanıt oluşturur (Delgado-Roche vd., 2017). Ozturk vd., (2017) büyüme faktörlerinin üretimini artırmak için ozon tedavisi ile oluşan H_2O_2'nin ve başta vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere IL-4'ün ozonun inflamatuar süreçlerdeki koruyucu etkilerinin bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir. Torossian vd., (2004) septik sıçanlarda tedavi öncesi ozon uygulanması ile sitokin TNF-α seviyesinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Ek olarak sistemik ozon tedavisi ile tedavi edilen astım hastalarında IgE ve HLA-DR düzeylerinin açıkça azaldığı gösterilmiştir (Hernandez Rosales vd., 2005). Ozon uygulamaları, inflamatuar süreçlerin bozulduğu hem akut hem de kronik hastalıklarda uygun dozlarda herhangi bir toksisite olmaksızın ideal bir terapötik yöntem olarak hizmet edebilir.

Antimikrobiyal etki

Ozonun bakterisidal etkisi, yüksek oksidatif aktivitesi ile ilgilidir. Ozon tedavisinin antimikrobiyal etkileri birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Ozon,

dış zar lipoproteinine ve iç lipopolisakkarite (LPS) etki ederek bakteri hücre duvarını tahrip eder. Bu durumda ozon bakterileri istila edip glikoproteinleri ve glikolipitleri oksitleyerek ve enzim fonksiyonlarını etkileyerek bakteri DNA ve RNA'sına zarar verir, mikroorganizmaların metabolik ve üreme süreçlerini bozar (Liu vd., 2023; Roth, Krishnakumar ve Rahimi,2023). Ozon tarafından salınan radikallerin Candida albicans (Khatri vd., 2015) ve Staphylococcus aureus (Al-Saadi vd., 2016) gibi mikroorganizmaları doğrudan öldürmek için güçlü bir oksidan görevi gördüğü düşünülmektedir. Ozonun hücre büyüme döngüsünü hızlandırdığı ve NFkB gibi redoks transkripsiyon faktörlerini aktive ederek büyüme faktörlerini değiştirdiği gözlemlenmiştir (Valacci vd., 2011). Ozon lökositleri arttırır, monositlerin oluşumunu, T hücresi sinyalini ve granülositlerin fagositik kapasitesini kolaylaştırır, bağışıklık sistemi interferonları ve interlökin tetiklemeli antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) başlatır (Peden, 2011; Kucuksezer vd., 2014).

Analjezik etki

Ağrı uygulamalarında ozonun etki mekanizması temelde anti-oksidan ve anti-inflamatuar etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Bu etkilerle lokal olarak uygulanan ozon, algojenik reseptörlerin oksidasyonu ile ağrı sinyalini engellemekte ve anti-nosiseptif sistemi aktive etmektedir (Re, Sanchez ve Mawsouf, 2010). Fuccio vd., (2009) farelerde siyatik yaralanmasından sonra kaspaz 1, 8 ve 12 genlerinin (proinflamatuar, pro-apoptotik ve allodiniden sorumlu) kortikofrontal aktivasyonun olduğunu ve hasarlı alanın etrafına tek bir periferik ozon enjeksiyonu ile bu aktivasyonun normale döndüğünü, mekanik allodinin azaldığını raporlamışlardır.

Oksijen metabolizmasının uyarılması

Ozon tedavisinin kırmızı kan hücrelerinde glikoliz oranında artışa neden olduğu da tanımlanan etkilerinden birisidir. Bu etkiyle birlikte 2,3-difosfogliseratın uyarılması, oksijen disosiyasyon eğrisinin sağa kayması ve sonuç olarak da dokulara salınan oksijen miktarında artışa yol açtığı belirtilmektedir. Ayrıca bir vazodilatör olan prostasiklin üretimi de ozon tarafından indüklenmektedir (Elvis ve Ekta, 2011).

UYGULAMA YOLLARI

Ozonla tedavi, 1μg/mL'den 100 μg/mL'ye kadar değişen konsantrasyonlarda güvenlik ve etkinlik "terapötik penceresi" dikkate alınarak, hedeflenen terapötik amaca göre farklı yollarla uygulanabilir.

Majör Otohemoterapi (MAHT) : Ozonun uygulama yöntemlerinden biri olan otohemoterapi, hastadan alınan kanın ozonlanması sonrası hastaya tekrar infüzyonudur. Bu işlem sırasında ozon, kanın hem plazma hem de hücresel kısmı ile etkileşime girer. Eritrositler, tam kandaki geniş yüzey alanı nedeniyle ozonun ana hedefleridir (Bocci, 1994). Çeşitli hastalıklarda farklı doz konsantrayonu (10-50 mcg/ml) ve kan hacmi (50-200 ml) ile kullanılabilmekle birlikte literatürde önerilen kesin bir doz rejimi bulunamamıştır. Ozon tedavisinde Madrid deklarasyonunda majör otohemoterapide 80 mcg/ml ve üzeri ozon konsantrasyonlarının eritrositlerde hemoliz riski taşıdığı, 2-3 difosfogliserat düzeylerinde azalmaya neden olduğu ve immunkompetant hücrelerin aktivasyonunu engellediği için bu konsantrayonlardan kaçınılması gerektiği önerilmektedir. Majör otohemoterapide kullanılan setlerin ozon ile temas eden kısımları, ozona dayanıklı Polipropilen, Polietilen ve silikon malzemeden üretilmiş olmalı ve kalite belgesi olmalıdır. Bu malzemelerin PVC veya ozonla tepkimeye girebilecek diğer maddelerden üretilmemiş olmasına dikkat edilmelidir.

Minör Otohemoterapi; hastalığın şiddetine göre 40-100 mcg/ml konsantrasyonda ozon ile 5 mL kanın eşit hacimde 1 dakika boyunca karıştırılmasından sonra hafif oksitlenmiş kan, herhangi bir anesteziye ihtiyaç duymadan gluteus kasına enjekte edilir (Bocci, 2011a, 2011c:40-41). Spesifik olmayan bir immünomodülatör yaklaşım olarak, son yirmi yılda herpetik enfeksiyonları başarılı bir şekilde tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Bocci, 2011c). Hafif derecede hemolize eritrositler (1%-2%) gluteal kasta salınan heme'i indükleyerek, heme-oxygenase-1 (HO-1) sentezini uyarır (Abraham ve Kappas, 2008).

Bölgesel enjeksiyonlar; ağrılı bölgeye ozonun subkutan enjeksiyonu, inflamatuar faktörleri hızla etkisiz hale getirir, inflamatuar faktörlerin duyusal sinir uçlarını uyarmasını azaltır ve periferik duyarlılığı inhibe ederek analjezik etkilerini üretir (Re vd., 2010). Ek olarak, ozonla duyusal sinir uçlarına doğrudan stimülasyon, sinir sistemindeki endorfinlerin aktivasyonunu indükleyebilir, böylece periferik zararlı stimülasyon sinyallerinin ileri merkeze iletimini engelleyebilir (Ozturk vd., 2016). Transforaminal yoldan uygulanan ozon ayrıca inhibitör internöronları enkefalin ve diğer maddeleri serbest bırakmaları için uyarır ve böylece merkezi analjezi sağlar (Ma vd., 2019). Bu tip analjezi enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkar. Bu, ozon uygulamasını takiben hızlı analjezinin moleküler mekanizması olabilir. Ozon enjeksiyonunun dozu hastalık ve enjeksiyon bölgesine göre değişmektedir. Eklem içi enjeksiyonun röntgen / ultrason konumlandırması altında yapılması önerilir. Eklem büyüklüğüne göre konsantrasyonu 30mcg/ml'den az olmak üzere 1-20 cc arasında değişmektedir

(Manoto vd., 2018). Ozon, lezyonların, tendonların ve bağların etrafındaki ağrı noktalarına enjekte edilebilir. Önerilen ozon enjeksiyon konsantrasyonu 30 µg / ml'den az ve bölge başına 1-5 mL'dir. Ağrı noktalarına yumuşak doku enjeksiyonu için en belirgin hassasiyet alanı seçilir. Önerilen doz eklem etrafı uygulamasına benzerdir. Transforaminal enjeksiyon, epidural steroid enjeksiyonu ve interlaminar epidural enjeksiyon, disk herniasyonu gibi hastalıkların neden olduğu sinir kökü ağrısını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır (Bonetti vd., 2005). Epidural boşluğa ozon enjeksiyonu için önerilen konsantrasyon, 10-30 µg / ml'dir. Önerilen hacim servikal segment için 3-5 mL, torasik segment için 5-10 mL ve lomber segment için 10-20 ml'dir. Tedavi seyri 2-4 haftadır. Bunun röntgen, sinir stimülatörü ve ultrason rehberliğinde yapılması önerilir. İntradermal enjeksiyon esas olarak herpes zoster ve postherpetik nevraljinin tedavisinde kullanılır. Ağrılı bölgedeki cilt üzerinde bir enjeksiyon noktası seçilir. Enjeksiyon için ozon konsantrasyonu 20 µg / ml'dir. Enjeksiyondan sonra, her noktada 1 cm'den küçük portakal kabuğu benzeri bir sırt oluşur. Noktadan noktaya mesafe yaklaşık 1 cm'dir ve bir ağ düzenlemesi oluşturur (Zhuang vd., 2021).

Rektal İnsüflasyon (RI); RI'nin ozonun lümen içeriğinde bulunan biyomoleküllerle etkileşimi sonucu oluşan ROS ve LPS'lerin emilimine bağlı olarak lokal ve hızlı bir sistemik etki gösterir. RI, defekasyondan sonra veya rektal ampul boşken lavmandan sonra yapılmalıdır. Yağla yağlanan polietilen veya silikon kateteri (30-40 cm uzunluğunda) yerleştirildikten sonra, gaz her 1-2 dakikada bir yavaş yavaş ve 50-100 ml'lik adımlarla hasta tolerasyonuna göre 400-500 ml'ye kadar verilir. Ozon konsantrasyonu, lokal ve genel etkileri indüklemek için önemlidir, ancak 40 mcg / ml'yi geçmemelidir (Bocci, 2011d:51-57).

Su-yağ ve ozonlanmış kremlerle topikal uygulama; ozonun işlenmesini ve depolanmasını kolaylaştırmak, hızlı bozunmasını önlemek, hastane dışı kullanılmasını sağlamak amacıyla iyi stabiliteye sahip ozon içeren formülasyonlar üretilmiştir. Ozon bitkisel yağlarda bulunan yağ asitlerininin çift bağlarıyla reaksiyona girerek özel ozonitler ve peroksitler oluşturur. Bitkisel yağın iki gün boyunca ozon ile köpürtülmesi ile üretilir, böylece 1 g yağda 160 mg ozon konsantrasyonu oluşturulur (De Almeida vd.,2012). Ozonlu su, doygunluğa ulaşmak için oksijen ozon karışımının en az 5 dakika boyunca sürekli olarak cam silindire doldurulmuş deiyonize ve damıtılmış suyla köpürtülmesi ile hazırlanır. Kullanılmayan ozon, silikon tüplerden bir yıkıcıya akar ve oksijene dönüştürülür. Hastalık şiddetine göre 20-100 mcg/mL konsantrasyonlarda ozon kullanılabilir. Ozonlu su 5◦C'de 110 saatte, 20◦C'de 9 saatte yarılanmaktadır

(Bocci, 2011b:9-16). Ozonlu su ve yağ cilt mukoza enfeksiyonları ve yara iyileşme bozukluklarında uygulanmaktadır.

Ozonlanmış salin; saline bire bir oranında ozon uygulanması ile oluşturulur. Ozonlanmış salinin oluşturduğu kimyasal tepkimeler ile toksik bileşikler oluşmaktadır. Bu nedenle ozonlanmış salinin güvenirliliği ile ilgili fikir ayrılıkları vardır (Ma vd., 2020). Oluşabilecek toksik maddelerden kaynaklı 2-3 mcg/ml gibi düşük konsantrasyonlar önerilmektedir.

Güvenli olmaması nedeniyle önerilmeyen uygulamalar; Ozonun direk venöz uygulanması, C ve E vitamini tedavisi alan hastalarda uygulanması önerilmemektedir.

Yasaklanan uygulama yolu; ozon gazının düşük konsantrasyonlarda solunması öksürüğe ve boğazda tahrişe neden olabilir (Cross vd., 1997: 2421-37; Hatch, 1990). Daha yüksek konsantrasyonlarda bronş mukozası ve pnömositlere zarar verir ve akciğer ödemine neden olabilir (Sanhueza vd., 2003). Saf ozonun 0,02 mcg/ml konsantrasyonda solunmasının yaklaşık 4 saatte ölüme yol açtığı hesaplanmıştır. Ozon gazı solunum yolundan kesinlikle uygulanmamalıdır.

AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Spinal Ozon Tedavileri

Sinir kökü sıkışmasından kaynaklanan radiküler ağrı çok faktörlü bir semptomdur. Nöral ve perinöral inflamatuar reaksiyonla birlikte biyohumoral mediatörlerden kaynaklanan venöz staz radiküler ağrı oluşumunda en önemli nedenlerdir. Buna karşılık ozon, çok faktörlü bir farmakolojik etkiye sahiptir. Çözünürlüğü ve basıncı nedeniyle, diske enjekte edildikten sonra intradiskal suda çözünür ve hemen ayrışarak bir dizi ROS oluşturur. Diskte bulunan çeşitli substratların, özellikle glukoz, galaktoz, N-asetilglikozamin, glukuronik asit, glisin ve hidroksiprolinin oksidasyonuna neden olur, diskin üç boyutlu yapısının çökmesine yol açan moleküller arası ligandları kırar. Bu olaylar hem çekirdek pulpozusunda hem de diskin herniye olmuş bölgelerinde meydana gelebilir, ayrıca intradiskal sıvının geri emilimine ve diskin fibrozisine yol açtığı düşünülmektedir (Leonardi vd., 2001). Paravertebral kaslara enjekte edilen ozonun aynı zamanda spinal korddan opioid peptitlerin salınımı ile ağrı nöronlarını inhibe ettiği düşünülmektedir. Oksijen-ozon karışımı dokular arası oksijenasyonu arttırarak venöz ve lenfatik stazı iyileştirir. Ek olarak makrofaj ve nötrofillerden proteinaz salınımı inhibe eder ve immün düzenleyici özellikleriyle inflamatuar durumu azaltır (Simonetti vd., 2003). Spinal ozon tedavileri ağrının nedenine göre birkaç şekilde yapılabilir; paravertebral kaslara intramüsküler,

eklem içi, intradiskal, intraforaminal (Bocci, 2011e: 201-210; Ahlhelm vd., 2021).

Bel ağrısı

Bel ağrısı, özellikle 40-80 yaş arası yetişkinlerde yaygın olarak görülmektedir ve tahmini prevalansı 11,9%'dur (Hoy vd.,2012). Bel ağrısısın birçok nedeni bulunmaktadır; disk veya faset eklem hastalığı, spondiloliz (listezili veya listesiz), vertebra gövdesi ve interapofizeal eklemde artroz, spinal stenoz, radiküler ve sinovyal kistler ve daha nadiren enfeksiyonlar ve primer veya metastatik kanserler bel ağrısı nedenleri arasındadır (Bonetti vd.,2020). Ayırıcı tanıların çokluğu ve birden fazla etkenin birlikte görülebilmesi tedaviyi de karmaşıklaştırmaktadır. Bel ağrısında altta yatan nedenlere bağlı olarak egzersizden cerrahi prosedürlere kadar değişen birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Oksijen-ozon karışımının ağrı üzerine etkileri tanımlandıktan sonra, bel ağrısını hafifletmek için isteğe bağlı veya tamamlayıcı bir yöntem olarak yaygın kullanılmıştır (Bocci vd.,2015). Ozon uygulamalarından önce motor defisit ve cerrahi gereken durumlar dışlanmalıdır. Andrade vd. (2019) raporladıkları bir meta analizde bel ağrısında ozonla diğer tedavileri karşılaştırmışlar ve 6 aylık sonuçlarda ozon tedavisinin ağrıyı azaltmadaki başarısı daha yüksek bulunmuştur. Steppan vd. (2010) 12 çalışma 8000 hastayı değerlendirdikleri bir meta analizde ozon yapılan hastalarda ağrı ve fonksiyonel sonuçların diskektomi yapılan hastalarla benzer olduğunu ve komplikasyonların ozon tedavisi gören hastalarda çok daha az olduğunu raporlamışlardır.

Paravertebral intramüsküler ozon enjeksiyonu spinal ozon tedavilerinde en basit yaklaşımdır. Görüntüleme tekniği gerekmeksizin uygulanabilir. Kronik bel ağrılarında, disk hernilerinde, artropatilerde, başarısız cerrahi sonrası gelişen ağrı sendromlarında, spinal stenozda etkinliği gösterilmiştir (Yalçın, 2021; Parvin vd., 2021; Alexandre vd.,2011; Biazzo vd., 2018). Eklem içi uygulama esas olarak faset eklemden kaynaklı ağrılarda uygulanmakta ve işlem esnasında görüntüleme gerekmektedir (Bonetti vd., 2008). İntradiskal ozon tedavisi, mikrocerrahi diskektomiye veya minimal invaziv kemonükleolize alternatif bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada mikrodiskektomiyle intradiskal ozon enjeksiyonun sonuçlarının benzer olduğu ve ozon yapılan hastaların 71%'inin ilerleyen dönemde mikrodiskektomiye ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir (Kelekis vd.,2022).

Boyun ağrısı

Boyun ağrısı yaşam kalitesini etkileyen sık görülen sorunlardan bir diğeridir. Genel olarak prevelansı 15%-50% arasında değişmektedir (Fejer vd., 2006). Bel

ağrısına benzer şekilde boyun ağrısının da altında yatan birçok neden vardır. Kas ve bağ yaralanmaları, disk patolojileri, spondiloartropatiler, faset eklem sendromları, atlanto-aksiyel subluksasyon, metastaz, enfeksiyöz patolojiler, travmalar boyun ağrısı nedenleri arasındadır (Cohen, 2015). Paravertebral ve intradiskal ozon uygulamaları cerrahi endikasyonu olmayan durumlarda yardımcı tedavi olarak uygulanabilmektedir. Ucar vd. (2020) disk herniasyonu, dejeneratif diskopatisi, faset artrozu, radiküler ve mekanik boyun ağrısı olan 72 hastada paravertebral ozon enjeksiyonu uygulamalarından sonra ağrıda anlamlı bir azalma bulmuşlardır. Başka bir çalışmada intradiskal ozon enjeksiyonunun servikal disk herniasyonuna bağlı ağrıyı önemli ölçüde azalttığı ve sakatlıkta önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (Ghatge vd.,2022).

Eklem ozon tedavileri

Akut ve kronik ağrılı eklemlere tıbbi ozon uygulaması, ağrının hızlı bir şekilde giderilmesi, ödemin ortadan kalkması, lokal sıcaklığın azaltılması ve hareketliliğin arttırılması için tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. Eklem hastalıklarının patofizyolojisi karmaşıktır ve kollajenaz ve proteoglikanazlar nedeniyle artan matriks bozulmasıyla birlikte eklem kıkırdağının yumuşaması ve hatta bozulmasıyla karakterize edilir. Enzimler, aktifleştirilmiş kondrositler ve monositler tarafından salgılanabilir; bunlar da IL-1 ve TNFa'yı serbest bırakarak inflamasyonu güçlendirir. Prostaglandinlerin sentezi artar. Ozon proinflamatuar sitokinlerin, proteolitik enzimlerin, prostaglandinlerin üretimini inhibe ederek eklem patolojilerinden kaynaklı ağrıyı ve inflamasyon durumunu azaltabilmektedir (Bocci, 2011e: 201-210).

Diz ağrısı

Diz osteoartriti, eklem ağrısı ve periartiküler kas zayıflığı, fonksiyon kaybı, artan sakatlık, günlük yaşam aktivitelerinde düşük performans ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinde azalma ile karakterize, sık görülen bir durumdur. Cerrahi dışında günlük aktivitelerin değiştirilmesi ve peri-artiküler infiltrasyon analjezisi dahil olmak üzere ağrı tedavisi için birçok yöntem uygulanmıştır ve en uygun yöntem halen tartışmalıdır. Tıbbi ozonun kullanıma girmesiyle anti inflamatuar ve ağrı azaltıcı etkileri diz artropatisinde kullanımını popüler hale getirmiştir. Diz osteoartritinden etkilenen hastalarda ozon ve hyalüronik asit tedavisinin etkinliğini araştıran bir çalışmada her iki enjeksiyonda da ağrı skorlarında anlamlı düşme görülmüş ve altı aylık takipte iki müdahale arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (Raessadat vd.,2018). Benzer şekilde eklem içi hyalüronik asit ve ozon enjeksiyonun karşılaştırılmasını inceleyen bir meta

analizde ağrıyı azaltıcı etkilerin iki grupta da benzer olduğu raporlanmıştır (Javadi Hedayatabad vd., 2020).

Omuz ağrısı

Omuz ağrısı, yaşam boyu görülme sıklığı %61 olan kas-iskelet sistemi bozukluklarından biridir. Omuz eklemi haraketli ve etrafındaki kas, bağ dokusu çeşitliliği nedeniyle kompleks bir eklemdir. Omuz ağrısı en sık periartiküler yapılardaki değişikliklere sekonder olarak ortaya çıkar. Genellikle tekrarlayan veya aşırı aktiviteler nedeniyle gelişir (Carroll vd., 2018). Foula ve ark. (2023) omuz ekleminin adheziv kapsülitinde ozon, steroid ve radyofrekansın etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada üç yöntemin de ağrının azalması ve fonksiyonların iyileşmesinde etkili olduğunu, uzun dönemde radyofrekansın daha iyi sonuçlar verdiğini raporlamışlardır. Buna karşılık impingement sendromu, tendinopatilerden kaynaklı omuz ağrılarında steroid tedavisinin daha etkili olduğuna yönelik çalışmalar vardır (Atar vd.,2023; Kara ve Gürçay.,2020).

Temporomandibular eklem bozuklukları (TMD)

TMD, hastaların yaşam kalitesini etkileyen ağrı ve ağız açma güçlüğüne neden olur. Ozonun eklem patolojilerinde kullanımı tempomandibular eklem üzerinde kullanımı konusunda fikir vermiştir ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde ozon tedavisinin TMD'de ağrıyı azalttığı ve ağız açıklığını arttırdığı raporlanmıştır (Torres-Rosas vd.,2023).

Diğer Kas-İskelet Sistemi Bozukluklarında Ozon

Lateral epikondilit; yaygın olarak tenisçi dirseği olarak bilinir çünkü tenisçilerin 50%'sini etkiler, bununla birlikte lateral epikondilit riski ağır el işçiliği yapanlarda ve tekrarlayan hareket veya ince motor beceri gerektiren işlerle uğraşanlarda en yüksektir (Haahr ve Andersen, 2003). Non-steroid anti inflamatuar ilaçlar, fizyoterapi, kortikosteroid enjeksiyonu gibi tedaviler ağrı palyasyonunda denenmiştir. Ulusoy ve ark. (2019), kronik lateral epikondilitli 80 hastada kortikosteroid ve ozon tedavisinin ağrıyı azaltmadaki etkinliğini karşılaştıran bir çalışma gerçekleştirdiler. Her iki tedavi de gruplar arasında fark olmaksızın ağrıyı önemli ölçüde azalttı. Üstelik ozon tedavisi, enjeksiyonlardan sonraki üç, altı ve dokuz ayda kortikosteroidlere göre ağrıyı azaltma açısından daha iyi sonuçlar gösterdi; bu da tıbbi ozonun kronik lateral epikondilit tedavisinde etkili bir terapötik seçenek olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Karpal tünel sendromu; median sinirin el bileğinin fleksör retinakulumunda karpal tünelden geçerken sıkışması sonucu oluşan, üst ekstremitede en sık görülen tuzak nöropatisidir. Genellikle başparmak, işaret parmağı ve orta parmaklarda ağrı, uyuşma, kavramada güçsüzlük ve karıncalanma semptomlarıyla kendini gösterir (Kim vd., 2014). Her ne kadar ileri vakalarda retinakulumun cerrahi olarak gevşetilmesi tercih edilen yöntem olarak önerilmiş olsa da en iyi tedavi seçeneği olarak tek bir konservatif tedaviyi seçmek için kesin bir fikir birliği yoktur (Turner vd.,2010). Bahrami ve ark. (2019) güvenli ve düşük maliyetli bir yöntem olarak ozon tedavisinin, en azından kısa süreli tedavi için hafif ila orta şiddette karpal tünel sendromu olan hastalar arasında uygulanabileceğini raporlamışlardır.

Miyofasyal ağrı sendromu-tetik nokta ozon tedavisi

Bölgesel ağrı sendromu olarak bilinen miyofasyal ağrı sendromu (MPS), kronik kas-iskelet sistemi ağrılarının önemli bir bölümünü oluşturur. Genel popülasyonun 45-54%'ünde görülür (Vázquez-Delgado vd., 2009). Kaslarda veya ilgili bağ dokusunda tetik noktaların ve hassas alanların varlığı ve bazen tetik noktanın palpasyonunu takiben lokal seğirme yanıtı ile karakterizedir (Lucas vd., 2009). MPS, egzersiz ve non-steroid anti inflamatuar ilaçlar, transkutanöz elektriksel stimülasyon, kızılötesi, ultrason, manuel basınç ve masaj, akupunktur, anestezik enjeksiyonlar ve hatta ilaç enjeksiyonu olmadan kuru iğneleme (DN) dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak tedavi edilmiştir (Kietrys vd., 2013). Ozon gazının kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanılmaya başlanmasıyla bu alanda da ozon tedavisiyle ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Raeissadat ve ark. (2018) MPS'de ozon enjeksiyonu, lokal anestezik enjeksiyonu ve kuru iğnelemeleyi karşılaştırdıkları bir çalışmada kısa süreli takipte her üç yöntemin de anlamlı derecede etkili olduğunu gösterdi ve tetik noktalara ozon ve lokal anestezik enjeksiyonunun kuru iğnelemeye göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu raporladı. Korkmaz ve ark. (2023) tetik noktaya oksijen-ozon ve lidokain enjeksiyonları ağrıyı ve fonksiyonel durumu etkili bir şekilde iyileştirdiğini bununla birlikte lidokain enjeksiyonu, oksijen-ozon enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında ağrıyı azaltmada daha üstün olduğunu, ancak fonksiyon ve ağrı skorlarını iyileştirmede benzer sonuçları olduğunu raporlamışlardır.

Fibromiyaljide ozon tedavisi

Fibromiyalji, nörofizyolojik fonksiyonun düzensizliği sonucu yorgunluk, uyku bozukluğu ve diğer semptomların eşlik ettiği yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıyla karakterize sistemik bir ağrı sendromudur (Jahan vd., 2012).

Fibromiyaljinin etyopatolojisi karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genotip çevresel faktörler ve psikososyal etki önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Bunun yanında son zamanlarda hastalığın gelişiminde immün mekanizmaların yeri önem kazanmaya başlamıştır. Bir çalışmada, talamik mast hücrelerinin, histamin, IL-1β, IL-6, TNF ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi nöro-hassaslaştırıcı molekülleri serbest bırakarak iltihap ve ağrıya katkıda bulunabileceğini ve mast hücre stimülasyonunun inhibe edilmesinin, ağrıyı ve fibromiyalji semptomlarını azaltmak için yeni bir yaklaşım olarak kullanılabileceği raporlanmıştır (Theoharides vd., 2019). T lenfositlerinden salınan TNF ve IFN -γ'nın fibromiyaljide yükseldiği ve hastalık semptomlarının gelişmesinde etkisi olduğu gösterilmiş (Guggino vd., 2019). Başka bir çalışmada serotonin reseptör polimofizminin alt ekstremitede kas güçsüzlüğü gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (De Limo vd., 2019). Fibromiyaljide ozon tedavisi uzun zamandır popüler olan bir uygulamadır. Sistemik ozon tedavisinin fibromiyaljideki faydalı etkileri şu şekilde sıralanabilir; kan dolaşımını ve iskemik dokulara oksijen dağıtımını iyileştirir, olası bir birincil enfeksiyona bağlı bağışıklık bozukluğunu düzeltir, antioksidan sistemi düzenleyerek endojen kronik oksidatif stresi düzeltir ve hormonların ve nörotransmiterlerin salınmasına (serotonin dalgalanması) neden olur. Gazioğlu Türkyılmaz ve ark. (2021), Majör Otohemoterapi yöntemiyle ozon uygulanan fibromiyalji hastalarının yaşam kalitesinde ve genel sağlık durumunda iyileşme göstermişlerdir. Başka bir çalışmada rektal insüflasyon ile ozon tedavisinin fibromiyaljinin fiziksel semptomları ve depresyonu için faydalı olduğu raporlanmıştır (77). Benzer şekilde Tirelli ve ark. (2019) majör otohemoterapi ugulanan 45 hastada ağrı ve yorgunluk semptomlarında anlamlı bir iyileşme göstermişlerdir. Farklı uygulama yöntemlerinde (rektal insuflasyon ve otohemotransfüzyon) ozon tedavisi, tamamlayıcı bir girişim olarak fibromiyalji hastalarının karmaşık multidisipliner yönetiminde rol oynayabilir.

Romatoid artritte ozon uygulamaları

Romatoid artrit kronik eklem iltihabıyla ilişkili en sık görülen patolojidir. Hücre tahribatına ve subkondral kemik dejenerasyonuna yol açan iltihaplanma ile karakterize edilen genetik dejeneratif otoimmün bir hastalıktır. Başlangıçta ekstremite eklemlerini etkileyerek, eklem kıkırdağını deforme eder ve bağ dokusu fibrozunu artırır. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Ham vd., 2019). Romatoid artrit uzun süreli takip, kontrollü ilaç kullanımı ve düzenli sağlık kontrolleri gerektirir. Hastanın yaşam kalitesini ve bağımsız çalışma veya yaşama yeteneğini büyük ölçüde azaltabilir. Romatoid artritte ROS ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinler dahil olmak üzere birçok

proinflamatuar mediatörler yükselir. Eklemlerdeki artan ROS seviyeleri oksidatif strese katkıda bulunduğundan, hücresel redoks dengesinin korunmasının RA tedavisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ozonun anti-oksidan ve immün düzenleyici etkileri iyi tanımlanmıştır ancak romatoid artritteki kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Vaillant ve ark. (2013) 20 µg/ml romatoid artrit indüklenmiş farelerde ozon ile tedavi edilen grupta, tedavi edilmeyen grubuna göre artrit indeksinin azaldığını göstermiştir ve sinovyal membranda anjiyoblast ve yeni kapillerlerin proliferasyonunun ozon uygulaması ile düzeldiği gösterilmiştir. Chen ve ark. (2013) 40 µg/ml ozon ile romatoid artrit modeli oluşturulmuş farelerde artritte düzelme tespit edilmiştir. Romatoid artritte ozon tedavisi ile ilgili çalışmalar çok sınırlıdır ve ek çalışmalara ihtiyacı vardır.

KONTRENDİKASYONLAR

Ozon terapi, ozon gazının düşük konsantrasyonlarda kullanıldığı bir tedavi yöntemi olduğu için görece olarak güvenli kabul edilir. Ancak uygulanan her tedavi gibi ozon terapisinin de kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. Bunlar (Zhuang vd., 2021);

1- Ozon allerjisi
2- Favizm (Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği)
3- Orak hücreli anemi
4- Gebelik durumu (özellikle ilk trimester)
5- Kontrolsüz hipertiroidi
6- Şiddetli aritmi, hipertansif kriz, hipotansiyon, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü
7- Akut alkolizm
8- Akut ve/veya masif kanamalı hasta
9- Trombositopeni (< 50000 / mm3)
10- Koagülopati
11- Hipoglisemi ve hipokalsemi (göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilir)
12- Ozon gazının direk venöz yoldan veya solunum yolundan uygulanması

KOMPLİKASYONLAR

Ozon gazı kullanılan konsantrasyona, uygulanan bölgeye, maruz kalma süresine bağlı olarak faydalı veya zararlı olma potansiyeline sahip güçlü bir oksidandır. Örn; çeşitli cilt enfeksiyonlarının tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen yüksek dozlarda kullanımı ve ciltte daha uzun maruziyet sonrası stratum korneum tabakasındaki antioksidan içeriğin tükenmesine yol açarak zararlı etkilerini gösterebilir.

Ozon gazı akciğerler için toksik bir gazdır. Ozona akut maruziyet havayolu hiperreaktivitesine ve nötrofilik inflamasyona neden olurken, fareler üzerinde yapılan kronik maruziyet deneylerinde hücre ölümüne yol açan oksidatif yolların aktive olduğu ve aynı sigara dumanına maruz kalmış bir akciğer gibi amfizem ve kronik bronşit geliştiği gösterilmiştir (Wiegman vd., 2020). Triantaphyllopoulos ve ark. (2011) fareler üzerinde yaptığı bir deneyde, haftada birkaç kez 2.5 ppm ozona maruz bıraktıkları farelerin akciğerlerinde 3 hafta içinde amfizematöz değişikliklerin başladığı ve 6 hafta içinde maksimum etkiye ulaştığı görülmüş. Alınan BAL (Bronko-alveolar lavaj) örneklerinde nötrofiller dahil olmak üzere inflamatuar hücrelerin tek bir maruziyet sonrası bile arttığı görülmüştür. IL-13 ve interferon-gama gibi sitokin ekspresyonu, matriks metalloproteinaz-12 ve apoptotik enzimlerden kaspaz-3 ve Apoptotik Proteaz Aktive Edici Faktör-1'in ekspresyonu özellikle 6 hafta maruziyetten sonra artmıştır. Bu veriler ışığında ozona kronik maruz kalmanın amfizemi indükleyebileceği ve KOAH'a zemin hazırlayabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Triantaphyllopoulos vd., 2011).

Ozonlanmış salin uygulaması daha ucuz ve hızlı uygulanabilir olduğu için bir dönem yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda 0,9% NaCl çözeltisinin yüksek ozon konsantrayonu ile ozonlanması sonucu vücuda zarar verebilecek düzeyde H_2O_2 oluştuğu, hava kabarcıklarına bağlı venöz emboli riski taşıdığı ve uygulanan vende flebite neden olabildiği gösterilmiştir. Rus klinisyenler tarafından salinin 2-3 mcg/ml kadar düşük bir dozla ozonlanması ile göz ardı edilebilecek düzeyde H_2O_2 oluştuğu, hava kabarcıklarının durmasını bekledikten sonra hastaya infüze edilmesinin de emboli riskini ortadan kaldırdığı belirtilmiş. Ancak bu kadar düşük dozda ozonlanma ile hastada klinik olarak iyileşme görülüp görülmeyeceği soru işareti olarak kalmıştır. Bu nedenle ozonlanmış salin infüzyonunun kullanımının üzerinde ciddi olarak düşünülmesi gerekir (Bocci vd., 2011f).

Freund ve ark. (2019) yaptığı bir olgu sunumunda servikal paravertebral ozon enjeksiyonu sonrası nörolojik komplikasyonlar gelişen bir olgudan bahsetmişlerdir. Servikal radikülopati nedeniyle servikal paravertebral ozon tedavisi alan 34 yaşındaki erkek hastanın 13. seansında ani bilinç kaybı gelişmiş, hasta uyandığında sağ hemiparezi, sağ tarafta duyu bozukluğu, sol tarafta ataksi, dizartri, disfaji ve sol 6. Kraniyal sinir felci olduğu görülmüş. Çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT), BT anjiografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de sağ vertebral arter içinde ve boyun arka bölümünde fasiyal düzlemler boyunca çok sayıda hava odağı görülmüş. Hasta daha sonra hiperbarik oksijen tedavisi ile fizik tedavi programına alınmış ve 6 ay sonra tüm nörolojik defisitlerde anlamlı iyileşme görülmüş. İntra-arteriyel yoldan verilen 2 ml kadar küçük hacimde gazlar bile ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir (Judge vd.,2017).

Lo Giudice ve ark. (2004) raporladıkları bir olgu sunumunda lomber intradiskal ozon enjeksiyonu sonrası iki taraflı görme kaybı şikayeti gelişen hastadan bahsetmişlerdir. 45 yaşındaki kadın hastaya lomber disk hernisi nedeniyle lomber intradiskal ve periganglionik ozon enjeksiyonu uygulanmış. Hasta sonra her iki gözde görme kaybı gelişmesi üzerine hastaneye başvurmuş. Çekilen beyin MRG'de intrakraniyal kanamaya yönelik bir bulgu elde edilememiş. Yapılan oftalmolojik muayenede sol gözde makulayı kapsayan premaküler kanama ve sağ gözde optik disk ve arka kutup çevresinde çok sayıda retinal kanama tespit edilmiş. Hastaya birkaç hafta sonra lazer ile kanama drenajı yapılmış. Retinal kanamaları intradiskal ozon enjeksiyonunun nadir bir komplikasyonu olarak yorumlamışlar ve hastaya tedavi kararını verirken bu komplikasyonun da düşünülmesi gerektiğini önermişler.

Yang ve ark. (2018) servikal intradiskal ozon enjeksiyonu sonrası spinal epidural apse ve prevertebral apse gelişen olgudan bahsetmişlerdir. 67 yaşındaki kadın hastaya servikal disk hernisi nedeniyle C5-C6 arasından perkütanöz intradiskal ozon enjeksiyonu yapılmış. Yapılan bu tedavi sonrasında semptomları kısmen düzelen hastanın 3 gün sonra ateş ve titreme şikayeti başlamış ve başvurduğu klinikte üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konularak 1 hafta intravenöz levofloksasin tedavisi almış, ateş ve titreme şikayetlerinin geçmesi üzerine taburcu edilmiş. Hastada daha sonra sağ üst ekstremite ile her iki alt ekstremitede uyuşukluk, güçsüzlük ve idrar retansiyonu şikayetleri gelişmesi üzerine tekrar hastaneye yatırılmış. Çekilen servikal MR'da medulla spinalisin anteriorunda yaygın bir spinal epidural apse, lezyonun anterior kompresyonuna bağlı spinal kord myelopatisi ve C2'den T1'e kadar uzanan bir prevertebral apse görülmüş. Hastaya cerrahi drenaj ve sistemik antibiyotik tedavileri uygulanmış. Alınan apse kültüründe Streptococcus intermedius tespit edilmiş. Hastanın sol bacaktaki duyu kaybı dışında tüm klinik semptomlarında düzelme görülmüş. Yapılan minimal invaziv bir enjeksiyonun bile ciddi komplikasyonlara neden olabileceği, tanı ve tedavideki gecikmelerin hastada kalıcı hasar bırakabileceği sonucuna ulaşılmış.

İlhan ve ark. (2021) servikal diskopati nedeniyle uygulanan servikal paravertebral ozon enjeksiyonu sonrası ciltaltı amfizem ve pnömomediastinum tablosu gelişen bir olgudan bahsetmişlerdir. 40 yaşında ek hastalığı olmayan kadın hastaya servikal disk hernisi nedeniyle servikal paravertebral ozon enjeksiyonu uygulanmış. İşlem sonrası göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayeti gelişen hasta acil servise başvurmuş. Çekilen toraks BT'de boynun arka kısmında cilt altı amfizem ve pnömomediastinum tespit edilmiş. Hasta göğüs cerrahisi kliniğine yatırılarak oksijen tedavisi ve antibiyoterapi verilmiş. 24 saatlik gözlem sonrası şikayetlerinde gerileme olması üzerine taburcu edilmiş. 2 gün sonra

çekilen kontrol toraks BT'sinde pnömomediastinum ve cilt altı amfizemi neredeyse tamamen gerilemiş ve hastanın şikayetleri tamamen düzelmişti.

Medikal ozon tedavisi genellikle minimal invaziv bir teknik olmasına rağmen hastalarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ozon terapisinin doz ve uygulama rejimleri konusunda fikir birliği oluşamadığından gelişebilecek komplikasyonların sıklığı da net olarak tahmin edilememektedir. Ozon tedavisinin etkisine ilişkin pek çok çalışma bulunmakla birlikte yan etkileri ve komplikasyonları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Literatürde yayınlanan komplikasyonların gerçeğin çok azını yansıttığını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Ozon tedavisi, genellikle, hastalarda kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrıyı azaltmak ve fiziksel fonksiyonları iyileştirmek için hem tek başına hem de diğer tedavilerle birlikte uygulanabilen, umut verici, konservatif ve minimal invazif bir tedavidir. Ozon tedavisinin etkinliği ve güvenliği, bel ağrısı, diz ağrısı, fibromiyaljide iyi tanımlanmasına rağmen diğer kas-iskelet sistemi ve otoimmün hastalıklardaki etkisine ilişkin kanıtlar hala yetersizdir. Bu nedenle, ozon tedavisinin ağrı alanında terapötik etkilerini ve güvenlik profilini derinlemesine anlamak için daha yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

Abraham, N.G., Kappas, A. (2008). Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. *Pharmacol Rev,* 60, 79-127.

Ahlhelm, F., Rotzinge,r R., Heesen, M., vd. (2021). Spinal ozone therapy. *Radiologe,* 61(8), 736-741.

Andrade, R.R., Oliveira-Neto, O.B., Barbosa, L.T., vd. (2019). Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz J Anesthesiol.* 69(5), 493-501.

Al-Saadi, H., Potapova, I., Rochford, E.T., ve ark. (2016). Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing Staphylococcus aureus in vitro: a potential irrigant for infected wounds. *Int Wound J,* 13(5), 936-42.

Alexandre, A., Corò, L., Paradiso, R., vd. (2011). Treatment of symptomatic lumbar spinal degenerative pathologies by means of combined conservative biochemical treatments. *Acta Neurochir Suppl,* 108, 127-35.

Atar, M.Ö., Korkmaz, N., Aslan, S.G., vd. (2023). Comparison of ultrasound-guided subacromial corticosteroid and ozone (O2-O3) injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized clinical trial. *Korean J Pain,* 36(1), 128-136.

Bahrami, M.H., Raeissadat, S.A., Nezamabadi, M., vd. (2019). Interesting effectiveness of ozone injection for carpal tunnel syndrome treatment: a randomized controlled trial. *Orthop Res Rev,* 11,61-67.

Biazzo, A., Corriero, A.S., Confalonieri, N. (2018). Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. *Acta Biomed,* 89(1), 41-46.

Bocci, V., (1994). A reasonable approach for the treatment of HIV infection in the early phase with ozonetherapy (autohaemotherapy). How 'inflammatory' cytokines may have a therapeutic role. *Mediators Inflamm,* 3, 315–321.

Bocci, V.A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res,* 37(4), 425-35.

Bocci, V., Zanardi, I., Travagli, V. (2011a). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res,* 1(1):6.

Bocci, V. (2011b). Ozone: a new medical drug. 2nd ed. *Preparation of Ozonated Water and Oil for the Topical Therapy.* (ss 9-16). Dordrecht: Springer.

Bocci, V. (2011c) Ozone: a new medical drug. 2nd ed. *Minor Ozone Autohaemotherapy* (ss. 40,41). Dordrecht: Springer Science.

Bocci V. (2011d). Ozone: a new medical drug. 2nd ed. *Rectal Insufflation of Oxygen-Ozone (RI).* (ss. 51-57). Dordrecht: Springer Science.

Bocci, V. (2011e). Ozone: a new medical drug. 2nd ed. *The Paradoxical Effect of Ozone in Orthopaedic Diseases.* (ss. 201-210). Dordrecht: Springer.

Bocci, V., Zanardi, I., Travagli, V. (2011f) Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs*, 11(2), 73-82.

Bocci, V., Borrelli, E., Zanardi, I., vd. (2015) The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther*, 15(9), 2677-85.

Bonetti, M., Fontana, A., Cotticelli, B., ve ark. (2005). Intraforaminal O(2)-O(3) vs periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26, 996-1000.

Bonetti, M., Fontana, A., Martinelli, F., vd. (2008). Ozone injection therapy for 16 lumbar facet joint syndrome. A prospective study. *Int J Ozone Ther*, 7(1), 16-12.

Bonetti, M., Zambello, A., Princiotta, C., vd. (2020). Non-discogenic low back pain treated with oxygen-ozone: outcome in selected applications. J Biol Regul Homeost Agents, 34(4 Suppl. 1), 21-30.

Carroll, M.B., Motley, S.A., Smith, B., vd. (2018). Comparing Corticosteroid Preparation and Dose in the Improvement of Shoulder Function and Pain: A Randomized, Single-Blind Pilot Study. *Am J Phys Med Rehabil*, 97(6), 450-455.

Chen, H., Yu, B., Lu, C., vd. (2013). The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF-α, TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 33(5), 1223-7.

Cohen, S.P. (2015). Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*, 90(2), 284-99.

Cross, C.E., Eiserich, J.P., Halliwell, B. (1997). General biological consequences of inhaled environmental toxicants. Editör R. G. Crystal ve J. B. West., eds. *The lung: Scientific foundations.* (ss. 2421-37). Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher.

De Almeida, N.R., Beatriz, A., Michelletti, A.C., vd. (2012). Ozonized vegetable oils and therapeutic properties: A review. *Electron J Chem*, 4, 313-326.

De Lima, L.O., Zicarelli, C.A.M., Matsumura, A.S., vd. (2019). Lower limb muscle strength and serotonin receptor gene polymorphism as factors associated in women with fibromyalgia. *Adv Rheumatol*, 59(1), 59.

Delgado-Roche, L., Riera-Romo, M., Mesta, F., ve ark. (2017). Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol*, 15, 811, 148-154.

Ediboglu, O. (2022). Her yönü ile oksijen tedavisi. Editör B. Ergan, *Oksijen gazı ve atmosferik basınç kavramı* (ss. 3-4). Ankara: Türk Toraks Derneği.

Elvis, A.M., Ekta, J.S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med, 2(1), 66-70.

Fejer, R., Kyvik, K.O., Hartvigsen, J. (2006). The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J,* 15(6), 834-48.

Fisch, E., inventor. (1936). Ophthalmic Ventures, assignee. Apparatus for the production and use of ozone in therapeutics. 2,054,367. United States Patent.

Freund, P.R., Alshafai, L., Margolin, E.A. (2019). Multifocal Stroke From Ozone Gas Emboli. *J Neuroophthalmol*, 39(4), 518-519.

Foula, A.S., Sabry, L.S., Elmulla, A.F., vd. (2023). Ultrasound-guided Shoulder Intraarticular Ozone Injection Versus Pulsed Radiofrequency Application for Shoulder Adhesive Capsulitis: A Randomized Controlled Trial. *Pain Physician,* 26(4), 329-340.

Fuccio, C., Luongo, C., Capodanno, P., ve ark. (2009). A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*, 603(1-3), 42-9.

Gazioğlu Türkyılmaz, G., Rumeli, Ş., Bakır, M. (2021). Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study. *Altern Ther Health Med*, 27(5), 8-12.

Ghatge, S.B., Shah, R.P., Surya, N., vd. (2022). Ozone disc nucleolysis in cervical intervertebral disc herniation: A nonrandomized prospective analysis in 246 patients. *J Craniovertebr Junction Spine*, 13(2), 114-120.

Guggino, G., Schinocca, C., Lo Pizzo, M., vd. (2019). T helper 1 response is correlated with widespread pain, fatigue, sleeping disorders and the quality of life in patients with fibromyalgia and is modulated by hyperbaric oxygen therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 116(1), 81-89.

Gupta, G. ve Mansi, B. (2012). Ozone therapy in periodontics. *J Med Life,* 5(1), 59-67.

Haahr, J.P., Andersen, J.H. (2003). Physical and psychosocial risk factors for lateral epicondylitis: a population based case-referent study. *Occup Environ Med*, 60(5), 322-9.

Ham, S., Bae, J.B., Lee, S., vd. (2019). Epigenetic analysis in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Exp Mol Med,* 51(2), 1-13.

Hatch GE. (1990) Commentary on "Cellular, biochemical and functional effects of ozone: New research and perspectives on ozone health effects". *Toxicol Lett*, 51, 119-20.

Hernández Rosales, F.A., Calunga Fernández, J.L., Turrent Figueras, J., ve ark. (2005). Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Arch Med Res,* 36(5), 549-54.

Hoy, D., Bain, C., Williams, G., vd. (2012). A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum,* 64(6), 2028-37.

İlhan, B., Doğan, H. (2021). Novel complication of ozone therapy: Massive emphysema and pneumomediastinum. *Am J Emerg Med*, 41, 190-192.

Jahan F., Nanji K., Qidwai W., vd. (2012). Fibromyalgia syndrome: An overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med. J,* 27, 192-195.

Javadi Hedayatabad, J., Kachooei, A.R., Taher Chaharjouy, N., vd. (2020). The Effect of Ozone (O3) versus Hyaluronic Acid on Pain and Function in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg*, 8(3), 343-354.

Judge, C., Mello, S., Bradley, D., vd. (2017). A systematic review of the causes and management of ischaemic stroke caused by nontissue emboli. *Stroke Res Treat*, 2017;2017:7565702.

Kara, M., Gürçay, E. (2020). A Single-Dose Injection of Ozone Is Not an Alternative of Corticosteroid Injection in Shoulder Impingement Syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*, 99(7), 89.

Kelekis, A., Bonaldi, G., Cianfoni, A., vd. (2022). Intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis versus microdiscectomy for lumbar disc herniation radiculopathy: a non-inferiority randomized control trial. *Spine J,* 22(6), 895-909.

Khatri, I., Moger, G., Kumar, N.A. (2015). Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. *Indian J Dent Res*, 26(2), 158-62.

Kietrys, D.M., Palombaro, K.M., Azzaretto, E., vd. (2013). Effectiveness of dry needling for upper-quarter myofascial pain: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*, 43(9), 620-34.

Kim, A.N., Jeon, W.K., Lee, J.J., ve ark. (2010). Up-regulation of heme oxygenase-1 expression through CaMKII-ERK1/2-Nrf2 signaling mediates the anti-inflammatory effect of bisdemethoxycurcumin in LPS-stimulated macrophages. *Free Radic Biol Med,* 49(3), 323-331.

Kim, P.T., Lee, H.J., Kim, T.G., vd. (2014). Current approaches for carpal tunnel syndrome. *Clin Orthop Surg*, 6(3), 253-7.

Korkmaz, N., Örücü Atar, M., Uyar Köylü, S., vd. (2023) Comparison of the efficacy of oxygen-ozone and lidocaine injections in the treatment of

myofascial pain syndrome: A randomized clinical trial. *Turk J Phys Med Rehabil*, 69(3):294-302.

Kucuksezer, U.C., Zekiroglu, E., Kasapoglu, P., ve ark. (2014). A stimulatory role of ozone exposure on human natural killer cells. *Immunol Invest*, 43(1), 1-12.

Leonardi, M., Simonetti, L., Barbara, C. (2001). The effects of ozone on the nucleus pulposus: Pathological data on one surgical specimen. *Rivista di Neuroradiologia*, 14, 57-61.

Liu, L., Zeng, L., Gao, L., ve ark. (2023). Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J*, 20(6), 2376-2385.

Lucas, N., Macaskill, P., Irwig, L., vd. (2009). Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain*, 25(1), 80-9.

Lo Giudice, G., Valdi, F., Gismondi, M., vd. (2004). Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol*, 138(1), 175-7.

Ma, K., Zhuang, Z.G., Wang, L. (2019). Consensus on the Assessment and Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Res Manag*.

Ma, L., Wen, S., Yuan, J., vd. (2020). Detection of chlorite, chlorate and perchlorate in ozonated saline. *Exp Ther Med*, 20(3), 2569-2576.

Manoto, S.L., Maepa, M.J., Motaung, S.K. (2018). Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*,25, 672-679.

Nogales, C.G., Ferrari, P.H., Kantorovich, E.O., ve ark. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract*, 9(4), 75-84.

Ozturk, B., Kurtoglu, T., Durmaz, S., ve ark. (2017). The effects of ozone on bacterial growth and thiol-disulphide homeostasis in vascular graft infection caused by MRSA in rats. *Acta Cir Bras*, 32(3), 219-228.

Ozturk, O., Tezcan, A.H., Adali, Y., ve ark. (2016). Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury. *Acta Cir Bras*, 31, 730-735.

Parvin, R., Farpour, H.R., Khoshnazar, S., vd. (2021). Comparative effectiveness of paravertebral Ozone injection and caudal epidural steroid-hyaluronidase injection in lumbosacral spinal stenosis. *Br J Neurosurg*, 8, 1-6.

Peden, D.B. (2011) The role of oxidative stress and innate immunity in O(3) and endotoxin-induced human allergic airway disease. *Immunol Rev*, 242(1), 91-105.

Raeissadat, S.A., Rayegani, S.M., Sadeghi, F., vd. (2018). Comparison of ozone and lidocaine injection efficacy vs dry needling in myofascial pain syndrome patients. *J Pain Res*, 11, 1273-1279.

Raeissadat, S.A., Tabibian, E., Rayegani, S.M., vd. (2018). An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*, 11, 2537-2550.

Re, L., Sanchez, G.M., Mawsouf, N. (2010). Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J*, 31(12), 1363-7.

Roth, A., Krishnakumar, A. ve Rahimi, R. (2023) Ozone as a Topical Treatment for Infected Dermal Wounds. *Front Biosci (Elite Ed)*, 15(2), 9.

Sanhueza, P.A., Reed, G.D., Davis, W.T., vd. (2003). An environmental decision-making tool for evaluating groundlevel ozone-related health effects. *J Air Waste Manag Ass*, 53, 1448-59.

Simonetti, L., Raffi, L., Cenni, P., vd. (2003). Pharmacological mechanisms underlying oxygen-ozone therapy for herniated disc. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*, 2, 7-11.

Singh, S., Vrishni, S., Singh, B.K., ve ark. (2010). Nrf2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases. *Free Radic Res*, 44(11), 1267-88.

Steppan, J., Meaders, T. Muto, M., vd. (2010). A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*, 21(4), 534-48.

Theoharides, T.C., Tsilioni, I., Bawazeer, M. (2019). Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front Cell Neurosci*, 2, 353.

Tirelli, U., Cirrito, C., Pavanello, M., vd. (2019) .Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(4), 1786-1788.

Torossian, A., Ruehlmann, S., Eberhart, L., ve ark. (2004). Pre-treatment with ozonized oxygen (O3) aggravates inflammation in septic rats. *Inflamm Res*, 53(2), 122-5.

Torres-Rosas R, Marcela Castro-Gutiérrez, M.E., Flores-Mejía, L.A., vd. (2023). Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Med Gas Res.* 13(3), 149-154.

Triantaphyllopoulos, K., Hussain, F., Pinart, M., vd. (2011). A model of chronic inflammation and pulmonary emphysema after multiple ozone exposures in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 300(5), 691-700.

Turner, A., Kimble, F., Gulyás, K., vd. (2010). Can the outcome of open carpal tunnel release be predicted?: a review of the literature. *Anz J Surg*, 80(1-2), 50-4.

Ucar, D., Uçar, S., Özcan, Ç., vd. (2020). Retrospective observational study of intramuscular oxygen-ozone therapy for the treatment of neck pain: cervical paravertebral injection. *Med Gas Res,* 10(4), 170-173.

Ulusoy, G.R., Bilge, A., Öztürk, Ö. (2019). Comparison of corticosteroid injection and ozone injection for relief of pain in chronic lateral epicondylitis. *Acta Orthop Belg*, 85(3), 317-324.

Vaillant, J.D., Fraga, A., Díaz, M.T., vd. (2013). Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*, 714(1-3), 318-24.

Valacchi, G., Lim, Y., Belmonte, G., ve ark. (2011) Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen*, 19(1), 107-15.

Vázquez-Delgado, E., Cascos-Romero, J., Gay-Escoda, C. (2009). Myofascial pain syndrome associated with trigger points: a literature review. (I): Epidemiology, clinical treatment and etiopathogeny. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14(10), 494-8.

Wiegman, C.H., Li, F., Ryffel, B., vd. (2020). Oxidative Stress in Ozone-Induced Chronic Lung Inflammation and Emphysema: A Facet of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol*, 2(11), 1957.

Yalçın, Ü. (2021). Paravertebral intramuscular ozone therapy in lumbar disc hernia: A comprehensive retrospective study. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 34(4), 597-604.

Yang, C.S., Zhang, L.J., Sun, Z.H., vd. (2018). Acute prevertebral abscess secondary to intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis for treatment of a cervical disc herniation. *J Int Med Res*, 46(6), 2461-2465.

Zhuang, Z.G., Lu, LJ., Peng, B.G., ve ark. (2021). Expert consensus of Chinese Association for the Study of Pain on the application of ozone therapy in pain medicine. *World J Clin Cases*, 9(9), 2037-2046.

Bölüm 15

Çift Görev Performansı

Muhammed İhsan KODAK[1]

Çift Görev Performansı

Çift görev performansı iki ya da daha fazla kognitif ve motor faaliyetin eş zamanlı yapılabilmesidir. (Kim & Brunt, 2007)

Uzun yıllar boyunca bilim adamları insanın eş zamanlı iki veya daha fazla görev gerçekleştirme yeteneği üzerinde çalışmışlardır. Bu merakın sebebi insanın sınırlarını tanımak ve kapasitesini belirleme ihtiyacıdır. Özellikle pilotlar gibi yüksek dikkat isteyen mesleklerde bu hayati öneme sahiptir. (Pashler, 1994)

Normalde insanlar eş zamanlı görevler fiziksel olarak uyumsuz (kahve içmek ve yazı yazmak gibi) ya da kognitif olarak zor (sohbet ederken matematik sorusu çözmek gibi) olmadıkça farklı görevler yapmanın zorluğunu farkında değillerdir.(Pashler, 1994)

Günlük yaşamda bireyler gözlemlendiğinde bu durum açıkça görülebilir: araba kullanırken sohbet etmek, yürürken sakız çiğnemek, kondüsyon bisikleti kullanırken dergi okumak vb. Bu aktiviteler incelendiğinde çift görev faaliyeti çok istisnai durumlar dışında etkisini göstermeyecek olarak düşünülebilir. Fakat yapılan çalışmalara göre çift görev faaliyeti zor olmasalar bile birbirlerini fazla şekilde etkilemektedir.(Kim & Brunt, 2007; Pellecchia, 2003)

Postural kontrol vücudun uzaydaki kontrolü olarak tanımlanmıştır. Konvansiyonel yaklaşıma göre postural kontrolün sağlanması için refleks olarak algılanmakta ve dikkatin postural kontrol üzerine etkisi minimal olduğu ileri sürülmekteydi. Fakat güncel çalışmalarda dikkatin postural kontrol üzerindeki etkisinin sanılanın aksine büyük etkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca postural kontrolün üzerinde sadece dikkatin değil yaş, denge yeteneği ve hastalık gibi birçok faktörün etkisi olduğu gösterilmiştir.(Palakurthi & Burugupally, 2019; Woollacott & Shumway-Cook, 2002)

Farklı görevlerin eş zamanlı olarak yapıldığında neden birbirlerini etkiledikleri üzerine farklı açıklamalar yapılmıştır. En çok kabul gören 3 açıklama şunlardır:

- Kapasite bölüştürme (capacity sharing)
- Görev değiştirme (bottleneck)

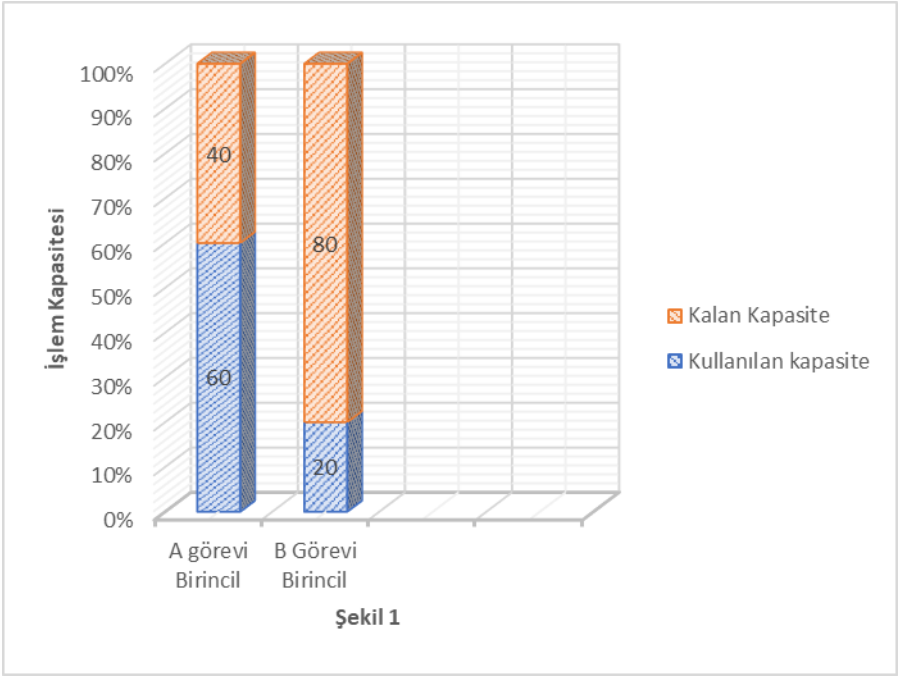
[1] Dr. Öğretim Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniveritesi- Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu. kodakihsan@gmail.com ORCID No: 0000-0001-7164-5162

- Görev kaynağı (cross-talk)

Kapasite Bölüştürme (Capacity Sharing)

Araştırmacılar tarafından en çok benimsenen görüştür. Kapasite bölüştürme teorisine göre insanın bilgi işlem yeteneği sınırlıdır. Eş zamanlı iki faaliyet sırasında bu sınırlı kapasite çeşitli oranlarda bölünerek kullanıldığı varsayılır. Kişi işler zorlaşıncaya kadar bir veya daha fazla işlemi gerçekleştirebilir. Fakat görevlerden biri veya fazlası zorlaştığında görev performansları düşer. Örneğin yürürken yakın arkadaşı ile günlük işlerden konuşan kişi iki görevi rahat bir şekilde yapıyor görünebilir. Fakat önem arz eden bir telefon konuşması gerçekleştirmesi yaparken aynı performansta yürümeyecektir.(Huang & Mercer, 2001)

Kapasite bölüştürme teorisine gör kişi birincil işleme ne kadar önem verirse bölüştürülen kapasitede o kadar fazla alan kaplar. Diğer ikincil işlem için kalan kapasite azalır ve ikincil görevi yapabilme yeteneği düşer.(Liepelt, Strobach, Frensch, & Schubert, 2011) Eğer görevlerden biri öğrenilmiş ve otomatikleşmiş ise birey sınırlı işlem yeteneğini diğer görev için kullanmaktadır. Bu durum bile görev performanslarında düşmeye sebep olmaktadır. Bu nedenlerle bireylerde çift görev değerlendirmesi yaparken ve rehabilitasyon için verilecek görevler dikkatli seçilmelidir. (Huang & Mercer, 2001; Liepelt et al., 2011)



Şekil 1

Kapasite teorisine göre Şekil 1 de gösterildiği gibi birincil A görevi, birincil B görevi toplam işlem kapasitesinde daha fazla yer kaplamaktadır. Eğer ikincil olarak farklı bir görev verilirse, ikincil görev performansı A görevine göre B görevinde daha iyi olacaktır.(Huang & Mercer, 2001) Eş zamanlı görevler mevcut kapasiteyi aştığında ise bir görevin veya bütün görevlerin performansında düşme meydana gelecektir. (Huang & Mercer, 2001)

Çift görev teorileri bazı endişeleri de peşinde getirmektedir. Bu endişelerden biri birincil görev yerine getirilirken birincil görevden taviz verme olasılığıdır. Böyle bir durumda birincil görevin dikkat kapasitesi hesaplanamaz. Böyle durumlarda bireye birincil göreve odaklanmaları söylenerek taviz verme olasılığı en aza indirilmeye çalışılır.

Görev Değiştirme (Bottleneck)

Alternatif fikir olarak görev değiştirme teorisi, belirli zihinsel işlemleri aynı anda gerçekleştirmenin imkânsız olabileceği düşüncesidir. Bazı zihinsel işlemler, belli bir süre için kendilerine tahsis edilmiş tek bir nöral mekanizmaya ihtiyaç duyabilirler. Eş zamanlı iki görev aynı nöral mekanizmaya ihtiyaç duyduğunda, bir tıkanıklık(darboğaz) meydana gelir. Bu durumda bir ya da her iki görev de ertelenir ya da başka deyişle performansı etkilenerek düşebilir.(Pashler, 1994) bazı araştırmacılar görev değiştirme teorisini kapasite teorisinin içerisinde anlatmışlardır. (Tombu & Jolicoeur, 2003)

Görev değiştirme teorisine göre, farklı işlem aşamaları veya farklı tipteki zihinsel işlemlerle ilişkili tek bir darboğaz veya çoklu darboğazlar olabilir.(Pashler, 1994)

Görev Kaynağı (Cross-Talk)

Bu görüşe göre görevlerin tür bir işlemi gerçekleştirileceğine değil, aslında işlenen bilgilerin içeriğine bağlı olarak performansların değişebileceğini ifade eder. Örn: hangi duyusal girdilerin mevcut olduğu, hangi tepkilerin üretildiği, kişinin ne gibi düşünceleri olduğu gibi. Bu teori iki görüş üzerine odaklanır.

İlk görüş prensip olarak, aynı duyusal girdilere sahip görevlerin yapılması, algılanan aynı duyunun iki görev için de kullanılabileceği anlamına gelir, benzer girdiler içeren iki görevi aynı anda gerçekleştirmek daha kolay olabilir. Bunun aksine ikinci görüş, benzer duyusal girdileri içeren iki görevi yerine getirmenin daha zor olacağını düşünerek ters olasılığı tercih etmişlerdir. Benzer kaynakları kullanmayan görevleri eş zamanlı yapmanın daha kolay olacağını söylemişlerdir. Örneğin yürürken kognitif görev yapmak herhangi bir değişikliğe neden olmayabilir fakat aynı kaynağı kullanan motor görev değişikliğe sebep olabilir.(Pashler, 1994). Bu teorilerin hangisinin çift görev performansını daha iyi

açıkladığı konusunda görüş birliği yoktur.(Yogev-Seligmann, Hausdorff, & Giladi, 2008)

Çift görev performansının objektif değerlendirilmesinin nasıl yapıldığıyla ilgili örnek olarak; yürüme esnasında bir telefon kullanımını düşünelim. Öncelikle tek görevli yürüme performansı kaydedilir. Ardından çift görevli yürüme performansı ve telefon kullanım skoru kaydedilir. Daha sonra telefon kullanımının çift görev performansının ölçülebilmesi için tek görev olarak telefon kullanımının skoru değerlendirilerek kaydedilir. Böylece her iki görev için ayrı ayrı tamamlama ve çift görev yeteneği değerlendirilebilir.(Takeuchi, Mori, Suzukamo, Tanaka, & Izumi, 2016; Yogev-Seligmann et al., 2008) ancak bazı durumlarda ikincil görevi değerlendirmek mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda kişinin değerlendirilmek istenen birincil göreve odaklanması istenerek bu durum elimine edilmeye çalışılmalıdır. (Huang & Mercer, 2001; Pashler, 1994)

Çift Görev Performans Değeri: eş zamanlı yapılan görevlerdeki azalma çift görev performans değeri (ÇGPD) olarak tanımlanmaktadır. ÇGPD, tek görev ve çift görevler arasındaki fark olarak hesaplanır. Ancak ÇGPD tek görev performans değerinden etkilenebilir. Örneğin yavaş yürüyen kişinin ÇGPD, hızlı yürüyen kişiden yüksek çıkabilir. Bu durumu standardize ederek ÇGPD hesaplamak için şu formülden faydalanılır(Takeuchi et al., 2016);

$$\text{ÇGPD} = \left(\frac{\text{Çift Görev Performans Değeri} - \text{Tek Görev Performans Değeri}}{\text{Tek Görev Performans Değeri}}\right) x100$$

Bu hesaplama çift görev performans değerini oran olarak ifade eder. Örneğin telefon kullanma performansında %30 düşme, adım sayısında %25 azalma gibi. Oran olarak hesaplama tüm bireyler arasında karşılaştırma yapmaya olanak sağlamaktadır. ÇGPD her görev için ayrı ayrı hesaplandığından bireylerin hangi göreve öncelik verdiğini de göstermektedir. Bunun için her iki görevinde tek görev olarak ölçülebiliyor olması gerekmektedir.(ÖZCAN, 2017)

REFERANSLAR

Huang, H. J., & Mercer, V. S. (2001). Dual-Task Methodology: Applications In Studies Of Cognitive And Motor Performance In Adults And Children. Pediatr Phys Ther, 13(3), 133-140.

Kim, H. D., & Brunt, D. (2007). The Effect Of A Dual-Task On Obstacle Crossing In Healthy Elderly And Young Adults. Arch Phys Med Rehabil, 88(10), 1309-1313. Doi:10.1016/J.Apmr.2007.07.001

Liepelt, R., Strobach, T., Frensch, P., & Schubert, T. (2011). Improved Intertask Coordination After Extensive Dual-Task Practice. Q J Exp Psychol (Hove), 64(7), 1251-1272. Doi:10.1080/17470218.2010.543284

Özcan, E. N. (2017). Emekli Bireylerde Fiziksel Aktivite Düzeyi Ile Çift Görev Performansi Arasindaki Ilişkinin Incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Ankara Yildirim Beyazit Üniversitesi Ankara.

Palakurthi, B., & Burugupally, S. P. (2019). Postural Instability In Parkinson's Disease: A Review. Brain Sci, 9(9). Doi:10.3390/Brainsci9090239

Pashler, H. (1994). Dual-Task Interference In Simple Tasks: Data And Theory. Psychol Bull, 116(2), 220-244. Doi:10.1037/0033-2909.116.2.220

Pellecchia, G. L. (2003). Postural Sway Increases With Attentional Demands Of Concurrent Cognitive Task. Gait Posture, 18(1), 29-34.

Takeuchi, N., Mori, T., Suzukamo, Y., Tanaka, N., & Izumi, S. (2016). Parallel Processing Of Cognitive And Physical Demands In Left And Right Prefrontal Cortices During Smartphone Use While Walking. Bmc Neurosci, 17, 9. Doi:10.1186/S12868-016-0244-0

Tombu, M., & Jolicoeur, P. (2003). A Central Capacity Sharing Model Of Dual-Task Performance. J Exp Psychol Hum Percept Perform, 29(1), 3-18. Doi:10.1037//0096-1523.29.1.3

Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention And The Control Of Posture And Gait: A Review Of An Emerging Area Of Research. Gait Posture, 16(1), 1-14.

Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The Role Of Executive Function And Attention In Gait. Mov Disord, 23(3), 329-342; Quiz 472. Doi:10.1002/Mds.21720

Bölüm 16

Hastane Öncesi: Akut Kompartman Sendromu

Nurcan BOYACIOĞLU[1]

[1]GİRİŞ

Akut kompartman sendromu (AKS), ekstremitelerde kas fasya içi perfüzyon basıncının artışı ile karakterize iskemi, kas ve sinir fonksiyon kayıpları ile karakterize acil bir durumdur. Travma vakalarında künt, penetran ya da blast yaralanmalarında kas harabiyeti riski ile ilişkili olarak kompartman sendromu gelişme riski oldukça yüksektir. AKS'nin tanınmasındaki gecikmeler kas kontraktürlerine, duyu kaybına ve tam veya kısmi ekstremite kayıplarına yol açabilir. Hastane öncesi sağlık çalışanları, genellikle travma hastalarıyla ilk teması olan sağlık personeli oldukları için AKS'nin erken tanınması ve olası komplikasyonların önlenmesi için tanıyı yapabilmeleri ve gerekli müdahaleleri gerçekleştirebilmeleri önemlidir.

Anahtar Kelimeler; Kompartman Sendromu, Hastane öncesi, paramedic

1-Kompartman Sendromu

Akut kompartman sendromu (AKS), sınırlı bir anatomik alanda basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkan ve zamanla doku perfüzyonunun bozulması, doku hipoksisine ve potansiyel doku nekrozuyla sonuçlanabilen acil durumlardan biridir (Kalaycı, Aygün ve Sayır, 2023; Mortensen et al., 2021)

Kompartman sendromu sıklıkla alt bacağın anterior ve posterior alanlarında gözükse de ön ol, el, ayak, uyluk ve kalça gibi anatomik alanlarda da görülebilir (Damar ve Bilik, 2014; Walters, Kottke, Hargens, Ryan, ve Houston, 2019). Ülkemizde ve Dünya'da oldukça sık olan depremlere bağlı gelişen yıkımlarda yaralan kişilerde basınç altında ezilme sonucunda kompartman sendromu sıklıkla gözlenebilmektedir (Kalaycı et al., 2023).

Etiyolojisi oldukça çeşitli olan kompartman sendromu, bir dizi etkenle ilişkilidir. Bunlar arasında kırıklar, arteriyel yaralanmalar, reperfüzyon yaralanmaları, ezilme yaralanmaları, yanıklar, elektrik çarpması, IV sıvı infiltrasyonu, yılan zehiri, uzun süreli yanlış pozisyonlar, bazı tıbbi durumlar (nefrotik sendrom, rabdomiyoliz, kanama bozuklukları ve resüsitasyon sonrası

[1] Öğr. Gör. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İlk ve Acil Yardım Programı, ORCID No: 0000-0003-1852-4796
nboyacioglu@adu.edu.tr

inflamatuvar yanıt sendromu) yer alır (Çakir, Çobanoğlu, ve Aygıt, 2009; Mortensen et al., 2021).

Damar yaralanmasından sonra meydana gelen reperfüzyon ilişkili şişlik, basınç artışına neden olan hematom kompartman sendromunun iyi bilinen nedenlerindendir (Zuchelli et al., 2017). Her ne kadar AKS'ye sebep olan birçok faktör bulunsa da, en sık sebep travma olarak belirtilmektedir (Merchan, Ingalls, Wixted, Rozental, ve Harper, 2022). Kompartman sendromu sıklığı ekstremite yaralanması olan travma hastalarında %2,5 oranında, travma merkezine başvuran tüm künt travma hastalarında da %1,34 oranında tespit edilmiştir. (Zuchelli et al., 2017). Travma hastalarında AKS sıklığı ve risk faktörleri üzerine yapılan sistematik bir derleme ve meta analiz çalışması sonucunda ise AKS sıklığının %3,5 olduğu belirlenmiştir (Mortensen et al., 2021).

Travmaya eşlik eden kırıklar, kompartman sendromunun ilişkili faktörlerinden biridir. Açık veya kapalı kırıklar arasında kompartman sendromu gelişimi açısından bir fark bulunmamaktadır. Tüm ekstremite kırıklarında, kompartman sendromu riski yüksektir. Ayrıca, kırıklardan sonra uygulanan atelleme, alçılama ve traksiyon gibi tedaviler de bu riski artırabilir. Özellikle femur, tibia ve ön kol gibi yüksek enerjili travmalarda, kompartman sendromu açısından yakın takip büyük önem taşımaktadır. Bu hastaların laktat seviyelerindeki artış, kan transfüzyonları ve yüksek baz açığı gibi faktörler de kompartman sendromu riskini artırabilir (Duckworth, Tr, ve Mcqueen, 2017; Mortensen et al., 2021). İntravenöz uygulanan ilaçların ven dışına çıkması, madde kullanan kişilerde barbitürat ve diazepam gibi ilaçların neden olduğu vasküler hasar kompartman içi basınç artışına neden olabilir. Özellikle %50 dekstroz gibi yüksek yoğunluklu sıvıların ven dışına sızması ile flebit, cilt nekrozu ve kompartman sendromuna yol açmaktadır (Chinn & Colella, 2017; Duckworth et al., 2017).

Pnömatik antişok kıyafeti kullanımı, turnike kullanımı ve uzun süreli basınç uygulamaları gibi hastane dışı acil bakım tedavileri, kompartman sendromu sebepleri arasında yer alabilir (Walters et al., 2019). Ayrıca, acil durumlarda damar içi erişimin mümkün olmadığı durumlarda intraosseöz erişim yöntemi de kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemde uygulama hataları veya ilaç sızıntıları, ekstremitelerde kompartman sendromuna yol açabilir.

Travma vakalarında etkilen bölgede yaralanma mekanizması ile ilişkili olarak ödem ve inflamasyona bağlı kompartman sendromu gelişebildiği gibi, ekstremitelerdekine benzer şekilde *abdominal kompartman basınç artışı* da gelişebilmektedir. Kritik hastalarda %14 ile %85 arasında görülmektedir ve yaşamı tehdit eden bir durumdur (Memiş, 2012). Abdominal kompartman sendromu travma vakalarında primer yaralanma ile gelişebildiği gibi, yaralanma

olmaksızın da karın içi basıncın 20mmHg'yi aşması durumunda gelişebilmektedir (Coccolini et al., 2018). Bunun nedenleri; travma ve ilişkili hemorajik şok, şok tablosunda uygulanan masif transfüzyon, yanık yaralanmaları ve septik şok gibi abdominal kompliyansın azalmasına neden olan faktörler olarak sıralanabilir. Özellikle delici-kesici alet yaralanmaları, damar yaralanmaları, ektremitelerde meydana gelen majör travmalar, pelvis kırığı vakalarında abdominal kompartman riski artmaktadır (Manole, Ion, Bolocan, Păduraru, ve Andronic, 2022; Strang, Lieshout, Waes, ve Verhofstad, 2016). Travmatik hemorajik şok tablosunda 1302ml/kg sıvı resüsitasyonunun abdominal kompartman sendromunun önemli bir nedeni olduğu, bu sınırlara dikkat edilmesi gerekliliği bildirilmiştir (Hwabejire et al., 2016).

Kompartman sendromu akut, kronik ve crush sendromu olarak 3 şekilde sınıflandırılır. Akut kompartman sendromu ani ve şiddetli gelişen travmalarda, basıncın hızla arttığı durumlarda gelişirken, kronik kompartman sendromu uzun süreli stres sonucunda ortaya çıkar. Crush sendromu ise kompartman sendromuna göre daha yüksek enerjili yaralanma ve kas dokusunun uzun süreli basınç altında ezilmesi sonucu hasarlanan dokudan salınan myoglobin ve potasyum artışı, böbrek yetmezliği ve ölümcül aritmi ile karakterize acil bir diğer durumdur. Hastane öncesi acil bakım uygulamalarında travma hastalarında akut kompartman sendromu ve crush sendromu daha sık görülmektedir (Damar ve Bilik, 2014; Özkaya ve Yalçın, 2022).

2-Akut Kompartman Sendromu Fizyopatolojisi

Hasarlanma sonucu kaslarda meydana gelen lizis, miyoglobin, kreatin ve potasyum gibi maddelerin sistemik dolaşıma geçmesine sebep olurken, kas dokusuna su, sodyum, klorür ve kalsiyum gibi bileşenler geçer. Bu geçiş, dokularda ödeme neden olur. Bu doku ödemiyle birlikte ortaya çıkan klinik tabloya "kompartman sendromu" denir (Aslan, 2022). Kompartman içi basınç artışına neden olan faktörlerin etkisi ile dokuda venöz basınç artarken, arteriyel basınç düşer ve kapiller dolaşım bozulur. İskemi ve reperfüzyona bağlı olarak polimorfonükleer lökosit (PMN), tümör nekroz faktör, lökotrienler ve serbest oksijen radikalleri kompartmandan sıvı akışının azalmasına ve ödeme neden olur. Böylelikle oluşan ödem basınç artışına, perfüzyon bozukluğuna ve sinir bloklarına yol açabilir (Damar ve Bilik, 2014).

3-Akut Kompartman Sendromu Risk Faktörleri

Risk faktörleri arasında 18-64 yaş aralığı, erkek cinsiyet, warfarin kullanımı, kırıklı ateşli silah yaralanması ve damar yaralanması, kombine ön ayak-orta ayak yaralanması, yaralanma şiddeti skoru 0-9 arası olması, OTA/AO

sınıflamasında tip C kırığı ve yüksek enerjili travmalar yer alır (Duckworth et al., 2017; Long, Koyfman, ve Gottlieb, 2019; Mortensen et al., 2021).

4-Akut Kompartman Sendromu Klinik Semptomları

Kompartman içi basıncın normal seviyesinin üzerine çıkma ile doku perfüzyonunun azalması, kas ve sinir dokularında meydana gelen hasar ile klasik 5P bulgusu görülmektedir.

1. **Ağrı (Pain):** Pasif germe hareketi ile ekstremitede hissedilen ağrı genellikle ilk ve en sık görülen semptomdur. Bilinci açık bir hastanın yaralanma şiddetinden bağımsız çok şiddetli, gittikçe kötüleşen, ekstremite pozisyonu ile ilişkili olmayan ağrı tariflemesi kompartman sendromunu düşündürmelidir.
2. **Solukluk (Pallor):** Geç belirtidir. Ekstremite cilt rengi grimsi, soluk ve beyaz tonlarda, kapiller geri dolum>3 sn'dir.
3. **Uyuşukluk (Parestezi):** Karıncalanma ve yanma şikayetleri vardır. Sinir iskemisi ve eşlik eden yaralanma ile görülür.
4. **Zayıf Nabız (Pulselessenes):** Kompartman tablosunun ilerlemesi iskeminin önemli bir bulgusudur.
5. **Motor Güçsüzlük (Paralizi):** Nörol iskemi nedeni ile gelişir. Geç belirtidir.

5P bulgusu dışında kompartman sendromunun belirtileri;

Cilt Değişiklikleri: Kompartman içi basınç artışı ve ödem sonucunda cilt incelir, parlak bir görünüm alır ve selülitik bir yapı oluşabilir. Ekstremite belirgin bir şekilde genişleyebilir ve diğer ekstremiteyle arasında çap farkı oluşabilir (Damar ve Bilik, 2014; Duckworth et al., 2017; Long et al., 2019).

Kompartman içi basınç artışı: Normal doku basıncı 0-10 mm Hg'dir. Doku basıncı diyastolik basınca yaklaştığında kılcal kan akışı durur. Diyastolik arter basıncı, doku basıncının 30 mm Hg'den fazla üzerinde değilse, bölgesel kılcal kan akışı önemli ölçüde engellenir, kas ve sinir dokusunda ciddi hipoksi oluşur (AO Surgery Reference, 2023). "5P" belirtileri olarak adlandırılan şiddetli ağrı, solukluk, uyuşukluk, zayıf nabız ve kas güçsüzlüğü klinik değerlendirmede önemlidir. Bununla birlikte, kompartman içi basıncın ölçümü, ayırıcı tanıda önemli bir role sahiptir. Ekstremite basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında 20-30 mm/Hg altında fark olması kompartman sendromunu tanılamada yardımcıdır (Kalaycı et al., 2023; Walters et al., 2019). Diyastolik kan basıncı ile doku kas içi basınç arasındaki fark ne kadar fazla ise, kapiller perfüzyon o kadar iyidir. Bu nedenle hipotansif durumlarda, yani diyastolik kan basıncı düştüğünde, kompartman sendromu riski de artacaktır (Özkaya ve Yalçın, 2022).

5-Akut Kompartman Sendromu Önleme ve Müdahale Girişimleri

Kompartman sendromunda erken teşhis ve önleme önemlidir. Hastane öncesi uygulamalarda travma ile gelişen kırık varlığında ekstremite stabilizasyonu sağlanarak doku hasarı engellenmeye çalışılmalıdır. Ayrıca kırık dışında kompartman içi basınç artışına neden olan faktörler varlığında, kompartman sendromunun belirti ve bulgularının varlığı takip edilmeli, nörovasküler değerlendirmenin sık sık yapılması gerekmektedir. Ağrı düzeyi düzenli aralıklarla kontrol edilmeli, analjezik gereksinimi belirlenmelidir. Pasif germe egzersizi ile ağrıda artış olup olmadığı izlenmelidir.

Nörovasküler değerlendirmede; cilt rengi ve ısısı, kapiller geri dolum süresi, motor fonksiyon, ağrı ve ödem gibi faktörleri izlemeyi içerir (Atanda ve Statter, 2008). Hastaların duyu muayenesinde karıncalanma tarif etmeden dokunmanın algılanması beklenmektedir. Periferik nabızlar dolgun ve kolay palpe edilebilmeli, cilt normal ısısında olmalı ve rengi pembe tonunda olmalıdır. Bu normal bulgular ekstremite nörovasküler değerlendirmesinde izlenmeli, normal durumlardan sapma durumlarında kompartman sendromu akla gelmelidir. (Kalaycı et al., 2023).

Uzuv çevresinin ölçülmesi, ekstremiteler arasındaki çap farkını kontrol etmek için önemlidir. Ekstremitedeki nabız oksimetrisi kontrol edilebilir, anormal sonuçlar, zayıf dolaşımı düşündürebilir, ancak normal bir nabız oksimetrisi kompartman sendromunu kesin olarak dışlamaz (Long et al., 2019). Uzuvlarda bulunan takı, saat gibi nesneler varsa çıkarılmalıdır, ödem artışıyla çıkartılmasının sonradan zor olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca takılar basıncın artmasına da neden olabilir.

Kompartman basıncının alçı, bandaj veya atellerin sıkı olmasıyla ilişkili olduğu durumlarda hafif gevşetilebilir. Ekstremitelerin elevasyonu venöz basıncın artmasına ve arteriyel basıncın düşmesine neden olabilir, bu da iskemiyi artırabilir. Bu nedenle, ekstremitelerin nötral bir seviyede tutulması önerilir (Dağlar, 2022; Kalaycı et al., 2023).

Hipotansiyon varsa düzeltilmeli, doku perfüzyonunu artırmak için oksijen verilmelidir. Hasta ya da yaralıda gelişen hipotansiyon iskemiyi arttıracağı için kan basıncı normal seviyelerde tutulmalı, hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Bu amaçla sık sık kan basıncı takip edilmeli, hipotansiyondan koruma ve önleme girişimleri yapılmalıdır.

Yılan zehri kompartman sendromu risk faktörlerinden biridir. Ülkemizde sıkça rastlanan engerek yılanlarının zehirleri hepatotoksik özellik gösterir ve lokal ödem, hematom ve kan parametrelerinde değişiklik gibi klinik bulgulara sebep olabilir. Hafif zehirlenmelerde, genellikle destekleyici tedavi yeterli olabilir, ancak daha ciddi vakalarda antiserum tedavisi için hastaneye yatış

gerekebilir, nekroz veya kompartman sendromu gibi durumlar geliştiğinde cerrahi müdahale gerekebilir (Çakir et al., 2009). Yılan ısırıklarının çoğu ekstremitelerde meydana gelir ve bu ısırıkların bir kısmında kompartman sendromu gelişebilir. Isırılma sonrası lokal belirtiler genellikle 30 ila 60 dakika içinde ortaya çıkar, ancak kompartman sendromu ilk bir hafta içinde de görülebilir. Kompartman sendromunun tanısındaki gecikme, doku hasarına ve bazen ekstremitenin kısmen veya tamamen kaybına yol açabilir. Bu nedenle, yılan ısırıklarının kompartman sendromu açısından ekstremitelerde dikkatlice takip edilmesi önemlidir. Ayrıca, ısırılan bölgede doku ödemi varsa, atel ile sabitlenerek kalp seviyesinde tutulması ve immobilize edilmesi gerekebilir (Kara et al., 2014).

Yüksek voltajlı elektrik yanıkları, kompartman sendromu ve majör ampütasyon insidansını oldukça artırabilir. Bu durum, çoklu sistemleri etkileyen ve ciddi sonuçlara yol açabilen bir tablodur. Elektrik yanıklarında miyoglobinüri, böbrek yetmezliği ve kompartman sendromu gibi çoklu sistemleri etkileyen sonuçlar görülebilir. Bu durum özel sıvı resüsitasyonu ve multidisipliner yoğun bakım tedavisi gerektirir. Ayrıca, kompartman sendromunun erken tanılanması ve gerektiğinde erken cerrahi debridman yapılması hayati öneme sahiptir (Aydın, Gençay ve Çolak, 2019).

İntraosseöz girişim sonrası kompartman sendromu: İntraosseous (IO) infüzyon, acil durumlarda periferik intravenöz kateterin başarısız olduğu durumlarda hızlı ve güvenilir bir ilaç uygulama yöntemidir. Özellikle kardiyak arrest ve şok gibi durumlarda damarlarda gelişen vazokonstrüksiyon, periferik kateterin kullanımını zorlaştırabilir, ancak intraosseöz alandaki damarlar daralmaz. Bu nedenle, intraosseöz infüzyon tercih edilir. Uzun kemiklerin spongioz (süngerimsi) bölgelerine iğne ile girilerek ilaç, sıvı, kan ve kan ürünleri verilebilir (Singh ve Singh, 2022). İntraosseöz kateter ile venöz dolaşıma epinefrin, adenozin, kristalloid, kolloid, kan ve kan ürünleri etkin bir şekilde uygulanabilir. İşlem esnasında aseptik kurallara uyulmalı, kemik iliği aspire edilerek yerinin doğruluğu mutlaka kontrol edilmelidir. İntraosseöz kataterden infüzyon uygulaması uygun basınçta yapılmalı (Mayi akışı hızı 300mm/Hg, bolus enjeksiyon yetişkinde dakikada 40ml, çocukta 20ml/Kg), sıvılar ekstremiteden yüksekte tutulmalıdır. Çocuklarda kataterin yerinden oynaması engellenmeli, iyi tespit edilmeli, 4 saatte bir SF ile yıkanarak yolun açıklığı sürdürülmelidir (Şimşek, Bayram ve Gürsoy, 2018). Singh ve ark (2022)'de hipoglisemik atak geçiren diyabetik bir kadın hastada intraosseöz erişim ile %50 Dektroz uygulaması sonrası kompartman sendromu geliştiği, fasyotomi ile dekopmresyon yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (Singh & Singh, 2022). Yine motor kazası geçiren bir hastaya sahada uygulanan

intraosseöz erişim yolundan uygulanan kan ürünü sonrası kompartman sendromu geliştiği bildirilmiştir (Desai, Mann, Azar, Lottenberg, and Borrego, 2023). Antikoagülan kullanan bir hastada humerus proksimaline yapılan intraosseous erişim sonrası humerol kompartman sendromunun geliştiği bildirilmiştir (Thadikonda, Egro, and Ma, 2017). Bu durumda antikoagülan kullanan hastaların daha dikkatli izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca hipertonik solüsyonlar ve kalsiyum içeren sıvılar doku aralıklarına sızdığında nekroza yol açabilir. Bu nedenle, bu tür solüsyonların infüzyonundan önce kateterin doğru konumda olduğundan emin olunmalı ve infüzyon süresince kateterin bulunduğu bölge infiltrasyon belirtileri açısından izlenmelidir. İşlemin en önemli komplikasyonları olan ekstravazasyon ve kompartman sendromu bulguları takip edilmelidir (Singh & Singh, 2022; Turner and Thies, 2018). Ekstravazasyon bulguları şişlik, renk değişikliği ve sıvı gidişine karşı gelişen dirençtir, infüzyon başladıktan 10-15 dk sonra görülmeye başlar (Atanda and Statter, 2008; Şimşek et al., 2018; Turner and Thies, 2018). İnfüzyon süresince nörovasküler muayene devam etmelidir. Bu belirtiler fark edildiğinde katater çıkartılıp ekstremite elevasyona alınmalıdır. Sonuç olarak intraosseöz erişim acil şartlarda uygulanan hayat kurtarıcı müdahaledir. Ancak intraosseöz uygulamaya bağlı gelişebilecek akut kompartman sendromu; uygun yerleştirme tekniği ve ekstremitenin komplikasyonlar açısından sürekli izlenmesi ile önlenebilir.

Genel durumu ağır, bilinç kaybı olan hastalarda klinik semptomlar maskelenerek tanı koymada gecikmelere neden olabilir (Long et al., 2019; Mortensen et al., 2021). Bu nedenle uzuvlarda gözle görülür herhangi bir şişlik, kalıcı, açıklanamayan taşikardi gibi bulgular kompartman sendromunu akla getirmeli ve doku basıncı ölçümü ile doğrulanmalıdır (AO Surgery Reference, 2023).

6-Kompartman İçi Basınç Ölçüm Yöntemleri

Acil durumlarda hızlı teşhisin akut kompartman sendromunun etkili yönetiminde hastalar için en iyi sonucu sağladığı kanıtlanmıştır. Klinik belirtiler ve semptomlar önemli olsa da tek başına yeterli olmadığı için akut kompartman sendromu riski taşıyan tüm hastalarda uygun kompartman içi basınç izleme yönteminin kullanılması gerekmektedir (Long et al., 2019).

Kompartman içi basınç invaziv ve noninvaziv teknikler ile ölçülebilir. Ancak günümüzde uygulama pratiğinde kompartman basıncı, invaziv kataterler ile kompartman boşluğundaki basıncın ölçülmesi ile tanılanmaktadır (Walters et al., 2019). En yaygın olarak kullanılan invaziv yöntemler:

İğne Manometresi: Bir iğne manometresi, kompartman içine yerleştirilen bir iğne aracılığıyla basınç ölçümü yapar. Bu iğne, genellikle kompartmanın içindeki basıncı bir cihazla bağlantılı bir ölçüm birimine aktarır.

Fitil Kateter: Fitil kateterde, kateterin içindeki fibriller kompartman içi basıncı ölçmek için kullanılır. Bu yöntem, basınç değerlendirmesi yaparken tıkanma riskini azaltabilir.

Yarık Kateter: Yarık kateter, kateter ucunda bir eksene kesit kullanarak ölçüm için uç yüzey alanını artırır. Basıncı ölçmek için kullanılan bir yöntemdir.

Katı Hal Transdüser Kompartman İçi Kateter (STIC): Bu teknik, kateter içindeki bir basınç transdüserini kullanır ve geleneksel tekniklerle karşılaştırıldığında iyi korelasyonlar bildirilmiştir (Dağlar, 2022; Duckworth et al., 2017; Long et al., 2019; Walters et al., 2019).

İnvaziv yöntemlerle yapılan basınç ölçümleri, ekipmanın yanı sıra bilgi ve beceri gerektiren uygulamalardır. Ancak hastane öncesi acil durumlarda invaziv kompartman basınç ölçümü mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, hastane öncesi acil çalışanlarının kompartman sendromuna neden olabilecek faktörleri bilmeleri, belirti ve bulguları takip etmeleri önemlidir

Kompartman içi basıncın değerlendirilmesi için modern non-invaziv teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerin avantajları ve potansiyeli tartışmasızdır, ancak henüz literatürde yeterince doğrulanmamıştır. Bu tekniklerden bazıları Yakın Kızılötesi Spektroskopi (NIRS) ve ultrasondur. Kompartman içi basınç arttığında dokularda iskemi gelişir, bu yüzden dokuların oksijen doygunluğu ölçülebilirse kompartman basıncı hakkında bilgi sağlayabilir. Cilt üzerine yerleştirilen monitörler ve kızılötesi spektroskopi ile dokunun oksijen doygunluğu değerlendirilerek non-invaziv bir şekilde kompartman içi basınç ölçümü yapılması üzerine çalışmalar devam etmektedir (Duckworth et al., 2017; Long et al., 2019; Walters et al., 2019). Bu cihazlar, dokunun 3 cm derinliğine kadar olan bölgesindeki doku doygunluğunu algılayabilir ve kompartman içi basıncı ölçebilir. Ancak travmatik dokularla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğundan henüz kullanım için onay almamıştır.

6-Fasyotomi

Kompartman sendromu sonrası basıncı azaltmak amacıyla profilaktik fasyotomi yapılabilmektedir. Fasyotomi, kasları çevreleyen fasyalara cerrahi olarak insizyon yaparak basıncı azaltmayı ve dolaşımı sağlamayı amaçlayan bir işlemdir. Ancak rutin olarak önerilmemektedir çünkü enfeksiyon, sinir hasarı ve sepsis gibi komplikasyonlara yol açabilir. Ancak distal nabız eksikliği, artan

ağrı şiddeti ve doğrulanmış basınç ölçümleriyle kompartman içi basıncın 40-50 mmHg'yi aştığı durumlarda fasyotomi önerilmektedir (Kalaycı et al., 2023).

Üst ve alt ekstremitede herhangi bir nedenle gelişen kompartman içi basınç artış durumu sonucunda bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar, üst ekstremitede Volkmann iskemik kontraktü ile alt ekstremitede ise quadratus plantae kasında nekroz meydana gelmesiyle ayakta pençe parmak oluşmasıdır. Ayrıca, posterior tibial kompartman kaslarının nekrozuyla da ayakta ekinokavovarus gibi kalıcı şekil bozuklukları ortaya çıkabilir. Kas nekrozu, sıvı sızıntısına, miyoglobin seviyelerinin yükselmesine, asidoz ve yüksek potasyum düzeylerine neden olabilir. Fasyotomi işlemi 6-8 saatlik bir gecikmeden sonra gerçekleştirilirse, böbrek sorunları, enfeksiyon riski ve amputasyon riskinde ciddi bir artış yaşanabilir (Özkaya ve Yalçın, 2022).

Fasyotomi uygulaması olay yerinde ve hastane ortamında yapılabilir. Yetersiz veya gecikmiş fasyotomi uygulamalarında ölüm oranları yükselirken, amputasyon oranları da artabilir (Walters et al., 2019). Olay yerinde uygulanan sınırlı fasiyotomi dokunun canlılığı için zaman kazandırabilir (Kalaycı et al., 2023). Eğer olay yerinde yapılması zorunlu olmuş ise mutlaka lokal anestezi eşliğinde sınırlı fasiyotomi yapılmalı ve steril yara örtüleri ile örtülerek travma merkezine sevk edilmelidir. Bazı durumlarda zaman kazanmak amacıyla yapılan sınırlı fasyotomi riski azaltıcı bir seçenek olabilir. Ancak, sınırlı fasyotomi yapılan hastaların tekrar değerlendirilmesi son derece önemlidir.

Kompartman Sendromu, kas içi basınç artışını takiben 4 ila 12 saat arasında iskemi, 12 ila 24 saat arasında nöropati ve 24 ila 48 saat sonra doku nekrozu gelişebilen bir durumdur (Damar ve Bilik, 2014; Özkaya ve Yalçın, 2022). AKS'nin erken tedavi edilmesi ve basıncın azaltılmasını içeren fasiyotomi gibi müdahaleler, kritik öneme sahiptir. Tedaviye olan gecikmeler, nöropati, kas nekrozu, kontraktürler, enfeksiyonlar ve hatta ölüm gibi sonuçlara yol açabilir (Mortensen et al., 2021; Walters et al., 2019). AKS gelişimiyle ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi, yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi klinik açıdan önemlidir (Mortensen et al., 2021).

Fasyotomi, kompartman içi basınç artışını azaltmada etkili olmasına rağmen, sonuç olarak invaziv bir işlemdir ve cerrahi alan enfeksiyonu fasyotomi sonrası görülen komplikasyonlardan biridir. Kompartman sendromu sonrası cerrahi alan enfeksiyonu gelişme açısından risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada hastane öncesi faktörler, yaralanma mekanizması ve hastanın sağlık durumu ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Ancak fasyotomi uygulaması ve kapatılma zamanı arasındaki sürenin enfeksiyon gelişiminde etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sürenin eşik değerinin 4-5 gün

olduğunu ve eşik değerin aşılmasının cerrahi alan enfeksiyonu insidansını arttırdığını bildirmişlerdir (Merchan et al., 2022).

REFERANSLAR

Atanda, A., & Statter, M. B. (2008). Compartment Syndrome of the Leg After Intraosseous Infusion: Guidelines for Prevention, Early Detection, and Treatment. *Am J Orthop*, *37*(12), 198–200.

Aydın, G., Gençay, I., & Çolak, S. (2019). 36 . 000 Volt Elektrik Çarpması : Kompartman Sendromu ve Rabdomiyoliz. *Osmangazi Tıp Dergisi*, *41*(1), 87–90. https://doi.org/10.20515/otd.373642

Çakir, B., Çobanoğlu, B., & Aygıt, A. C. (2009). Yılan ısırığına bağlı nekroz olgusu. *ADÜTıp Fakültesi Dergisi*, *10*(3), 51–54.

Chinn, M., & Colella, M. R. (2017). Prehospital Dextrose Extravasation Causing Forearm Compartment Syndrome: A Case Report. *Prehospital Emergency Care*, *21*(1), 79–82. https://doi.org/10.1080/10903127.2016.1209263

Coccolini, F., Roberts, D., Ansaloni, L., Ivatury, R., Gamberini, E., Kluger, Y., … Leppaniemi, A. (2018). The open abdomen in trauma and non-trauma patients : WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*, *13*(7), 1–16. https://doi.org/10.1186/s13017-018-0167-4

Dağlar, B. (2022). Deprem yaralanmalı hastada kompartman sendromu. *TOTBİD Dergisi*, *21*, 283–288.

Damar, H. T., & Bilik, Ö. (2014). Buzdağının Görünmeyen Yüzünü Keşfetmek: Ortopedi Hastalarında Kompartman Sendromu Ve Hemşirelik Yaklaşımları *. *DEUHYO ED*, *7*(3), 223–229.

Desai, K. K., Mann, A. J., Azar, F., Lottenberg, L., & Borrego, R. (2023). Compartment Syndrome Resulting From Improper Intraosseous Cannulation : A Case Report Case Presentation. *Cureus*, *15*(12), 1–6. https://doi.org/10.7759/cureus.50248

Duckworth, A. D., Tr, F., & Mcqueen, M. M. (2017). The Diagnosis of Acute Compartment Syndrome. *JBJS Reviews*, *5*(12), 1–11. https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00016

Hwabejire, J. O., Nembhard, C. E., Oyetunji, T. A., Seyoum, T., Siram, S. M., Cornwell, E. E., & Greene, W. R. (2016). Abdominal compartment syndrome in traumatic hemorrhagic shock: is there a fluid resuscitation inflection point associated with increased risk? *The American Journal of Surgery*, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.09.019

Kalaycı, T., Aygün, Ü., & Sayır, F. (2023). Multi-trauma Approach in Earthquake. *Ağrı Medical Journal*, *1*(2), 22–25.

Kara, M. E., Ay, M. O., Seğmen, S., Avcı, A., Içme, F., & Gökel, Y. (2014). Yılan Isırmalarının Yönetimi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, *23*(2), 272–292.

Long, B., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2019). Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.021

Manole, R. A. M., Ion, D., Bolocan, A., Păduraru, D. N., & Andronic, O. (2022). Risk factors for abdominal compartment syndrome in trauma – A review. *Romanian Journal of Military Medicine Patient*, (4), 552–560. https://doi.org/10.55453/rjmm.2022.125.4.3

Memiş, D. (2012). Abdominal Kompartman Sendromunda Epidemiyoloji , Risk Faktörleri ve Tanımlamalar. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, *10*, 5–8. https://doi.org/10.4274/tybdd.10.s02

Merchan, N., Ingalls, B., Wixted, J., Rozental, T. D., & Harper, C. M. (2022). Factors Associated With Surgical Site Infections After Fasciotomy in Patients With Compartment Syndrome. *Journal of the AAOS Global Research & Reviews*, *6*(2), 1–8. https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00002

Mortensen, S. J., Orman, ; Sebastian, Serino, ; Joseph, Mohamadi, A., Nazarian, A., & Keudell, A. von. (2021). Factors Associated with Development of Traumatic Acute Compartment Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Bone Jt Surg.*, *9*(3), 263–271. https://doi.org/10.22038/abjs.2020.46684.2284

Özkaya, U., & Yalçın, M. B. (2022). Deprem yaralanmalı hastada kompartman sendromu ve ezilme (crush) sendromu ayrımı: Fasyotomi kime ve ne zaman? *TOTBİD Dergisi*, *21*, 312–315.

Şimşek, P., Bayram, şule bıyık, & Gürsoy, A. (2018). İlaç Uygulamaları İçin Farklı Bir Yol: İntraosseöz Ulaşım ve İnfüzyon. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, *15*(1), 40–44. https://doi.org/10.5222/HEAD.2018.040

Singh, A., & Singh, D. (2022). A Case of Compartment Syndrome Due to Out-of- Hospital Intraosseous Misplacement During Cardiopulmonary Resuscitation. *Cureus*, *14*(6), 2–5. https://doi.org/10.7759/cureus.26228

Strang, S. G., Lieshout, E. M. M. Van, Waes, O. J. F. Van, & Verhofstad, M. H. J. (2016). Prevalence and mortality of abdominal compartment syndrome in severely injured patients : A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*, *81*(3), 585–592. https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001133

Thadikonda, K. M., Egro, F. M., & Ma, I. (2017). Deltoid Compartment Syndrome : A Rare Complication after Humeral Intraosseous Access. *PRS Global Open*, 1–3. https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001208

Turner, J., & Thies, K. (2018). Intra-osseous-access-associated lower limb

compartment syndrome in a critically injured paediatric patient. *Eur J Anaesthesiol*, *35*, 999–1001. https://doi.org/DOI:10.1097/EJA.0000000000000873

Walters, T. J., Kottke, M. A., Hargens, A. R., Ryan, K. L., & Houston, F. S. (2019). Noninvasive diagnostics for extremity compartment syndrome following traumatic injury : A state-of-the-art review. *J Trauma Acute Care Surg*, *87*(1), 59–66. https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002284

Zuchelli, D., Divaris, N., Mccormack, J. E., Huang, E. C., Chaudhary, N. D., Vosswinkel, J. A., & Jawa, R. S. (2017). Extremity compartment syndrome following blunt trauma : a level I trauma center ' s 5-year experience. *Journal of Surgical Research*, *217*, 131–136. https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.05.012

Aslan Şahin., (2022). Alanda Crush Sendromu olan hastaya yaklaşım, Ed: Gürkan Ersoy, Paramedikler için travma yönetimi, Hedef Kitabevi, Ankara

AO Surgery Reference, https://surgeryreference.aofoundation.org/erişim 13/12/2023).

Bölüm 17

Hastane Öncesi Travma Vakalarinda Hipotermi Yönetimi

Nurcan BOYACIOĞLU[1]

GİRİŞ[1]

Hipotermi, vücut sıcaklığının 35 ˚C olması altı olmasıdır ve acil servise başvuran travma hastalarının üçte ikisinde gelişmektedir (van Veelen and Brodmann Maeder, 2021). Travma hastalarında hastane öncesi hipotermi gelişme insidansı %44 olarak bildirilmiştir (Hajihosseini, Varjoshani and Dinmohammadi, 2023). Özellikle ciddi yaralanmalı travma vakalarında hastane öncesi hipotermi görülme sıklığı %13,3 ila %43 arasında değişmektedir(Haverkamp, Giesbrecht and Tan, 2018; Mommsen et al., 2013). Tüm yaralanmalarda hipotermi insidansı %1-10 arasında iken, şiddetli yaralanmalarda bu oran %30-40' a yükselmektedir (Forristal et al., 2020; Søreide, 2014). Travma hastalarında düşük çevre sıcaklığı, ıslak giysiler, soğuk sıvılar kan ve sıvı kayıplarının yanı sıra hipoksi, taşikardi, hipotansiyon, omurilik yaralanması ile geniş vücut alanlarının yaralanması hipotermi risk faktörleri olarak tanımlanabilir (Hajihosseini et al., 2023). (Tablo 1). Hipotermi gelişen travma hastalarında hastane içi mortalite oranlarında artış, ağrı şiddetinde artış, daha fazla transfüzyon gereksinim ve hastanede kalış süresinde uzama gibi etkiler gözlemlenmektedir. Ancak asıl sorun, travmada gelişen hipotermi -asidoz-koagülopati üçlüsünün birleşerek ölüm riskini artırmasıdır. Diğer hipotermiye bağlı istenmeyen etkiler arasında kardiyak aritmiler, miyokard kasılma bozuklukları, ilaç emiliminde azalma, inflamatuvar yanıtta gecikme ve yara iyileşmesinde yavaşlama sayılabilir (Hajihosseini et al., 2023; Van Veelen and Brodmann Maeder, 2021; Vardon, Mrozek, Geeraerts and Fourcade, 2016). Bu nedenle, hipoterminin erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir ki istenmeyen sonuçlar önlenebilsin.

[1] Öğr. Gör. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İlk ve Acil Yardım Programı, ORCID No: 0000-0003-1852-4796
nboyacioglu@adu.edu.tr

Tablo 1.Travma Vakalarında Hipotermi için Risk Faktörleri	
Hastane Öncesi	**Hastane döneminde**
Şiddetli yaralanma (Kafa, spinal kord, çoklu travması, açık yaralanmalar, kan kaybı, şok)	Soğuk sıvı ve kan ürünleri
İleri yaş, bebek-çocuk	Genel anestezi
Islak giysiler, soğuk hava, soğuk sıvılar	Cerrahinin boyutu
Entübasyon, anestezi uygulanması	3 saat üstü anestezi
Şüpheli tıbbi durumları Tiroid hastalığı, adrenal hastalık, diyabet, kalp fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme, otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu	

1-Hipotermi

İnsan vücut iç ısısının normal aralığı 35,6-37,8 ˚C aralığındadır. Vücut iç ısısının 35 ˚C'nin altında olması hipotermi olarak tanımlanır (Moffatt, 2013). Hastane öncesi hipotermi tanısında klinik belirtiler ve vital bulguların kullanımı yaygındır. İsviçre evreleme modeli adlı ölçüm aracı, hastane öncesi hipotermiyi 4 aşamada sınıflandırmaktadır. 1.derece hipotermi <35–32 ˚C, 2. aşama hipotermi <32–28 ˚C, 3.aşama hipotermi <28–24° C ve 4. aşama için ise 24 ˚C'nin altında olması olarak tanımlamaktadır (Van Veelen and Brodmann Maeder, 2021). Ancak vücut sıcaklığı 35 ˚C'nin altında olan hafif hipotermi vakalarında bile hastalarda yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (Hajihosseini et al., 2023; Hsieh et al., 2018; Meléndez-Lugo et al., 2020). 2008'de ATLS (Advanced Trauma Life Support), travma durumlarındaki hipotermi parametrelerini gözden geçirerek, travma hastaları için bu değeri <36 ˚C, su kaynaklı travma hastaları için ise <35 ˚C olarak belirlemiştir (Søreide, 2014). Travma ve hipotermi birlikteliğinin kötü prognozuna bağlı olarak hipotermi evrelemesi yenilenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Travma Hastalarında Hipotermi Evrelendirmesi	
Hipotermi	<36 ˚C
Hafif Hipotermi	36 – 34 ºC
Orta Hipotermi	34-32 ºC
Şiddetli hipotermi	<32 ˚C

National Association of Emergency Medical Technicians (U.S.). Pre-Hospital Trauma Life Support Committee., American College of Surgeons. Committee on Trauma. PHTLS : Prehospital Trauma Life Support. 7th ed. St. Louis, Mo.: Mosby Jems/Elsevier; 2011. 618 p. p.

2-Hipoterminin Etkileri

Termoregülatör sistem vücut iç sıcaklığını 37 ˚C'de tutmaya çabalar ve belli bir aralıktaki (2-3 ˚C) farklılıkları tolere edebilir. Ancak bu aralığın dışındaki sıcaklık değişiklikleri vücudu tehlikeye atabilir. Özellikle, sıcaklık düzenleme mekanizması tam gelişmemiş çocuklar ve yavaşlamış mekanizmalara sahip yaşlılar için durum daha tehlikeli olabilir (Lundgren, 2012). Normal şartlarda, vücut iç sıcaklığı, deride ve vücudun çeşitli bölgelerine dağılmış olan reseptörler aracılığıyla kontrol edilmeye çalışılır. Vücut soğuduğunda, bu reseptörler uyarılır ve vücut, iç sıcaklığı korumak için çeşitli tepkiler gösterir; bunlar periferik damarların büzülmesi, titreme ve doğal metabolizma yoluyla ısı üretimidir (Lundgren, 2012).

Genellikle hafif sıcaklık kayıpları vücut sıcaklığı dengesini sağlamak için telafi edilebilir. Hafif hipotermide kas tonusunda artış ve titreme gibi tepkiler ortaya çıkar (Soreide, 2014). Titreme, vücut ısısını artırarak oksijen talebini yükseltir ve damarların vazokonstiksşyonu sonucunda kan basıncını artırır. Ancak 32 ˚C'nin altındaki sıcaklıklarda titreme reaksiyonu kaybolabilir ve bu durum kalpte ileti bozukluklarına neden olabilir; örneğin, 28 ˚C'nin altında solunum hızı yavaşlar, kalp ritim bozuklukları gelişebilir (Lundgren, 2012; Perlman et al., 2016; Søreide, 2014). Hipotermi durumunda bazı fizyolojik değişikliklerde meydana gelir. Oksijenin hemoglobine daha sıkı bağlanması ile oksihemoglabin eğrilerinin sola doğru kayması ile doku oksijenizasyonda azalma gelişir. Vazokonstrüksiyon ve myokardiyal fonksiyon bozuklukları da doku perfüzyonunda bozulmanın şiddetini arttırır.

Hipotermi, pıhtılaşma mekanizmasını da etkileyebilir. Bazı çalışmalar, hipotermi durumunda kan testlerinde PT ve PTT seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir (Moffatt, 2013). Ayrıca, hipotermi fibrinolitik dengenin bozulmasına, fibrinolizisin artmasına ve pıhtılaşma sürecinin olumsuz etkilenmesine neden olabilir (Kander and Schött, 2019). Travma hastalarında orta dereceli hipotermide pıhtılaşma proteazlarının etkilenmeye başladığı bildirilmiştir. Trombosit fonksiyonlarında değişiklik, tromboksan B2 reseptörlerinin azalması ve fibrinojen üretiminde düşüş ile koagülapatiye katkıda bulunur. Bu da travmatik yaralanması olan hastaların durumunu kötüleştirebilir (McLellan et al., 2023).

Hipotermi sonucunda beyin metabolizması bozulabilir ve buna bağlı olarak nörolojik etkiler görülebilir. Bunlar arasında bellek bozukluğu, düşünme yeteneğinde azalma, konuşma bozuklukları ve bilinç seviyesinde düşüş bulguları yer alır; 30 ˚C'nin altında bilinç kaybı yaşanabilir (Lundgren, 2012).

Hipotermiye bağlı olarak endokrin sistem üzerinde de etkiler gözlemlenmiştir. Bu durumda insülin üretiminin azalması ve organlarda insülin

direncinin artmasıyla hiperglisemi gelişebilir. Travma sonrası stres tepkisiyle birleştiğinde, kan glukoz metabolizmasında bozulmalar daha da artabilir (McLellan et al., 2023).

Travma hastalarında metabolik asidoz, koagülopati ve hipoterminin bir arada olması ölümcül üçlü olarak tanımlanmaktadır.

2.1. Asidoz ve Hipotermi

Hipoterminin neden olduğu periferik vazokonstrüksiyon, miyokard kontraktilitesinde azalma ve dolayısıyla dokulardan oksijenin salınımında azalma gibi sonuçlar doğurabilir. Bu olumsuz durum, dokuların oksijenlenmesinde düşüşe neden olur ve hücre metabolizmasında anaerobik bir ortam oluşur. Bu durumda, ATP sentezi ve ısı üretimi azalırken, laktat seviyeleri yükselir ve asidoz meydana gelir (Haverkamp et al., 2018).

2.2. Koagülasyon ve Hipotermi

Travma hastalarında protein C aktivasyonu, t-PA serbestleşmesi, hipoksi, hipotermi, asidemi, dilüsyon, immün yanıt gibi faktörler koagülasyon bozukluklarının nedenleri arasındadır (Erenler, 2017). Kontrolsüz kanama, travmatik yaralanmalı hastalarda önemli bir ölüm nedeni olabilir. Travmaya bağlı koagülopati (TIC) tüm ağır yaralı hastaların %46'sında geliştiği bildirilmiştir (Perlman et al., 2016). Bu durum, travmaya bağlı anormal pıhtılaşma süreci olarak tanımlanır ve ilk saatlerde hipokoagülopati gelişir, kanama riski artar. TIC'nin çeşitli patofizyolojik nedenlerle ortaya çıktığı bilinir. Ölümcül üçlü olarak adlandırılan koagülopati, hipotermi ve asidozun neden olduğu doku hasarı, şok, immün yanıt gibi faktörler TIC'nin gelişimine katkı sağlar (Moore et al., 2022).

Hipoperfüzyon, dokuların oksijen eksikliğine yol açar, laktik asidoza sebebiyet verir ve aynı zamanda hipotermi, pıhtılaşma aktivitesini azaltır ve fibrinolizi artırır. TIC, hipotermi ve asidoz bir araya geldiğinde daha ciddi sonuçlar doğurabilir (Erenler, 2017; Perlman et al., 2016). Hipotermiye bağlı gelişen asidoz, pıhtılaşma enzimlerinin aktivitesini azaltır, trombin oluşumunu etkiler ve "iyatrojenik koagülopati" adı verilen duruma yol açabilir (Erenler, 2017). Bu durum, trombosit agregasyonunda kusurlara ve fibrinojen sayısında azalmaya neden olarak hastalarda kanama riskini artırır (Haverkamp et al., 2018; Kander & Schött, 2019). Travma hastalarına uygulanan soğuk sıvılar veya kan ürünleri, hemodilüsyona yol açabilir ve bu da hipotermi, dilüsyon ve asidozun koagülopatiyi daha da derinleştirmesine neden olabilir. Bu sebeple, travma geçiren hastalarda hipotermi, dilüsyon ve asidoz risklerinden kaçınılması önemlidir (Erenler, 2017).

3-Vücut ısısı ölçme yöntemleri

Hastane öncesi travma vakalarında acil müdahaleler hayati önem taşısa da vücut içi sıcaklığın azalmasıyla ilişkili olumsuz etkilerin önüne geçmek için erken aşamada vücut sıcaklığı ölçülmelidir (McLellan et al., 2023; Turan, Taş, Gazi, Yılmaz and Akgün, 2016). Vücut ısısı ölçümü için birçok farklı yöntem bulunmaktadır ve yaş, cinsiyet, ölçüm tekniği, ölçüm yeri seçimi ve cihazın kalibrasyonu gibi birçok faktör ölçümü sonucunu etkileyebilmektedir (Søreide, 2014). Uzun yıllar boyunca en yaygın olarak kullanılan civalı cam termometreler metal toksisitesi riski nedeni ile artık günümüzde kullanılmamaktadır. Bu termometrelerin yerini dijital, elektronik, timpanik ve temporal ölçüm yapan cihazlar aldı. Altın standart olarak kabul edilen ölçüm yöntemi, özofagus, pulmoner arter, nazofarenks veya mesane içine yerleştirilen kateterlerle yapılan ölçümlerdir ve vücut iç sıcaklığını daha iyi yansıttığı belirtilmiştir. Ancak bu uygulamaların invaziv girişimler olması nedeni ile her durum ve koşulda kullanımları sınırlıdır. İnvaziv ölçüm yöntemlerine alternatif olarak, daha pratik uygulamalardan olan oral, temporal arter, aksiller ve timpanik membrandan yapılan ölçüm teknikleri daha yaygın olarak tercih edilir (McLellan et al., 2023; Turan et al., 2016; Vardon et al., 2016).

Vücut sıcaklığını ölçerken tercih edilen yöntem, kullanımı kolay, güvenilir ve invaziv olmayan bir yöntem olmalıdır. Hastane öncesinde çevresel koşullar, temporal veya koltuk altı ölçümleri etkileyebilir. Bu yüzden, hastane öncesi vücut sıcaklığı için en uygun ölçüm tekniği olarak timpanik termometre kullanımı tavsiye edilmektedir. Ancak doğru ölçüm alabilmek için kulak kanalında kan veya sıvı olmamasına dikkat edilmelidir (Azarkane, Rijnhout, McLellan and Tan, 2022; McLellan et al., 2023).

4-Hipoterminin Önlenmesi

Travma vakalarında hipotermi hem önleme hem de tedavi bakımının önemli bir parçasıdır. İlk müdahaleler sırasında hipotermi göz ardı edilebilir, ancak travma hastalarının ikincil değerlendirilmesinde, Ekposure (E) aşamasında vücut sıcaklığı da değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada, travma merkezine getirilen hastaların yalnızca %38'inde vücut sıcaklığının kaydedildiği tespit edilmiştir. Hipotermiye yönelik önem veren bir çalışmada ise, travma hastası bakım protokolünde hipotermi yönetiminin eklenmesi ile mortalitenin %44'ten %8'e düştüğü bildirilmiştir (Perlman et al., 2016). Bu sebeple travma hastalarında tek başına olmasa da bir çok predispozan faktörler ile birlikte mortaliteyi etkileyen faktör olan hipotermi, yeniden ısıtma yöntemleri ile kontrol altına alınmalıdır.

Hastane öncesi hipotermi yaklaşımı önce önleme, sonra yeniden ısıtma şeklinde olmalıdır. Hipoterminin önlenmesi için pasif ısıtma yöntemleri, yeniden ısıtma için aktif ısıtma yöntemleri uygulanmalıdır (Mota et al., 2021; Perlman et al., 2016; Vardon et al., 2016). Hastanın olay yerinden hastaneye transfer sürecinde, uygun olan ısıtma yöntemi seçilmeli ve gecikmeden uygulanmalıdır (Lundgren, 2012; McLellan et al., 2023; Meléndez-Lugo et al., 2020).

4.1. Pasif ısıtma yöntemleri; basit ve kolay uygulanabilen yöntemlerdir. Bu yöntemde, hastanın kendi kendine ısınması için dıştan herhangi bir ek ısı kullanılmadan, soğuk ve ıslak giysilerin çıkarılması, çevrenin ısınması (örneğin, ambulans veya acil servis) ve battaniyeler kullanılarak normotermi sağlanabilir (Mota et al., 2021; Vardon et al., 2016). Hafif hipotermik titreyen hastalarda pasif ısıtma yapılmalıdır (Lundgren, 2012).

4.2. Aktif ısıtma yöntemleri ise teknik ekipman gerektiren ve uygulaması zor ısıtma yöntemlerini içermektedir. Bunlar arasında hava üflemeli battaniyeler, kan ve sıvı ürünlerinin ısıtılarak verilmesi, ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen uygulamaları, ekstrakorporeal dolaşım yolu ile ısıtma bulunur (Vardon et al., 2016). Aktif ısıtma yöntemleri eksternal aktif ısıtma ve internal aktif ısıtma yöntemleri olarak ayrılmaktadır

-*Aktif Eksternal Isıtma Yöntemleri;* Aktif eksternal ısıtma, vücut yüzeyine direkt olarak ekzojen ısı kaynağı yerleştirilmesidir. Bu yöntemde, radyant ısıtıcılar, sıcak battaniyeler, sıcak yastıklar, ısıtılmış yataklar ve kurşun kaplı giysiler kullanılır.

-*Aktif İnternal Isıtma Yöntemleri;* Aktif internal ısıtma veya iç ısıtma, hipotermi tedavisinin en invaziv yöntemidir. Solunum yolunun ısıtılması, ısıtılmış sıvıların verilmesi, periton ve plevra lavajı, ekstrakorporal ısıtma veya kardiyopulmoner-bypass gibi özel yöntemler ile yeniden ısınmanın sağlanmasıdır.

Isıtma yönteminin seçilmesi hipoterminin derecesine, hastanın klinik seyrine, hastaya bakım veren ekibin deneyimine ve kurumun olanaklarına bağlıdır. Travma hastalarının vücut ısılarına göre ısıtma yöntemlerinin seçimi için geliştirilmiş bir algoritmada literatürde sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Vücut Isılarına Göre Isıtma Yöntemleri Algoritması (Perlman et al., 2016)

Vücut ısısı	<32 ˚C	32-36 ˚C	>36 ˚C	>37 ˚C
Müdahale	• Devamlı ısı monitörizasyonu • Ekstrakorpereal membran oksijenizasyon/By pass • Devamlı arteriovenöz yeniden ısıtma	• Her 5 dk da bir ısı ölçümü • Basınçlı hava ve sıvı ısınması • Isıtma pedleri • Radyant ısıtıcı • Nemli havalandırma • Sıcak su dolaşan giysi	• Her 15 dk da bir ölçüm • Islak giysilerin çıkarılması • Soğuk yüzeylerden kaçınma • Isıtma pedleri • Ortamın ısıtılması • Isıtılmış sıvıların infüzyonu	• Isıtmayı durdurun • Vücut ısısının yakın takibi

Ancak aktif ısıtma yöntemlerinin hastane öncesi uygulamalarda ekipmanların taşınması ya da harici elektrik güç kaynağı gerektirmeleri gibi nedenlerle kullanımı oldukça zordur. Harici güç kaynağı gerektirmeyen sahada uygulanabilecek aktif ısıtma yöntemlerinden bazıları; egzersiz yaptırmak, vücuttan vücuda ısıtma, sıcak IV sıvıların infüzyonu, kimyasal ısı yastıkları, sıcak hava veya oksijen solunmasıdır (Lundgren, 2012). Eksternal ısı uygulamalarında, ısı transferini kolaylaştırmak için vücudun ısı kaynaklarına (göğüs, boyun, koltuk altı, kasıklar) yakın bölgelere uygulanmalıdır. Ancak sıcaklık nedeniyle yanıklara karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Alüminyum battaniyeler, hastane öncesi travma vakalarında en basit, en ekonomik ve en yaygın kullanılan ısıtma yöntemlerinden biridir (Lapostolle et al., 2021).

Hastane öncesi travma hastalarında sıvı resüsitasyonunda kristoloid sıvılar tercih edilmektedir. Bu sıvılar doğru kullanıldığında oldukça güvenlidir. Ancak bazen kristaloid sıvı uygulamaları ciddi kötüleşmeye de neden olabilir. Sıvıların soğuk uygulanması ve hemodilüsyonu attırabilmesi nedeni ile koagülasyon bozukluğuna neden olabilir (Moffatt, 2013; Perlman et al., 2016). Aşırı agresif sıvı verilmesi kan basıncını arttırabilir, kanamalara ya da daha önce oluşmuş pıhtıların koparak tromboemboliye yol açmasına neden olabilir. Bu nedenle sıvılar, vücut sıcaklığına yakın ısılarda ve sistolik kan basıncını 90 mm/Hg seviyelerinde tutacak şekilde uygulanmalıdır (Moffatt, 2013).

Travma hastalarında hipotermi yönetiminde çevre ısısı, hastanın giysilerinin ıslaklığı, klinik belirtiler düzenli olarak takip edilmelidir. Hasta stabil hale getirildikten sonra, en doğru ve güvenilir non-invaziv ölçüm cihazıyla vücut sıcaklığı ölçülmelidir. Hastane öncesi uygulamalarda, entübe olmayan hastalarda kulak içi termometre, entübe hastalarda ise özofagustan ölçümün iç ısıyı daha doğru yansıttığı bildirilmiştir (Lapostolle et al., 2021).

Hastane öncesi travma hastasında hipotermi yönetiminde;15 dk aralıklarla hastanın vücut ısısı ölçülmeli, ambulans içi sıcaklık ölçümleri de kontrol edilmelidir. Özellikle sıvı resüsitasyonu yapılan travma hastalarında daha fazla hipotermi geliştiği için sıvı tedavisine başlamadan önce sıvıların ısısı kontrol edilmeli, uygun ekipman varsa sıvılar ısıtılarak verilmelidir (Lapostolle et al., 2021).

5- Hipotermi Yönetiminde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Hipotermi yönetiminde dikkat edilmesi gerekenlerden biri, şiddetli travma geçiren hastalarda ısıtmanın kontrollü ve yavaş yapılması gerektiğidir. Hastanın ısınması beklenen olumlu sonuçlar getirebileceği gibi bazı durumlarda olumsuz etkilere de yol açabilir. Hızlı ısınma, oksijen tüketiminde artış, ilaçların hızla emilimi, inflamatuar sistemin tekrar aktive olması, hipotermi sırasında elektrolit dengesizliklerinin ısınma ile etkisinin görülmesi gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilir, bu nedenle ısıtma süreci yavaş ve aşamalı olarak yapılmalıdır (Mydske and Thomassen, 2020; Vardon et al., 2016). Hızlı ısınmanın yaratabileceği sıvı, asit-baz veya elektrolit dengesizliklerini sahada kontrol etmek zordur. Bu sebeple ısıtma işlemi dikkatlice ve kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmelidir (Lundgren, 2012).

SONUÇ

Travma hastalarına ilk müdahalenin yapıldığı olay yerinden başlamak üzere hipotermi önleme girişimlerine başlanmalıdır. Çünkü travmatik yaralanmaya ek hipotermi-asidoz-koagülasyon üçlüsü yaşamı tehdit eden, mortaliteyi arttıran faktörlerdir. Hayati önem arz eden yaşamsal müdahalelerin ardından hastaların vücut sıcaklıkları uygun ölçüm yöntemi ile ölçülmeli, yaralının durumuna göre aktif ya da pasif ısıtma yöntemleri ile normotermi sürdürülmelidir. Öncelikli olarak pasif ısıtma yöntemleri tercih edilmeli. Islak giysileri varsa çıkartılmalı, battaniye ile üzeri örtülmelidir. Çevresel koşullardan en az etkilendiği içi kulak içinden ısı ölçümü, ambulans iç ısısı kontrol edilmeli, 15 dk aralıklarla vücut ısısı kontrolü yapılarak transfer edilmelidir. Yeniden ısınma gereken travma hastalarında eğer aktif ısıtma yöntemi tercih edilmiş ise kontrollü ve yavaş ısınma sağlanmalıdır.

REFERANSLAR

Azarkane, M., Rijnhout, T. W. H., McLellan, H., ve Tan, E. C. T. H. (2022). Prehospital body temperature measurement in trauma patients: A literature review. *Injury*, *53*(6), 1737–1745. https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.004

Erenler, A. K. ve Ay O.M., (2017). Travmalı Hastalarda Koagülopati. *Turkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics*, 3(1):103-7 (March).

Forristal, C., Van Aarsen, K., Columbus, M., Wei, J., Vogt, K., & Mal, S. (2020). Predictors of Hypothermia upon Trauma Center Arrival in Severe Trauma Patients Transported to Hospital via EMS. *Prehospital Emergency Care*, *24*(1), 15–22. https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1599474

Hajihosseini, F., Varjoshani, N. J., ve Dinmohammadi, M. (2023). Accidental Hypothermia and Related Factors Among Burned Patients. *Disaster and Emergency Medicine Journal*, *8*(2), 89–96. https://doi.org/10.5603/DEMJ.a2023.0020

Haverkamp, F. J. C., Giesbrecht, G. G., ve Tan, E. C. T. H. (2018). The prehospital management of hypothermia — An up-to-date overview. *Injury*, *49*(2), 149–164. https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.11.001

Hsieh, T. M., Kuo, P. J., Hsu, S. Y., Chien, P. C., Hsieh, H. Y., & Hsieh, C. H. (2018). Effect of hypothermia in the emergency department on the outcome of trauma patients: A cross-sectional analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(8). https://doi.org/10.3390/ijerph15081769

Kander, T., ve Schött, U. (2019). Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *Journal of International Medical Research*, *47*(8), 3559–3568. https://doi.org/10.1177/0300060519861469

Lapostolle, F., Garrigue, B., Richard, O., Weisslinger, L., Chollet, C., Lagadec, S., … Vicaut, E. (2021). Prevention of hypothermia in trauma victims - the HYPOTRAUM 2 study. *Journal of Advanced Nursing*, *77*(6), 2908–2915. https://doi.org/10.1111/jan.14818

Lundgren, P. (2012). Protection and treatment of hypothermia in prehospital trauma care: with emphasis on active warming. Retrieved from http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-54304

McLellan, H., Rijnhout, T. W. H., Peterson, L. M., Stuhlmiller, D. F. E., Edwards, J., Jarrouj, A., … Tan, E. C. T. H. (2023). Prehospital Active and Passive Warming in Trauma Patients. *Air Medical Journal*, *42*(4), 252–258. https://doi.org/10.1016/j.amj.2023.03.005

Meléndez-Lugo, J. J., Caicedo, Y., Guzmán-Rodríguez, M., Serna, J. J.,

Ordoñez, J., Angamarca, E., … Ordoñez, C. A. (2020). Prehospital Damage Control: The Management of Volume, Temperature… and Bleeding *Colombia Medica*, *51*(4), e4024486. Retrieved from https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/4486

Moffatt, S. E. (2013). Hypothermia in trauma. *Emergency Medicine Journal*, *30*(12), 989–996. https://doi.org/10.1136/emermed-2012-201883

Mommsen, P., Andruszkow, H., Frömke, C., Zeckey, C., Wagner, U., Van Griensven, M., … Hildebrand, F. (2013). Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. *Injury*, *44*(1), 86–90. https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.10.013

Moore, E. E., Moore, H. B., Kornblith, L. Z., Neal, M. D., Mutch, N. J., Schöchl, H., … Shock, E. M. (2022). *Trauma-induced coagulopathy*. *7*(1), 1–54. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3.Trauma-induced

Mota, M. A. L., Santos, M. R., Santos, E. J. F., Henriques, C., Matos, A., & Cunha, M. (2021). Trauma Prehospital Hypothermia Prevention and Treatment: An Observational Study. *Journal of Trauma Nursing*, *28*(3), 194–202. https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000583

Mydske, S., & Thomassen, Ø. (2020). Is prehospital use of active external warming dangerous for patients with accidental hypothermia: A systematic review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, *28*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s13049-020-00773-2

Perlman, R., Callum, J., Laflamme, C., Tien, H., Nascimento, B., Beckett, A., ve Alam, A. (2016). A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Critical Care*, *20*(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1271-z

Søreide, K. (2014). Clinical and translational aspects of hypothermia in major trauma patients: From pathophysiology to prevention, prognosis and potential preservation. *Injury*, *45*(4), 647–654. https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.12.027

Turan, G., Taş, B. A., Gazi, M., Yılmaz, E., ve Akgün, N. (2016). İdeal Isı Monitorizasyonu, Nasıl? *Boğaziçi Tıp Dergisi*, *3*(2), 60–63.

van Veelen, M. J., ve Brodmann Maeder, M. (2021). Hypothermia in trauma. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(16). https://doi.org/10.3390/ijerph18168719

Vardon, F., Mrozek, S., Geeraerts, T., & Fourcade, O. (2016). Accidental

hypothermia in severe trauma. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, *35*(5), 355–361. https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.05.001

Bölüm 18

Kas Mimarisi Ve Egzersiz

Öğr. Gör. Nurcan CONTARLI[1]

Doç. Dr. Tarık ÖZMEN[2]

ÖZET

Kaslar mikroskobik düzeyde yapısal anlamda büyük benzerlikler göstermekle birlikte kas liflerinin mimari özellikleri fonksiyonel açıdan farklılıklar meydana getirmektedir. Kasın mimari özellikleri olarak kasın boyu, lif uzunluğu, sarkomer uzunluğu, pennasyon açısı ve kasın fizyolojik enine kesit alanı (FEKA) incelenir. Bir kasın kontraksiyon sırasında maksimum kısalabilen boyu ve maksimum kontraksiyon hızı, kas liflerinin sahip olduğu sarkomer sayısına bağlıdır. Kasın pasif mekanik özellikleri ve mimari yapısı; kas boyu, eklem hareket açıklığı, kontraksiyon hızı, kuvvet ve yaralanma riski gibi parametreleri etkilemektedir. Kasın lif uzunluğu arttıkça longitudinal yer değiştirme yeteneği ve kontraksiyon hızı da orantılı şekilde değişmektedir. Kasın ürettiği kuvvetin miktarı, FEKA'da meydana gelen değişimlere bağlıdır. FEKA'da artış sağlayan en önemli faktör ise, pennesyon açısındaki artmadır. Kasların mimari özellikleri egzersiz türüne ve egzersiz programının uzunluğuna göre değişebilmektedir. Germe egzersizleri fasikül uzunluğu ile eklem hareket açıklığında artış sağlarken; fasikül açısı ile pasif kas sertliğinde azalmalara yol açabilmektedir. Dirençli egzersizler ve eksentrik kuvvetlendirmeleri içeren rehabilitasyon programları sonrasında kas lifi uzunluğunda, pennasyon açılarında ve FEKA değerlerinde önemli artışlar görülmektedir. Kasların mimari özellikleri performansı etkileyebileceği gibi kas-iskelet sistemi yaralanmaları için de önemli bir risk faktörü olarak egzersiz programı planlarken göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kas mimarisi, germe, kuvvetlendirme, egzersiz

[1] [1] Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. nurcancontarli@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3269-1056.

[2] Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. tarikozmen@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4483-9655.

GİRİŞ

İskelet kasları vücudun en büyük organı olarak kabul edilir, kadınlarda toplam vücut ağırlığının yaklaşık %25-35'ini ve erkeklerde ise %40-50'sini oluşturur. İskelet kasları yapısal olarak uzun ve silindirik tip lifler içerir. Kas liflerinin uzunlukları ve kesitsel çapları kasa özgü parametrelerdir. Fasiküller kaba motor beceriler için özelleşen büyük kaslarda kalın bir yapıya sahipken ince motor becerileri gerçekleştirmek üzere fonksiyonellik kazanan göz hareketlerini sağlayan kaslarda daha küçük olabilir (Bianchi ve Martinoli, 2007). Kaslar, mikroskobik düzeyde yapısal anlamda büyük benzerlikler gösterse bile fonksiyonel açıdan farklılıkları yaratan, kas liflerinin makroskopik düzenlemesi olan kas mimarisidir (Lieber ve Fridén, 2001). İskelet kası mimarisi bir kastaki kas liflerinin kuvvet oluşturma eksenine ve çevresindeki bağ dokusu elemanlarına göre düzenlenmesi olarak açıklanmıştır (Lieber ve Friden, 2000). Kas mimarisi, kasın fizyolojik enine kesit alanı, kas liflerinin yerleşim düzeni, sarkomer sayısı gibi kasın fizyolojik temeline ait parametreleri içerir. Kasın mimari özellikleri incelenirken kasın boyu, lif uzunluğu, sarkomer uzunluğu, pennasyon açısı ve kasın fizyolojik enine kesit alanı dikkate alınır. Bir kasın kontraksiyon sırasında maksimum kısalabilen boyu ve maksimum kontraksiyon hızı, kas liflerinin sahip olduğu sarkomer sayısına bağlıdır. Üretilen kas kuvvetinin en fazla olabilmesi için sarkomer uzunluğunun optimal düzeyde olması gerekir. Sarkomer uzunluğu değiştikçe aktin ile miyozin arasındaki örtüşme miktarı ve kasın açığa çıkardığı kuvvetin miktarı da değişecektir (Suchomel ve ark., 2018).

Kasın pasif mekanik özellikleri ve mimari yapısı; kas boyu, eklem hareket açıklığı, kontraksiyon hızı, kuvvet ve yaralanma riski gibi parametreleri etkilemektedir. Literatürde çeşitli egzersiz yaklaşımlarının kasın fasikül uzunluğu ve kuvveti gibi parametrelerde değişiklikler meydana getirebileceği bildirilmiştir. Kasın egzersize verdiği yanıt kontraksiyon tipine göre değişebilmektedir. Bu bağlamda yaralanmaların önlenmesi, rehabilitasyon süreci ve performansın geliştirilmesi noktasında iskelet kasının pasif mekanik özellikleri ile mimarisine dikkat edilmesi gerekir (Günay ve Güzel, 2023). Kas lifleri kuvvet iletiminden başka mekanik özellikleriyle de çevresindeki diğer dokularla etkileşim içindedir. Pasif mekanik özellik kavramı, istemli kontraksiyon olmaksızın sabit durumdaki iskelet kaslarının mevcut mekanik özellikleri tanımlamak için kullanılır. Kas mimarisinin ve kasa ait pasif mekanik özelliklerin anlaşılması ile hastalık, yaşlanma ve travma sonucu kaslarda meydana gelen değişikliklere yönelik daha doğru tedaviler planlanabilir (Lieber ve Friden, 2000).

Kas mimarisi, kasın kuvvet üretimini ve fonksiyonelliğini açıklamanın yanı sıra, egzersizde yüklenme prensiplerinin belirlenmesi, uygun tendon

transferlerinin planlanması, patolojik durumlara özgü egzersiz planlaması, elektromiyografik ölçümlerde elektrotların yerleşimi, yaralanmalarının mekanik temelinin açıklanması ve yaralanma paternlerine uygun rehabilitasyon programlarının oluşturulması için yol göstericidir (Brumitt ve Cuddeford, 2015). Bireyin fiziksel uygunluk düzeyi ve yapılan egzersizin türüne bağlı olarak kas kuvveti, endurans ve fonksiyonel performans artışıyla birlikte kaslarda nöral adaptasyon meydana gelmektedir (Hedayatpour ve Falla, 2015). Kasın pasif mekanik özelliklerinin bilinmesi ve mimarisine uygun şekilde egzersiz programlarının planlanması performans artışı sağlama ve yaralanmaların önlenmesinde koruyucu olabilir.

1. Kas Mimarisinin Özellikleri

Kasların lif uzunluğu 8-50 mm arasında olabilmektedir (Fırat ve Delioğlu, 2017. Kas lifi uzunluğunun kas uzunluğuna oranı 0,2 ile 0,6 arasında değişmektedir. Bu da kas lifinin, kas uzunluğunun %60'ına kadar uzayabileceği anlamına gelmektedir (Firat, 2020). Kasın lif uzunluğu arttıkça longitudinal yer değiştirme yeteneği ve kontraksiyon hızı da orantılı şekilde değişmektedir (Geremia ve ark., 2019). Bu nedenle kasın maksimal ekskürsiyon yeteneği, uzun kas lifleriyle yakın ilişkilidir. Yani bir kas lifi ne kadar uzunsa kasın longitudinal yer değiştirme yeteneği de o derecede fazladır. Bir kasta tek bir lif tipi veya tek bir lif uzunluğu bulunmaz. Ayrıca yüksek lif uzunluğu da daha hızlı kontraksiyon yeteneğinin göstergesidir. Yavaş kasılan kasların yapısında, hızlı kasılanlara göre kas lif uzunluğunun daha benzer olduğu gözlenmiştir (Atkin ve ark., 2005).

Kas mimarisindeki bir diğer önemli unsur fizyolojik enine kesit alanı (FEKA)'dır. FEKA, maksimum tetanik gerilimin bir göstergesidir (Martin ve ark., 2020). Kasın ürettiği kuvvetin miktarı, FEKA'da meydana gelen değişimlere bağlıdır. FEKA'da artış sağlayan en önemli faktör ise, pennesyon açısındaki artmadır (Marzilger ve ark., 2020). FEKA değeri, kasın içerdiği tüm kas liflerinin enine kesit alanlarının toplamını ifade etmekle beraber, kasın gerçek kesit alanını tam olarak yansıtmamaktadır (Lieber ve Fridén, 2001).

Pennasyon açısı (PA), kas liflerinin hareket çizgisine göre açılanmasıdır (Fukunaga ve ark., 1997). Kas liflerinin bu açılaşmaya sahip olması, kasın birim hacmi başına düşen kesitsel alanını maksimum düzeye çıkarmaktadır (Kilarski, 2018). Kasların PA değeri $0\text{-}30^0$ arasındadır ve PA ne kadar yüksekse kontraksiyon sırasında kas liflerinin rotasyonel yeteneği o kadar fazla olmaktadır. Bu nedenle multipennat ve yüksek PA' ya sahip unipennat kaslar, düşük PA'lı kaslara göre çok daha fazla kuvvet açığa çıkarmaktadır. PA'nın kas gücünün artmasıyla orantılı olarak arttığı ve gerilme ile azaldığı bilinmektedir (Lieber, 2002). Hipertrofiye uğrayan kaslar çok sayıda paralel sarkomere sahip olduğu

için genelde yüksek PA'ya sahipken, sarkopenik veya atrofik kaslar ise küçük PA' ya sahip olma eğilimindedir (Geremia ve ark., 2019).

2. Kas Mimarisi Değerlendirme Yöntemleri

Kas mimarisi ölçüm yöntemlerine kadavra üzerinde yapılan incelemeler yol gösterici olmuştur (Wickiewicz ve ark., 1983). Kadavralardan alınan dokularla kas dokusunun genel özellikleri doğrudan incelenmiş ve yapılan incelemelerde 45 yaş altı kadavralarda kas mimarisine dair herhangi bir rapor bulunmadığı bildirilmiştir (Timmins ve ark, 2016). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kas yapısal özelliklerini değerlendirmede kullanılan önemli bir araçtır. Spesifik olarak kullanılan difüzyon tensör MRG yöntemi, in vivo kas mimarisini görüntüleme için önemli bir adımdır ve istirahatte iskelet kasının fasikül uzunluğunu, PA'sını ölçmek için kullanılmaktadır (Timmins ve ark, 2016). Bir diğer kas mimarisi değerlendirme yöntemi olan iki boyutlu (2D) ultrason görüntüleme, maliyet açısından sağladığı kolaylıkla birlikte in vivo kas mimarisini ölçmede kullanılan en yaygın tekniktir (Timmins ve ark, 2016). Bu yöntemin en önemli avantajlarından biri kasın istirahat halinde, izometrik kontraksiyon sırasında, yürüme, zıplama ve koşma gibi aktiviteler esnasında kasın mimari özelliklerini gösterebilmesidir (Noorkoiv ve ark., 2010). Ultrasonografik elastografi (UE), manyetik rezonans elastografi, miyotonometri ve elektromyografi iskelet kaslarının pasif mekanik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan yöntemlerdendir. Kasın nöral bileşenlerini incelemede elektrofizyolojik testler de tercih edilmektedir (Agyapong-Badu ve ark., 2013). Bu yöntemler arasında UE yöntemi kasın mimari özellikleri ve mekanik yapısına ilişkin objektif veriler sunabilmesinin yanı sıra uygulama kolaylığı, maliyet ve kolay erişebilirlik açısından diğer yöntemlerden daha avantajlıdır (Kwah ve ark., 2013).

3. Üst Ekstremite Kaslarının Mimari Özellikleri

Üst ekstremite; özellikle elin fonksiyonelliği ve yüksek hareket kabiliyeti nedeniyle mükemmel bir mimari organizasyona sahiptir ve alt ekstremiteden farklı özellikler içermektedir. Üst extremite kaslarının lif uzunluğu ve FEKA dağılımları alt ekstremite kaslarına göre daha homojendir. Bu kaslar, hızlı kontraksiyon için gerekli olan uzun lif yapısına sahiptirler (Ward ve ark., 2009). Bu özelliklerin bilinmesi rehabilitasyon uygulamaları ve tendon transferleri gibi cerrahi yaklaşımlarda fonksiyonel başarıyı yakalamada oldukça önemlidir. Rotator cuff kasları mimarisini inceleyen bir çalışmada, bu kasların omuz stabilizasyonu görevleriyle uyumlu olarak öncelikle kuvvet üretimi için tasarlandıkları anlaşılmıştır. En geniş ve en kısa lif uzunluğuna sahip kasların

subskapularis ve infraspinatus olduğu, en kısa kas lif uzunluğunun supraspinatusa ait olduğu, en büyük ve en küçük FEKA oranını ise subskapularisin gösterdiği tespit edilmiştir. Yerleşim olarak genellikle alt liflerin üst liflerden ve ön liflerin arka liflerden daha uzun olduğu bulunmuştur (Ward ve ark., 2006).

4. Alt Ekstremite Kaslarının Mimari Özellikleri

Alt ekstremite kasları kısa lif uzunlukları ile orta düzeyde FEKA'ya sahiptir ve üst ekstremite kaslarına göre daha dar eklem hareket açılarında kuvvet üretirler (Ward ve ark., 2009). Alt ekstremitede bulunan agonist ve antagonist kaslar arasında belirgin farklar görülmektedir. Örneğin büyük kuvvet açığa çıkaran kuadriseps kası geniş FEKA, yüksek PA ve kısa lif uzunluğuna sahiptir, fakat antagonisti olan hamstringler ise kuadrisepsten daha düşük kuvvet üretimine, daha hızlı ve yüksek gerilime, daha düşük PA ve FEKA'ya ve daha uzun liflere sahiptir (Friederich ve Brand, 1990). Fonksiyonellik açısından kıyaslamak istediğimizde ise alt ekstremitenin en yüksek FEKA değerine sahip kası soleus, uzun süre ayakta durma ve yürümenin itme fazında yüksek oranda kuvvet üretirken aynı yerleşimli semitendinozus kasına baktığımızda daha düşük FEKA değeri ile uzun sarkomer boyu ile ekskürsiyon yeteneği yüksek olduğundan daha çok koşma, sıçrama gibi pliometrik aktivitelerde fonksiyon gören bir kastır (Woodley ve Mercer, 2005). Ayak plantar fleksörleri ile dorsi fleksörlerini incelediğimizde ise plantar fleksörler daha yüksek FEKA ve kısa lif uzunluğa sahip olduğundan aktivitelerde daha fazla kuvvet açığa çıkarırlar. Dorsi fleksör kasların daha uzun lif uzunluğu ve yüksek FEKA değerleri ile ekskürsiyon yetenekleri daha ön plandadır (Kawakami, 2005).

5. Farklı Egzersiz Türlerinin Kas Mimarisi Üzerine Etkileri

5.1. Germe Egzersizleri

Germe egzersizleri, esnekliğin sağlanması, yaralanma riskinin azaltılması ve kas performansının arttırılması gibi amaçlarla sporda ve fizyoterapide kullanılan en etkin egzersiz uygulamalarından birisidir. Germe egzersizleri fasikül uzunluğu ile eklem hareket açıklığında artış sağlarken; fasikül açısı ile pasif kas sertliğinde azalmalara yol açabilmektedir. Statik ve dinamik germe uygulamaları arasında birtakım farklılıklar söz konusudur. Klinikte hastalara sıklıkla daha güvenli olan statik germe egzersizleri uygulanmaktadır. Statik germe uygulamasının kas mimarisi üzerine olan kalıcı etkileri ancak uzun süreli germe programlarından sonra gözlenebilmektedir. 8 haftalık germe programı sonucunda kas liflerinde uzama ve PA'da azalma ve eklem hareket açıklığında artış görülmektedir (Freitas ve Mil-Homens, 2015). Bu nedenle ekskürsiyonu yüksek kaslarda, yaralanma

sonrası süreçte germe egzersizlerinin mutlaka rehabilitasyon programına eklenmesi gereklidir (Azizi ve Roberts, 2014; Cè ve ark., 2015). Ancak, PA'sı düşük kaslarda yapılacak uzun süreli germenin kas ve eklemlerde meydana gelebilecek ikincil yaralanmalara yol açabileceği de unutulmamalıdır. 3-8 haftalık germe egzersizlerinin, daha büyük gerilmelere karşı kasın toleransını ve uzayabilirliğini artırdığı görülmüştür (Freitas ve ark., 2018). Abellaneda ve ark. (2009), çalışmalarında medial gastroknemius kasına pasif germe uygulamasının lif uzunluğunda artışa ve PA'da azalmalara yol açtığını ve germe sırasında uzamanın %71,8'inin kas dokusunda geri kalanının ise tendonda gerçekleştiğini bildirmişlerdir (Abellaneda ve ark., 2009). Klinikte sıklıkla kullanılan ve en az yaralanma riski taşıyan statik germe egzersizlerinin kas mimarisi üzerinde kalıcı değişiklikler sağlayabilmesi için uzun süreli uygulanması uygundur. Sá ve ark. (2016) çalışmalarında pasif statik germe uygulamasının kas mimarisi ve kuvvet performansına akut etkisini incelemişler, germe müdahalesi ardından yapılan kuvvetlendirme eğitiminden 10 dakika sonra PA'da arttığını, fasikül uzunluğunda ise germe müdahalesinden hemen sonra arttığı fakat kuvvet çalışması sonrasında azaldığını tespit etmişlerdir (Sa ve ark., 2016). e Lima ve ark. (2015), 8 haftalık statik germe uygulamasının biseps femoris ve vastus lateralis kasları yapısında anlamlı bir değişim meydana getirmediğini bildirmişlerdir (e Lima ve ark., 2015). Jaeger ve ark. (2015), tavşanlarda 4 hafta boyunca haftada 3 kez pasif ve statik olarak plantar fleksör kaslarına cihaz yardımıyla aralıklı germe uygulamışlardır. Bir seansın 25 germe döngüsünden oluştuğu çalışmada, gerilmiş soleusun, seri sarkomer sayılarında artışa neden olduğu fakat medial gastroknemius ve plantaris kaslarının sarkomer sayılarında artışa yol açmadığı kaydedilmiştir (Jaeger ve ark., 2015). Araştırmacılar Tip-I lif içeriği fazla olan kasların sarkomerogenez için gerilmeye daha uygun olduğunu öne sürmüşlerdir. Sarkomerogeneze ulaşmak için gerekli olan gerilme süresi hakkında net bir fikir birliği olmamasına rağmen bu konuyu irdelemeye çalışan çalışmaların çoğu hayvanlar üzerinde yapılmıştır (Caiozzo ve ark., 2002).

5.2.Kuvvetlendirme Egzersizleri

Kuvvetlendirme eğitiminde ilk adaptasyon miyofibril sayısında ve boyutlarındaki artışa bağlı olarak kasın FEKA'sında meydana gelen artıştır. PA ve FEKA'nın artması, kas fibrillerinden tendona iletilen kuvvetin daha az olmasıyla sonuçlanır. Bu durum özellikle tendinopati şikayetinde kuvvetlendirme eğitiminin önemine işaret eder (Burton ve McCormack, 2021). Germe uygulamalarında olduğu gibi kuvvetlendirme eğitimlerinde de yapısal değişikliklerin görülebilmesi için uzun süreli eğitim programlarına ihtiyaç vardır (Blazevich ve ark., 2007). Dirençli egzersizler ve eksentrik kuvvetlendirmeleri

içeren rehabilitasyon programları sonrasında kas lifi uzunluğunda, pennasyon açılarında ve FEKA değerlerinde önemli artışlar görülmektedir (Suetta ve ark., 2008). Yüksek hızlı eğitimleri içeren kuvvetlendirme programlarında kas liflerinin uzunlukları artarken, yavaş hızda yapılan kuvvetlendirme programlarında lif uzunluklarının azaldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla kuvvetlendirme eğitimi kapsamında lif uzunluğunda artış isteniyorsa, yüksek hızlı ve uzun süreli yüklenmeler yapılmalıdır (Benjafield ve ark., 2015; Blazevich ve ark., 2007). Daha önce kuvvetlendirme eğitimi almamış bireylerde 14 hafta boyunca izotonik kuvvetlendirme yapılan bir çalışmada kas yapısını invivo ölçmek için ultrason ve MRG teknikleri kullanılmış ve kuvvetlendirme eğitimi sonunda kasın fizyolojik kesit alanı ve kalınlığında artışlarla birlikte fasikül açısında da önemli artışlar olduğu gösterilmiştir (Aagaard ve ark., 2001). Fasikül açısında artış meydana gelmesi, kasın FEKA değeri ve maksimum kuvvet açığa çıkarma kapasitesinin de artması anlamına gelmektedir. 4 haftalık kuvvetlendirme eğitimi sonrasında kas kuvvetinde önemli artışlar açığa çıkmasına karşın, kas hipertrofisinde çok az veya hiç değişim görülmemiştir (Blazevich ve ark., 2007). Eksantrik ve konsantrik uygulamaların temelde mekanik, metabolik ve sinirsel açıdan birbirinden oldukça farklı olduğu bilinmektedir. Yapılan incelemeler, eksantrik ve konsantrik yüklenmelerin kasın morfolojik yapısında belirgin farklar yarattığını ortaya koymuştur (Franchi ve ark., 2017).

Kuvvetlendirme eğitiminin türü kas mimarisindeki değişimleri önemli ölçüde etkilemektedir. Konsantrik kontraksiyonlar, kas boyunu kısaltarak hareket açığa çıkmasını sağlar ve eklem açısında değişikliğe sebep olurlar. Konsantrik kontraksiyonda kasta kuvvet üretilirken eklem hareket açısında daralma meydana gelmektedir. Eksantrik kasılma sırasında ise eklem açısı artmakta ve kasın boyu uzamaktadır. Diğer kasılma tipleri ile kıyaslandığında eksantrik egzersizlerin yarattığı gerilim ile kasta mikro lezyonlar meydana gelebilmektedir (Hedayatpour ve Falla, 2015). Eksantrik kuvvetlendirme içeren programların, sağlıklı kişilerde fiziksel uygunluğu geliştirdiği bilinmekte, yaralanmaların önlenmesi ve rehabilitasyon amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Geremia ve ark., 2019). Eksantrik direnç eğitimi yüksek yoğunluklarda yapıldığında, konsantrik kontraksiyonlara kıyasla hem toplam hem de eksantrik güçte daha büyük artışlar elde edilmektedir (Kawakami ve ark., 1995).

Konsantrik eğitim PA ve FEKA'da artış sağlarken fasikül uzunluğunda azalmaya yol açar (Franchi ve ark., 2017). Diz ekstansörleri için yapılan iki farklı 10 haftalık konsantrik eğitim programı, vastus lateralis fasikül uzunluğunda anlamlı olmasa da yaklaşık %5 oranında azalma göstermiştir (Blazevich ve ark., 2007; Franchi ve ark., 2014). İzokinetik dinamometre ile 15 haftalık tam EHA ve

kısmi EHA'da yapılan konsantrik eğitim programının, vastus lateralis kası mimarisi ve mekanik özellikleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, kısmi EHA ile çalışan grupta FEKA ve hareket açıklığına özgü güç adaptasyonlarında daha büyük bir artış meydana geldiği sonucuna ulaşılmıştır (Valamatos ve ark., 2018). 8 haftalık konsantrik omuz abdüksiyon eğitimi, supraspinatus kasının fasikül uzunluğunu yaklaşık %10 azaltmış ve PA artışına neden olmuştur (Kim ve ark., 2015). Benzer şekilde Franchi ve ark., 10 haftalık konsantrik legg press çalışması sonrası vastus lateralis PA'sında %30'luk bir artış sağladığını bildirmiştir (Franchi ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise izokinetik dinamamotre ile 10 haftalık konsantrik diz ekstensör eğitimi sonrası, fasikül açısındaki değişikliklerin eğitimin ilk aylarında doğrusal olarak devam ettiği, fasikül uzunluğundaki değişimin ise ilk birkaç haftadan sonra hız ile uyumlu olarak devam etmediği bildirilmiştir (Blazevich ve ark., 2007).

Eksantrik eğitimle diz ekstensör kas mimarisi değişimlerini inceleyen çoğu çalışmada fasikül uzunluğunda artış gözlenirken, PA' daki değişikliklerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir (Geremia ve ark., 2019). 2018'de yapılmış bir çalışma 8 haftalık eksantrik eğitimden sonra her iki cinste vastus lateralis kasının lif uzunluğunda artış gösterirken, PA artışı sadece kadınlarda görülmüştür (Coratella ve ark., 2018). Başka bir çalışmada, izokinetik dinamometre üzerinde gerçekleştirilen eksantrik bir müdahale sonrası vastus lateralis PA'sında %11'lik bir artış bildirilmiştir (Guilhem ve ark., 2013). Tendon yaralanması rehabilitasyonunda ve sağlıklı kişilerde performans artışı için sıkça kullanılan triseps surae kas grubuna yönelik eksantrik programın bazı çalışmalarda fasikül uzunluğu, PA ve kas kalınlığında artış sağladığı bildirilirken, bazı çalışmalarda kasın mimari yapısında değişiklik bulunamamıştır (Geremia ve ark., 2019; Stasinaki ve ark., 2019). Geremia ve ark. (2019), 12 haftalık triseps surae kas grubuna uyguladıkları eksantrik eğitim programı sonucunda gastroknemius medialis ve soleus kasları için fasikül uzunluğu ve kas kalınlığı 8. haftaya kadar artarken, gastroknemius lateralis kasında ise fasikül uzunluğu 4. haftaya kadar artmıştır. Fasikül uzunluğunda en yüksek gelişmeyi soleus, en düşük ise gastroknemius lateralis kası göstermiştir (Geremia ve ark., 2019). Çalışmalarda eksantrik direnç eğitiminin hızın fasikül uzunluğu artışını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Günay ve Güzel, 2023). Sharifnezhad ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, 10 haftalık izokinetik diz ekstansiyon eksantrik eğitiminin vastus lateralis kasının fasikül uzunluğunda %14'lük bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir (Sharifnezhad ve ark., 2014). Benford ve ark. (2021) ise diğerlerinden farklı olarak 5 haftalık konsentrik ve eksantrik egzersizlerin bölgesel kas mimarisi üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Konsentrik eğitimin ardından vastus lateralis (QF) kası fasikül uzunluğunun kasın orta noktasında

arttığını gözlemlemişlerdir. Eksantrik eğitimin ardından ise kasın hem orta hem de son noktasında fasikül uzunluğunda artış tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bölgesel mimari farklılıkların kas fonksiyonu, performansı ve yaralanma riski ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (Benford ve ark., 2021).

Yaralanmaları önlemek ve yaralanma sonrası rehabilitasyon amacıyla sıklıkla kullanılan kor stabilizasyon eğitiminin uygulandığı bir çalışmada, 8 aylık eğitimin yaşlı kadınlarda multifideus kasının FEKA değerini anlamlı derecede artırdığı, multifideus kas asimetrisini azalttığı ve fiziksel kapasiteyi anlamlı düzeyde yükselttiği rapor edilmiştir (Klizienė ve ark., 2011).

Futbolcularda sıklıkla meydana gelen hamstring yaralanmaları riskini % 60-85 oranında azalttığı bildirilen Nordic hamstring güçlendirme eğitiminin ekzentrik güç, kas aktivasyonu ve sıçrama yüksekliği performansında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (Seymore ve ark., 2017). Fiziksel aktif yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada Nordic hamstring güçlendirme eğitimi sonrası hamstring adaptasyonları takip edilmiş ve 10 hafta sonra fasikül uzunluğunda %20,8 oranında artış gözlenmiştir (Bourne ve ark., 2017). Bu çalışmanın aksine Seymore ve ark. (2017) Nordic hamstring güçlendirme eğitiminin fasikül uzunluğunda bir değişim sağlamadığı, kas hacmi ve FEKA oranlarında artış meydana getirdiği bildirilmiştir.

Hides ve ark. (2012), futbolcularda motor kontrol ve pilates egzersizlerinden oluşan bir eğitim program sonrası multifidus, kuadratus lumborum ve iliopsoas kaslarının FEKA değerlerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, 15 haftalık eğitim sonrası FEKA değerlerinde hafif bir artış, 22. haftadan sonra ise multifidus kasında kısmen bir artış tespit etmişlerdir. Ayrıca bu müdahaleye katılan futbolcuların sezon boyunca daha az sakatlık yaşamış oldukları bildirilmiştir.

Cepeda ve ark. (2015) yaşlı kadınlarda 8 haftalık dans programının kas mimarisine etkisini incelemişler. Çalışma sonucunda alt ekstremite kas kalınlığında %15, PA'da %17 ve fasikül uzunluğunda %10 oranında gelişme ile fonksiyonel performansta artış gözlemlemişlerdir (Cepeda ve ark., 2015). Başka bir çalışmada Gallo ve ark. (2019), sanal dans egzersizlerinin medial gastroknemius kas kalınlığı ve fasikül uzunluğunda artış meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Yazarlar elde edilen sonuçlardan hareketle sanal dans uygulamalarının yaşlı kadınlarda fonksiyonelliği iyileştirmede ve düşmeyi önlemede etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

SONUÇ

Kas mimarisi, mikroskobik düzeyde yapısal olarak büyük benzerliklere

sahip iskelet kaslarının fonksiyonel açıdan farklılıklar meydana getiren kas liflerinin dizilimini içermektedir. Kas liflerinin dizilimi, kasın üreteceği kuvvet üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kasların mimari özelliklerini belirleyen kasın lif uzunluğu, pennasyon açısı, FEKA ve sarkomer uzunluğu her bir kas için farklılık gösterir. Kasların mimari özellikleri egzersiz türüne ve egzersiz programının uzunluğuna göre değişebilmektedir. Kasların mimari özellikleri performansı etkileyebileceği gibi kas-iskelet sistemi yaralanmaları için de önemli bir risk faktörü olarak egzersiz programı planlarken göz önünde bulundurulmalıdır.

REFERANSLAR

Aagaard, P., Andersen, J. L., Dyhre-Poulsen, P., Leffers, A. M., Wagner, A., Magnusson, S. P., et al. (2001). A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *The journal of physiology*, *534*(2), 613-623.

Abellaneda, S., Guissard, N., ve Duchateau, J. (2009). The relative lengthening of the myotendinous structures in the medial gastrocnemius during passive stretching differs among individuals. *Journal of Applied Physiology*, *106*(1), 169-177.

Agyapong-Badu, S., Aird, L., Bailey, L., Mooney, K., Mullix, J., Warner, M., et al. (2013). Interrater reliability of muscle tone, stiffness and elasticity measurements of rectus femoris and biceps brachii in healthy young and older males. *Working Pap Health Sci.* 1(4), 1-11.

Atkin, J. D., Scott, R. L., West, J. M., Lopes, E., Quah, A. K., ve Cheema, S. S. (2005). Properties of slow-and fast-twitch muscle fibres in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular disorders*, *15*(5), 377-388.

Azizi, E., ve Roberts, T. J. (2014). Geared up to stretch: pennate muscle behavior during active lengthening. *Journal of Experimental Biology*, *217*(3), 376-381.

Benford, J., Hughes, J., Waldron, M., ve Theis, N. (2021). Concentric versus eccentric training: Effect on muscle strength, regional morphology, and architecture. Translational Sports Medicine, 4(1), 46-55.

Benjafield, A. J., Killingback, A., Robertson, C. J., ve Adds, P. J. (2015). An investigation into the architecture of the vastus medialis oblique muscle in athletic and sedentary individuals: an in vivo ultrasound study. *Clinical Anatomy*, *28*(2), 262-268.

Bianchi, S., ve Martinoli, C. (2007). *Ultrasound of the musculoskeletal system*. Springer Science & Business Media.

Blazevich, A. J., Cannavan, D., Coleman, D. R., ve Horne, S. (2007). Influence of concentric and eccentric resistance training on architectural adaptation in human quadriceps muscles. *Journal of Applied Physiology*, 103, 1565–75

Blazevich, A. J., Gill, N. D., Deans, N., ve Zhou, S. (2007). Lack of human muscle architectural adaptation after short-term strength training. *Muscle & nerve*, *35*(1), 78- 86.

Blazevich, A. J., Gill, N. D., Deans, N., ve Zhou, S. (2007). Lack of human muscle architectural adaptation after short-term strength training. *Muscle & nerve*, *35*(1), 78-86.

Bourne, M. N., Duhig, S. J., Timmins, R. G., Williams, M. D., Opar, D. A., Al Najjar, A., et al. (2017). Impact of the Nordic hamstring and hip extension exercises on hamstring architecture and morphology: implications for injury prevention. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(5), 469-477.

Brumitt, J., ve Cuddeford, T. (2015). Current concepts of muscle and tendon adaptation to strength and conditioning. *International journal of sports physical therapy*, *10*(6), 748.

Burton, I., ve McCormack, A. (2021). The implementation of resistance training principles in exercise interventions for lower limb tendinopathy: A systematic review. *Physical Therapy in Sport*, *50*, 97-113.

Caiozzo, V. J., Utkan, A., Chou, R., Khalafi, A., Chandra, H., Baker, M., et al. (2002). Effects of distraction on muscle length: mechanisms involved in sarcomerogenesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, *403*, 133-145.

Cè, E., Longo, S., Rampichini, S., Devoto, M., Limonta, E., Venturelli, M., & Esposito, F. (2015). Stretch-induced changes in tension generation process and stiffness are not accompanied by alterations in muscle architecture of the middle and distal portions of the two gastrocnemii. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *25*(3), 469-478.

Cepeda, C. C., Lodovico, A., Fowler, N., ve Rodacki, A. L. (2015). Effect of an eight- week ballroom dancing program on muscle architecture in older adult females. *Journal of aging and physical activity*, *23*(4), 607-612.

Coratella, G., Longo, S., Cè, E., Limonta, E., Rampichini, S., Bisconti, A. V., et al. (2018). Sex-related responses to eccentric-only resistance training in knee-extensors muscle strength and architecture. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, *89*(3), 347-353.

e Lima, K. M., Carneiro, S. P., Alves, D. D. S., Peixinho, C. C., ve de Oliveira, L. F. (2015). Assessment of muscle architecture of the biceps femoris and vastus lateralis by ultrasound after a chronic stretching program. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *25*(1), 55-60.

Fırat, T. ve Delioğlu, K. (2017). Kas mimarisi temelli fizyoterapi ve rehabilitasyon. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon,* (pp. 203-210). Ankara: Hipokrat Kitabevi.

Firat, T. (2020). Architecture of muscle tissue and its adaptation to pathological conditions. *In Comparative Kinesiology of the Human Body,* 101-113. Academic Press.

Franchi, M. V., Atherton, P. J., Reeves, N. D., Flück, M., Williams, J., Mitchell, W. K., et al. (2014). Architectural, functional and molecular responses to

concentric and eccentric loading in human skeletal muscle. *Acta Physiologica*, 210(3), 642-654.

Franchi, M. V., Reeves, N. D., ve Narici, M. V. (2017). Skeletal Muscle Remodeling in Response to Eccentric vs. Concentric Loading: Morphological, Molecular, and Metabolic Adaptations. Frontiers in Physiology, 8, 447.

Freitas, S. R., Mendes, B., Le Sant, G., Andrade, R. J., Nordez, A., & Milanovic, Z. (2018). Can chronic stretching change the muscle-tendon mechanical properties? A review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science In Sports*, *28*(3), 794-806.

Friederich, J. A., ve Brand, R. A. (1990). Muscle fiber architecture in the human lower limb. *Journal of Biomechanics*, *23*(1), 91-95.

Fukunaga, T., Kawakami, Y., Kuno, S., Funato, K., ve Fukashiro, S. (1997). Muscle architecture and function in humans. *Journal of Biomechanics*, *30*(5), 457-463.

Gallo, L. H., Rodrigues, E. V., Filho, J. M., da Silva, J. B., Harris-Love, M. O., ve Gomes, A. (2019). Effects of virtual dance exercise on skeletal muscle architecture and function of community dwelling older women. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, *19*(1), 50–61.

Gans, C. (1965). The functional significance of muscle architecture: A theoretical analysis. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*, *38*, 115-142.

Geremia, J. M., Baroni, B. M., Bini, R. R., Lanferdini, F. J., de Lima, A. R., Herzog, W., et al. (2019). Triceps Surae Muscle Architecture Adaptations to Eccentric Training. Frontiers in Physiology, 10, 1456.

Guilhem, G., Cornu, C., Maffiuletti, N. A., ve Guével, A. (2013). Neuromuscular adaptations to isolated versus isokinetic eccentric resistance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *45*(2), 326-335.

Günay, S. M., ve Güzel, N. A. (2023). İskelet Kaslarının Pasif Mekanik Özellikleri ve Egzersiz. *TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, *3*(1), 94-105.

Hedayatpour, N., ve Falla, D. (2015). Physiological and Neural Adaptations to Eccentric Exercise: Mechanisms and Considerations for Training. *Biomed Res Int.* 193741.

Hides, J. A., Stanton, W. R., Mendis, M. D., Gildea, J., ve Sexton, M. J. (2012). Effect of motor control training on muscle size and football games missed from injury. *Medicine and Science In Sports And Exercise*, *44*(6), 1141-1149.

Jaeger, D. D., Joumaa, V. ve Herzog, W. (2015). Intermittent stretch training of rabbit plantarflexor muscles increases soleus mass and serial sarcomere number. *Journal of Applied Physiology*, *118*, 1467-1473.

Kawakami, Y., Abe, T., Kuno, S. Y., ve Fukunaga, T. (1995). Training-induced changes in muscle architecture and specific tension. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *72*(1), 37-43.

Kawakami, Y. (2005). The Effects of Strength Training on Muscle Architecture in Humans. *International Journal of Sport and Health Science*, 3, 208-217. 10.5432/ijshs.3.208.

Kilarski, W. (2018). Functional Morphology of the Striated Muscle, Muscle and Exercise Physiology, Eds. Zoladz JA, Academic Press, London, (s.137).

Kim, S. Y., Ko, J. B., Farthing, J. P., ve Butcher, S. J. (2015). Investigation of supraspinatus muscle architecture following concentric and eccentric training. *Journal of Science and Medicine In Sport*, *18*(4), 378-382.

Klizienė, I., Sipavičienė, S., Imbrasienė, D., Klizas, Š., ve Inokaitis, H. (2011). Effect of core stability exercise on cross-sectional area of lumbar multifidus muscle and physical capacity. *Baltic Journal of Sport and Health Sciences*, *3*(82).

Kwah, L.K., Pinto, R.Z., Diong, J., Herbert, R.D. (2013). Reliability and validity of ultrasound measurements of muscle fascicle length and pennation in humans: a systematic review. *J Appl Physiol*. 114(6), 761-769.

Lieber, R.L., Friden, J. (2000). Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. Muscle Nerve. 23,1647-66.

Lieber, R. L., ve Fridén, J. (2001). Clinical significance of skeletal muscle architecture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *383*, 140-151.

Martin, M. L., Travouillon, K. J., Fleming, P. A., ve Warburton, N. M. (2020). Review of the methods used for calculating physiological cross-sectional area (PCSA) for ecological questions. *Journal of Morphology*, *281*(7), 778-789.

Marzilger, R., Bohm, S., Mersmann, F., ve Arampatzis, A. (2020). Modulation of physiological cross-sectional area and fascicle length of vastus lateralis muscle in response to eccentric exercise. *Journal of Biomechanics*, *111*, 110016.

Noorkoiv, M., Nosaka, K., ve Blazevich, A. J. (2010). Assessment of quadriceps muscle cross-sectional area by ultrasound extended-field-of-view imaging. *European Journal of Applied Physiology*, *109*(4), 631-639.

Sá, M. A., Matta, T. T., Carneiro, S. P., Araujo, C. O., Novaes, J. S., ve Oliveira, L. F. (2016). Acute effects of different methods of stretching and specific

warm-ups on muscle architecture and strength performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *30*(8), 2324-2329.

Seymore, K. D., Domire, Z. J., DeVita, P., Rider, P. M., ve Kulas, A. S. (2017). The effect of Nordic hamstring strength training on muscle architecture, stiffness, and strength. *European journal of applied physiology*, *117*(5), 943-953.

Sharifnezhad, A., Marzilger, R., ve Arampatzis, A. (2014). Effects of load magnitude, muscle length and velocity during eccentric chronic loading on the longitudinal growth of the vastus lateralis muscle. *Journal of Experimental Biology*, *217*(15), 2726- 2733.

Stasinaki, A. N., Zaras, N., Methenitis, S., Bogdanis, G., ve Terzis, G. (2019). Rate of Force Development and Muscle Architecture after Fast and Slow Velocity Eccentric Training. *Sports,* 7(2), 41.

Suchomel, T. J., Nimphius, S., Bellon, C. R., ve Stone, M. H. (2018). The Importance of Muscular Strength: Training Considerations. Sports Med, 48(4), 765-785.

Suetta, C., Andersen, J. L., Dalgas, U., Berget, J., Koskinen, S., Aagaard, P., et. al. (2008). Resistance training induces qualitative changes in muscle morphology, muscle architecture, and muscle function in elderly postoperative patients. *Journal of Applied Physiology*, *105*(1), 180-186.

Timmins, R. G., Shield, A. J., Williams, M. D., Lorenzen, C., ve Opar, D. A. (2016). Architectural adaptations of muscle to training and injury: a narrative review outlining the contributions by fascicle length, pennation angle and muscle thickness. *British Journal of Sports Medicine*, *50*(23), 1467-1472.

Valamatos, M. J., Tavares, F., Santos, R. M., Veloso, A. P., ve Mil-Homens, P. (2018). Influence of full range of motion vs. equalized partial range of motion training on muscle architecture and mechanical properties. *European journal of applied physiology*, *118*(9), 1969-1983.

Ward, S. R., Eng, C. M., Smallwood, L. H., ve Lieber, R. L. (2009). Are current measurements of lower extremity muscle architecture accurate? *Clinical Orthopaedics and related research*, *467*(4), 1074-1082.

Ward, S. R., Hentzen, E. R., Smallwood, L. H., Eastlack, R. K., Burns, K. A., Fithian, D. C., et al. (2006). Rotator cuff muscle architecture: implications for glenohumeral stability. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *448*, 157-163.

Wickiewicz, T. L., Roy, R. R., Powell, P. L., ve Edgerton, V. R. (1983). Muscle architecture of the human lower limb. *Clinical Orthopaedics and related research*, (179), 275-283.

Woodley, S. J., ve Mercer, S. R. (2005). Hamstring muscles: architecture and innervation. *Cells tissues organs*, *179*(3), 125-141.

Bölüm 19

Endometrioziste Kullan lan Güncel Medikal Tedaviler

Ceylan ÖZSOY[1]

Okan AYKAÇ[2]

1.Endometriozis

Endometriozis, disfonksiyonel endometrial benzeri bezlerin ve stromanın varlığını, büyümesini, sıklıkla reaktif fibrozis ve uterus dışında kas metaplazisi ile birlikte yaygın, iyi huylu, enflamatuar, genellikle jinekolojik bir hastalıktır [1]. Endometriozin doğal seyrini, klinik özelliklerinin tüm yelpazesini, semptomlarının sık tekrarlamasını, altta yatan moleküler patofizyolojiyi veya şu anda mevcut yönetim modalitelerine yanıtını açıklamakta yetersiz olduğu kanıtlanmıştır [2]. Üreme çağındaki kadınlarda pelvik ağrı ve kısırlık ile ilişkilidir ve etkilenen kadınların yaşam kalitesini ciddi şekilde tehlikeye atabilir. Daha konservatif tedavi seçenekleri başarısız olduğunda kapsamlı cerrahi gerektirir. Endometriozis prevalansı ve insidansının iyi tahmin edildiği birkaç çalışma olmasına rağmen semptomatik endometriozis prevalansının yılda yaklaşık 2-7/1000 kadın insidansı ve teşhis edilmemiş vakaların %11'i ile %10 olduğu tahmin edilmektedir. Genel popülasyonda birçok kadının geçici bir fenomen olarak endometriozise sahip olduğu görülmektedir [1], [3].

Endometriozis, ilk defa 1860 yılında Rokitansky tarafından tanımlanmış ve 1921'de John Sampson tarafından rapor edilmiştir. Bu hastalığın semptomları 1769'da Arthur Duff tarafından ortaya konmuştur. Son 20-30 yıl süresince jinekoloji alanında en çok yayın yapılan konudur [4].

[1]Son yirmi yılda kaydedilen ilerlemeler, endometriozisin yumurtalıklar dahil olmak üzere başlıca pelvik dokuları etkileyen, östrojene bağımlı kronik inflamatuar bir süreçle karakterize karmaşık bir klinik sendrom olduğunu ortaya çıkarmıştır. Endometriozis, üreme çağındaki kadınlarda kronik pelvik ağrının en yaygın nedenidir. Israrcı ovulasyon, menstrüasyon ve döngüsel steroid hormonları ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Multifaktöryel etiyolojisi ve yüksek prevalansı, inflamatuar barsak hastalığı ve gastroözofageal reflü

[1] Doç. Dr. Ceylan ÖZSOY Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı cozsoya@gmail.com ORCID No: 0000-0001-6397-1291
Arş. Gör. Okan AYKAÇ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı okanaykac@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0002-7363-8801

bozukluğu gibi ağrı ile ilişkili diğer kronik inflamatuar hastalıklara benzemektedir. Bununla birlikte, enflamasyonun temel biyolojik itici gücü olarak östrojene bağımlı olması endometriyozu benzersiz kılar[5].

Endometriozis prezentasyonunun üç ana sınıfı (peritoneal, over ve derin infiltre endometriozis) arasındaki heterojenite ve farklılıklar, farklı patogenetik yolları akla getirmektedir. Ayrıca, genel olarak kabul edilen bir hipotez, endometriozisin tüm kadınlarda adet döngüsü sırasında aralıklı olarak ortaya çıkabilen fenomen olduğudur. Endometriozis gelişiminin altını çizen çoklu patogenetik yolakları anlamak, hastalığın önlenmesi, teşhisi, tedavisi ve prognozunda etkileri olabileceğinden büyük önem taşımaktadır [6].

2.Endometrozisin Risk Faktörleri

Endometriozis için risk faktörleri şunları içerir:

Erken menarş: Endometriozisli kadınların siklusunu analiz eden epidemiyolojik çalışmalar erken ilk siklusun (11 yaşından önce) endometriozis riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

27 günden daha kısa genital döngüler: Kızlık zarının aşırı büyümesi veya servikal kanalın daralması dahil olmak üzere genital kusurlar.

Endometriozis riski, kısa döngüleri olan yani 27 günden az adet gören kadınlarda artar. Ancak kanama günleri sayısı ve adet hacmi ile ilgisi yoktur [7].

- Düşük Vücut Kitle İndeksi (VKİ),
- Az sayıda doğum,
- Kafkas ırkı,
- 25-29 yaş,
- Günlük en az 10 g alkol tüketimi,
- Aktif sigara tüketimi, olan kadınlarda genelde teşhis edilir [8].

Endometriozis için risk faktörleri arasında aynı zamanda adet akışının engellenmesi, dietilstilbestrol maruziyeti, endojen östrojene uzun süre maruz kalma (örn. erken menarş, geç menopoz veya obezite), kısa adet döngüleri, düşük doğum ağırlığı ve endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma da vardır [9]. Kırmızı et ve trans yağ tüketimi, laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis riskinde artış ile ilişkilidir. Meyve, yeşil sebze ve n-3 uzun zincirli yağ asitleri yüksek içerikli yemekler endometrozis hastalığında riskte azalma ile ilişkilidir. Uzun süreli emzirme ve çoğul gebelikler koruyucudur. Endometriozis, otoimmün hastalıklar, yumurtalık endometrioid ve şeffaf hücreli kanserlerin yanı sıra Hodgkin olmayan lenfoma ve melanom dahil olmak üzere diğer kanserlerin artan riskleri ile ilişkilidir [10].

Annenin çevresel toksinlere maruz kalması durumu sentetik bir östrojen olan dietilstilbestrole (DES) doğum öncesi maruz kalma durumu olarak açıklanabilir. Üreme sistemi yapısal anormallikleri ve değiştirilmiş östrojen reseptör ekspresyonu ile bağlantılı olan utero DES maruziyeti, artan retrograd menstrüasyon ve immün disfonksiyon yoluyla endometriozis gelişimini potansiyel olarak etkiler [11].

Doğum özelliklerinden olan doğum ağırlığı endometriozis riski ile değerlendirilmiştir. Mevcut kanıtlar normal veya yüksek doğum ağırlığı ile doğanlara kıyasla daha düşük doğum ağırlığı ile doğan kadınlar arasında daha yüksek bir risk olduğunu göstermektedir. Doğum ağırlığındaki farklılıklar, rahim içi ortamdaki hormonal ortamdaki veya gebelik sırasında fetüse kan akışının yeterliliğindeki değişiklikleri yansıtabilir [12]. Çocukluk ve ergenlik döneminde günde birkaç saat ev içi pasif dumana maruz kalma, menarştan önce daha yüksek fiziksel aktivite ve çocukluk/ergenlik döneminde daha şiddetli veya sık güneş yanıkları daha yüksek endometriozis riski ile ilişkilendirilmiştir [13].

3.Endometriozisin Epidemiyolojisi

Kadınların %90'ı çoğunluğu retrograd menstrüasyona sahiptir ancak üreme çağındaki kadınların yalnızca %5 ila %10'u ve postmenopozal kadınların %2.5'inde endometriozis lezyonları gelişir. Ayrıca, retrograd menstrüasyon ekstra pelvik bölgelerde endometriozis oluşumunu açıklamaz. Endometriozisin başlama mekanizmasıyla ilgili ikinci bir teori, epitelyal peritoneal kaplamanın, uyaranların etkisi altında endometrial dokuya dönüşebileceğini düşündürür. Bu, çölomik metaplazi teorisidir. İyi huylu lenfatik veya hematojen metastazlarla ilgili başka bir teori, endometriyal dokunun lenfatik kanallar yoluyla ekstraperitoneal yayılmasını önerir ve ektopik endometriyal hücrelerin göç etme yetenekleri olduğunu açıklar. Endokrin, genetik, biyokimyasal, çevresel ve immünolojik faktörleri içeren birçok risk faktörü, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkilidir. Bu mekanizmalar birlikte hareket ederek endometriozise neden olabilir ancak endometriozisdeki ana trofik faktör östrojendir ve östrojen maruziyeti, östrojen reseptörleri (ER'ler) yoluyla hastalığın gelişiminde çok önemli bir rol oynar [14].

Endometriozisin prevalansı yüksektir. Prevalans tahminlerinin değişimi tanı yöntemi, çalışmanın yapıldığı populasyonun cerrahi vakalar veya genel populasyon oluşu ve endometriozisin tanımlanması gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir [15].

Endometriozis üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unda görülür. Kısırlığı olan kadınların %20-50'sinde ve kronik pelvik ağrısı olan kadınların %71-87'sinde bulunur [16].

Endometriozis sekonder dismenorenin en yaygın nedenidir. CPP ve/veya dismenore için laparoskopi uygulanan ergenlerin %62-75'inde ve NSAII'ler ve/veya kombine oral kontraseptif (KOK) ile düzelmeyen pelvik ağrısı olan ergenlerin %70'inde tanımlanmıştır [17].

4.Endometriozis Tedavisi

Endometriozis için kesin bir tedavi yoktur. Tedavi medikal veya cerrahi olabilir. Endometriozisin cerrahi tedavisinin amacı endometriotik implantları ve skar dokusunun çıkarmaktır [18].

Endometriozisin tıbbi tedavisi, semptomatik kontrolden östrojenin yumurtalık üretimini baskılamayı amaçlayan tedavilere kadar uzanır. Mevcut tıbbi tedavi seçenekleri arasında semptomatik ağrı kontrolü için non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve analjezikler, gestajenlerin veya türevlerinin uygulanması ve yumurtlamayı baskılamak için kombine oral kontraseptif haplar (COCP'ler), gonadotropin salgılayan hormon agonistleri (GnRH) veya GnRH antagonistleri ve menopoz simülasyonu için danazol yer alır. Daha yakın zamanlarda, levonorgestrel intrauterin sistem önceki tedavi seçenekleriyle birlikte olarak mevcuttur. Ancak endometrioziste mevcut farmakolojik tedavi seçenekleri tam olarak tatmin edici değildir. Çok sayıda yeni tıbbi tedavi ajanı şu anda farklı aşamalardaki klinik deneylerde test edilmektedir [18], [19].

Endometriyum ve endometriozis büyümek için östrojenlere ihtiyaç duyar, bu da dolaşımdaki östrojenleri GNRH ile azaltmanın etkinliğini açıklar. Bununla birlikte, bazı endometriozis lezyonları, lezyondaki aromataz aktivitesi nedeniyle dolaşımdaki östrojenlere ihtiyaç duymaz. Progesteron, endometriyal büyümeyi durdurduğu ve salgı değişikliklerini indüklediği için progestinler ve oestro-progestinler, endometriozis ile ilişkili ağrı için bir tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [20].

Tedavi seçimi semptomların ağırlığına, hastalığın yaygınlığına ve yerine, hamile kalma isteğine ve hastanın yaşına bağlıdır. İlaç, ameliyat veya her ikisinin bir kombinasyonu yoluyla olabilir. Endometriozis için farmakolojik tedavi, semptomları iyileştirmeyi veya cerrahi sonrası hastalığın tekrarını önlemeyi amaçlar. Hormonal tedaviler, gonadotropik ve yumurtalık hormonlarındaki dalgalanmaları baskılayarak etki gösterir. Bu da yumurtlamanın, menstrüasyonun inhibisyonuna ve iltihaplanma sürecinde bir azalmaya neden olur [21].

Semptomlar devam ederse veya ilaçların yan etkileri oluşursa, cerrahi tedavi endikedir. Pelvik yapılarda anatomik bozulma, yapışıklıklar, bağırsak veya idrar yolu tıkanıklığı olan hastalar da ameliyat olmaya uygundur. Konservatif cerrahi, endometriotik odakların koterizasyonu ve pelvik anatominin restorasyonundan oluşur. Ektopik odakların çıkarılması ile pelvik ağrı ve doğurganlık oranında belirgin bir iyileşme gözlenir. Ancak ameliyattan sonra hastalık semptomları tekrar ortaya çıkabilir. Kesin cerrahi, ooferektomi ile birlikte veya tek başına histerektomiyi içerir (hastanın yaşına bağlı olarak). Bu da konservatif ilaç veya cerrahi tedaviden sonra engelleyici semptomların devam etmesi dahil olmak üzere hastalığın ciddiyeti olduğunda gösterilir. Tüm endometriozis odaklarının eksizyonu ile bilateral salpingo-ooferektomi ile histerektomi %90'lık kür oranları gösterdi [21], [22].

Endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltıcı seçeneklerden biri olarak kombine oral kontraseptifler, progestagenler, anti-progestojenler veya GnRH agonistleri gibi hormonal tedavi önermektedir. Ayrıca "klinisyenlerin endometriozis ile ilişkili ağrı için hormonal tedaviyi seçerken hasta tercihlerini, yan etkileri, etkililiği, maliyetleri ve mevcudiyeti dikkate almalarını önerir. Ayrıca vajinal kontraseptif halkalar veya transdermal östrojen/progestin bantları önerilir. Önerilen progestojenler medroksiprogesteron asetat (oral veya depo), dienogest, siproteron asetat ve noretisteron asetattır. Gestrinon gibi anti-progestojenler düşünülür [23].

4.1.Medikal Tedavi

4.1.1.Oral kontraseptif ajanlar

Hap olarak da kullanılan kombine doğum kontrol ilaçları, östrojen ve progestin içeren oral kontraseptiflerdir. Kombine oral kontraseptifler (KOK'ler), ötopik endometriyumda hücre proliferasyonunu aşağı regüle ederek ve apoptozu arttırarak endometriozisli hastalar üzerinde olumlu bir etki göstermiştir [24].

Bu ilaçlar hiperprogestojenik tedavi (kombine oral kontraseptifler ve progestinler) gibi ortamlar oluşturur. Bu ilaçlar ilk tercihtir; ovulasyonu, desidualizasyonu inhibe ederek etki gösterirler ve lezyonların boyutunda azalma ile sonuçlanırlar[25]. Çoğu hastada ağrı semptomlarını iyileştirirler, iyi tolere edilirler ve ucuzdurlar. Bununla birlikte, hastaların %25'i, diğerlerinin yanı sıra ani kanama, meme hassasiyeti, mide bulantısı, baş ağrısı, ruh hali değişiklikleri gibi yan etkilere ek olarak tedaviye yanıt vermemektedir. Özellikle ağrılı adet görme nedeniyle uygulandığında bu hastalığın cerrahi tanısı ile ilişkilidir [24]. Ayrıca hormonal tedavide kullanımı, DIE lezyonlarında önemli ölçüde azalmış

sinir lifi yoğunluğu ile ilişkilendirilebilir. Bu, ağrı semptomlarını kontrol etmek için hormonal tedavinin önemli bir etki mekanizması olabilir. Tarjanne ve çalışma arkadaşlarının sonuçları, östrojenle düzenlenen sinir büyüme faktörü ve reseptörünün ekspresyonunun, hormonal terapi kullanımı sırasında yalnızca kısmen baskılandığını göstermiştir. Bu da, yerel östrojen etkisinin, DIE vakalarında geleneksel hormonal tedavi sırasında sıklıkla korunduğunu düşündürür. Primer dismenore için geçmişte kullanılan kontrasepsiyonun, endometriozis ve DIE'li kadınlar için bir belirteç görevi görebileceği tahmin edilmektedir [24].

4.1.2.GnRh Analogları

Hipoöstrojenik tedavi (Gonadotropin Salıcı Hormon agonistleri), bu hastalık için ikinci tedavi basamağını temsil eder. Kombine oral kontraseptif veya progestinlere cevap vermeyen kadınların tedavisinde etkili bir ilaçtır [26]. Daha uzun bir yarı ömür nedeniyle, değiştirilmiş GnRH formları hipofizdeki reseptörlere bağlanır ve doğal GnRH'nin pulsatil stimülasyonunu kesintiye uğratır. Bu, hipofiz-yumurtalık ekseninin aşağı regülasyonuna ve hipoöstrojenizme yol açar[16]. Bu mekanizma yoluyla, endometriyal dokularda amenore ve progresif atrofiye neden olduğu düşünülmektedir. Uygulama yöntemleri, nafarelin asetat formunda günde iki kez kalibre edilmiş burun spreyi, kısa etkili formülasyonun günlük enjeksiyonunu veya her 1-3 ayda bir depo formülasyonunun (löprolid asetat, goserelin asetat) enjeksiyonunu içerir. En dikkate değer yan etkiler, ateş basması, vajinal kuruluk, azalmış libido, ruh hali değişimleri, baş ağrısı ve kemik mineral tükenmesi dahil olmak üzere indüklenen hipoöstrojenik durumla ilgilidir [26].

GNRH-agonistlerinin kullanımıyla ilişkili östrojen yoksunluğunun olumsuz etkilerini azaltmak için noretindron asetat (ABD Gıda ve İlaç idaresi tarafından onaylanmıştır) veya östrojen-progestojen kombinasyonu rejimi ile “ekleme” tedavisi önerilmiştir ve başlanması gerekir [16].

Bu ilaçların kullanımı, vazomotor semptomlar, genital hipotrofi ve duygudurum dengesizliği gibi kötü tolere edilen yan etkilerle ilişkilidir. Ek olarak, GnRH agonistleri, osteopeni riskini artıran negatif bir kalsiyum dengesine neden olur. Ancak tedavi birkaç ay ile sınırlandırılırsa kemik kaybı geri dönüşümlü gibi görünmektedir. Hiperandrojenik tedavi (danazol veya gestrinon), GnRH salınımını inhibe ederek bir psödomenopoz oluşturur ve luteinize edici hormonun (LH) zirvesi, androjen hormonlarının (serbest testosteron) seviyelerini arttırır ve östrojen seviyelerini azaltır (yumurtalık üretimini inhibe eder). Bu da endometriotik atrofiye neden olur. Bu sınıftaki ilaçlar, özellikle sebore, hipertrikoz, kilo alımı, serum lipoprotein kolesterol

dağılımı üzerindeki olumsuz etkiler, HDL düzeylerinde düşüş ve LDL düzeylerinde artış gibi androjenik etkiler nedeniyle uzun süreli tedaviler için uygun değildir [27].

4.1.3.Levonorgestrelli intrauterin araç

Levonorgestrel salan rahim içi sistemin (LNG-IUS) endometriozis ve adenomiyoz ile ilişkili ağrı semptomlarını iyileştirdiği, menstrüel kan kaybını azalttığı ve hemoglobin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Lan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, LNG-IUS'un endometriozis ile ilişkili semptomlarının tedavisinde GnRH-a ile karşılaştırılabilir bir etki göstermiştir. Ancak LNG-IUS'un GnRH-a'ya göre bazı klinik avantajları olabilir. Çalışmalarının sonuçlarına göre, LNG-IUS takıldıktan 6 ay sonra CA125 seviyesinin anlamlı olarak düşmesi, LNG-IUS'un endometriozis lezyonları üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, LNG-IUS, östrojen ve progesteron reseptörlerini tüketerek doğrudan çevreleyen endometriyuma yüksek seviyelerde LNG salar, böylece endometrial hücre proliferasyonunu azaltır. Bunu takiben stromanın desidualizasyonu ve endometrial bezlerin atrofisi gelir. LNG-IUS, kadınlarda kontraseptif bir araç olarak kullanıldığında genellikle iyi tolere edilir. Herhangi bir olumsuz etki genellikle geçicidir ve hasta memnuniyeti üzerinde herhangi bir zararlı etkisi yoktur. Ayrıca çalışmalar, rektovajinal endometriozis tedavisinde LNG-IUS kullanımının güçlü bir etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir [24].

4.1.4.Progestinler

Progestasyonel ilaçlar endometriozis tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nihai atrofi ile endometrial dokunun desidualizasyonuna neden olurlar. Yan etkiler arasında anormal uterin kanama, mide bulantısı, meme hassasiyeti, sıvı tutulması ve depresyon yer alır. Tüm bu etkiler ilacın kesilmesinden sonra düzelir. Endometriozis için en sık kullanılan progestin medroksiprogesterondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, dozaj genellikle altı aya kadar günde 20 ila 30 mg'dır [19],[28].

Gestrinon (etilnorgestrienon), östrojen ve progesteron reseptörlerinin konsantrasyonlarında düşüşe, serum estradiol konsantrasyonlarında yüzde 50 düşüşe ve serum seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonlarında azalmaya neden olan bir antiprogestasyonel steroiddir. Gestrinon, günde, haftada iki kez veya haftada üç kez, haftada 5 ila 10 mg'lık dozlarda oral olarak uygulanır. Androjenik ve antiöstrojenik yan etkileri vardır. Çoğu hafif ve geçici

olmasına rağmen sesin kalınlaşması, hirsutizm ve klitoral hipertrofi gibi bazı yan etkiler potansiyel olarak geri döndürülemez [28].

4.1.5.Danazol

Danazol, 40 yılı aşkın süredir endometriozise bağlı ağrı tedavisinde kullanılan androjenik bir ilaçtır [19]. Steroidogenezi inhibe ederek ve serbest testosteron seviyelerini artırarak etki gösteren sentetik bir steroiddir (17a-etiniltestosteron türevi)[24].

Hiperandrojenik yan etkiler (kilo alımı, akne, hirsutizm, meme atrofisi ve virilizasyon) nedeniyle düşük dozda vajinal uygulama önerilmiştir[24].

Endometriozis ağrısının tedavisinde danazol kullanımı söz konusu olduğunda ACOG yukarıdaki ilaçları olası bir birinci basamak tedavi olarak öneren tek kılavuzdur. WES, ESHRE ve SOGC, yan etkileri nedeniyle kritik öneme sahiptir ve WES, yalnızca daha önce danazol ile iyi tolere edilmiş bir tedavi görmüş kadınlarda kullanılmasını önerilir [29] ,[30].

Hipofiz üzerinde antigonadotropik etkileri vardır. Normal endometriyal büyümeyi baskılamada ve endometrium birikintilerinin atrofisine neden olmada etkilidir. Danazol, aromatazın mRNA veya protein seviyelerini etkilemeden endometriozis kaynaklı stromal hücrelerde aromataz aktivitesini rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Danazolün endometriozis tedavisinde etkili olduğu ve remisyona yol açtığı gösterilmiştir[30]. Tedavi genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir. Ancak akne, yağlı cilt, sebore, su tutma, hirşütizm, sıcak basması ve genellikle tedavinin kesilmesine neden olan atrofik vajinit gibi bildirilen yan etkiler vardır. Günümüzde halka, jel ve kapsül şeklinde uygulanabilen vajinal danazol kullanımı en yaygın olanıdır. Bu terapinin DIE'de etkinliği vardır ve 3 ay içinde dismenore ve hassasiyette ve 7 ay içinde cul-de-sac'ta sertleşme veya nodülaritede iyileşme sağlar. Bu tedavinin olumlu yönleri şunlardır: Saptanamayan serum danazol konsantrasyonları (kısır kadınlarda yumurtlama ve gebe kalma olasılığı anlamına gelir), endometriyal atrofi olmaması, danazolün vajinal mukozadan emilmesi ve difüzyon yoluyla DIE'ye ulaşmasıdır [24], [31].

4.1.6.Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, yukarıda belirtilen diğer tüm sınıflarla birlikte kullanılır. Kronik inflamatuar durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar ve birincil dismenorenin giderilmesinde etkilidirler. Bununla birlikte, yalnızca semptomları en aza indirgemek için hareket ederler ve yumurtlamayı engellemezler. Bu ilaçları kullanan hastalar mide ülseri,

kardiyovasküler olaylar ve akut böbrek yetmezliği yan etkilerini göz önünde bulundurmalıdır [32], [33].

Ağrılı endometriozisi olan gebelik isteyen kadınlarda, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAII'ler), doğurganlığın sürdürülmesiyle tutarlı tek tıbbi seçenek gibi görünmektedir [32].

4.2.Deneysel Medikal Tedavi Ajanları

Bu ajanların çoğunun klinik kullanımı henüz onaylanmamış veya popülarite kazanmamıştır [34].

4.2.1.Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Ticari olarak temin edilebilen bir seçici östrojen reseptör. Randomize bir klinik çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış endometriozisi ve CCP'si olan kadınlar, plaseboya kıyasla 6 aylık raloksifen tedavisi almıştır. Veri Güvenliği İzleme Komitesi, raloksifen grubu belirgin bir ağrı hissettiğinde ve plasebo grubundan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha erken ikinci bir ameliyat geçirdiğinde çalışmayı erken sonlandırdı. Bu kısaltılmış çalışma, raloksifenin CCP'nin geri dönüş süresini istatistiksel olarak önemli ölçüde kısalttığı sonucuna varmıştır [35].

Üçüncü kuşak bir SERM olan Bazedoxifene (BZA), kemikte veya merkezi sinir sisteminde östrojenik etkilere karşı koymadan östrojen kaynaklı uterin endometrial stimülasyonu etkili bir şekilde antagonize eder. Sıçan modelinde, tek başına BZA, endometriozis lezyonlarının boyutunu azalttı ve deneysel olarak antiproliferatif bir etki gösterdi. Ek olarak, BZA'nın kontrollerle karşılaştırıldığında tedavi edilen hayvanların endometriumunda proliferatif hücre nükleer antijeni ve östrojen reseptörü ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, BZA'nın neden olduğu endometriozis gerilemesi muhtemelen östrojen aracılı hücre çoğalmasının azalmasını içerir. Benzer bir etki, BZA bir doku seçici östrojen kompleksinde (TSEC) konjuge östrojen ile birleştirildiğinde gözlendi. Bu yeni TSEC terapisi, bir SERM'yi bir veya daha fazla östrojenle ortak eder. Bu eşleştirme, daha iyi tolere edilebilirliği ve azaltılmış bir yan etki profilini amaçlamaktadır. Tek başına BZA'nın veya bir TSEC'nin insanlarda endometriozis üzerindeki etkinliği henüz değerlendirilmemiştir [32].

4.2.2.Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri

Seçici progesteron reseptörü modülatörleri, progesteron reseptörleri üzerinde saf agonistikten saf antagonistiğe değişen değişken bir etkiye sahiptir.

Sistematik bir gözden geçirme, mifepristonun dismenore ve disparoni için plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak mevcut literatür bu tedavinin uzun vadeli güvenliği ve etkinliği için yeterli kanıt sağlamamaktadır [25].

WES, SPRM'nin ikinci basamak tedavi olabileceğini önerirken, ESHRE, CNGOF ve ASRM, kanıtların yeterli olmadığının altını çiziyor. NICE kılavuzu, SPRM'yi endometriozise bağlı infertilite tedavisi olarak önermemektedir [29].

4.2.3.Mifepriston (RU486)

Klinik olarak en çok çalışılan SPRM olan Mifepriston (RU486), çoğunlukla tıbbi düşüklerin başlatılması için kullanılmıştır [32].

Mifepriston, uterin serviks seviyesindeki progesteron reseptörlerine, endometriyoma, myometriuma, meme dokusuna ve progesteron reseptörlerinin olduğu her bölgeye bağlanır. Ektopik endometrium implantlarında ötopik endometrium ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde artmış olan aromataz aktivitesi vardır. Bu durum östradiol üretiminde artışa yol açar [36]. Mifepriston, endometrial hücrelerde medroksiprogesteron asetatın neden olduğu aromataz hareketini engeller. Wistar sıçanları üzerinde mifepriston implantı verilerek yapılan bir çalışmada kullanan endometriotik lezyonlar üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kettel ve çalışma arkadaşları endometriozis tedavisi için 100, 50 ve 5 mg mifepriston kullanılması, ağrı şiddetinde yoğunluk ve prevalansında azalma ve ayrıca kullanılan mifepriston dozuna göre endometriotik lezyonların boyutlarında küçülme gözledi [37].

4.2.4.Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri

Matris metaloproteinazlar, hücre dışı matris proteinlerinin degredasyonunda ve devrinde rol oynayan bir endopeptidaz ailesidir. Etkileri, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler) olarak adlandırılan spesifik doku inhibitörleri tarafından düzenlenir. MMP regülasyonunun bozulmasının, endometriozis gibi patolojik durumların gelişiminde kritik bir faktör olduğu düşünülmektedir. Sistemin birçok ek düzenleyicisinin yanı sıra bu eylemlerin mekanizması karmaşıktır ve başka bir yerde gözden geçirilmiştir [32].

Bir çalışma, yeni geliştirilen başka bir SPRM olan tanaprogetin endometrial matriks metaloproteinaz ekspresyonunu in vitro aşağı regüle etme ve in vivo olarak deneysel endometriyozu geriletme yeteneğini değerlendirmiştir. Tanaproget, in vitro matriks metaloproteinaz ekspresyonunu etkili bir şekilde aşağı regüle etti ve endometriozis hastalarından alınan dokular tarafından oluşturulan hastalığı olan farelerde lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir

azalmaya neden oldu. İnsanlarda tanaproget kullanmanın uygulanabilirliği henüz değerlendirilmemiştir [32].

4.2.5.GnRH Antagonistleri

GnRH antagonisti, endometriozis ile ilişkili ağrısı olan kadınlar için doza bağlı bir yumurtalık supresyonuna neden olan yeni umut verici tıbbi tedavilerdir [38].

GnRH antagonistlerinin (örn., elagolix, relugolix) oral peptit olmayan formları geliştirilmiştir. Elagolix, endometriyozu tedavi etmek için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Elagolix, hipofiz yumurtalık hormonlarını doza bağlı bir şekilde hızla baskılayan oral bir GnRH antagonistidir. Bununla birlikte, özellikle yumurtalık östrojen üretimini kısmen baskılayan daha düşük dozlarda tedavi sırasında ovulasyon meydana gelebilir. Oral GnRH antagonistleri, hipoöstrojenik bir ortam oluşturur. Düşük dozlarda, ciddi vazomotor semptomları, vajinal atrofiyi ve kemik demineralizasyonunu önlemek için yeterli dolaşımdaki estradiol düzeylerini koruyabilirler. Endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde elagolixin etkinliği, güvenliği ve toleransı, faz ve faz denemelerinde gösterilmiştir. Bir haftalık süre boyunca elagolix, endometriozis ile ilişkili ağrı üzerinde subkutan medroksiprogesteron asetata benzer etkinlik gösterdi. Ancak kemik mineral yoğunluğu üzerinde minimal bir etki gösterdi. Faz denemeleri, daha yüksek (günde iki kez 200 mg) ve daha düşük (günde 150 mg) elagolix dozlarının, endometriozis ile ilişkili ağrısı olan kadınlarda 6 aylık bir süre boyunca dismenore ve adet dışı pelvik ağrının iyileştirilmesinde etkili olduğunu göstermiştir [2].

Elagolixin her iki dozu da hipoöstrojenik yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Uzatma çalışmaları, her iki elagolix dozuyla aylarca süren sürekli tedaviyi değerlendirdi. Endometriozis hastaları, dismenore, adet dışı pelvik ağrı ve disparonide sürekli azalmalardan fayda gördü. Daha yüksek doz, dismenorede daha fazla iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Yan etkiler azalmış östrojen seviyeleri ile uyumluydu ve elagolixin uzun süreli kullanımıyla ilgili yeni endişeler yoktu. Elagolixin hiçbir dozu yumurtlamayı güvenilir bir şekilde baskılamadığından, hormonal olmayan kontrasepsiyon gereklidir [2].

4.2.6.Aromataz İnhibitörleri

Endometriozis için hormonal tedavilerin çoğu, endometriotik lezyonlarda lokal olarak üretilen östrojeni bloke etmek yerine yumurtalık östrojen üretimini inhibe etmeye odaklanır. Aromataz, tek bir gen tarafından kodlanır ve östrojen biyosentez yolundaki son enzimdir. İnhibisyonu, tüm östrojen üretimini etkili

bir şekilde ortadan kaldırır. Son zamanlarda piyasaya sürülen oldukça spesifik aromataz inhibitörleri, pelvik ağrıyı başarıyla tedavi etmiş ve lezyon boyutunu önemli ölçüde azaltmıştır. Premenopozal kadınlarda tek başına bir aromataz inhibitörü ovaryan folikülojenezi indükleyebilir ve bu nedenle aromataz inhibitörleri bir progestin, bir kombinasyon oral kontraseptif veya bir GnRH agonisti ile birleştirilir [39].

Bir aromataz inhibitörünü bir GnRH agonisti ile birleştirmek aşırı derecede şiddetli hipoöstrojenik yan etkilere yol açabilse de oral kontraseptif veya bir progestin ile kombinasyon halinde uygulanan aromataz inhibitörlerinin yan etki profili dikkate değer şekilde tolere edilebilir. Hafif ateş basması ve azalmış cinsel istekten oluşur. Premenopozal hastalarda, bir oral kontraseptif veya progestin (noretindron asetat, 2,5 ila 5 mg/gün) ile bir aromataz inhibitörünün kombinasyonu görünür lezyonları ve mevcut diğer tıbbi ve konservatif cerrahi tedavilere dirençli pelvik ağrıyı azaltır [2].

Cerrahi olarak indüklenen veya doğal menopozdan sonra devam eden endometriozis oldukça nadirdir. Ancak ciddi bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Postmenopozal endometriozis için tercih edilen tıbbi tedavi, anastrozol (1 mg/gün) veya letrozol (2.5 mg/gün) olmak üzere bir aromataz inhibitörüdür. Ateş basmaları ve kemik kaybı, noretindron asetat (2,5 ila 5 mg/gün) ve/veya bir bisfosfonat (zoledronik asit, 5 mg IV infüzyon/yıl) eklenerek hafifletilebilir. Bir progestinin uzun süreli kullanımı, menopoz sonrası bir kadında meme kanseri riskini artırabilir. Buna karşılık, meme kanserli postmenopozal kadınlarda zoledronik asit, invaziv meme kanserinin nüksünü azaltır. Ancak bir diş prosedürüyle ilişkili çene nekrozu riskini hafifçe artırır. İleri evre (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği evre III ila IV) endometrioziste, cerrahi sonrası tedavi sırasında anastrozol ve bir GnRH agonisti kombinasyonu, bir yıllık takipte hastaların yaklaşık yarısında ağrı nüksünü azaltmıştır [2].

4.2.7.TNF-alfa İnhibitörleri

Enflamatuar bir sitokin olan TNF-α, ektopik ve ötopik endometriyal hücrelerin proliferasyonuna katkıda bulunur ve IKKβ kompleksi gibi çoklu sinyal yollarını ve dolayısıyla NF-kB'yi indükler [40].

İnflamatuar sitokin TNF-α, endometriozisi olmayan kadınlara kıyasla endometriozisi olan kadınlarda periton sıvısında artışla, endometriozisin patogenezinde ve ilerlemesinde anahtar bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Tümör nekroz faktörü alfa bloke edici ajan etanersept, TNF-α'nın endometriotik hücreler üzerindeki in vitro proliferatif etkisini iptal edebilir. Anti TNF-α

tedavisinin hem sıçanlarda hem de babunlarda indüklenmiş endometriozis gelişimini önlediği gösterilmiştir. Ancak insan verileri mevcut değildir. TNF-α'nın endometriozis ile ilişkili subfertilite üzerindeki inhibisyonu henüz preklinik modellerde değerlendirilmemiştir ve sadece bir insan çalışması yayınlanmıştır [32].

4.2.8.Vaspin

Kronik hiperinsülinemi, endometriozisin ana risk faktörlerinden biridir ve insülinin, endometriyal insülin reseptörleri aracılığıyla mitojenik, proliferatif etki gösterdiği bilinmektedir. Vaspinin, dokuların insüline duyarlılığını artırmada rol oynadığı ve böylece endometrial kanser için risk faktörlerinden birine karşı koruma sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle, daha düşük vaspin konsantrasyonlarının endometriyal kanser gelişme riskini artıracağı sonucuna varılabilir [38].

Veri tabanlarında yapılan tarama sonucunda serum vaspin düzeylerinin endometriyum kanseri ile ilişkisini araştıran iki çalışmaya rastlanmıştır. 92 endometriyal kanserli hasta ve normal endometriyumu veya iyi huylu polipleri olan 76 hasta dahil olmak üzere 168 hasta üzerinde yapılan önceki bir çalışmada, endometriyal kanserli hastalarda ve endometrial polipleri veya iyi huylu endometriyumu olan hastalarda vaspin seviyelerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bununla birlikte, önemli ölçüde daha düşük vaspin serum seviyeleri lenf nodu veya lenf damarı tutulumu olan hastalar da bulunur. Tümörün miyometriyumun daha derinlerine invaze olduğu hastalarda da daha düşük seviyeler gözlendi. Ortalama vaspin seviyeleri, farklı tümör sınıflandırma dereceleri arasında incelendi ve Uluslararası Kadın Doğum ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) evre I ve II endometrial kanserli hastalarda 1,1 ng/ml, endometrium kanserli hastalarda 0,52 ng/ml olarak kaydedildi [38].

FIGO evre III ve IV endometriyal kanserli hastalar Erdoğan ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, histolojik olarak doğrulanmış endometriyum kanseri olan 60 menopoz sonrası kadın hastada vaspin seviyeleri incelendi. Kontrol grubu iyi huylu endometrial durumu olan 70 hastayı içermiştir. Medyan vaspin seviyeleri endometrial kanserli hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşüktü (0.21'e karşı 0.39 ng/ml; $P<0.0001$). Vaspin düzeylerinin çeşitli bölümlerinin bir alt grup analizi ayrıca, vaspin düzeylerinin en yüksek bölümüyle karşılaştırıldığında, ilk bölümün olasılık oranının 17.04 olduğunu ortaya çıkardı. Sonuçlar hastaların BMI, HOMA-IR ve kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) puanlarına göre ayarlandığında bu gözlem önemli olmaya devam etti. Muhtemel bir kanser

gelişimi mekanizması şunlardan oluşur: Obezite ve etkilerini anlamak. Obezite, androjenlerin aşırı östrojene dönüşümünü destekleyen aşırı yağ dokusuna neden olur. Karşılanmamış östrojen aktivitesinin, endometrial kanser için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Vasküler endotelyal hücreler ve düz kas hücreleri üzerinde yapılan sitolojik çalışmalardan, vaspinin bir anti-enflamatuar etki gösterdiği ve böylece hücreleri tümör oluşumundan koruduğu bilinmektedir. Bu, yukarıda bahsedilen endometriyal kanser üzerine yapılan her iki çalışmada da düşük vaspin düzeylerinin neden daha yüksek endometrial kanser geliştirme riski ile ilişkili olduğunu açıklayabilir [41].

Lisans mezuniyet ödeviyle çalışmamıza katkılarından dolayı Müberra SARIBACAK'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

A. S. Laganà et al., “The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights,” International Journal of Molecular Sciences, vol. 20, no. 22. MDPI AG, Nov. 02, 2019. doi: 10.3390/ijms20225615.

S. E. Bulun et al., “Endometriosis,” Endocrine Reviews, vol. 40, no. 4. Endocrine Society, pp. 1048–1079, May 10, 2019. doi: 10.1210/er.2018-00242.

P. Vercellini et al., “Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: Evidence in favour of the menstrual reflux theory,” Human Reproduction, vol. 22, no. 9. Oxford University Press, pp. 2359–2367, 2007. doi: 10.1093/humrep/dem224.

“ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA YAŞAM KALİTESİNİN BELİRLENMESİ.”

P. R. de C. França, A. C. P. Lontra, and P. D. Fernandes, “Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options,” Molecules, vol. 27, no. 13. MDPI, Jul. 01, 2022. doi: 10.3390/molecules27134034.

A. L. Shafrir et al., “Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review,” Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology, vol. 51. Bailliere Tindall Ltd, pp. 1–15, Aug. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.

E. Rolla, “Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment: [Version 1; peer review: 4 approved],” F1000Research, vol. 8. F1000 Research Ltd, 2019. doi: 10.12688/f1000research.14817.1.

F. L. Cousins, D. F. O, and C. E. Gargett, “Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis,” Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology, vol. 50. Bailliere Tindall Ltd, pp. 27–38, Jul. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011.

A. S. Laganà et al., “Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner,” Archives of Gynecology and Obstetrics, vol. 293, no. 5. Springer Verlag, pp. 941–949, May 01, 2016. doi: 10.1007/s00404-015-4004-7.

R. O. Burney and L. C. Giudice, “Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis,” Fertility and Sterility, vol. 98, no. 3. pp. 511–519, Sep. 2012. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

S. A. Missmer, D. Spiegelman, S. E. Hankinson, S. Malspeis, R. L. Barbieri, and D. J. Hunter, “Natural hair color and the incidence of endometriosis,” Fertil Steril, vol. 85, no. 4, pp. 866–870, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.008.

N. M. Nielsen, K. T. Jørgensen, B. V. Pedersen, K. Rostgaard, and M. Frisch, "The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome," Human Reproduction, vol. 26, no. 6, pp. 1555–1559, 2011, doi: 10.1093/humrep/der105.

A. L. Shafrir et al., "Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review," Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology, vol. 51. Bailliere Tindall Ltd, pp. 1–15, Aug. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.

E. Chantalat et al., "Estrogen receptors and endometriosis," International Journal of Molecular Sciences, vol. 21, no. 8. MDPI AG, Apr. 02, 2020. doi: 10.3390/ijms21082815.

"ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA YAŞAM KALİTESİNİN BELİRLENMESİ."

D. Carlyle, T. Khader, D. Lam, N. Vadivelu, D. Shiwlochan, and C. Yonghee, "Endometriosis Pain Management: a Review," Current Pain and Headache Reports, vol. 24, no. 9. Springer, Sep. 01, 2020. doi: 10.1007/s11916-020-00884-6.

A. Sachedina and N. Todd, "Dysmenorrhea, endometriosis and chronic pelvic pain in adolescents," JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, vol. 12. Galenos Yayincilik, pp. 7–17, 2020. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0217.

P. Vercellini, L. Buggio, M. P. Frattaruolo, A. Borghi, D. Dridi, and E. Somigliana, "Medical treatment of endometriosis-related pain," Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology, vol. 51. Bailliere Tindall Ltd, pp. 68–91, Aug. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.

G. Uysal et al., "Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis," Kafkas Journal of Medical Sciences, vol. 5, no. 3, pp. 109–119, 2015, doi: 10.5505/kjms.2015.24572.

P. R. Koninckx et al., "Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis," Frontiers in Endocrinology, vol. 12. Frontiers Media S.A., Nov. 25, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.745548.

H. S. Taylor, A. M. Soliman, B. Johns, R. M. Pokrzywinski, M. Snabes, and K. S. Coyne, "Health-Related Quality of Life Improvements in Patients With Endometriosis Treated With Elagolix," Obstetrics and gynecology, vol. 136, no. 3, pp. 501–509, Sep. 2020, doi: 10.1097/AOG.0000000000003917.

M. A. Bedaiwy, C. Allaire, P. Yong, and S. Alfaraj, “Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain,” Semin Reprod Med, vol. 35, no. 1, pp. 038–053, Jan. 2017, doi: 10.1055/s-0036-1597308.

M. Szubert, M. Zięrtara, and J. Suzin, “Conservative treatment of deep infiltrating endometriosis: Review of existing options,” Gynecological Endocrinology, vol. 34, no. 1, pp. 10–14, 2018, doi: 10.1080/09513590.2017.1381837.

L. Gibran, R. C. Maranhão, M. S. Abrão, E. C. Baracat, and S. Podgaec, “Could statins constitute a novel treatment for endometriosis? Systematic review of the literature,” European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, vol. 179. Elsevier Ireland Ltd, pp. 153–158, 2014. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.028.

P. Alessandro, N. Luigi, S. Felice, P. A. Maria, M. G. Benedetto, and A. Stefano, “Research development of a new GnRH antagonist (Elagolix) for the treatment of endometriosis: a review of the literature,” Archives of Gynecology and Obstetrics, vol. 295, no. 4. Springer Verlag, pp. 827–832, Apr. 01, 2017. doi: 10.1007/s00404-017-4328-6.

F. B. Lockhat, J. O. Emembolu, and J. C. Konje, “The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonogestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease,” Human Reproduction, vol. 19, no. 1, pp. 179–184, 2004, doi: 10.1093/humrep/deh004.

D. Avid, L. O. Live, and L. A. P. Ritts, “Drug Therapy The New Eng land Jour nal of Medicine T REATMENT OF E NDOMETRIOSIS,” 2001. [Online]. Available: www.nejm.org

D. R. Kalaitzopoulos et al., “Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines,” BMC Women’s Health, vol. 21, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2021. doi: 10.1186/s12905-021-01545-5.

R. Godin and V. Marcoux, “Vaginally Administered Danazol: An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis?,” Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 37, no. 12, pp. 1098–1103, 2015, doi: 10.1016/S1701-2163(16)30075-5.

“A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis”, doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.

M. A. Bedaiwy, S. Alfaraj, P. Yong, and R. Casper, “New developments in the medical treatment of endometriosis,” Fertility and Sterility, vol. 107, no. 3. Elsevier Inc., pp. 555–565, Mar. 01, 2017. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.025.

J. Brown, T. J. Crawford, C. Allen, S. Hopewell, and A. Prentice, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis,” Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 2017, no. 1. John Wiley and Sons Ltd, Jan. 23, 2017. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub4.

H. Ezveci, “ENDOMETRİOZİS İLE VASPİN rs2236242 GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.”

Surrey et al., “Long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis results from two extension studies,” Obstetrics and Gynecology, vol. 132, no. 1, pp. 147–160, 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002675.

G. Uysal et al., “Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis,” Kafkas Journal of Medical Sciences, vol. 5, no. 3, pp. 109–119, 2015, doi: 10.5505/kjms.2015.24572.

H. Ezveci, “ENDOMETRİOZİS İLE VASPİN rs2236242 GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.”

R. Seracchioli, G. Montanari, M. Mabrouk, and J. Nassif, “Endometriosis: Novel models, diagnosis, and treatment,” BioMed Research International, vol. 2014. Hindawi Publishing Corporation, Dec. 30, 2014. doi: 10.1155/2014/140413.

R. Flores et al., “Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study,” 2012. [Online]. Available: http://www.translational-medicine.com/content/10/1/253

S. Ferrero, G. Evangelisti, and F. Barra, “Current and emerging treatment options for endometriosis,” Expert Opinion on Pharmacotherapy, vol. 19, no. 10. Taylor and Francis Ltd, pp. 1109–1125, Jul. 03, 2018. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154.

S. AGARWAL and S. DESAI, “Vaspin and its relation to cancer (review),” World Academy of Sciences Journal, vol. 3, no. 6. Spandidos Publications, Dec. 01, 2021. doi: 10.3892/wasj.2021.129.

Bölüm 20

Mukogingival Yetersizliklerin Tedavisinde Gingival Ünit Grefti Uygulaması

Resül ÇOLAK[1]

Burak Arda ÖNDER[2]

[1]ÖZET

Diş eti çekilmesi veya yumuşak doku çekilmesi, bir dişin mine sement sınırının (MSS) apikalindeki diş eti kenarının yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Çekilme kusuru gözlemlenen bir hastanın tedavisi, tüm hastalarda olduğu gibi, kapsamlı bir öykü ve muayene ile başlayacaktır. Cerrahi tekniklerdeki yeni gelişmelerle birlikte tek cerrahi seansta kök yüzeyinin en iyi şekilde kapatılması, aynı zamanda keratinize dişeti elde edilmesi ve yüksek kas yapışıklıklarının ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Bu nedenle daha iyi kan temini ve sonuçlar elde etmek için marjinal diş eti ve interdental papilla içeren gingival ünit grefti (GUG) tanımlanmıştır. GUG, serbest dişeti greftinin (SDG) kök kaplamadaki etkinliğini artırmak için değiştirilmiş bir SDG şeklidir. İki cerrahi yöntemin karşılaştırılması, uygun endikasyonlarda, özellikle apikal keratinize doku veya vestibüler alanın yetersiz olduğu diş eti çekilmelerinde GUG'un uygun ve tercih edilebilir bir prosedür olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dişeti çekilmesi, Keratinize dişeti, Yumuşak doku

GİRİŞ

Diş eti çekilmesi veya yumuşak doku çekilmesi, bir dişin mine sement sınırının (MSS) apikalindeki diş eti kenarının yer değiştirmesi olarak tanımlanır (Prato, 1999, 98-100). Bu durum, diş eti, periodontal ligament, sement ve diş bölgelerindeki kemik dahil olmak üzere periodontal doku kaybının yanı sıra implantlarının etrafındaki mukoza ve kemik kaybıyla da ilişkilidir.

Diş eti çekilmesi orta ve ileri yaştaki hemen hemen herkesi bir dereceye kadar etkileyen bir sorundur. Diş eti çekilmesi, diş eti kenarının MSS'nin apikaline migrasyonudur. MSS ile diş eti kenarı arasındaki mesafe çekilmenin seviyesini

[1] Dr. Öğr. Üyesi Resül ÇOLAK; Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü. resuldhf@gmail.com ORCID No: 0000-0001-5210-1119
Arş. Gör. Burak Arda ÖNDER; Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü. Burakarda.onder@gmail.com ORCID No: 0009-0007-0872-2373

verir. Diş eti çekilmesine periodontal hastalık, iltihaplanma, uygunsuz diş ipi kullanımı, agresif diş fırçalama, yanlış oklüzal ilişkiler ve konturlu kökler neden olabilir. Bunlar lokalize veya genel diş eti çekilmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Diş eti çekilmesi, açığa çıkan dentin nedeniyle hassasiyetin artmasına neden olabilir; klinik olarak dişin uzun görünümü ve komşu dişlerle karşılaştırıldığında dişlerin değişen oranları ile değerlendirilebilir (Pradeep vd., 2012).

Diş eti benzersiz bir yapıya ve özelliklere sahiptir (Schroeder ve Listgarten, 1997, 91-120). Diş etinin vasküler pleksusu, marjinal bölgeyi perfüze eden ancak interproksimal bölgeye uzanmayan yatay anastomozlardan zengindir. Donör ve alıcı bölgelerin daha iyi kan perfüzyonundan yararlanmak ve dolayısıyla greftin hayatta kalma şansını arttırmak için marjinal ve interdental diş eti dokuları kullanılabilir (A. L. Allen, 2004, 24). Greftin vasküler özellikleri muhtemelen alıcı bölgedeki kılcal damarların greftin yaralanmış, devamlılığı bozulmuş damarlarıyla hızlı anastomozu için önemlidir (Kuru ve Yıldırım, 2013, 41-50).

Bölgeye özgü donör dokusunun kullanılması, optimal kan perfüzyonuna sahip olmayan alıcı bölgede greftin hayatta kalma şansını artırabilir.

Diş eti çekilmesinin günlük klinik pratikte sık karşılaşılan bir bulgu olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Prevalans hem popülasyona hem de analiz yöntemlerine bağlı olarak %40 ile %100 arasında değişmektedir (Vignoletti vd., 2020, 991-1000)(Kassab ve Cohen, 2003, 220-225). Diş eti çekilme kusurları lokalize veya genelleştirilmiş olabilir ve labial, lingual ve/veya interproksimal diş yüzeylerinde yerleşmiş olabilir (Wennstrom ve PINI PRATO, 2003, 576-649).

Kök yüzeyinin diş eti çekilmesi nedeniyle açığa çıkması sıklıkla dentin aşırı duyarlılığı, kök çürükleri, çürüksüz servikal lezyonlar, bozulmuş plak kontrolü ve estetik olmayan bir görünüme sebep olabilir (Wennstrom ve PINI PRATO, 2003, 576-649) (Daprile, Gatto, ve Checchi, 2007). Üstelik, tedavi edilmeyen diş eti çekilmesi, iyi hasta motivasyonuna rağmen zaman içinde daha fazla apikal yer değiştirme eğilimine sahiptir (Chambrone ve Tatakis, 2016, 796-808).

Dişeti Çekilmesinin Teşhis ve Tedavisi

Diş eti çekilmesi veya marjinal doku çekilmesi, kök yüzeyinin açığa çıkmasıyla birlikte marjinal dokunun MSS'nin apikalinde konumlanması olarak tanımlanır (Wennstrom ve PINI PRATO, 2003, 576-649). MSS'nin klinik olarak belirlenmesi her zaman kolay olan bir durum değildir ancak çekilme bölgelerinde bu sınır supragingival yerleşimli olacak ve dolayısıyla daha kolay tespit edilebilecektir. Bu sınır elbette bir restorasyonun yerleştirilmesiyle kaybolmuş olabilir ancak orijinal konumunun tahmini yapılabilir ve kök yüzeyinin diş eti

marjininin koronalinde açığa çıkması, çekilmenin meydana geldiğini gösterecektir(Tugnait ve Clerehugh, 2001, 381-394).

Diş eti çekilmesi olan bir hastanın tedavisi, tüm hastalarda olduğu gibi, kapsamlı bir öykü ve muayene ile başlayacaktır. Bu, temel periodontal muayene kullanılarak bir diş çizelgesi ve periodontal taramayı içermelidir (Palmer ve Floyd, 1995, 185-189). Tanıya ulaşmaya yardımcı olacak anamnez ve muayene bulgularından temel etiyolojik faktörler belirlenebilir. Diş eti çekilmesinin tanısı, diş eti kenarının apikal migrasyonu meydana geldiğinde konulacaktır ve bu durum, cep oluşumu ve alveolar kemik kaybının ilişkili olup olmadığına bağlı olarak daha ayrıntılı olarak nitelendirilmelidir. Çekilme etiyolojisine ilişkin faktörlerin belirlenmesi önemlidir, daha sonra elde edilen bilgiler ve ulaşılan tanılara göre bir tedavi planı oluşturulabilir.

Diş eti çekilmesini tedavi etmek için geçmişte bir takım mukogingival prosedürler kullanılmıştır. Birçoğunun birincil amacı, kökün daha fazla açığa çıkmasını önlemek için çekilmeyi stabilize etmek ve bazı durumlarda diş etinin çiğneme fonksiyonundan yeterli şekilde korunmasını sağlamak ve teorik olarak daha fazla diş eti çekilmesini önlemek için keratinize dokunun nihai genişliğini arttırmaktı.

Dişeti Çekilmesinin Etiyolojik Faktörleri

Diş eti çekilmesinin tedavisini düşünmeden önce etiyolojik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Şu anda gerçek etiyoloji hala belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle diş eti çekilmesinin sıklıkla çok faktörlü nedenleri vardır. Plak kaynaklı periodontal inflamasyon ve uygunsuz diş fırçalama alışkanlığından kaynaklanan mekanik travma en önemli etiyolojik faktörler olarak kabul edilebilir (Joshipura, Kent, ve DePaola, 1994, 864-871)(Khocht vd., 1993, 900-905). Ayrıca klinisyen dişeti çekilmesiyle ilişkili yatkınlık faktörlerine ve değiştirilebilir durumlara odaklanmalıdır. Başlıca duyarlılık faktörleri ince dişeti dokusu, dar KD bandı (<2 mm) veya yokluğu, mukogingival birleşimin ötesine uzanan sondalama derinlikleri ve pozitif ilerleyici dişeti çekilmesi ve/veya periodontal inflamatuar hastalık öyküsüdür. Değiştirilebilen durumlar; plak birikimi, inflamatuar periodontal hastalık, anormal frenulum pozisyonu, travmatik ağız hijyeni alışkanlıkları, subgingival restorasyon kenarları, sigara içme ve diyabet gibi sistemik durumlardır (Merijohn, 2016, 228-242). Bu nedenle klinisyen bu faktörleri tanımlamalı ve mümkünse bunları doğal koşullara göre değiştirmelidir. Ayrıca etkili bir yönetim ve önleme programı, hastanın diş eti çekilmesine ilişkin farkındalığının artmasına ve yeterli ağız hijyeni önlemlerinin alınmasına yardımcı olmalıdır.

Dişeti Çekilmelerinde Kullanılan Tedavi Teknikleri

Diş eti çekilmesi dentin hassasiyetini arttırabilir, ağrıya, kök çürüklerine, diş etlerinin estetik olmayan görünümüne, periodontal ataçman kaybına ve diş kaybına neden olabilir. Ağız hijyeni ve plak kontrolünü zorlaştırabilir (Goutoudi vd., 1997, 57-61). Bu klinik problemler, serbest diş eti ve gingival ünit grefti (Holbrook, 1983, 8-27) bağ dokusu grefti (Langer ve Langer, 1985, 715-720) koronale konumlandırılmış flep (E. P. Allen ve Miller Jr, 1989) dahil olmak üzere çeşitli kök kaplama tedavileri ile çözülebilir. Bu yöntemlerin çoğu anlamlı klinik iyileşmeyle sonuçlansa da (Greenwell vd., 2005, 1588-1600) seçilen yöntem, hasta ve tekniğe ilişkin faktörler de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır.

Subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG + KPF) ile eş zamanlı koronal pozisyone flep uygulamasının çekilme kapatmada en yüksek klinik başarıyı sağladığı bildirilmektedir. Bu yaklaşımın başarısının ardındaki temel neden, çift katmanlı vasküler kaynaklı alıcı alan nedeniyle greftin avasküler kök yüzeyinde hayatta kalmasıdır. Buna göre greft, hem kök yüzeyine bitişik deepitelize yüzeyden hem de pedikül flebinin iç kısmında vasküler oluşumlardan kaynak alarak beslenir (Zucchelli ve Mounssif, 2015, 333-368) (Zucchelli vd., 2019, 1244-1251). Ancak bu tekniğin en büyük eksikliği, keratinize diş etini arttırmaya yönelik öngörülemeyen bir alternatif olmasıdır. Üstünde epitel bulunmayan derin palatinal bağ dokusu grefti, keratinize olmayan epitel hücrelerinin keratinizasyonunu tam olarak tetikleyemeyebilir, ayrıca greft büzülmesi serbest dişeti greftinden önemli ölçüde daha yüksektir (Scheyer vd., 2015, 73-76). (Bağ dokusu grefti, %45-70; Serbest dişeti grefti, %25-45)

Serbest diş eti grefti (SDG), yaygın olarak tercih edilen ve kolay uygulanan bir cerrahi yöntemdir ve özellikle keratinize diş eti miktarının arttırılması için öngörülebilir bir tekniktir (Camargo vd., 2001, 72-96), 9-16.). Kök kaplamada SDG ile başarılı bir iyileşme elde etmek için greft kalınlığının arttırılması ve kimyasal kök yüzeyinin iyileştirilmesi gibi farklı cerrahi prosedürler önerilmiş olsa da, en iyi sonuçlar SBDG ile elde edilmiştir (Miller, 1985, 15).

Cerrahi tekniklerdeki yeni gelişmelerle birlikte tek cerrahi seansta kök yüzeyinin en iyi şekilde kapatılması, aynı zamanda keratinize diş eti elde edilmesi ve yüksek kas yapışıklıklarının ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Greftin kanlanması, aşınmış kök yüzeyinin üzerinde greftin hayatta kalmasının sürdürülmesinde özellikle önemlidir. Marjinal diş eti ve interdental papilla yoğun kan damarı ağına sahip özel dokulardır. Bu nedenle Allen (A. L. Allen, 2004, 24) daha iyi kan temini için marjinal diş eti ve interdental papilla içeren gingival ünit grefti (GUG) tanımladı. GUG, SDG'nin kök kaplamadaki etkinliğini artırmak için değiştirilmiş bir SDG şeklidir. Ayrıca marjinal diş eti ve interdental papilla

içeren donör grefti, alıcı yatakla benzer vasküler özellikler (aynı boyut ve sayıda kılcal damar) sağlar. GUG, kan desteğinin avantajları için işlev görmesi amacıyla yüzeyden yüzeye temasla alıcı yatağın marjinal diş eti ve interdental papillasını kaplar (Kuru ve Yıldırım, 2013, 41-50)(Sriwil vd., 2020-40).

Kök yüzeyi kapatmada altın standart olarak SBDG + KPF kabul edilmesine rağmen SDG en sık uygulanan mukogingival cerrahidir ve yetersiz keratinize dokunun tedavisinde ve kök yüzeyinin kapatılmasında etkili bir şekilde kullanılır (Sullivan, 1968, 121-129). Greftlemeden hemen sonra görülebilen birincil kök kaplaması, sağlam bir dolaşım oluşturmak için uzun bir süre boyunca alıcı yatakla kademeli olarak senkronize olan greftin mevcut damarları sayesinde gözlemlenmektedir (Nobuto vd., 1988, 639-646). Ancak SDG'nin önemli bir dezavantajı doku kitlesi, uygun olmayan renk uyumu ve lastik yama görünümü nedeniyle oluşan skar dokusudur (A Borghetti, 1990, 216-229).

Yeterli keratinize doku periodonsiyum sağlığının korunmasını destekler (Zucchelli ve Mounssif, 2015, 333-368). S Kayaltı ve ark. yaptığı çalışmanın önemli amaçlarından biri keratinize doku (KD) kazancını değerlendirmekti. Bu çalışmaya ek olarak Sriwil ve ark. S. Kayaaltı ve ark.'nın yaptığı çalışmaya uyumlu olarak gingival ünit Grefti ile ortalama 5,62 ± 0,74 mm KD kazancı gözlemledi. Bittencourt ve ark. (Bittencourt vd., 2012, 721-730) SBDG ile ortalama 1,37 ± 1,18 mm KD kazancı elde etti. Borghetti ve ark. (Alain Borghetti vd., 1999, 123-130) greftin üstteki flep ile tamamen kaplanması durumunda daha az keratinize doku kazanımı elde edildiğini öne sürdüler. Cordioli ve ark. (Cordioli vd., 2001, 1470-1476) flep tasarımlarını değerlendirdiler ve subepitelyal bağ doku grefti (SBDG) + koronale pozisyone flep (KPF) tedavisiyle ortalama 0,7 mm KD kazancı elde ettiler. Sonuçlar, serbest dişeti greftinin (SDG) KD kazanımı için, özellikle KD'nin yokluğu ve diş eti çekilmeleri ile birlikte çok sığ vestibüler derinlik olması durumunda daha etkili ve pratik bir cerrahi tedavi olabileceğini desteklemektedir (Zucchelli ve Mounssif, 2015, 333-368).

Diş eti ünitesi grefti estetik açıdan önem taşımayan bir alandan alınmalıdır (A. L. Allen, 2004, 24). Kuru ve Yıldırım (Kuru ve Yıldırım, 2013, 41-50) Miller sınıf I/II diş eti çekilmesi olan hastalarda gingival ünit grefti ile konvansiyonel serbest dişeti greftini karşılaştırmışlardır. Gingival ünit grubunda dikey çekilmede azalma ve keratinize doku kazanımı anlamlı olarak daha yüksekti.

Marjinal diş eti ve papiller dokunun grefte dahil edilmesi defektin kapatılmasını, iyileşme sürecini ve renk adaptasyonunu iyileştirebilir.

Gingival Ünit Grefti Uygulama Protokolü

Gingival ünit grefti uygulaması için öncelikli olarak alıcı bölgenin klinik ölçümleri değerlendirilir. Bölgeye değerlendirme sonrası infiltratif lokal anestezi

yapılır ve daha sonra bölgede mukogingival çizgiye 3 ila 4 mm boyunca apikal olarak komşu dişlere uzanan iki dikey eğimli kesi ile alıcı bölge hazırlanır ve interdental papilla yüzeyleri çıkarılır. Kesilerin farklı yönlerin olması nedeniyle alıcı bölge yamuk benzeri bir görünüm oluşur. Mukogingival hatta vertikal kesiler yatay kesi ile birleştirilir. Alveoler mukozanın apikal kısmına kısmi kalınlıkta diseksiyon yapılır. Bu insizyonların içindeki epitel yüzeyleri derinleştirilir. Alıcı bölgenin tabanı, kök yüzeyinin açıkta kalan bölümünün apikal kısmından 5mm ve daha derinde olacak şekilde hazırlanır. Kök yüzeyinin açıkta kalan kısmına el aletleriyle kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapılır ve daha sonra steril serum ya da salinle yıkanır (Yıldırım ve Kuru, 2015, 199).

Donör saha hazırlığı için greftin alınacağı taraftaki palatal doku lokal infiltratif anestezi ile uyuşturulur. Alıcı alanın ana hatları, birinci veya ikinci premolar bölgedeki palatal bölge üzerine aktarılır. Greftin dış hatları 1-1,5 mm derinliğe kadar takip ederek bistüri ile belirlenir. Greft papillaları ilk olarak sulkus insizyonuyla birleştirilen split diseksiyonla kaldırılır. Greftin geri kalan kısmı bistüri ile gevşek doku etiketlerini ortadan kaldırmak ve bağ dokudan ayırmak için diseke edilir. Greft alındıktan sonra 5 dakika boyunca basınç uygulanarak kanama kontrolü yapılır ve damak yarasını kapatacak şekilde özel yapım akrilik stent yerleştirilebilir. Hastaya sistemik antibiyotik ve analjezik (7 gün boyunca her 8 saatte bir 500 mg amoksisilin ve 3-4 gün boyunca her 12 saatte bir 600 mg ibuprofen) reçete edilir. Ağız hijyeninin korunması için % 0,2'lik klorheksidin sprey (10 ml, günde iki kez) reçete edilir. Dikişlerin alınması ortalama 2 hafta sonra yapılır. Normal ağız hijyeni önlemlerine 4 hafta sonra devam edilir. Hasta ameliyat sonrası 1.ay her hafta, daha sonra 6 ay boyunca ayda bir kontrole çağrılır (Katti vd., 2022, 373).

Diş eti çekilmelerinin tedavisi için çeşitli cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. Uygulanan tedavi alternatiflerinin etkinliği ve öngörülebilirliği klinik başarının elde edilmesinde anahtar faktörlerdir (Zucchelli ve Mounssif, 2015, 333-368). Her ne kadar SDG, keratinize doku edinimi için hala tercih edilen ve tahmin edilebilir bir yöntem olsada, birçok yazar, SDG'nin kök kapatması elde etmede daha az etkinlik sergilediğini göstermiştir (Zucchelli vd., 2020, 9-16). Avasküler kök yüzeyinde vaskülarizasyonun bozulması ve ardından greftin kısmi nekrozu olasılığı nedeniyle SDG, çekilme vakalarında olumsuz klinik sonuçlara yol açabilir. Ayrıca beyaz yara izi alıcı bölgede renk uyumsuzluğuna neden olabilir. Gelişmiş dikiş teknikleri, kök yüzeyi modifikasyonları, kalın greftlerin alınması, kök dışbükeyliğinin azaltılması vb. gibi birçok ek çabanın yürütülmesine rağmen, literatür SDG'nin SBDG ile karşılaştırıldığında oldukça yetersiz kök yüzeyi kapatma oranları sergilediğini öne sürdü (Cairo vd., 2014, 44-62). Kök yüzeyi kapatmadaki başarı oranlarını

artırmak için SDG'nin çeşitli cerrahi modifikasyonları halen araştırılmaktadır. Allen ilk olarak damaktan SDG toplanmasına yönelik GUG olarak adlandırılan bir değişikliği belgeledi (A. L. Allen, 2004, 24). Yakın zamanda Kuru ve Yıldırım (Kuru ve Yıldırım, 2013, 41-50) GUG ve SDG arasındaki farkları araştıran bir klinik çalışma yayınladılar. Sonuçlarına göre GUG, SDG'ye kıyasla yüksek kök yüzeyi kapatma oranları ve daha iyi estetik sonuçlar sergiledi (Jahnke vd., 1993, 315-322). SBDG + KPF, lokalize Miller' in sınıf I ve II diş eti çekilmelerinde altın standart olarak kabul edilmiştir

SONUÇ

GUG'nin etkinliği, hem bölünmüş ağızlı hem de paralel tasarımlı modellerde birkaç randomize kontrollü çalışmada SDG ile karşılaştırılmıştır. Tüm karşılaştırmalı çalışmalarda, GUG'un aşağıdaki açılardan daha iyi klinik sonuçlar gösterdiği kanıtlanmıştır: çekilme kapatma ve keratinize doku kazancının yanı sıra SDG'den daha iyi estetik gösterir (Jenabian vd., 2016, 184). Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde tip 1 çekilmelerde GUG ve SBDG+KPF ile olumlu sonuçlar alınabileceği düşünülmüştür (Kayaalti-Yüksek ve Yaprak, 2022, 1-10). Her iki tedavi de çekilme kapatma yüzdesi açısından benzer etkinlik gösterdi. İki cerrahi yöntemin karşılaştırılması, uygun endikasyonlarda, özellikle apikal keratinize doku veya vestibüler alanın yetersiz olduğu diş eti çekilmelerinde GUG'un uygun ve tercih edilebilir bir prosedür olabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

Allen, A. L. (2004). Use of the gingival unit transfer in soft tissue grafting: report of three cases. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 24*(2).

Allen, E. P., & Miller Jr, P. D. (1989). Coronal positioning of existing gingiva: short term results in the treatment of shallow marginal tissue recession. *Journal of periodontology, 60*(6), 316-319.

Bittencourt, S., Del Peloso Ribeiro, É., Sallum, E. A., Nociti Jr, F. H., & Casati, M. Z. (2012). Surgical microscope may enhance root coverage with subepithelial connective tissue graft: A randomized-controlled clinical trial. *Journal of periodontology, 83*(6), 721-730.

Borghetti, A. (1990). Thick gingival autograft for the coverage of gingival recession: a clinical evaluation. *Int. J. Periodont. Rest. Dent., 10*(3), 216-229.

Borghetti, A., Glise, J. M., Monnet-Corti, V., & Dejou, J. (1999). Comparative clinical study of a bioabsorbable membrane and subepithelial connective tissue graft in the treatment of human gingival recession. *Journal of periodontology, 70*(2), 123-130.

Cairo, F., Nieri, M., & Pagliaro, U. (2014). Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. *Journal of clinical periodontology, 41*, S44-S62.

Camargo, P. M., Melnick, P. R., & Kenney, E. B. (2001). The use of free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontology 2000, 27*(1), 72-96.

Chambrone, L., & Tatakis, D. N. (2016). Long-term outcomes of untreated buccal gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology, 87*(7), 796-808.

Cordioli, G., Mortarino, C., Chierico, A., Grusovin, M. G., & Majzoub, Z. (2001). Comparison of 2 techniques of subepithelial connective tissue graft in the treatment of gingival recessions. *Journal of periodontology, 72*(11), 1470-1476.

Daprile, G., Gatto, M. R., & Checchi, L. (2007). The evolution of buccal gingival recessions in a student population: a 5-year follow-up. *Journal of periodontology, 78*(4), 611-614.

Goutoudi, P., Koidis, P., & Konstantinidis, A. (1997). Gingival recession: a cross-sectional clinical investigation. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry, 5*(2), 57-61.

Greenwell, H., Fiorellini, J., Giannobile, W., Offenbacher, S., Salkin, L., Townsend, C., . . . Genco, R. (2005). Oral reconstructive and corrective

considerations in periodontal therapy. *Journal of periodontology, 76*(9), 1588-1600.

Holbrook, T. (1983). Complete coverage of the denuded root surface with a one-stage gingival graft. *Int J Periodont Rest Dent, 3*, 8-27.

Jahnke, P. V., Sandifer, J. B., Gher, M. E., Gray, J. L., & Richardson, A. C. (1993). Thick free gingival and connective tissue autografts for root coverage. *Journal of periodontology, 64*(4), 315-322.

Jenabian, N., Bahabadi, M. Y., Bijani, A., & Rad, M. R. (2016). Gingival unit graft versus free gingival graft for treatment of gingival recession: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran), 13*(3), 184.

Joshipura, K. J., Kent, R. L., & DePaola, P. F. (1994). Gingival recession: intra-oral distribution and associated factors. *Journal of periodontology, 65*(9), 864-871.

Kassab, M. M., & Cohen, R. E. (2003). The etiology and prevalence of gingival recession. *The journal of the American dental association, 134*(2), 220-225.

Katti, N., Mohanty, D., Agrawal, P., Raj, S. C., Pradhan, S. S., & Baral, D. (2022). Successful management of gingival recession with interdental attachment loss using gingival unit grafts. *Journal of Indian Society of Periodontology, 26*(4), 373.

Kayaalti-Yüksek, S., & Yaprak, E. (2022). The comparison of the efficacy of gingival unit graft with connective tissue graft in recession defect coverage: a randomized split-mouth clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 1-10.

Khocht, A., Simon, G., Person, P., & Denepitiya, J. L. (1993). Gingival recession in relation to history of hard toothbrush use. *Journal of periodontology, 64*(9), 900-905.

Kuru, B., & Yıldırım, S. (2013). Treatment of localized gingival recessions using gingival unit grafts: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology, 84*(1), 41-50.

Langer, B., & Langer, L. (1985). Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *Journal of periodontology, 56*(12), 715-720.

Merijohn, G. K. (2016). Management and prevention of gingival recession. *Periodontology 2000, 71*(1), 228-242.

Miller, P. (1985). Root coverage using free soft tissue autografts following citric acid application. III. A successful and predictable procedure in areas of deep-wide recession. *Int J Periodontics Restorative Dent, 2*, 15.

Nobuto, T., Imai, H., & Yamaoka, A. (1988). Microvascularization of the free gingival autograft. *Journal of periodontology, 59*(10), 639-646.

Palmer, R., & Floyd, P. (1995). Periodontology: a clinical approach. 1. Periodontal examination and screening. *British dental journal, 178*(5), 185-189.

Pradeep, K., Rajababu, P., Satyanarayana, D., & Sagar, V. (2012). Gingival recession: review and strategies in treatment of recession. *Case reports in dentistry, 2012*.

Prato, G. P. P. (1999). Mucogingival deformities. *Annals of periodontology, 4*(1), 98-100.

Scheyer, E. T., Sanz, M., Dibart, S., Greenwell, H., John, V., Kim, D. M., . . . Rasperini, G. (2015). Periodontal soft tissue non–root coverage procedures: A consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of periodontology, 86*, S73-S76.

Schroeder, H. E., & Listgarten, M. A. (1997). The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000, 13*(1), 91-120.

Sriwil, M., Fakher, M. A. A., Hasan, K., Kasem, T., Shwaiki, T., & Wassouf, G. (2020). Comparison of Free Gingival Graft and Gingival Unit Graft for Treatment of Gingival Recession: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 40*(3).

Sullivan, H. C. (1968). Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting. *Periodontics, 6*, 121-129.

Tugnait, A., & Clerehugh, V. (2001). Gingival recession—its significance and management. *Journal of dentistry, 29*(6), 381-394.

Vignoletti, F., Di Martino, M., Clementini, M., Di Domenico, G. L., & de Sanctis, M. (2020). Prevalence and risk indicators of gingival recessions in an Italian school of dentistry and dental hygiene: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations, 24*, 991-1000.

Wennstrom, J., & PINI PRATO, G. P. (2003). Mucogingival therapy periodontal plastic surgery. In *TEXT-BOOK OF CLINICAL PERIODONTOLOGY 4TH ED* (pp. 576-649): Blackwell Munksgaard.

Yıldırım, S., & Kuru, B. (2015). Gingival unit transfer using in the Miller III recession defect treatment. *World Journal of Clinical Cases: WJCC, 3*(2), 199.

Zucchelli, G., & Mounssif, I. (2015). Periodontal plastic surgery. *Periodontology 2000, 68*(1), 333-368.

Zucchelli, G., Tavelli, L., Barootchi, S., Stefanini, M., Rasperini, G., Valles, C., . . . Wang, H. L. (2019). The influence of tooth location on the outcomes of

multiple adjacent gingival recessions treated with coronally advanced flap: a multicenter re-analysis study. *Journal of periodontology, 90*(11), 1244-1251.

Zucchelli, G., Tavelli, L., McGuire, M. K., Rasperini, G., Feinberg, S. E., Wang, H. L., & Giannobile, W. V. (2020). Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *Journal of periodontology, 91*(1), 9-16.

Bölüm 21

Polo Lıke Kınase 1 (Plk1)' İn Yapısı, Fonksiyonları Ve Kanserdeki Önemi

Mustafa ERGÜL[1]

Sebahattin KARABULUT[2]

[1]POLO LIKE KINASE 1 (PLK1)' İN YAPISI, FONKSİYONLARI VE KANSERDEKİ ROLÜ

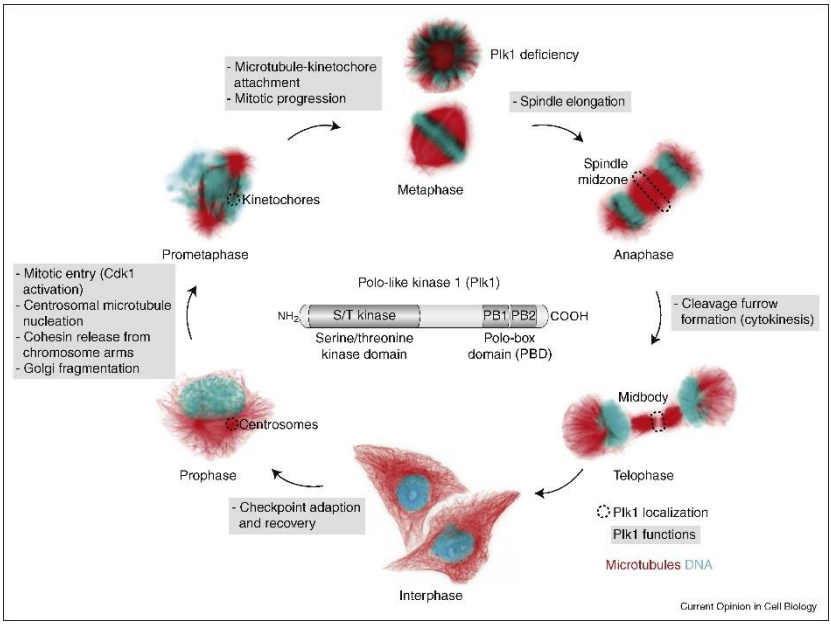
1. PLK1'in Yapısı ve Fonksiyonları

PLK1, N-terminalinde bir kinaz alanı ve C-terminalinde iki polo kutusu (polo-box-domain, PBD) içeren bir serin/treonin kinazdır. N-terminal kinaz alanı, fosforilasyonu doğrudan PLK1'in kinaz aktivitesiyle ilişkili olan bir Ser/Thr kinaz alanıdır (de Cárcer ve ark, 2006:853). PLK1, 16 numaralı kromozomun 16p12.2 bandındaki PLK1 geni tarafından kodlanan, 603 amino asit uzunluğunda bir polipeptit zinciridir (Ballif ve ark, 2007:1071). PLK1'in homozigot delesyonuna maruz fareler yaşamazken, heterozigot olan farelerde tümör gelişimi gözlenmiştir ki bu sonuçlar normal hücrelerin çoğalması için PLK1'in temel fonksiyonunu desteklemektedir (Lu ve ark, 2008:6870). PLK1, mitozun kritik bir düzenleyicisi olup DNA replikasyonu, sentrozom olgunlaşması ve ayrılması, kromozom segregasyonu ve sitokinez dâhil olmak üzere hücre döngüsünün birçok aşamasında yer almaktadır. PLK1'in kimyasal inhibisyonu da, çeşitli organizma modellerinde hücre döngüsünün durması veya kusurlu kromozom segregasyonu ile hücre ölümüne neden olmuştur (Raab ve ark, 2014:1141).

Hücre çoğalması sırasında genetik bilginin doğru bir şekilde iletilmesi, ökaryotik organizmalarda büyüme ve gelişmenin temelini oluşturmaktadır. Genomik stabilitenin iki temel unsuru interfaz sırasında DNA'nın doğru replikasyonu ve hücre bölünmesi sırasında kromozomların kardeş hücrelere hatasız olarak ayrılmasıdır. Ökaryotik hücrelerde hücre döngüsü sırasında ortaya çıkan olayların çoğu protein fosforilasyonu veya stabilitesindeki değişikliklerle

[1] Doç. Dr; Sivas Cumhurieyt Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya. m.ergul@yahoo.com.tr ORCID No: 0000-0003-4303-2996
Doç. Dr; Sivas Cumhurieyt Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı. sbkarabulut@cumhuriyet.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3261-4125

düzenlenmektedir (Ma ve ark, 2017:1506). Protein kinazlar ve fosfatazlar, hücre döngüsünün doğru ve zamanında geçişini sağlamak için temel substratların fosforilasyon seviyesini dengeleyerek bu süreçte aktif olarak yer almaktadırlar. Bunlar arasında PLK'lar bugüne kadar analiz edildikleri tüm model organizmalarda mitotik ve mayotik bölünmelerin temel düzenleyicileri olarak ortaya çıkmışlardır (Şekil 1).



Şekil 1. Hücre döngüsünde PLK 1'in lokalizasyonu ve fonksiyonları (Takaki ve ark, 2008).

İnsanlarda beş adet PLK keşfedilmiş olsa da (PLK1, PLK2, PLK3, PLK4 ve PLK5) bunlar arasında en pleiotropik olanı hücre döngüsü boyunca dikkate değer sayıda fonksiyonu yönetmesiyle PLK1'dir (Weerdt ve Medema, 2006:853). Ayrıca önceki çalışmalar, PLK1'in insan kanserlerinin çoğunda yüksek düzeyde eksprese edildiğini ve aşırı ekspresyonunun kanser hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (P. Ramani ve ark, 2013:103). PLK1, farklı substratları fosforile ederek hücre döngüsü sürecinde çoğu olayda yer almaktadır. PLK1 bu fonksiyonlarını PLK1'in substratları olduğu gösterilen diğer majör mitotik kinazlar ile birlikte, pozitif ve negatif geri bildirimleri içeren mekanizmalar aracılığıyla yerine getirmektedir. PLK1, CDC25'i fosforile ederek, mitotik girişi tetikleyen Siklin B/CDC2 kompleksini aktive eder (Liu ve Maller, 2015:238). Profazda, PLK1 kinetokorlara giderek mitozda uygun kromozom hizalamasını destekler (Zhuo ve ark, 2015:727). Anafazın başlangıcında, PLK1 iğlerin orta bölgesinde lokalize olur ve daha sonra sitokinezi koordine etmek için

sitokinetik köprüye doğru hareket eder (Rape, 2007:6). PLK1'in bu lokalizasyonuna PBD aracılık etmektedir. PBD, bir fosfopeptit bağlama alanı olarak görev yaparak daha önce fosforile edilmiş proteinlere bağlanarak PLK1'i hücre altı konumlarına hedeflemektedir.

Mitozdaki anahtar rollerine ek olarak PLK1, DNA replikasyonu için de önemli bir düzenleyicidir. Öyle ki PLK1 DNA replikasyonu sırasında genomik stabilitenin korunmasında ve DNA hasarına yanıt veren kontrol noktalarının modüle edilmesinde de önemli bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır. Genom stabilitesini korumak için ökaryotik S fazı sırasındaki DNA replikasyonunun sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. PLK1, replikasyon öncesi proteinlerle birlikte eş zamanlı olarak S fazındaki kromatine alınmaktadır (Ciardo ve ark, 2020:18179). PLK1, DNA replikasyonunu teşvik etmek için doğrudan Orc2'yi fosforile ederken, PLK1 baskılanması DNA replikasyonunu bozarak kanser hücrelerinde in-vitro S fazı ilerlemesini inhibe etmektedir (Song ve ark, 2011:4448). Yeni bir çalışmada PLK1 inhibisyonunun global DNA metilasyonunu bozduğunu ve tümör baskılayıcı genlerin ekspresyon seviyesini yükselttiği gösterilmiştir (Peng ve ark, 2023:367). Bu çalışma, PLK1 inhibitörlerinin DNMT1 inhibitörleriyle kombine edilmesinin gelecekteki kanser tedavisi için önemli sinerjistik etkinlik sağlayabileceğine işaret etmektedir.

2. PLK1'in Kanser Gelişimindeki Rolleri

Önceki bölümlerde bahsedildiği üzere PLK1'in temel hücresel süreçlerin düzenlenmesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ekspresyon seviyelerinde veya işlevinde meydana gelen herhangi bir değişiklik kanserinde dâhil olduğu birçok hastalığa neden olabilmektedir (Shakeel ve ark, 2021:168). Bu bölümde PLK1'in kanserdeki rolleri ve PLK1 inhibisyonunun kanser tedavisindeki potansiyel önemi tartışılacaktır.

PLK1, mitotik giriş, sentrozom olgunlaşması, kromatid ayrılması, çeşitli organellerin olgunlaşması, sitokinez ve mitozdan çıkış gibi birçok mitotik süreçte yer alan esansiyel bir kinaz olarak en sık araştırılan üyelerden birisidir. Aynı zamanda genomik stabilitenin ve DNA hasarı kontrol noktasının korunmasında ve DNA replikasyonunun düzenlenmesinde de önemli roller oynamaktadır. Hücre bölünmesi ile ilgili süreçlerde önemli roller oynadığı bilinen PLK1'in ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler kanser oluşumu, kanser gelişimi, metastaz ve prognozla da doğrudan ilişkilidir (Zhang ve ark, 2022:10133). PLK1, meme, yumurtalık, prostat, özofagus, hepatokarsinoma, mide kanseri, akciğer kanserleri, glioma ve melanom dâhil olmak üzere çeşitli insan kanser türlerinde aşırı seviyelerde eksprese edilir. Kanser hücrelerinde görülen PLK1'in bu anormal ekspresyonu, apoptozu baskılamakta ve bu durum kanser hücrelerinin

agresifliği ve hastaların prognozuyla anlamlı bir şekilde ilişkilidir. Dolayısıyla PLK1 prognostik bir markır olarak da görülmektedir. Bununla birlikte, malign olmayan hücrelerle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde PLK1 ekspresyonunda önemli bir artış olduğu için PLK1 ekspresyonunun inhibisyonu, normal hücreler yerine kanser hücrelerini seçici olarak öldürür ve böylece PLK1'i kansere özgü ilaçların keşfi için uygun bir hedef haline getirir (Iliaki ve ark, 2021:114747, Shakil ve ark, 2019:47).

PLK1'in ana fonksiyonu hücre döngüsünün ilerlemesini ve dolayısıyla hücre proliferasyonunu teşvik etmek olduğundan, PLK1 genellikle dolaylı olarak hücrelerin hücre ölüm yollarından korunmasına katkıda bulunur ki bu durum kanser hücrelerinde antikanser tedaviden kaçışa önemli bir katkı sağlamaktadır. Örneğin, p53'ü inhibe ederek veya bozulmasını indükleyerek p53'ün indüklediği apoptozu bloke eder. Dahası bazı raporlar PLK1'in doğrudan anti-apoptotik aktivitelere sahip olabileceğini de öne sürmektedir. Kanser tedavisinde kanser hücrelerini apoptoza sürüklemenin çok önemli bir hedef olduğu düşünüldüğünde PLK1 inhibisyonunun kanser tedavisindeki önemi daha iyi anlaşılmaktadır (Kumar, 2015:705745).

3. PLK1 İnhibitörleri ve Kanser Tedavisinde PLK1 İnhibisyonunun Önemi

PLK1'in hücre döngüsündeki ve kanserin ilerlemesiyle ilgili diğer yollardaki rolü göz önüne alındığında PLK1, çeşitli kanserlerin tedavisine yönelik ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir (Gutteridge ve ark, 2016:1427). Bu bağlamda antisens oligonükleotidler, siRNA'lar ve kimyasal PLK1 inhibitörleri gibi farklı yaklaşımlar kullanılarak bir antitümör ilaç hedefi olarak PLK1'in inhibitör potansiyelini inceleyen çok sayıda in vitro ve in vivo araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında, PLK1'in umut vadeden, önemli bir terapötik ilaç hedefi olduğu ileri sürülmüştür. (Kumar, 2015:705745). Çok sayıda çalışmada, PLK1 inhibitörleri, prostat kanseri, akciğer kanseri, nöroblastoma ve Hodgkin dışı lenfoma gibi ileri metastatik tümörler için potansiyel kanser tedavi edici maddeler olarak test edilmiştir. Bu çalışmalar, ileri derecede metastatik ve ilerlemiş kanserlerde yüksek seviyelerde PLK1 ekspresyonunun kromozom kararsızlığına ve anöploidiye yol açtığını, bu hücrelerin aşırı büyüme ve dokuları istila etme avantajı sağladığını ileri sürmektedir. Bu hücrelerde, PLK1 aktivitesinin engellenmesiyle, hücrelerin hücre döngüsü durmasına maruz kalacağı, bunun da hücre ölümüne yol açacağı ve tümör büyümesinin engelleneceği varsayılmaktadır (Colicino ve ark, 2018:481).

Bugüne kadar hiçbir PLK1 inhibitörü klinik kullanım için onaylanmamış olmasına rağmen aralarında volasertib (BI 6727), GSK461364, TAK-960, onvansertib (NMS-1286937, NMS-P937) ve ON01910.Na, HMN-214, CFI-400945 ve CYC140 'un da bulunduğu en az 10 küçük moleküllü inhibitör ilaç klinik denemelere girmiştir. Bu inhibitörler farklı kanser tedavilerinde değerlendirilmiş olmalarına rağmen çoğu hâlâ erken klinik deneme aşamasındadır ve potansiyel kullanımlarına ilişkin bazı uyarılar rapor edilmiştir (Zhang ve ark, 2022:10133). Literatürde PLK1 inhibitörlerinin farklı kanser hücre türleri üzerindeki sitotoksik etkisini gösteren çok çeşitli çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Russo ve ark. GSK461364A aracılı PLK1 inhibisyonunun, T1860, T1903 ve C643 tiroid kanser hücrelerinde önemli sitotoksik etki gösterdiğini ve G2/M fazında hücre döngüsünü durdurarak bu hücreleri apoptoza sürüklediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada bu inhibitörün in vivo çalışmalarda da umut vadeden sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Russo ve ark, 2013:1284).

PLK1 inhibitörü olarak BI2536'ın kullanıldığı farklı bir çalışmada BI2536'nın küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre hatları olan A549, A427 ve NCI-H1299 üzerindeki antikanser etkinliğini araştırılmış ve BI2536 uygulamasının bu kanser hücrelerinde hücre canlılığını anlamlı seviyelerde baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca, BI2536 uygulamasının G2/M popülasyonunu önemli ölçüde artırarak A549, A427 ve NCI-H1299 hücrelerinde apoptozu güçlü bir şekilde indüklediği bildirilmiştir (Choi ve ark, 2015:591). BI2536'nın sisplatinin insan özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) hücre dizileri üzerindeki sitotoksisitesini arttırıp arttıramayacağını araştırıldığı benzer bir çalışmada BI2536 ve sisplatin kombinasyonunun ESCC hücrelerindeki proliferasyonu sinerjik olarak baskıladığı gösterilmiştir. BI2536'nın ayrıca, G2/M fazında hücre döngüsü durması yoluyla sisplatinin apoptotik etkisini arttırdığı, anneksin V bağlanmasını ve bölünmüş kaspaz 3, Bax gibi apoptotik protein seviyelerini arttırdığı ve BCL-2 dahil anti-apoptotik protein seviyelerini azalttığı göstermiştir. Ayrıca BI2536'ın, ESCC hücrelerinde sisplatinin DNA hasarı etkisini artırarak kanser hücrelerindeki sitotoksisiteyi daha da artırdığı bildirilmiştir (Wu ve ark, 2019:244). Başka bir PLK1 inhibitörü olan TAK-960, A2780, SW620, HT-29, K562 gibi solid ve hematolojik malignitelere karşı test edilmiş ve test edilen tüm kanser hücre hatlarında bu inhibitörün güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği bildirilmiştir. TAK-960 uygulamasının ayrıca G2/M fazında hücre döngüsü durmasını indükleyerek HT-29 kolorektal kanser ksenograftlarının büyümesini önemli ölçüde bastırdığı gösterilmiştir (Hikichi ve ark, 2012:700). Farklı bir çalışmada, PLK1 inhibitörü GSK461364A'nın glioblastoma multiforme hücreleri üzerindeki antikanser etkisi incelenmiş ve

PLK1 inhibisyonunun kanser hücrelerini G2/M fazında durdurduğu ve önemli DNA hasarına neden olduğu rapor edilmiştir. In vivo sonuçları ayrıca PLK1 inhibisyonunun, tümör hacmini önemli ölçüde azalttığını ve glioblastoma multiform hücrelerinde radyasyon duyarlılığını arttırdığını ortaya çıkarmıştır (Tandle ve ark, 2013:3020).

Literatür verilerine paralel olarak yaptığımız çalışmalarda biz de çeşitli PLK1 inhibitörlerinin farklı kanser hücreleri üzerinde anlamlı sitotoksik ve apoptotik etkileri olduğunu gösterdik. MCF-7 meme kanseri ve RO3280 inhibitörü kullandığımız bir çalışmada bu inhibitörün meme kanseri hücreleri üzerinde anlamlı sitotoksik etkilerinin olduğunu bunun yanı sıra RO3280'in sağlıklı hücre hattı olan L929 da kanser hücrelerine göre çok daha az toksik etki gösterdiğini bildirdik. RO3280'in meme kanseri hücrelerindeki bu sitotoksik etkilerine aracılık eden alt mekanizmaları araştırdığımızda bu inhibitörün MCF-7 hücrelerinde hücre bölünmesini G2/M fazında durdurduğunu, toplam kaspaz seviyelerini ve anneksin V bağlanmasını indükleyerek apoptoza neden olduğunu gösterdik. Ayrıca RO3280 uygulamasının MCF-7 hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelini önemli ölçüde azalttığını ve DNA hasarını arttırdığını da gösterdik (Ergul ve ark, 2019:1846).

Başka bir çalışmamızda, GSK461364A isimli PLK1 inhibitörünün SNU-1 gastrik kanseri hücrelerinde anlamlı sitotoksik etkileri olduğunu gösterdik. Bu çalışmamızda GSK461364A inhibitörü hücre döngüsünü G2/M noktasında durdurarak hücrelerin apoptoza gitmesine neden olduğunu bildirdik. Apoptotik etkiyi ayrıca annexin V, ELISA ve mitokondri membran potansiyeli deneyleri ile de destekledik. Sonuçlarımız GSK461364A'nın SNU-1 gastrik kanser hücreleri üzerinde önemli apoptotik etkileri olduğunu gösterdi (Ataseven ve ark, 2023:105610). GSK461364A' nın kullanıldığı benzer bir çalışmamızda GSK461364A' nın L929 hücreleri üzerinde kanser hücreleri ile kıyaslandığında çok daha az sitotoksik etkiye sahip olduğunu gösterdik. Bu çalışmada ayrıca GSK461364A'nın prostat (PC3), kronik miyoloid lösemi (K562), meme (MDA-MB-231 ve MCF-7) ve Burkitt's lenfoma (Raji) hücreleri üzerinde anlamlı sitotoksik etkisinin olduğunu gösterdik. Ayrıca GSK461364A'nın Raji hücrelerinde hücre döngüsünü G2/M evresinde durdurduğunu, DNA hasarına neden olduğunu ve kanser hücrelerini apoptoza sürüklediğini gösterdik (Ergul ve ark, 2020:109288).

SBE13 isimli PLK1 inhibitörünü kullandığımız başka bir çalışmamızda SBE13 inhibitörünün MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerinde anlamlı sitotoksik ve apoptotik etkileri olduğunu belirledik (Ergul, 2020:802).

4. SONUÇ

Verilen bilgiler ve yapılan araştırmalar neticesinde PLK1'in hücre bölünmesi ile ilgili süreçlerde önemli roller oynadığı ve ekspresyon seviyelerindeki değişikliklerin, özellikle de artışın, kanser ile doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir. Geleneksel kanser tedavilerinden olan kemoterapide sistemik toksisite önemli bir sorun teşkil ettiğinden dolayı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilebilmesi için yeni hedef proteinlerin keşfi oldukça önemlidir. Hücre bölünmesi ile ilgili süreçlerde önemli roller oynaması nedeniyle PLK1, kanser tedavisinde hedef olarak görülebilecek önemli bir proteindir. PLK1 inhibitörlerinin ileri klinik çalışmalarının yapılması ve elde edilecek sonuçlar neticesinde daha etkili PLK1 inhibitörlerinin keşfi günümüzdeki anti kanser stratejilerinin etkinliğini artırmak için önemli veriler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Ataseven, D., Taştemur, Ş., Yulak, F., Karabulut, S., & Ergul, M. (2023). GSK461364A suppresses proliferation of gastric cancer cells and induces apoptosis. Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA, 90, 105610.

Ballif BC, Hornor SA, Jenkins E, Madan-Khetarpal S, Surti U, Jackson KE, et al. Discovery of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16p11.2-p12.2. Nat Genet. 2007;39:1071–3.

Choi, M., Kim, W., Cheon, M. G., Lee, C. W., & Kim, J. E. (2015). Polo-like kinase 1 inhibitor BI2536 causes mitotic catastrophe following activation of the spindle assembly checkpoint in non-small cell lung cancer cells. Cancer letters, 357(2), 591–601.

Ciardo D, Haccard O, Narassimprakash H, Chiodelli V, Goldar A, Marheineke K. Polo-like kinase 1 (Plk1) is a positive regulator of DNA replication in the Xenopus in vitro system. Cell Cycle. 2020;19:1817–32.

Colicino, E. G., & Hehnly, H. (2018). Regulating a key mitotic regulator, polo-like kinase 1 (PLK1). Cytoskeleton (Hoboken, N.J.), 75(11), 481–494.

de Cárcer, G., Manning, G., & Malumbres, M. (2011). From Plk1 to Plk5: functional evolution of polo-like kinases. Cell cycle, 10(14), 2255-2262.

Ergul, M. (2020). Investigation of potential DNA damaging and apoptotic effects of PLK1 inhibitor SBE13 in breast cancer cell line MDA-MB-231. Cumhuriyet Science Journal, 41(4) 802-807.

Ergul, M., & Bakar-Ates, F. (2019). RO3280: A Novel PLK1 Inhibitor, Suppressed the Proliferation of MCF-7 Breast Cancer Cells Through the Induction of Cell Cycle Arrest at G2/M Point. Anti-cancer agents in medicinal chemistry, 19(15), 1846–1854.

Ergul, M., & Bakar-Ates, F. (2020). A specific inhibitor of polo-like kinase 1, GSK461364A, suppresses proliferation of Raji Burkitt's lymphoma cells through mediating cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis. Chemico-biological interactions, 332, 109288.

Gutteridge, R. E., Ndiaye, M. A., Liu, X., & Ahmad, N. (2016). Plk1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Laboratory to Clinics. Molecular cancer therapeutics, 15(7), 1427–1435.

Hikichi, Y., Honda, K., Hikami, K., Miyashita, H., Kaieda, I., Murai, S., Uchiyama, N., Hasegawa, M., Kawamoto, T., Sato, T., Ichikawa, T., Cao, S., Nie, Z., Zhang, L., Yang, J., Kuida, K., & Kupperman, E. (2012). TAK-960, a novel, orally available, selective inhibitor of polo-like kinase 1, shows broad-spectrum preclinical antitumor activity in multiple dosing regimens. Molecular cancer therapeutics, 11(3), 700–709.

Iliaki, S., Beyaert, R., & Afonina, I. S. (2021). Polo-like kinase 1 (PLK1) signaling in cancer and beyond. Biochemical pharmacology, 193, 114747.

Kumar, S., & Kim, J. (2015). PLK-1 Targeted Inhibitors and Their Potential against Tumorigenesis. BioMed research international, 2015, 705745.

Lowery DM, Lim D, Yaffe MB. Structure and function of Polo-like kinases. Oncogene 2005;24:248–59.

Ma, X., Wang, L., Huang, D., Li, Y., Yang, D., Li, T., ... & Zhang, H. (2017). Polo-like kinase 1 coordinates biosynthesis during cell cycle progression by directly activating pentose phosphate pathway. Nature communications, 8(1), 1506.

Raab, M., Pachl, F., Krämer, A., Kurunci-Csacsko, E., Dötsch, C., Knecht, R., ... & Strebhardt, K. (2014). Quantitative chemical proteomics reveals a Plk1 inhibitor-compromised cell death pathway in human cells. Cell research, 24(9), 1141-1145.

Ramani, P., Nash, R., Sowa-Avugrah, E., & Rogers, C. (2015). High levels of polo-like kinase 1 and phosphorylated translationally controlled tumor protein indicate poor prognosis in neuroblastomas. Journal of neuro-oncology, 125, 103-111.

Rape M. Cell cycle: on-time delivery of Plk1 during cytokinesis. Curr Biol. 2007;17:R506–8.

Russo, M. A., Kang, K. S., & Di Cristofano, A. (2013). The PLK1 inhibitor GSK461364A is effective in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma cells, independent of the nature of their driver mutations. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 23(10), 1284–1293.

Shakeel, I., Basheer, N., Hasan, G. M., Afzal, M., & Hassan, M. I. (2021). Polo-like Kinase 1 as an emerging drug target: structure, function and therapeutic implications. Journal of drug targeting, 29(2), 168–184.

Shakil, S., Baig, M. H., Tabrez, S., Rizvi, S. M. D., Zaidi, S. K., Ashraf, G. M., Ansari, S. A., Khan, A. A. P., Al-Qahtani, M. H., Abuzenadah, A. M., & Chaudhary, A. G. (2019). Molecular and enzoinformatics perspectives of targeting Polo-like kinase 1 in cancer therapy. Seminars in cancer biology, 56, 47–55.

Song B, Liu XS, Davis K, Liu X. Plk1 phosphorylation of Orc2 promotes DNA replication under conditions of stress. Mol Cell Biol. 2011;31:4844–56.

Tandle, A. T., Kramp, T., Kil, W. J., Halthore, A., Gehlhaus, K., Shankavaram, U., Tofilon, P. J., Caplen, N. J., & Camphausen, K. (2013). Inhibition of polo-like kinase 1 in glioblastoma multiforme induces mitotic catastrophe

and enhances radiosensitisation. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 49(14), 3020–3028.

Weerdt, B. C. V. D., & Medema, R. H. (2006). Polo-like kinases: a team in control of the division. Cell cycle, 5(8), 853-864.

Wu, M., Wang, Y., Yang, D., Gong, Y., Rao, F., Liu, R., Danna, Y., Li, J., Fan, J., Chen, J., Zhang, W., & Zhan, Q. (2019). A PLK1 kinase inhibitor enhances the chemosensitivity of cisplatin by inducing pyroptosis in oesophageal squamous cell carcinoma. EBioMedicine, 41, 244–255.

Zhang, J., Zhang, L., Wang, J., Ouyang, L., & Wang, Y. (2022). Polo-like Kinase 1 Inhibitors in Human Cancer Therapy: Development and Therapeutic Potential. Journal of medicinal chemistry, 65(15), 10133–10160.

Zhuo X, Guo X, Zhang X, Jing G, Wang Y, Chen Q, et al. Usp16 regulates kinetochore localization of Plk1 to promote proper chromosome alignment in mitosis. J Cell Biol. 2015;210:727–35.

Bölüm 22

Alzheimer Hastalığında Ketojenik Diyet Tedavisi

Seda KAYA [1]

GİRİŞ

Demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığı (AH), ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Günümüzde, nörodejeneratif bu hastalığın yaygınlığı giderek artmaktadır. Hastalığın patolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Alzheimer hastalığında amiloid plaklarında amiloid β-peptitlerin artarak birikmesi, hücre içi nörofibriler yumaklar halinde hiperfosforile tau proteini, nöron kaybı ve bozulmuş glukoz metabolizmasının etkili olabileceği bilinmektedir. Şu anda AH için tedavi edici veya önleyici ilaçlar bulunmaktadır. Etkili önleme ve tedavi stratejisinin eksikliği nedeni ile ortaya çıkan kanıtlar diyet ve metabolik müdahalelerin potansiyel olarak bu sorunları hedef alabileceğini göstermektedir. Araştırmalar diyetin AH'de rol oynayabileceğini öne sürüyor ancak hangi diyet yaklaşımının en fazla nöroprotektif etkiyi sağladığı konusunda kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Ketojenik diyet (KD), nörodejeneratif hastalıklar açısından araştırılan spesifik bir diyettir. Ketojenik diyet, vücudu ketoz durumuna sokan oruç benzeri bir etkiye sahip olan, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyettir. Keton cisimlerinin varlığı, yaşlanan beyin hücreleri üzerinde nöroprotektif bir etkiye sahiptir. Üstelik bunların üretimi mitokondriyal fonksiyonu arttırabilir, inflamatuar ve apoptotik aracıların ekspresyonunu azaltabilir. Bu nedenle, KD AH gibi nörodejeneratif bozukluklar için potansiyel bir tedavi olarak araştırma konusu olmaktadır. Ayrıca eksojen keton takviyesinin AH tedavisinde yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Gelecekteki çalışmalar, bir diyet protokolünün uygulanmasının ve izlenmesinin daha kolay olacağı kurumsal bir ortamda daha uygun olabilir. Diyet değişiklikleri uzun vadeli sürdürülebilir olmadığından, eksojen takviyenin uzun vadeli bir tedavi olarak uygulanması daha muhtemel olabilir. Multidisipliner bir yaklaşımla birlikte ketojenik diyetler ile ilgili yapılacak klinik kontrollü çalışmaların AH'yi önleme/geciktirmede ve stabilize etmede daha etkili sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

[1] Arş. Gör; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. dyt.seda06@outlook.com ORCID No: 0000-0001-7918-3142

Bu derleme, AH'de ketojenik diyetin rolünü incelemeyi ve AH için potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini öne süren deneysel ve klinik verileri özetlemeyi amaçlamaktadır.

AIzheimer hastalığı

AIzheimer hastalığı (AH), zihinsel fonksiyonlarda ilerleyici bir azalma, oryantasyon bozukluğu, öz bakımda bozulma ve kişilik değişiklikleri ile birlikte bilişsel bozuklukla karakterize, heterojen ve çok faktörlü nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı, dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen demansın en önemli nedenidir (Kelley ve Petersen, 2007). İlk olarak günlük aktiviteleri etkileyen bilişsel fonksiyonlarda azalma ile başlayan hastalığın ilerleyen aşamalarında limbik sistem, subkortikal yapılar, arkikorteks ve neokortekste yer alan nörofibriler dejenerasyon ve ilerleyici sinaptik fonksiyon bozuklukları görülmektedir (Serrano-Pozo vd., 2011). Patolojik olarak AH'de, amiloid β-peptidin (Aβ) amiloid plaklar halinde artarak birikmesi, hücre içinde nörofibriler yumaklar şeklinde hiperfosforile tau proteini, hipokampusta nöron kaybı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve beyinde glikoz hipometabolizması meydana gelmektedir (Swerdlow, 2011).

Hastalık tedavisinde nörotransmitterlerin aktivitesini düzenleyen ve davranışsal semptomları kısmen iyileştiren asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Raina vd., 2008). Diğer bir tedavi seçeneği olarak kullanılan ilaçlar γ- ve β-sekretaz inhibitörlerini içerir. Ayrıca yakın zamanda FDA (Food and Drug Administration, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış, potansiyel olarak hastalığın seyrinde etkili olabilecek aducanumab bulunmaktadır. Şu anda AH gelişme riskini veya ilerlemesini önleyecek etkili bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenle, klinik öncesi ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin AH tedavisinde potansiyel bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Barnard vd., 2014). Bu öneriler arasında trans yağ, doymuş yağ, tam yağlı süt ürünleri tüketiminin aza indirilmesi, sebze, meyve, baklagiller (fasulye, bezelye ve mercimek) ve tam tahıllı ürünlerin tüketiminin artırılması yer almaktadır. Ayrıca, AH'nin nöropatolojik belirtilerini azaltmak için ketojenik diyet (KD), kalori kısıtlaması, Akdeniz diyeti ve DASH diyeti dâhil olmak üzere çeşitli diyet modelleri önerilmektedir. Ketojenik diyet, nörodejeneratif hastalıklar açısından araştırılan yağ miktarının arttırılıp karbonhidrat miktarının azaltıldığı spesifik bir diyettir. İlk olarak KD, 1920'lerde dirençli epilepsi tedavisinde kullanılmak üzere ortaya çıkmıştır. Ancak son çalışmalar KD'nin AH gibi nörodejeneratif bozukluklar için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir (Pavón vd., 2021). Klasik KD'ye benzer sonuçlar

modifiye edilmiş orta zincirli trigliseritler (MCT) gibi ketojenik ajanlarla desteklenerek de elde edilebilir. Ketojenik diyet tedavisinin etkinliğine dair artan sayıda kanıta rağmen koruyucu etkisinin kesin mekanizması hala bilinmemektedir.

Alzheimer Hastalığının Etiyopatogenezi

Alzheimer hastalığının etiyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ancak hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin rol oynadığı öne sürülmüştür. Genetik faktörler arasında birincil gen apolipoprotein E (ApoE) ve ApoE'nin epsilon 4 (E4) varyantının AH oluşumu riskini arttırdığı bulunmuştur (Guerreiro ve Hardy, 2014). Ayrıca, genom çapında yapılan çalışmalarda (GWAS), 20'den fazla genetik lokusun AH gelişme riski ile ilişkili olabileceğini ortaya konmuştur (Takahashi, Nagao, ve Gouras, 2017). Alzheimer hastalığının çevresel etiyopatogenezi hipometabolizma ile ilişkilendirilmektedir. Temel risk faktörleri arasında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, insülin direnci ve tip 2 diyabet yer almaktadır. Ek olarak, Alzheimer hastalığı nöropatogeneziyle ilişkili bazı hücresel olaylar arasında kan-beyin bariyeri anormallikleri, beyin arterleri aterosklerozu, beyin hipoperfüzyonu, beyin dokusu düzeyinde nöron kaybı, beyin atrofisi, kalsiyum homeostazisinin bozulması ve otofajinin bozulması yer almaktadır (Akiyama vd., 2000; Takahashi vd., 2017).

Alzheimer hastalığında beynin nöropatolojik özellikleri arasında hücre dışında yaygın amiloid plak ve hücre içi nörofibriler yumak oluşumu yer alır. Amiloid plaklar, nöronal hücre zarı glikoproteininin (APP) β- ve γ-sekretazlar tarafından bölünmesiyle üretilen 38 ila 43 amino asitten oluşan amiloid β peptidlerini içerir. Aβ konsantrasyonundaki artış nörotoksisiteye ve nöron kaybına yol açar (De-Paula, Radanovic, Diniz, ve Forlenza, 2012; Takahashi vd., 2017). Nörofibriler yumaklar, nöronların içinde yer alan anormal derecede hiperfosforile edilmiş tau proteininden oluşur. Mikrotübüllerin oluşumu ve stabilizasyonu, hücrelerin ve organellerin aksonlar boyunca taşınması için çok önemli olan tau proteinini gerektirir. Ayrıca sinaptik plastisitenin ve sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde de rol oynarlar (Włodarek, 2019).

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, çok yüksek oranda yağ ve düşük oranda karbonhidrat içeren spesifik bir diyettir ve karbonhidratı tüketilen enerjinin %10 ve altına düşürmeyi hedefler. Klasik KD, ağırlıkça hem karbonhidrat hem de proteine göre 4:1 veya 3:1 oranında yağdan oluşur. 4:1 oranında KD'de enerjinin %90'ını yağdan, %2-4'ünü karbonhidrattan ve %6-8'ini proteinden sağlanırken; 3:1 oranında KD'de enerjinin %85-90'ını yağdan, %2-5'ini karbonhidrat ve %8-12'si proteinden

oluşmaktadır (Crosby vd., 2021). Doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış ve trans yağ olmak üzere dört çeşit diyet yağı vardır. Doymuş yağlar; tam yağlı süt, peynir, tereyağı, yağlı et ve hindistan cevizi yağı gibi yiyeceklerde bulunur. Tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar fındık, avokado, zeytinyağı, kanola yağı, bitkisel yağlar ve balıkta bulunur. En sık görülen KD formu esas olarak uzun zincirli yağ asitlerini içeren klasik KD'dir. İlk olarak klasik KD 1921'de Doktor Wider tarafından ilaca dirençli epilepsili çocukları tedavi etmek için önerilmiştir. Diyetin birçok dirençli epilepsi hastasında etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmış olsa da diyet kurallarına uyum bir takım sorunlara yol açabilmektedir. Ketojenik diyeti uzun süreli uygulamak zor, sürdürülebilir değildir. Ayrıca yeme alışkanlıklarında köklü değişiklikler yapmayı gerektirmektedir. İlerleyen zamanlarda diyetin zorlukları göz önüne alınarak benzer metabolik etkiler ortaya koyan KD'nin farklı bir formu ortaya konmuştur. 1950'li yıllarda orta zincirli trigliseritlere (MCT) dayalı modifiye diyet modeli uygulanmaya başlanmıştır. Bu ketojenik diyet formu diyette karbonhidrat mevcut olsa bile kandaki keton cisimlerinin konsantrasyonu sebebiyle diyet bileşiminde ciddi değişiklikler olmadan keton cisimlerinin oluşmasını sağlamıştır. Son olarak da 2003 yılında önerilen Atkins diyetini ketojenik diyetin bir diğer versiyonudur. Bu versiyonda, karbonhidratlar diyetteki enerjinin %5'ine kadar sınırlandırılırken protein ve yağ yüzdeleri değişim göstermektedir (Kossoff ve Hartman, 2012).

Tablo 1. Ketojenik diyetin özellikleri (Kossoff & Hartman, 2012)

Makrobesinler	**Klasik Ketojenik Diyet**	**MCT Tabanlı Diyet**	**Modifiye Atkins Diyeti**
	Enerji (%)		
Yağ	90	70	70
Protein	7	10	25
Karbonhidrat	8	20	5

Yetişkin beyninde bazal metabolizmanın yaklaşık %20'si, 100-120 g glikozun 24 saatte oksidasyonu ile sağlanmaktadır. Ketojenik diyette büyüme ve gelişme için protein miktarı yeterli iken metabolik gereksinimler için karbonhidrat miktarı yetersizdir. Bu nedenle enerji çoğunlukla diyetle alınan yağlardan ve vücut yağının kullanılmasıyla sağlanır (McDonald ve Cervenka, 2018b). Ketojenik diyetteki karbonhidrat kısıtlaması glikoz metabolizmasından enerji substratları olarak asetoasetat ve β-hidroksibutirat (β-OHB) gibi keton cisimciklerini oluşturan yağ asitleri metabolizmasına doğru sistemik bir geçişi tetikler (Taylor, Swerdlow, Burns, ve Sullivan, 2019). Keton cisimcikleri, asetil-CoA'yı oluşturan yağ asitlerinin mitokondriyal β-oksidasyonu yoluyla karaciğerde sentezlenir. Kalan bazı asetil-CoA molekülleri krebs döngüsünde veya asetoasetat üretmek

için kullanılabilir; ayrıca β-OHB dehidrojenaz tarafından kendiliğinden asetona veya β-OHB'ye dönüştürülür (McDonald ve Cervenka, 2018a). Daha sonra keton cisimcikleri kan dolaşımına girer ve beyin, kas ve kalp için enerji üretiminde kullanılır. Keton cisimcikleri yeterli konsantrasyonlarda olduğunda, bazal nöronal enerji ihtiyaçlarını ve aktiviteye bağlı oksidatif nöronal gereksinimlerin yaklaşık %50'sine kadarını koruyabilir (Newman ve Verdin, 2014).

Ketojenik Diyetin Demans Üzerine Etkisi

Bazı nörodejeneratif bozuklukların ana belirtisi demanstır ve düşünme güçlüklerini, hafıza kaybını ve problem çözmedeki engelleri içerir. Alzheimer hastalarında bilişsel işlevlerin ilerleyici bozulması, düşük glikoz alımı ile ilişkilendirilmektedir. Değişen glikoz metabolizması ve mitokondriyal fonksiyon, ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesinden kaynaklanabilir. Hücrelerde ve dokularda ileri glikasyon son ürünlerinin varlığı yaşlanma sürecinin karakteristik bir özelliği olmasına rağmen, AH patolojisinde artabilir. Ayrıca ileri glikasyon son ürünleri, oksidatif stres, protein çapraz bağlanması ve nöron hücre kaybından kaynaklanan amiloid plaklarda ve nörofibriler yumaklarda da bulunabilir. Azalan glisemi nedeniyle AH'deki bu patofizyolojik özellikler ilerleyebilir (Paoli, Bianco, Damiani, ve Bosco, 2014). Yüksek glisemik içerikli bir diyetin artan insülin direnci ve daha yüksek AH gelişimi riski ile ilişkili olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, MCT takviyesi ve KD'nin bilişsel performansı iyileştirdiğine dair kanıtlar vardır (Henderson vd., 2009; Robert Krikorian vd., 2012; Newport, VanItallie, Kashiwaya, King, ve Veech, 2015).

Ketojenik Diyetin Nörodejenerasyona Etkisi

Alzheimer hastalığında, bozulmuş glikoz metabolizması ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun neden olduğu enerji dengesizliği ile ilişkilidir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres nörodejenerasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Her iki sürecin de nükleik asit, lipit ve protein hasarı da dâhil olmak üzere tüm hücresel makromoleküllere zararlı olan daha yüksek konsantrasyonlarda ROS ürettiği bilinmektedir (Lauritzen vd., 2016). Bu nedenle KD, glikoliz inhibisyonu ve artan keton cisimcikleri oluşumundan kaynaklanan biyokimyasal değişiklikler yoluyla mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek nöroprotektif fayda sağlayabilir (Cahill Jr, 2006).

Ketojenik diyet, nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD+/NADH) oksitlenmiş ve indirgenmiş formları arasındaki oranı modüle eder. Artan NAD+/NADH oranı, ROS'a karşı korumada rol oynar ve redoks reaksiyonlarını,

mitokondriyal biyogenezi ve sinaptik eylemi stabilize eden hücresel solunumu iyileştirebilir (Yang ve Sauve, 2016).

Ketojenik diyet eşleşme bozucu proteinlerin (UCP) artan ekspresyonu ve bunların hipokampustaki aktiviteleri yoluyla elektron taşıma zincirinin verimliliğini artırır; voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek nöronlardaki membran reseptörlerini düzenler. Böylece mitokondriyal enerji rezervlerini arttırılabilir. Eşleşme bozucu proteinlerin, mitokondriyal membran potansiyelini düzenler ve ROS ve reaktif nitrojen türlerinin üretimini azaltır (Harper, Bevilacqua, Hagopian, Weindruch, ve Ramsey, 2004). Ek olarak keton cisimcikleri kalsiyumun neden olduğu membran geçirgenliğini değiştirerek mitokondrinin homeostatik durumunu düzenleyebilir ve gözeneklerin açılmasını engelleyebilir (Kim vd., 2015). Ayrıca, eikosapentaenoik asit, araşidonik asit veya dokosaheksaenoik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), ROS üretimini baskılayarak, inflamatuar aracıları azaltarak ve voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek nöron hücre zarlarının uyarılabilirliğini arttırabilir (Stafstrom ve Rho, 2012).

Ketojenik Diyetin Nöroprotektif Etkileri

Ketojenik diyetin nöroprotektif etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak çeşitli çalışmalar nöron kaybı, metabolik düzey, sinyal seviyesi, epigenetik seviye gibi nöroprotektif aktiviteye katkıda bulunabilecek çok sayıda mekanizma üzerinde durmaktadır. Bu biyolojik mekanizmaları değerlendiren in vitro veya hayvan modellerinde çalışmalar mevcuttur. Alzheimer hastalığı tedavisinin temel amacı, amiloid plaklar ve nörofibriler yumak birikimi ile ilişkili spesifik nöropatolojik hasarların önlenmesidir. Diğer odak noktası beyin metabolizmasındaki düzensizliği, nöronal sinyallemeyi ve mitokondriyal homeostaziyi içerir. Ketojenik diyetin aktivitesi, inflamatuar yanıtın ve oksidatif hasarın azaltılmasıyla ilişkilidir.

Ketojenik diyetin nöroprotektif özellikleri, glikoliz inhibisyonu ve keton cisimlerinin artan oluşumu ve konsantrasyonu sonucunda vücutta meydana gelen biyokimyasal değişikliklerle ilişkili olabilir. Keton cisimleri, ATP (adenozin trifosfat) üretimindeki artış yoluyla mitokondriyal solunumu artırarak nöroprotektif etkiler ortaya koymaktadır. β-hidroksibütiratın beyne birim oksijen başına glikozdan daha fazla enerji sağlayabileceği belirtilmektedir. Keton cisimleri ayrıca mitokondriyal solunum zinciri kompleksinin verimliliğini artırarak NADH (nikotinamid adenin dinükleotid) oksidasyonunu artırarak ve mitokondriyal geçirgenlik geçişini engelleyerek serbest radikallerin üretimini de azaltır. Ketojenik diyetin antioksidan etkisi aynı zamanda glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktivitesindeki artıştan da kaynaklanmaktadır. Sıçanlar üzerinde

yapılan araştırmalarda hipokampustaki antioksidan aktivite artışına glutatyon peroksidaz artışının eşlik ettiği gözlenmiştir (Ziegler vd., 2003). Ketojenik diyetin etkisinin tartışılan bir diğer mekanizması apoptozu azaltma yeteneğidir. Ayrıca sinir hücresi sinaps fonksiyonlarının stabilizasyonunu da kontrol eder. Keton cisimciklerinin etkileri, nöronları hiperpolarize etmek ve nöronal uyarılabilirliği sınırlamak için iki gözenekli (K2P) potasyum kanal yapısını etkinleştirebilen artan aseton düzeyiyle ilişkilidir (Veyrat-Durebex vd., 2018).

Ketojenik Diyetin İnflamasyona Etkisi

Alzheimer hastalığı nöropatolojisinde etkili iki temel faktör olan inflamasyon ve oksidatif stres, hafıza ve bilişsel süreçlerden sorumlu beyin bölgelerinde mevcut olan nöron kaybına yol açan nörotoksik mekanizmalardır. Beyin dokusunda bulunan GPR109A, aslında hidroksi-karboksilik asit reseptörü 2 (HCA2) olarak bilinen G proteinine bağlı bir reseptördür. Üstelik β-OHB, mikroglia, dendritik hücreler ve makrofajlar üzerinde ifade edilen HCA2'ye doğrudan bağlanabilir. Aktivasyonu, COX1 tarafından PGD2 üretimine bağlı olan makrofajların nöroprotektif alt kümesini indükler. Sonuç olarak bağışıklık sistemindeki hücrelerin büyük bir kısmı (örn. makrofajlar veya monositler) bol miktarda GPR109A ifade ettiğinden, KD nöroinflamatuar mekanizmaları etkileyebilir ve nöroinflamasyonu azaltabilir (Taylor vd., 2019).

Ketojenik diyetin nükleer faktör kappa-hafif zincirinin aktivasyonunu inhibe ederek inflamatuar süreçler üzerinde de etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Liu & Hong, 2003). KD'nin diğer bir mekanizması da kromatin yapısını ve erişilebilirliği değiştirmede rol oynayan histon deasetilazların inhibisyonudur. β-OHB, HDAC 1, 3 ve 4'ü (sınıf I ve IIa) in vitro olarak inhibe ederek hafıza fonksiyonunda iyileşmeye ve sinaptik plastisiteye yol açar. Sonuçta inflamasyonu azaltmak, KD'nin AH'yi değiştirici en önemli etkilerinden biri olabilir (Rusek, Pluta, Ułamek-Kozioł, & Czuczwar, 2019).

Ketojenik Diyetin Amiloid ve Tau Proteini Üzerine Etkisi

Alzheimer hastalığı nöropatolojisi tau proteininin anormal hiperfosforilasyonuyla ilişkilidir. Yaşlı insanlarda mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve azalmış nöronal ve glial mitokondriyal metabolizma bunu takip etmektedir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, glikoz/piruvatın oksidasyonundan enerji üretiminin azalmasına neden olur ve ayrıca Aβ birikimini ve tau proteini fonksiyon bozukluğunu arttırabilir. Sonuç olarak, artan süperoksit üretimi ve bunu takip eden oksidatif hasar, oksidatif fosforilasyonda azalma ve son olarak mitokondriyal elektron taşıma zincirinde ortaya çıkan bozulma ile karakterize edilebilir (Yao ve Diaz Brinton, 2011). Ketojenik diyet, beyin için

alternatif metabolik substrat olarak keton sağlayarak bozulmuş glikoz metabolizmasının etkilerini hafifletebilir. Ayrıca bu diyet, Aβ(1–42) toksisitesini tersine çevirerek amiloid plaklarının birikmesini önlemeye yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada, MCT ile tedavi edilen kemirgenlerde beyin Aβ seviyelerinde azalma, amiloid-β toksisitesinden korunma ve mitokondriyal fonksiyonda iyileşme görülmüştür (Van der Auwera, Wera, Van Leuven, ve Henderson, 2005).

Alzheimer Hastalığında Ketojenik Diyet Tedavisi ile İlgili Yapılan Klinik Öncesi ve Klinik Çalışmalar

Alzheimer hastalığında ketojenik diyet uygulamaları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda KD'nin AH'de yararlı etkisini göstermektedir. Keton vücut esterlerinin farelere uzun süreli uygulanmasının, onların bilişsel işlevlerini iyileştirdiği ve beyindeki beta-amiloid ve yüksek düzeyde fosforile edilmiş tau proteinini azalttığı saptanmıştır (Kashiwaya vd., 2013). Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ketojenik diyetin genç sağlıklı farelerde nörovasküler fonksiyon ve bağırsak mikrobiyomlarındaki değişim üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu diyetin intestinal mikrobiyotayı olumlu yönde modüle edebileceği ve metabolik profili iyileştirebileceği (örneğin, kan şekeri düzeylerini, vücut ağırlığını azaltabileceği ve kan keton düzeylerini artırabileceği) gözlenmiştir. Bu müdahalenin aynı zamanda AH riskini de azaltabileceği düşünülmektedir (Ma vd., 2018).

Yakın zamanda Yeni Zelanda'da yapılan randomize bir çalışmada KD'nin Alzheimer hastalarında günlük işlevi ve yaşam kalitesini iyileştirdiği saptanmıştır. AD kriterlerini karşılayan 26 hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve hastalar eşit sayıda olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. 12 hafta boyunca birinci gruptaki hastalar modifiye edilmiş KD, diğer gruptakiler normal diyet tüketmişler ve sonrasında 10 haftalık arınma periyodu verilmiştir. Ardından hastalar 12 haftalık ikinci bir tedavi periyodunu tamamlamıştır. Modifiye edilmiş KD öncelikle yumurta, et, kuruyemiş, tohum, krema, doğal yağ ve yeşil sebzelerden oluşmuştur. Birincil sonuçlar bilişteki, günlük işlevlerdeki ve başlangıca göre yaşam kalitesinde meydana gelen değişikliklerdir. İkincil sonuçlar, başlangıca göre ağırlık, vücut kitle indeksi (BMI), HbA1c, trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve total kolesterol dâhil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörlerindeki bireysel ortalama değişikliklerdir. Ayrıca KD grubunun vücut ağırlığında, BMI ve HbA1c düzeylerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler belirlenmiştir (Phillips vd., 2021).

Alzheimer hastalığının transgenik modelinde KD ile beslenen fareler, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha iyi mitokondriyal fonksiyon, daha az Aβ birikimi ve oksidatif stres sergilemiştir (Van der Auwera vd., 2005). Yaşlı farelerde üç haftadan uzun süre KD uygulanması öğrenme becerilerini ve hafızayı geliştirmiştir. Artan anjiyogenez ve kılcal damar yoğunluğu ile ilişkili olarak KD'nin gelişmiş vasküler fonksiyon yoluyla bilişi destekleyebileceği belirtilmiştir (Milder, Liang, ve Patel, 2010). Ayrıca, MCT ile yapılan ön tedavi, sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla glikoz metabolizmasını etkileyen sıçan kortikal nöronlarında Aβ birikiminin azaldığını göstermiştir (Shimazu vd., 2013)

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu olan veya AH olan 20 hasta tek bir oral doz MCT almıştır. Bilişsel testler uygulandığında tedaviden 90 dakika sonra keton cisimciği, β-hidroksibütirat (β-OHB) seviyelerinde önemli artışlar gözlenmiştir. Ayrıca kognitif testlerde MCT tedavisi alan grupta bilişsel fonksiyon değerlendirme puanının yüksek olduğu belirlenmiştir. Daha yüksek keton değerleri, tüm deneklerde plaseboya kıyasla MCT tedavisiyle paragraf hatırlamada daha fazla iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (Reger vd., 2004).

Yapılan başka bir pilot çalışmada 10 tane Alzheimer hastasına MCT'lerle desteklenen KD uygulanmıştır. Hastalar üç ay boyunca MCT takviyeli KD tükettiler ve ardından arınma dönemi olarak bir ay boyunca normal diyetlerine geri döndüler. Ketojenik diyetin makro besin içeriği enerjinin %70'inin yağdan, %20'sinin proteinden ve %10'dan azının karbonhidratlardan sağlanması şeklinde planlanmıştır. Diyet süresince Alzheimer hastalarında Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel alt ölçek puanlarında artmalar olduğu saptanmış ancak arınma dönemlerinde ölçek alt puanlarının başlangıç seviyesine döndüğü belirlenmiştir (Taylor, Sullivan, Mahnken, Burns, ve Swerdlow, 2018).

Krikorian ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, altı haftadan uzun süre tedavi gören hafif bilişsel bozukluğu olan 23 yetişkin hastada düşük karbonhidratlı diyeti yüksek karbonhidratlı diyetle karşılaştırılmıştır. Düşük karbonhidratlı diyet, karbonhidratı kısıtlayan gruptaki keton düzeyleriyle pozitif korelasyon gösteren daha iyi sözel hafıza performansı göstermiştir. Bu bulgular, kısa vadede bile çok düşük karbonhidrat içerikli diyet tüketiminin, Alzheimer hastalığı riskinin arttığı yaşlı yetişkinlerde hafıza fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir. Araştırmacılar tarafından bu etki kısmen hiperinsülineminin düzeltilmesine atfedilirken, ketozla ilişkili inflamasyonun azalması ve enerji metabolizmasının artması gibi diğer mekanizmalar da nörobilişsel fonksiyonun iyileşmesine katkıda bulunabileceği savunulmuştur (Krikorian vd., 2012)

Yakın zamanda yapılan klinik bir çalışmada, MCT bazlı bir ketojenik formülün AH olan hastalarda bilişsel işlev üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hafif ila orta şiddette AH'si olan 20 Japon hastalar ayrı günlerde 50 g ketojenik formül tükettikten 120 dakika sonra nörobilişsel testlere tabi tutulmuştur. İlk denemede, hastaların plazma keton cisimleri seviyeleri, ketojenik formülün tek alımından 120 dakika sonra başarılı bir şekilde artırılmış olsa da, ketojenik ve plasebo formüllerinin uygulanması arasında bilişsel test sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ketojenik formülün sonraki kronik alım denemesinde 20 hastanın 16'sı 12 haftalık peryodu tamamlamıştır. Denemenin başlamasından 8 hafta sonra hastalar, anlık ve gecikmeli mantıksal hafıza testlerinde başlangıç puanlarına göre anlamlı iyileşme göstermiş ve 12 haftada rakam-sembol kodlama testi ve anlık mantıksal hafıza testinde, önceki teste göre anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir (Ota vd., 2019).

Ketonemiyi tetiklemenin başka bir yolu da normal beslenmeyi ketojenik bir ajanla desteklemektir. Bu sayede hastalarda normal diyet uygulanırken aynı zamanda keton oluşumu da sağlanabilir. Geleneksel KD'nin kısıtlayıcı doğası ve olası olumsuz yan etkileri nedeniyle bu yaklaşım, geleneksel KD'ye göre daha yüksek düzeyde hastalar için uyumlu olabilir. Bununla birlikte, eksojen keton takviyesinden de mide-bağırsak ile ilgili benzer olumsuz yan etkiler rapor edilmiştir (Margolis ve O'Fallon, 2020).

Hiperketonemiyi tetiklemenin bir yolu keton monoester kullanmaktır. Bir keton monoester, ketonların diyet kaynağıdır, MCT'ler ise ketonlara metabolize edilir. Newport ve arkadaşları, genç başlangıçlı sporadik AD'li 63 yaşında bir erkek hastada bu ajanın kullanımının etkilerini bildirmiştir. Hastanın çalışma öncesinde ciddi hafıza kaybı yaşadığı ve günlük yaşam aktivitelerini tamamlayamadığı bildirilmiştir. Hasta, sekiz hafta boyunca günde üç kez keton monoesteri almıştır. Sekiz haftanın sonunda hastanın hafızasında önemli gelişmeler olduğu ve tedaviye başlamadan önce yapamadığı görevleri tamamlayabildiği belirlenmiştir. Birçok günlük yaşam aktivitelerini (duş almak, kendi kendine giyinmek, diş fırçalamak, bulaşıkları elle yıkamak ve bir menüden yemek seçip sipariş etmek gibi) kendi yapabildiği belirlenmiştir (Newport vd., 2015).

Henderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift kör kontrollü randomize çalışmada ise hafif ila orta şiddette AH'li 152 hastada günlük MCT takviyesiyle birlikte normal diyetin bilişsel performans üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 90 gün süren çalışma sonucunda kontrol grubunda plasebo grubuna göre bilişsel performansta iyileşme olduğu saptanmıştır (Henderson vd., 2009). Torosyan ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise 45 gün boyunca MCT takviyesinin Alzheimer hastalarında serebral

kan akışında artışlara yol açtığını bulunmuştur (Torosyan vd., 2018). Çin'de yapılan bir araştırma, 30 gün boyunca günde üç kez MCT takviyesinin bilişsel fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelere yol açtığını gösterilmiştir (Xu vd., 2020).

Ketojenik Diyetin Olumsuz Etkileri

Yetişkin popülasyonda KD uygulamasının olumsuz etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır, ancak hipoglisemi ve dehidrasyon gibi bazı etkiler tahmin edilebilir. Diğer yan etkiler daha az görülür ve uzun süreli tedavi sonrasında ortaya çıkmaktadır.

Epilepsili hastaların sıklıkla bildirdiği olumsuz etkiler gastrointestinal etkiler, kilo kaybı ve geçici hiperlipidemidir. Gastrointestinal yan etkiler kabızlık, bulantı, kusma ve iştah azalmasını içerebilir (McDonald ve Cervenka, 2018b). Kilo kaybı, özellikle obez bir hastada memnuniyetle karşılanan bir etki olabilir ancak bunun düzenlenmesi ve izlenmesi gerekir. Ek olarak, açlık toplam serum kolesterolü, trigliseritler ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) kolesterolü gibi lipit profilindeki değişiklikler, KD tedavisinin başlangıcında artar, ardından normale döner (~1 yıl sonra). Ayrıca Alzheimer hastalarında KD, koku ve tat alma duyularındaki bozukluklar, apraksi, disfaji gibi nörolojik semptomlar ve yeme sırasındaki davranış bozuklukları yoluyla gıda tüketimini önemli ölçüde etkileyebilir. Ketojenik diyetin uzun süreli uygulamasındaki en büyük sorun, hastaların diyet önerilerine uymamasıdır. Diyette yüksek miktarda yağ açısından zengin bileşenler (peynir, yumurta, tereyağı, sıvı yağlar, et vb.) zayıf toleransa neden olabilir. Bu nedenle yan etkiler bulantı, kusma, kabızlık ve iştah azalmasını içerebilir. Ayrıca dehidrasyon, hepatit, pankreatit, hipoglisemi, hiperürisemi, hipertransaminemi, hipomagnezemi ve hiponatremi KD'nin olumsuz etkileri arasındadır (Włodarek, 2019). Öte yandan, uzun süreli KD, aterosklerozun artmasına, kardiyomiyopatiye, nefrolitiazise, karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına, optik sinir nöropatisine, anemiye, mineral kemik yoğunluğunun azalmasına ve vitamin ve mineral bileşenlerinin eksikliklerine neden olabilir (Ułamek-Kozioł, Pluta, Bogucka-Kocka, ve Czuczwar, 2016).

Nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip kişiler yetersiz beslenme ve sarkopeni açısından yüksek risk altındadır. Alzheimer hastalarının tat ve koku duyularında bozukluklar, apraksi niteliğinde nörolojik bozukluklar, yemek yeme sırasındaki davranış bozuklukları, yutma güçlüğü ve besin tüketimini engelleyen daha birçok belirti görülebilmektedir. Bu nedenle nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde KD'nin uygulanması bazı şüpheler doğurabilir, çünkü beslenme durumları hastaların yaşam beklentisini etkileyen önemli bir faktördür. Şu ana kadar KD kullanan hastaların katılımıyla gerçekleştirilen az sayıdaki çalışmanın

süreleri nispeten kısadır. Bu nedenle uzun süreli KD uygulamasının hastaların beslenme durumuna ve hastalığın seyrine etkisine ilişkin bulgular henüz keşfedilmemiştir.

SONUÇ

Ketojenik diyetin çeşitli hastalıklarda kullanımına yönelik araştırmalar son zamanlarda giderek artmaktadır. Anormal glikoz metabolizması, mitokondriyal ilişkili beyin enerji metabolizmasının azalması, nörotransmiter salınımındaki değişiklikler ve artan inflamatuar yanıt, AH'de gözlenen temel patofizyolojik metabolik değişikliklerdir. Ayrıca KD, nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinin altında yatan çok çeşitli metabolik ve sinyal değişikliklerini modüle edebilir.

Sınırlı hayvan çalışmalarına ve klinik çalışmalara dayanarak, KD'nin mitokondriyal fonksiyonu ve hücresel metabolizmayı arttırmada faydalı etkileri olduğu görülmektedir. Güncel çalışmaların çoğu az örneklem sayısı ile yapılmıştır, genellikle kontrolsüzdür ve ketozun yalnızca biliş üzerindeki kısa vadeli etkilerine bakmaktadır. Bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarında KD'nin etkisine ilişkin geniş, uzun dönemli, randomize, kontrollü çalışmalar mevcut değildir ve dolayısıyla buna ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmalar, hayvan modellerinde ve Alzheimer hastalarında anormal glikoz ve enerji metabolizmasını düzeltmek için nörodejeneratif bozuklukların altında yatan KD'nin tam etki mekanizmalarını araştırmalıdır. Ayrıca KD'nin hastalarda beslenme durumu, genel iyilik hali ve AH'nin ilerlemesi üzerindeki uzun vadeli etkileri için daha boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., . . . Fiebich, B. L. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging, 21*(3), 383-421.

Barnard, N. D., Bush, A. I., Ceccarelli, A., Cooper, J., de Jager, C. A., Erickson, K. I., . . . Squitti, R. (2014). Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging, 35 Suppl 2*, S74-78. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033

Cahill Jr, G. F. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr., 26*, 1-22.

Crosby, L., Davis, B., Joshi, S., Jardine, M., Paul, J., Neola, M., & Barnard, N. D. (2021). Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Frontiers in Nutrition, 8*, 702802.

De-Paula, V. J., Radanovic, M., Diniz, B. S., ve Forlenza, O. V. (2012). Alzheimer's disease. *Subcell Biochem, 65*, 329-352. doi:10.1007/978-94-007-5416-4_14

Guerreiro, R., ve Hardy, J. (2014). Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics, 11*(4), 732-737. doi:10.1007/s13311-014-0295-9

Harper, M. E., Bevilacqua, L., Hagopian, K., Weindruch, R., ve Ramsey, J. (2004). Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling. *Acta Physiologica Scandinavica, 182*(4), 321-331.

Henderson, S. T., Vogel, J. L., Barr, L. J., Garvin, F., Jones, J. J., ve Costantini, L. C. (2009). Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & metabolism, 6*(1), 1-25.

Kashiwaya, Y., Bergman, C., Lee, J. H., Wan, R., King, M. T., Mughal, M. R., . . . Veech, R. L. (2013). A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging, 34*(6), 1530-1539. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023

Kelley, B. J., ve Petersen, R. C. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurologic clinics, 25*(3), 577-609.

Kim, D. Y., Simeone, K. A., Simeone, T. A., Pandya, J. D., Wilke, J. C., Ahn, Y., . . . Rho, J. M. (2015). Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Annals of neurology, 78*(1), 77-87.

Kossoff, E. H., ve Hartman, A. L. (2012). Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Current opinion in neurology, 25*(2), 173.

Krikorian, R., Shidler, M. D., Dangelo, K., Couch, S. C., Benoit, S. C., ve Clegg, D. J. (2012). Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive

impairment. *Neurobiol Aging, 33*(2), 425.e419-427. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.006

Krikorian, R., Shidler, M. D., Dangelo, K., Couch, S. C., Benoit, S. C., ve Clegg, D. J. (2012). Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging, 33*(2), 425. e419-425. e427.

Lauritzen, K. H., Hasan-Olive, M. M., Regnell, C. E., Kleppa, L., Scheibye-Knudsen, M., Gjedde, A., . . . Bergersen, L. H. (2016). A ketogenic diet accelerates neurodegeneration in mice with induced mitochondrial DNA toxicity in the forebrain. *Neurobiology of aging, 48*, 34-47.

Liu, B., ve Hong, J.-S. (2003). Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 304*(1), 1-7.

Ma, D., Wang, A. C., Parikh, I., Green, S. J., Hoffman, J. D., Chlipala, G., . . . Lin, A. L. (2018). Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep, 8*(1), 6670. doi:10.1038/s41598-018-25190-5

Margolis, L. M., ve O'Fallon, K. S. (2020). Utility of ketone supplementation to enhance physical performance: a systematic review. *Advances in nutrition, 11*(2), 412-419.

McDonald, T. J., ve Cervenka, M. C. (2018a). The expanding role of ketogenic diets in adult neurological disorders. *Brain sciences, 8*(8), 148.

McDonald, T. J., ve Cervenka, M. C. (2018b). Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics, 15*, 1018-1031.

Milder, J. B., Liang, L. P., ve Patel, M. (2010). Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis, 40*(1), 238-244. doi:10.1016/j.nbd.2010.05.030

Newman, J. C., ve Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab, 25*(1), 42-52. doi:10.1016/j.tem.2013.09.002

Newport, M. T., VanItallie, T. B., Kashiwaya, Y., King, M. T., ve Veech, R. L. (2015). A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 11*(1), 99-103.

Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., Takano, H., Yokoi, Y., Hori, H., . . . Kunugi, H. (2019). Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett, 690*, 232-236. doi:10.1016/j.neulet.2018.10.048

Paoli, A., Bianco, A., Damiani, E., ve Bosco, G. (2014). Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *BioMed research international, 2014*.

Pavón, S., Lázaro, E., Martínez, O., Amayra, I., López-Paz, J., Caballero, P., . . . Pérez, M. (2021). Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: a systematic review. *Nutrition Reviews, 79*(7), 802-813.

Phillips, M. C., Deprez, L. M., Mortimer, G. M., Murtagh, D. K., McCoy, S., Mylchreest, R., . . . McManus, E. J. (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy, 13*, 1-12.

Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A., Patterson, C., Cowan, D., Levine, M., . . . Oremus, M. (2008). Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med, 148*(5), 379-397. doi:10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009

Reger, M. A., Henderson, S. T., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L. D., Watson, G. S., . . . Craft, S. (2004). Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging, 25*(3), 311-314. doi:10.1016/s0197-4580(03)00087-3

Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., ve Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci, 20*(16). doi:10.3390/ijms20163892

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., ve Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med, 1*(1), a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189

Shimazu, T., Hirschey, M. D., Newman, J., He, W., Shirakawa, K., Le Moan, N., . . . Verdin, E. (2013). Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science, 339*(6116), 211-214. doi:10.1126/science.1227166

Stafstrom, C. E., ve Rho, J. M. (2012). The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Frontiers in Pharmacology, 3*, 59.

Swerdlow, R. H. (2011). Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochim Biophys Acta, 1812*(12), 1630-1639. doi:10.1016/j.bbadis.2011.08.012

Takahashi, R. H., Nagao, T., ve Gouras, G. K. (2017). Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β-amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Int, 67*(4), 185-193. doi:10.1111/pin.12520

Taylor, M. K., Sullivan, D. K., Mahnken, J. D., Burns, J. M., ve Swerdlow, R. H. (2018). Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 4*, 28-36.

Taylor, M. K., Swerdlow, R. H., Burns, J. M., ve Sullivan, D. K. (2019). An experimental ketogenic diet for Alzheimer disease was nutritionally dense and rich in vegetables and avocado. *Current developments in nutrition, 3*(4), nzz003.

Torosyan, N., Sethanandha, C., Grill, J. D., Dilley, M. L., Lee, J., Cummings, J. L., . . . Silverman, D. H. (2018). Changes in regional cerebral blood flow associated with a 45 day course of the ketogenic agent, caprylidene, in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blinded, pilot study. *Experimental gerontology, 111*, 118-121.

Ułamek-Kozioł, M., Pluta, R., Bogucka-Kocka, A., ve Czuczwar, S. J. (2016). To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 23*(4).

Van der Auwera, I., Wera, S., Van Leuven, F., ve Henderson, S. T. (2005). A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutrition & metabolism, 2*(1), 1-8.

Veyrat-Durebex, C., Reynier, P., Procaccio, V., Hergesheimer, R., Corcia, P., Andres, C. R., ve Blasco, H. (2018). How can a ketogenic diet improve motor function? *Frontiers in molecular neuroscience, 11*, 15.

Włodarek, D. (2019). Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients, 11*(1). doi:10.3390/nu11010169

Xu, Q., Zhang, Y., Zhang, X., Liu, L., Zhou, B., Mo, R., . . . Tao, Y. (2020). Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4−/−: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clinical Nutrition, 39*(7), 2092-2105.

Yang, Y., ve Sauve, A. A. (2016). NAD+ metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics, 1864*(12), 1787-1800.

Yao, J., ve Diaz Brinton, R. (2011). Targeting mitochondrial bioenergetics for Alzheimer's prevention and treatment. *Current Pharmaceutical Design, 17*(31), 3474-3479.

Ziegler, D. R., Ribeiro, L. C., Hagenn, M., Siqueira, l. R., Araújo, E., Torres, I. L., . . . Gonçalves, C.-A. (2003). Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus. *Neurochemical research, 28*, 1793-1797.

Bölüm 23

Temel Ayak ve Ayak Bileği Anatomisi Kaslar ve Fasya

Seyde Büşra KODAK[1]

[1]Kaslar hareketten sorumludur ve ayak bileği ve ayak yaralanmalarının birincil nedeni, bir hareketin aşırı, tekrarlayan ve doku kapasitesini aşan uzun bir süre boyunca yapılmasıdır (McDonnell & Sahrmann, 2011). Ağırlık taşıma, ayak ve ayak bileğinin birincil işlevidir- her yapının bu görevin tamamlanabilmesini sağlamada farklı bir rolü vardır. Bu yapılar hem esnek (yer kuvvetlerine uyum sağlamak için) hem de çok sert (vücudu ileriye doğru itmek için) olmalıdır. Ayrıca bu iki durum arasında hızla geçiş yapabilmelidirler. Diğer işlevler arasında dengenin korunması, dik duruş ve uzaydaki vücut pozisyonunun tanınması yer alır(McDonnell & Sahrmann, 2011).

Alt Bacak Kasları

Alt bacak kasları dört kompartmana ayrılır: yüzeysel posterior kompartman, derin posterior kompartman, lateral kompartman ve anterior kompartman.

Posterior Kompartman

Ayak bileğinin birincil plantar fleksörleri bu kompartmanda bulunur. Ayağın orta hattının medialine yerleştirilmeleri nedeniyle supinatör olarak da işlev görürler.

Birincil sorumlulukları şunları içerir:

- Ayağı sert bir kaldıraca dönüştürmek
- Yürüyüş döngüsü sırasında itmeye yardımcı olmak
- Push-off yürüyüş döngüsü boyunca ilk temas sırasında ayak üzerinde tibia ilerlemesinin kontrol edilmesi
- Push-off yürüyüş döngüsü boyunca ilk temas sırasında ayak pronasyonunun kontrol edilmesi

Superficial Posterior Kompartman

Soleus

[1] Öğr. Gör.; Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
seydekodak1@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2226-6056

- Origo: Soleal çizgi, tibianın medial sınırı, fibula başı, fibulanın posterior sınırı
- İnsertio: Kalkaneusun arka yüzeyi (kalkaneal tendon aracılığıyla)
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (S1, S2)
- Vasküler kaynak: Posterior tibial arter ve ven

Gastroknemius

- Origo: İki baş, lateral: Femurun lateral kondilinin posterolateral yüzü, medial: Medial femoral kondilin posterior yüzeyi, femoral şaftın popliteal yüzeyi
- İnsertio: Kalkaneal tendon aracılığıyla kalkaneusun arka yüzeyi
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (S1, S2)
- Vasküler kaynak: Medial sural arter, popliteal arterin bir dalı

Plantaris

- Origo: Femurun lateral suprakondiler hattı, dizin oblik popliteal ligamenti
- İnsertio: Kalkaneusun arka yüzeyi (kalkaneal tendon aracılığıyla)
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (S1, S2)
- Vasküler besleme: Lateral sural ve popliteal arterler ve superior lateral geniküler arter

Derin Arka Kompartman

Flexor digitorum longus

- Origo: Tibianın arka yüzeyi (soleal çizginin inferioru)
- İnsertio: 2-5. parmakların distal falankslarının tabanları
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (L5, S1, S2)
- Vasküler kaynak: Posterior tibial arter

Tibialis posterior

- Origo: Tibia'nın arka yüzeyi, fibula'nın arka yüzeyi ve interosseöz membran
- İnsertio: Naviküler kemiğin tüberositesi, tüm kuneiform kemikler, küboid kemik, metatarsal kemiklerin tabanları 2-4
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (L4, L5)
- Vasküler kaynak: Posterior tibial arter dalları

Flexor hallucis longus

- Origo: Fibulanın arka yüzeyinin distal 2/3'ü, interosseöz membran, bacağın posterior intermusküler septumu, tibialis posterior kasının fasyası
- İnsertio: Büyük ayak parmağının distal falanksının tabanı
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (S2, S3)
- Vasküler kaynak: Posterior tibial arter, fibular arter

Popliteus

- Origo: Femurun lateral kondili, diz ekleminin lateral menisküsünün arka boynuzu
- İnsertio: Proksimal tibianın arka yüzeyi
- Sinir kaynağı: Tibial sinir (L4-S1)
- Vasküler besleme: İnferior medial ve lateral geniküler arterler (popliteal arter), posterior tibial rekürren arter, posterior tibial arter, tibianın nutrient arteri

Lateral Kompartman

Peroneus (Fibularis) Longus

- Origo: Fibulanın lateral yüzeyinin başı ve üst 2/3'ü
- İnsertio: 1. metatars tabanı ve medial kuneiform
- Sinir kaynağı: Yüzeyel fibular sinir (L5 - S1)
- Vasküler kaynak: Fibular arter

Fonksiyon:

Ayak bileği eversiyonu ve zayıf plantarfleksiyon

Ön ayak pozisyonunun kas kontrolü

Peroneus (Fibularis) Brevis

- Origo: Fibulanın lateral yüzeyinin inferior 2/3'ü
- İnsertio: 5. metatarsın tabanı
- Sinir kaynağı: yüzeysel fibular sinir (L5 - S1)
- Vasküler kaynak: Anterior tibial arter

Fonksiyon:

Ayak bileği eversiyonu ve zayıf plantarfleksiyon

Ayağın lateral kolonunu stabilize eder

Anterior Kompartman

Ayak bileği dorsifleksiyonu anterior kompartmandaki tüm kaslar tarafından gerçekleştirilir. Ek olarak;

- Tibialis anterior ve ekstansör hallusis longus dorsifleksiyon sırasında ayağı ters çevirir
- Ekstansör digitorum longus dorsifleksiyon sırasında ayağı dışa doğru çeker
- Topuk vuruşu sırasında ayağın alçalmasının eksantrik kontrolü
- Salınım fazı sırasında ayak parmaklarının açıklığının konsantrik kontrolü

Tibialis Anterior

- Origo: tibianın lateral (dış) yüzeyinin üst üçte ikisi
- İnsertio: ayağın medial kuneiform ve birinci metatarsal kemikleri

- Sinir kaynağı: Derin fibular sinir (L4, L5) ve ortak fibular sinirin bir dalı
- Vasküler kaynak: Anterior tibial arter

Ekstansör Digitorum Longus

- Origo: Fibulanın medial yüzeyinin proksimal 1/2'si, lateral tibial kondil, interosseöz membran
- İnsertio: 2-5. parmakların distal ve orta falanksları
- Sinir kaynağı: Derin fibular sinir (L5, S1)
- Vasküler besleme: Anterior tibial, fibular, anterior lateral malleolar, lateral tarsal, metatarsal, plantar ve dijital arterler

Ekstansör Hallucis Longus

- Origo: Fibulanın medial yüzeyinin orta 1/3'ü, interosseöz membran
- İnsertio: Büyük ayak parmağının distal falanksının tabanı
- Sinir kaynağı: Derin fibular sinir (L5, S1)
- Vasküler kaynak: Anterior tibial arter

Peroneus (Fibularis) Tertius

- Origo: Fibulanın medial yüzeyinin distal 1/3'ü, interosseöz membran (ön yüzey), anterior intermusküler septum
- İnsertio: Beşinci metatarsal kemiğin tabanının dorsal yüzeyi
- Sinir kaynağı: Derin fibular sinir (L5, S1)
- Vasküler besleme: Anterior lateral malleolar arter, lateral tarsal arter, metatarsal arterler, lateral plantar arter, dijital arterler, arkuat arter, dördüncü dorsal metatarsal arter

Ayak Kasları

Arkların, metatarsofalangeal (MTP) ve interfalangeal (IP) eklemlerin stabilizasyonu, ayağın intrinsik kaslarının ana işlevleridir. Ek olarak bu kaslar :

- gerginlik düzenlemesine yardımcı olur ve dışsal kas kuvveti üretimine karşı koyar
- yürüyüş döngüsü sırasında ayağın rijitten esnekliğe geçişini sağlayan kritik stabilizasyonu sağlar
- quadratus plantae sagittal düzlemde ayak fleksiyonuna yardımcı olur
- lumbricals interfalangeal eklemi uzatır
- interosseus MTP eklem fleksiyonuna, IP eklem ekstansiyonuna, ayak abdüksiyonuna ve addüksiyonuna yardımcı olur

Quadratus Plantae

- Origo: Kalkaneus
- İnsertio: fleksör digitorum longus tendonu
- Sinir kaynağı: Lateral plantar sinir (S1-S3)

- Vasküler besleme: posterior tibial arter dalı

Lumbricals

- Origo: Fleksör digitorum longus tendonu
- İnsertio: Medial proksimal falanks ve ekstansör digitorum longusun dorsal genişlemesi
- Sinir kaynağı: Lumbrikal 1: Medial plantar sinir (S2, S3); Lumbrikal 2-4: Lateral plantar sinir (S2-S3)
- Vasküler besleme: Lateral plantar arter, plantar metatarsal arterler, dorsal metatarsal arterler, dorsal dijital arterler

Interossei

- Origo: Metatarsların şaftları
- İnsertio: Proksimal falanksın tabanı
- Sinir kaynağı: Lateral plantar sinir (S2-S3)
- Vasküler kaynak: Lateral plantar arter (Signorile, Kwiatkowski, Caruso, & Robertson, 1995)

FASCİA

Fasya, altta yatan kaslarla mekanik olarak bağlantı kurar. Kasların miyofasyaya yerleştirilmesi, fasya ve kasların birbirlerini etkilediğine dair klinik gözlemi desteklemektedir. Ekstansör hallusis longus kası, anterior krural kompartman ve lateral kollateral ligament ile bağlanan peroneal kompartmanda bulunan kaslar arasındaki bağlantı, miyofasyal bağlantıların kas fonksiyonu ve propriyosepsiyon üzerinde doğrudan ve dolaylı bir etkiye sahip olduğu durumlara bir örnektir(Wilke, Schleip, Yucesoy, & Banzer, 2018).

Miyofasyal zincir, mekanik kuvvetlerin bir uzuvdaki kaslar ile seri halindeki kaslar arasında nasıl aktarıldığını açıklayan bir kavramdır. Kas-fasya çizgilerine ilişkin mevcut çalışmalar, örneğin, plantar aponevroz, gastroknemius kası ve fasyası hamstring kasları ve fasyası, sakrotuberöz ligament ve lomber fasya ve erektör spina kasını içeren posterior miyofasyal zincir boyunca bir kuvvet aktarımı olduğunu göstermektedir(Wilke et al., 2018).

Fasyanın bir diğer işlevi de kan akışını düzenlemektir. Alt bacakta, uygun vasküler tedarik kısmen fasya kompartmanlarının yarattığı basınca bağlıdır. Fasyal kısıtlamalar kan damarlarının sıkışmasına neden olarak ödem, kramp ve topallamaya yol açabilir (Boser & Schumaker, 2020).

Alt Bacak Fasyası

Lateral Fasya Hattı ayağın lateral ve medial tarafını vücudun lateral tarafına bağlar(ELSEVIER). Ayağın medial tarafında peroneus longus'un insersiyonu ile

başlar, ayağın altından lateral yönüne doğru ilerler ve peroneus brevis tendonu ile birleşir. Daha sonra peroneus longus ve peroneus brevis'in alt bacağın lateral kompartmanındaki tek kaslar olduğu lateral malleolusa doğru hareket eder. Lateral fasya hattı miyofasiyal yollarının tamamı aşağıdaki gibidir:

Splenius capitis/sternocleidomastoid→dış/iç interkostallar→lateral abdominal oblikler→Gluteus maximus/Tensor Fasciae Latae/Iliotibial yol→Fibula başının ön ligamenti→Peroneal (Fibularis) kaslar/lateral krural kompartman(ELSEVIER).

Tensor Fascia Latae, alt bacak kaslarını dört bölmeye ayıran Lateral fasya hattının fasyal bir devamıdır(Peabody & Bordoni, 2020).Birincil rolleri şunlardır:

- Kasın gücünü kemiğe aktararak kasa yardımcı olmak
- Ödem için mekansal kısıtlama yaratmak
- Ödem durumunda kompartman içindeki sinir ve kan damarı işlevini etkilemek.

Ayak Fasyası

Ayak fasyası, her biri farklı güç ve kalınlığa sahip olan yüzeysel ve derin fasya ile tanımlanabilir. Birincil işlevi kasları desteklemek, bölmek ve bağlamaktır(Bourne, Talkad, & Varacallo, 2018). Buna ek olarak

- Ayağın statik ve dinamik işlevini optimize eder
- Kasların şeklini etkiler
- Bölgesel sinirlerin ve kan damarlarının hareketini ve işlevini optimize eder
- Ayak kemerlerini destekler. Kısmi ve total plantar fasya gevşetmesi ark yüksekliğini azaltabilir(Cheung, An, & Zhang, 2006).
- Işlevsel bir windlass mekanizması vardır.
- Pedal hareketine izin vermek için şok emici özellikler sağlar(Bourne et al., 2018)

Fasya, ayağın beş anatomik kompartmanını belirler: medial, santral, lateral, dorsal ve interosseöz kompartmanlar. Plantar fasya, statik ayak duruşuna en büyük katkıda bulunan organ olarak görünmektedir.

Plantar Fasya

- Origo: calcaneus
- İnsertio: falankslar
- Sinir kaynağı: lateral ve medial plantar sinirler
- Vasküler besleme: dorsalis pedis arterinin dalı ve posterior tibial arter

Plantar fasyanın lateral bandı Yüzeysel Arka Çizgiye aittir. Bununla birlikte, metatarsal kompleks ve fibula ile bağlantıları boyunca fasya Lateral Hattı, lateral longitudinal ark için destek sağlar (ELSEVIER).

Windlass Çıkrık Mekanizması

Çıkrık mekanizması (bir kablonun sıkılması), ayağa dinamik destek sağlayarak plantar fasyanın ağırlık taşıma aktivitelerindeki rolünü tanımlar.

Ayak Arkları

Ayakta anteriordan posteriora ve medialden laterale uzanan sürekli bir kemer vardır, ancak literatürde genellikle üç ayak arkları tanımlanır: medial, lateral ve transvers ark. Medial ve lateral ark longitudinal ark oluşturur. Tüm kemerler normal yürüme için gerekli olan sert ve esnek yapılar olarak işlev görür:

- Arklar ayakta duruş için sabit bir taban sağlar
- Lateral ark, hareketle birlikte ön düzlem vücut ağırlığı kayması sırasında destek sağlamada rol oynar
- Medial arkın yüksekliği pes planus veya pes cavus'u tanımlar
- Transvers ark, medial ve lateral arkların stabilitesi için gereklidir.

Arklar aşağıdaki kemikler tarafından oluşturulur:

Medial ark:

• Kalkaneus, talus, naviküler, üç kuneiform, ilk üç metatars

Lateral ark:

•Kalkaneus, küboid, lateral iki metatars

Transvers ark :

•Üç kuneiform, küboid, beş metatarsın tabanları.

Tüm arklar plantar ligamentler ve plantar aponevroz yoluyla ligamentöz destek alır.

REFERANSLAR

Boser, A., & Schumaker, K. (2020). Fascia And The Circulatory System. In Fascia, Function, And Medical Applications (Pp. 71-84): Crc Press.

Bourne, M., Talkad, A., & Varacallo, M. (2018). Anatomy, Bony Pelvis And Lower Limb, Foot Fascia.

Cheung, J., An, K. & Zhang, M. (2006). Consequences Of Partial And Total Plantar Fascia Release: A Finite Element Study. Foot & Ankle International, 27(2), 125-132.

Elsevier, C. L. Livro: Thomas Myers-Anatomy Trains Myofascial Meridians For Manual And Movement Therapists. World, 1, 1.

Mcdonnell, M. K., & Sahrmann, S. (2011). Movement System Syndromes Of The Cervical Spine. Movement System Impairment Syndromes Of The Extremities, Cervical And Thoracic Spines, 1.

Peabody, T., & Bordoni, B. (2020). Anatomy, Bony Pelvis And Lower Limb, Fascia Lata.

Signorile, J. F., Kwiatkowski, K., Caruso, J. F., & Robertson, B. (1995). Effect Of Foot Position On The Electromyographical Activity Of The Superficial Quadriceps Muscles During The Parallel Squat And Knee Extension. The Journal Of Strength & Conditioning Research, 9(3), 182-187.

Wilke, J., Schleip, R., Yucesoy, C. A., & Banzer, W. (2018). Not Merely A Protective Packing Organ? A Review Of Fascia And Its Force Transmission Capacity. Journal Of Applied Physiology, 124(1), 234-244.

Bölüm 24

BEL AĞRISI VE YÖNETİMİ

Seyde Büşra KODAK[1]

[1]Bel ağrısı (Lumbal Back Pain), insanların %50-80 'ini etkileyen ve en yaygın beş hastalıktan biridir(Casiano & De NK). Çalışmalar, dünyadaki 18-64 yaş aralığındaki insanların yaklaşık %23'ünün kronik bel ağrısından şikayetçi olduğunu göstermiştir. Bu durumu yaşam boyuna oranladığımızda bazı tahminlerin yetişkin popülasyonda %84 kadar yüksek olduğu sağtanmıştır (Casiano & De NK). Sistematik bir derleme çalışmasında, bel ağrısı çeken, genç yetişkin diye tabir edeceğimiz ergenlerin yıllık oranının %11,8 ila %33 olduğunu göstermiştir (Casiano & De NK).Nüfusun yaklaşık %11 ila 12'si bel ağrısı nedeniyle sakat kalmaktadır (Balagué, Mannion, Pellisé, & Cedraschi, 2012).

Bel ağrısının kaynağına bağlı olarak farklı tanımları vardır. Bel ağrısının önlenmesine yönelik Avrupa Kılavuzuna göre bel ağrısı "bacak ağrısı olsun ya da olmasın, kosta kenarının altında ve alt gluteal kıvrımların üzerinde lokalize olan ağrı ve rahatsızlık hissi"(Burton et al., 2004) olarak tanımlanmaktadır. Kinkade'ye göre, Avrupa kılavuzlarına benzeyen bir diğer tanım ise bel ağrısının "alt kaburga kenarı ile proksimal uyluklar arasındaki bölgede posteriorda ortaya çıkan ağrı" olduğudur (Kinkade, 2007). Bel ağrısının en yaygın şekli "spesifik olmayan bel ağrısı" olarak adlandırılan ve "tanınabilir, bilinen spesifik bir patolojiye atfedilmeyen bel ağrısı"(Burton et al., 2004) olarak tanımlanan şeklidir.

Bel ağrısı genellikle 3 alt tipte kategorize edilir: akut, subakut ve kronik bel ağrısı. Bu alt bölümleme bel ağrısının süresine dayanmaktadır. Akut bel ağrısı 6 haftadan kısa süren bel ağrısı, subakut bel ağrısı 6 ila 12 hafta arasında ve kronik bel ağrısı 12 hafta veya daha uzun süren bel ağrısıdır(Burton et al., 2004).

[1] Öğr. Gör.; Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
seydekodak1@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2226-6056

Üç aydan uzun süredir mevcut olan bel ağrısı kronik olarak kabul edilir. Tüm sağlık bakım maliyetlerinin %80'inden fazlası kronik bel ağrısı olarak adlandırılır. Bel ağrısı için tedavi arayışında olan kişilerin yaklaşık üçte birinde, akut ataktan sonraki bir yıl boyunca orta şiddette ağrı devam edecektir (Aure, Nilsen, & Vasseljen, 2003; Chou et al., 2007; Ferreira et al., 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde yedi milyon yetişkinin kronik bel ağrısının bir sonucu olarak aktivite kısıtlamalarına sahip olduğu tahmin edilmektedir(Chenot et al., 2017).

Oldukça yeni bir çalışma, belirli bir popülasyonda bel ağrısı ve uzun süreli antibiyotik tedavisini incelemiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, önceki bir disk herniasyonu, >6 aylık bel ağrısı ve MR taramasında önceki herniasyona bitişik tip 1 modik değişikliklerdir. Modik değişiklikler omur gövdesinde ödemin mevcut olduğu durumlardır. Bu hastalar 100 günlük antibiyotiklerle tedavi edilmiş ve yeniden değerlendirmede ve 1 yıllık takipte ağrı seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Bu nedenle, bu popülasyonda potansiyel olarak dikkate alınması gereken bir konudur(Albert, Sorensen, Christensen, & Manniche, 2013; Mostafa).Bununla birlikte, Birleşik Krallık'ta NICE (de Campos, 2017), Danimarka Sağlık Otoritesi (Stochkendahl et al., 2018) ve Amerikan Doktorlar Koleji (Qaseem, Wilt, McLean, Forciea, & Physicians, 2017) tarafından yayınlanan son klinik kılavuzlar bel ağrısı tedavisinde antibiyotik kullanımından bahsetmemektedir. Belçika'da KCE tarafından 2017 yılında yayınlanan bir başka kılavuzda (Van Wambeke et al., 2017) bel veya radiküler ağrının tedavisi için hiçbir aşamada antibiyotik kullanımının tavsiye edilmediği belirtilmektedir.

Bel Ağrısı Muayenesi

Sırt ağrısı ile başvuran bir hastanın fizyoterapi muayenesinin ilk amacı, hastayı uluslararası sırt ağrısı kılavuzlarında önerilen tanısal triyaja göre sınıflandırmaktır (Koes et al., 2010). Ciddi (kırık, kanser, enfeksiyon ve ankilozan spondilit gibi) ve nörolojik defisitli (radikülopati, kaudal ekina sendromu gibi) spesifik sırt ağrısı nedenleri nadirdir (Henschke et al., 2009) ancak bu durumların taranması önemlidir (Koes et al., 2010) (Van Tulder et al., 2006). Bel ağrısı ile başvuran kişilerin %1-2'sini ciddi durumlar, %5-10'unu ise

nörolojik defisitli spesifik bel ağrısı nedenleri oluşturmaktadır (O'SULLIVAN & Lin, 2014). Bel ağrısının ciddi ve spesifik nedenleri ekarte edildiğinde, bireylerin spesifik olmayan (veya basit veya mekanik) bel ağrısına sahip olduğu söylenir.

Spesifik olmayan bel ağrısı, birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastaların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (Koes, Van Tulder, & Thomas, 2006) ve bunlar fizyoterapiye başvuran bel ağrılı bireylerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Fizyoterapi değerlendirmesi, ağrının başlangıcına katkıda bulunmuş olabilecek veya kalıcı ağrı geliştirme olasılığını artıran bozuklukları belirlemeyi amaçlar. Bunlar arasında biyolojik faktörler (örn. güçsüzlük, sertlik), psikolojik faktörler (örn. depresyon, hareket korkusu ve felaketleştirme) ve sosyal faktörler (örn. çalışma ortamı) yer almaktadır (Mark Hancock, 2014). Değerlendirme, diz gibi periferik eklemlerde olabileceği gibi, ağrının kaynağı olarak anatomik yapıları (örneğin intervertebral disk) belirlemeye odaklanmaz (Mark Hancock, 2014). Önceki araştırmalar ve uluslararası kılavuzlar, mekanik bel ağrısının etkin yönetimi için ağrının spesifik doku kaynağının belirlenmesinin mümkün veya gerekli olmadığını göstermektedir (Koes et al., 2010) (Van Tulder et al., 2006) (MJ Hancock et al., 2007). Bu nedenle, özellikle ilk ayda tanısal görüntülemenin kullanılması önerilmemektedir. Teşhis yönetimi yalnızca bel ağrısı önerilen protokollere yanıt vermiyorsa ve durumun yönetiminin değiştirilmesi gerekiyorsa veya daha ciddi bir patolojiden şüpheleniliyorsa kullanılmalıdır (Hoffmann, Del Mar, Strong, & Mai, 2013).

Bacak ağrısı, lomber omurganın nöral veya kas-iskelet yapılarındaki bozukluklardan kaynaklanan bel ağrısına sıkça eşlik eden bir durumdur. Yayılan bacak ağrısının farklı kaynakları arasında ayrım yapmak, uygun bir tanı koymak ve altta yatan patolojiyi tanımlamak için önemlidir. Schäfer ve arkadaşları (Schäfer, Hall, & Briffa, 2009) bel ile ilişkili bacak ağrısının, baskın patomekanizmalara göre dört alt gruba ayrılmasını önermiştir. Sınıflandırmalar arasında önemli ölçüde örtüşme olabilse de, her grup farklı bir semptom ve bulgu modeliyle ortaya çıkmaktadır. Bel ile ilişkili bacak ağrısını bu dört gruba ayırmanın önemi, teşhisi kolaylaştırmak ve daha etkili, uygun bir tedavi sağlamaktır:

- Hiperaljezi gibi başlıca pozitif semptomlarla birlikte merkezi hassasiyet

- Ağırlıklı olarak negatif duyusal semptomlar ve muhtemelen motor kayıp gösteren önemli aksonal hasar ile denervasyon
- Gelişmiş sinir gövdesi mekanosensitizasyonu ile periferik sinir duyarlılığı
- İntervertebral disk veya faset eklemleri gibi kas-iskelet yapılarından kaynaklanan somatik yönlendirilmiş ağrı.

Yönetim Stratejileri

Son zamanlarda sırt ağrısı olan bireylerin tedavisinde patoanatomik yaklaşımdan uzaklaşılmaktadır. Artık hatalı bir yapıyı teşhis etmeyi ve tedavimizi bu belirli yapıya yöneltmeyi amaçlamıyoruz. Araştırmalar ve uluslararası kılavuzlar, mekanik sırt ağrısının etkin yönetimi için ağrının spesifik doku kaynağının belirlenmesinin mümkün veya gerekli olmadığını göstermektedir (MJ Hancock et al., 2007). Bunun yerine, bel ağrısını yönetmek için katmanlı bir yaklaşım popüler hale gelmiştir.

Son kılavuzlar (Van Wambeke et al., 2017) egzersiz ve manuel terapi içeren fizyoterapi müdahaleleri gibi tavsiye ve farmakolojik olmayan yönetim önermektedir. Akupunktur artık sadece ACP (Qaseem et al., 2017) tarafından sırt ağrısı olan bireylerin yönetimi için önerilmektedir. Ford ve arkadaşları (Ford, Hahne, Surkitt, Chan, & Richards, 2019) tarafından yürütülen yeni bir çalışma, Bel ağrılı kişiler için Omurga Sorunlarının Özel Tedavisi (OSÖT) yaklaşımını kullanan bireyselleştirilmiş Fizyoterapinin Bel ağrısının yönetiminde daha etkili olabileceğini öne sürmektedir. Bu tedavi planlarını yönlendirmek için tabakalı bakım uygun bir yaklaşım olarak önerilmiştir (Foster, Hill, O'Sullivan, & Hancock, 2013). Tabakalı bakım, tedavinin özelliklere dayalı olarak alt hasta gruplarına hedeflenmesidir. Foster ve arkadaşları (Foster et al., 2013) tabakalandırma için iyi kanıtlara sahip 3 farklı yaklaşım olduğunu öne sürmektedir:

Finta ve arkadaşları tarafından yürütülen "Diyafram eğitiminin lomber stabilizatör kaslar üzerindeki etkisi: bel ağrısı durumunda segmental stabiliteyi iyileştirmek için yeni bir konsept" başlıklı bir klinik araştırma çalışmasında, son kanıtlar diyafram eğitiminin bel ağrısı durumunda transversus abdominis ve lomber multifidus kasları gibi lomber omurganın diğer aktif stabilizatörlerini iyileştirme üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir (Finta, Nagy, & Bender, 2018).

1. Hasta prognozu - tedavinin, kalıcı ağrı ve sakatlık olasılığı gibi hasta prognozuyla eşleştirilmesi (örn. STarT Sırt Tarama Aracı) (Hill et al., 2008).
2. Tedaviye yanıt verebilirlik- tedavileri, o tedaviden fayda görecek bireylerle eşleştirmek (örn. Bel Ağrısında Tedaviye Dayalı Sınıflandırma Yaklaşımı, STOPS Çalışmaları).
3. Altta yatan mekanizmalar - tedavinin patoloji, ağrı mekanizmaları, olumsuz düşünceler ve davranışlar gibi ağrı ve sakatlığa neden olan mekanizmalarla eşleştirilmesi (örn. Bilişsel Fonksiyonel Yaklaşım (Vibe Fersum, O'Sullivan, Skouen, Smith, & Kvåle, 2013).

Son zamanlarda Almeida ve arkadaşları, spesifik olmayan bel ağrısı olan hastaların yönetimini değerlendirirken son klinik kılavuzlara dayanan iki yaklaşım önermektedir (Almeida, Saragiotto, Richards, & Maher, 2018).

1. Geleneksel yaklaşım - hastaları semptom süresine göre sınıflandırmak - akut (6 haftadan az), subakut (6-12 hafta) ve kronik (12 haftadan fazla) ve ardından basit tedavilerle başlayan ve yalnızca önemli bir iyileşme olmazsa daha karmaşık tedavilere ilerleyen kademeli bir tedavi yaklaşımı kullanmak. Bu yaklaşım ABD ve Danimarka kılavuzları tarafından önerilmektedir.
2. STarT Back, Örebro Kas İskelet Ağrısı Tarama Anketi ve PICKUP gibi risk tahmin araçlarının, Birleşik Krallık ve Belçika kılavuzlarında önerildiği gibi, kötü klinik sonuç risklerine göre en iyi tedavi protokolünü belirlemek için kullanılması.

Bu farklı tabakalandırma yaklaşımlarının kullanımı dünya genelinde farklılık göstermekte ve bu üç farklı yaklaşım arasında örtüşmeler bulunmaktadır. Mükemmel bir alt gruplandırma yaklaşımı bu üç yaklaşımı da içerecektir. Bu modeller klinik muhakeme veya deneyimin yerini almaz ancak uygun ortamlarda klinik uygulamada mantıklı bir şekilde araştırılmaları gerekir.

Kontrendikasyonlar

Ciddi sırt ağrısı nedenleri olan kişileri belirlemek için tanısal triyaj uygulandığı sürece, mekanik sırt ağrısı için fizyoterapi müdahalelerine yönelik

çok az kontrendikasyon vardır. Osteoporoz çoğu manuel terapi için bir kontrendikasyondur. Daha da önemlisi, fizyoterapistler, semptomları veya advers olayları artırma olasılığını en aza indirmek için tedavilerin etkilerinin yakından yeniden değerlendirildiği bir modelde çalışırlar (Mark Hancock, 2014).

Bel Ağrısının Önlenmesi

Önleme de üç türe göre sınıflandırılmaktadır:

1. Birincil önleme, "duyarlı bireylerde veya popülasyonlarda hastalıkların veya ruhsal bozuklukların önlenmesine yönelik spesifik uygulamalar" olarak tanımlanmaktadır. Bunlar arasında ruh sağlığı da dahil olmak üzere sağlığın geliştirilmesi; bulaşıcı hastalıkların kontrolü gibi koruyucu prosedürler ve çevresel kirleticilerin izlenmesi ve düzenlenmesi yer almaktadır. Birincil önleme, ikincil önleme ve üçüncül önlemeden ayırt edilmelidir."(Maggio, Steinberg, Moorhead, O'Brien, & Willinsky, 2013)
2. İkincil önleme, "halihazırda teşhis edilmiş bir hastalığın nükslerinin veya alevlenmelerinin önlenmesi" olarak tanımlanmaktadır. Bu aynı zamanda bir ilacın veya cerrahi prosedürün komplikasyonlarının veya yan etkilerinin önlenmesini de içerir"(Maggio et al., 2013)
3. Üçüncül önleme, "uzun süreli bir hastalık veya yaralanma mevcut olduktan sonra morbiditeyi en aza indirmek ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için uygun destekleyici ve rehabilite edici hizmetleri sağlamayı amaçlayan önlemler" olarak tanımlanmaktadır.

Kılavuzlar bel ağrısını önlemek için farklı olasılıkları tartışmaktadır. Fiziksel egzersiz, bel ağrısının işe gidememe ve başka atakların ortaya çıkması gibi sonuçlarını önlemek için tavsiye edilmektedir. Fiziksel egzersiz, düzenli aerobik eğitimle birlikte sırt ekstansörlerinin ve gövde fleksörlerinin eğitilmesinde özellikle yararlıdır. Egzersiz sıklığı veya yoğunluğuna ilişkin spesifik bir öneri bulunmamaktadır (Van Poppel, Koes, Smid, & Bouter, 1997).Bel okulu programlarına ilişkin olarak, tekrarlayan ve uzun süreli bel ağrısı olan hastalarda yüksek yoğunluklu bir program tavsiye edilmekte ancak bel ağrısının önlenmesinde önerilmemektedir. Bu program egzersizler ve eğitim becerileri programından oluşmaktadır. Tek başına veya biyomekanik modele dayalı eğitim ve bilgilendirmenin sadece küçük bir

etkisi vardır. Biyopsikososyal modele dayalı bir tedavi ortamında diğer müdahalelerle birlikte eğitim ve bilgilendirme daha iyi bir etkiye sahiptir. Biyopsikososyal modele dayalı bilgilendirme, bel ağrısına ve bel ağrısının neden olduğu iş kaybını azaltmaya yönelik inançlara odaklanmaktadır. Bu bilgi verme tutumunun bel ağrısı inançları üzerinde olumlu bir etkisi vardır (Burton et al., 2004).

Bireysel olarak uyarlanmış programların ve müdahalelerin grup müdahalelerine kıyasla daha fazla sonuç verebileceğini bilmek önemlidir(Van Poppel et al., 1997). Bel destekleri, sırt kemerleri ve ayakkabı tabanlıkları bel ağrısının önlenmesinde önerilmemektedir. Bel destekleri ve sırt kemerlerinin de bel ağrısı inançları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle bel ağrısını önlemede önerilmemektedir(Burton et al., 2004).Önleme için özel şilteler ve sandalyelerin lehinde veya aleyhinde kanıt yoktur. Orta destekli şilteler bel ağrısının mevcut kalıcı semptomlarını azaltabilir(Burton et al., 2004).Çalışma ortamına ilişkin ergonomik ayarlamalar işe daha erken dönmek için gerekli ve yararlı olabilir(Burton et al., 2004).

Bel İçin Egzersizler

Egzersiz programı beş egzersizden oluşan bir ısınma seansı (sırtın farkındalığı, pelvik tilt, lomber rotasyon, kol hareketleri, ayakta tüm vücut hareketi), sırt ekstansörleri, karın kasları, yan kalçalar, gövde rotatörleri, arka kalçalar, bacak kasları, oblik karın kaslarını hedefleyen iyi bilinen egzersizler (örneğin plank, çapraz kol ve bacak kaldırma) ve sekiz egzersiz türünün her biri için esneklik egzersizleri içerir. Her egzersiz türünden sonra, hasta sekiz haftalık süre boyunca her egzersiz seansı için her egzersizin seviyesini kaydetmelidir (Kjaer et al., 2018).

REFERANSLAR

Albert, H. B., Sorensen, J. S., Christensen, B. S., & Manniche, C. (2013). Antibiotic Treatment In Patients With Chronic Low Back Pain And Vertebral Bone Edema (Modic Type 1 Changes): A Double-Blind Randomized Clinical Controlled Trial Of Efficacy. European Spine Journal, 22(4), 697-707.

Almeida, M., Saragiotto, B., Richards, B., & Maher, C. G. (2018). Primary Care Management Of Non-Specific Low Back Pain: Key Messages From Recent Clinical Guidelines. Medical Journal Of Australia, 208(6), 272-275.

Aure, O. F., Nilsen, J. H., & Vasseljen, O. (2003). Manual Therapy And Exercise Therapy In Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized, Controlled Trial With 1-Year Follow-Up. In: Lww.

Balagué, F., Mannion, A. F., Pellisé, F., & Cedraschi, C. (2012). Non-Specific Low Back Pain. The Lancet, 379(9814), 482-491.

Burton, A. K., Balague, F., Cardon, G., Eriksen, H., Henrotin, Y., Lahad, A., . Van Der Beek, A. (2004). European Guidelines For Prevention In Low Back Pain.

Casiano, V., & De Nk, B. P. Instatpearls [Internet] 2019 Feb 24. In: Statpearls Publishing. Available From: Https://Www. Ncbi. Nlm. Nih. Gov.

Chenot, J.-F., Greitemann, B., Kladny, B., Petzke, F., Pfingsten, M., & Schorr, S. G. (2017). Non-Specific Low Back Pain. Deutsches Ärzteblatt International, 114(51-52), 883.

Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross Jr.(2007). Diagnosis And Treatment Of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline From The American College Of Physicians And The American Pain Society. Annals Of Internal Medicine, 147(7), 478-491.

De Campos, T. F. (2017). Low Back Pain And Sciatica In Over 16s: Assessment And Management Nice Guideline [Ng59]. J Physiother, 63(2), 120.

Ferreira, M. L., Ferreira, P. H., Latimer, J., Herbert, R. D., Hodges, P. W., Jennings, M. D., Refshauge, K. M. (2007). Comparison Of General

Exercise, Motor Control Exercise And Spinal Manipulative Therapy For Chronic Low Back Pain: A Randomized Trial. Pain, 131(1-2), 31-37.
Finta, R., Nagy, E., & Bender, T. (2018). The Effect Of Diaphragm Training On Lumbar Stabilizer Muscles: A New Concept For Improving Segmental Stability In The Case Of Low Back Pain. Journal Of Pain Research, 3031-3045.
Ford, J., Hahne, A., Surkitt, L., Chan, A., & Richards, M. (2019). The Evolving Case Supporting Individualised Physiotherapy For Low Back Pain. Journal Of Clinical Medicine, 8(9), 1334.
Foster, N. E., Hill, J. C., O'sullivan, P., & Hancock, M. (2013). Stratified Models Of Care. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 27(5), 649-661.
Hancock, M. (2014). Approach To Low Back Pain-Physiotherapy. Australian Family Physician, 43(3), 117-118.
Hancock, M., Maher, C., Latimer, J., Spindler, M., Mcauley, J., Laslett, M., & Bogduk, N. (2007). Systematic Review Of Tests To Identify The Disc, Sij Or Facet Joint As The Source Of Low Back Pain. European Spine Journal, 16, 1539-1550.
Henschke, N., Maher, C. G., Refshauge, K. M., Herbert, R. D., Cumming, R. G., Bleasel, J., Mcauley, J. H. (2009). Prevalence Of And Screening For Serious Spinal Pathology In Patients Presenting To Primary Care Settings With Acute Low Back Pain. Arthritis & Rheumatism: Official Journal Of The American College Of Rheumatology, 60(10), 3072-3080.
Hill, J. C., Dunn, K. M., Lewis, M., Mullis, R., Main, C. J., Foster, N. E., & Hay, E. M. (2008). A Primary Care Back Pain Screening Tool: Identifying Patient Subgroups For Initial Treatment. Arthritis Care & Research: Official Journal Of The American College Of Rheumatology, 59(5), 632-641.
Hoffmann, T. C., Del Mar, C. B., Strong, J., & Mai, J. (2013). Patients' Expectations Of Acute Low Back Pain Management: Implications For Evidence Uptake. Bmc Family Practice, 14(1), 1-6.
Kinkade, S. (2007). Evaluation And Treatment Of Acute Low Back Pain. American Family Physician, 75(8), 1181-1188.

Kjaer, P., Kongsted, A., Ris, I., Abbott, A., Rasmussen, C. D. N., Roos, E. M., Hartvigsen, J. (2018). Gla: D® Back Group-Based Patient Education Integrated With Exercises To Support Self-Management Of Back Pain-Development, Theories And Scientific Evidence. Bmc Musculoskeletal Disorders, 19(1), 1-21.

Koes, B. W., Van Tulder, M., Lin, C.-W. C., Macedo, L. G., Mcauley, J., & Maher, C. (2010). An Updated Overview Of Clinical Guidelines For The Management Of Non-Specific Low Back Pain In Primary Care. European Spine Journal, 19, 2075-2094.

Koes, B. W., Van Tulder, M., & Thomas, S. (2006). Diagnosis And Treatment Of Low Back Pain. Bmj, 332(7555), 1430-1434.

Maggio, L. A., Steinberg, R. M., Moorhead, L., O'brien, B., & Willinsky, J. (2013). Access Of Primary And Secondary Literature By Health Personnel In An Academic Health Center: Implications For Open Access. Journal Of The Medical Library Association: Jmla, 101(3), 205.

Mostafa, H. Prevention Also Falls Into Three Categories.

O'sullivan, P., & Lin, I. (2014). Acute Low Back Pain. Pain, 1(1), 8-13.

Qaseem, A., Wilt, T. J., Mclean, R. M., Forciea, M. A., & Physicians, C. G. C. O. T. A. C. O. (2017). Noninvasive Treatments For Acute, Subacute, And Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From The American College Of Physicians. Annals Of Internal Medicine, 166(7), 514-530.

Schäfer, A., Hall, T., & Briffa, K. (2009). Classification Of Low Back-Related Leg Pain A Proposed Patho-Mechanism-Based Approach. Manual Therapy, 14(2), 222-230.

Stochkendahl, M. J., Kjaer, P., Hartvigsen, J., Kongsted, A., Aaboe, J., Andersen, M., Jensen, M. B. (2018). National Clinical Guidelines For Non-Surgical Treatment Of Patients With Recent Onset Low Back Pain Or Lumbar Radiculopathy. European Spine Journal, 27, 60-75.

Van Poppel, M., Koes, B. W., Smid, T., & Bouter, L. M. (1997). A Systematic Review Of Controlled Clinical Trials On The Prevention Of Back Pain In Industry. Occupational And Environmental Medicine, 54(12), 841-847.

Van Tulder, M., Becker, A., Bekkering, T., Breen, A., Del Real, M. T. G., Hutchinson, A. (2006). European Guidelines For The Management Of Acute Nonspecific Low Back Pain In Primary Care. European Spine Journal, 15(Suppl 2), S169.

Van Wambeke, P., Desomer, A., Ailiet, L., Berquin, A., Dumoulin, C., Depreitere, B., Fraselle, V. (2017). Low Back Pain And Radicular Pain: Assessment And Management. Kce Report, 287.

Vibe Fersum, K., O'sullivan, P., Skouen, J., Smith, A., & Kvåle, A. (2013). Efficacy Of Classification-Based Cognitive Functional Therapy In Patients With Non-Specific Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. European Journal Of Pain, 17(6), 916-928.

Bölüm 25

Preeklampsi ve Oksidatif Stres

Suat ÇAKINA[1]

1-GİRİŞ

Preeklampsi gebelikte ortaya çıkan, gebeliğin yirminci haftasından itibaren hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize çoklu sistematik bir hastalıktır. Felç, karaciğer hasarı, akciğer ödemi veya böbrek yetmezliği gibi maternal morbidite ve mortalitenin yanı sıra erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması ve fetal ölüm gibi perinatal morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisidir. Son yıllardaki çalışmalara genetik duyarlılığın yanı sıra değişmiş bağışıklık yanıtı, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve sistemik inflamatuar yanıt gibi anahtar mekanizmalar aracılığıyla fizyopatogenezin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Oksidatif stres (OS) preeklampsi gelişiminde önemli bir rol oynar, çünkü plasental yeniden şekillenmeyi ve plasental vasküler endotelyal disfonksiyonu değiştirerek yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROS) üreten ksantin oksidaz aktivitesinde artış ile iskemi/reperfüzyon hasarına neden olur. ROS hücrelerde birçok yolla üretilebilir, mitokondri, endoplazmik retikulum (ER) ve NADPH oksidaz gibi enzimler en önemli kaynaklardır, hücrelerde ve dokularda yaygın ve gelişigüzel hasara neden olur, bu da intravasküler inflamatuar yanıta ve bu prenatal sendromun karakteristik maternal sistemik endotel disfonksiyonuna yol açar. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı preeklampsi gelişiminde patofizyolojik bir mekanizma olarak OS'nin rolünü ve ana risk faktörlerini tanımlamayı amaçlamaktadır.

2- GEBELİK

Gebelik dinamik ve anabolik bir durumdur; desidualizasyon, plasentasyon ve doğumu içeren bir dizi karmaşık olaydır (Cha, Sun, & Dey, 2012; Chiarello et al., 2020; Valenzuela, Vera, Venegas, Pino, & Lagunas, 2015). Gebe kaldıktan sonraki birkaç hafta içinde yeni bir endokrin organ olan plasenta oluşur ve doğuma kadar maternal ve fetal metabolizmayı etkileyen hormonlar salgılar. Annenin metabolizmasındaki değişikliklere ek olarak anatomi ve fizyoloji, fetal büyüme ve gelişme sürdürülür 1) yeni dokuda birikme veya maternal depolarda birikme, 2) dokular arasında yeniden dağılım ve 3) metabolik hızın artması

[1] Doç. Dr.,Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

(King, 2000). Hamilelik sırasında fetal büyüme, plasenta ve maternal dokular için ek enerjiye ihtiyaç duyulur. Bir gebeliğin ortalama ek enerji maliyeti 9 aylık bir süre için 80.000 kcal olarak hesaplanmıştır ve bu da oksijen tüketiminde kademeli bir artışa yol açmaktadır (Kondo et al., 2002). Tiroksin, kortiko-adrenal ve cinsiyet hormonları da dahil olmak üzere hamilelik sırasında birçok farklı hormonun üretimi arttığından, annenin bazal metabolizması hamileliğin ikinci yarısında %15 artar ve doğumda oksijen tüketimi genellikle normalin %20 üzerindedir (Burton & Jauniaux, 2011).

Gebelik, anne ve gelişmekte olan fetüs için yüksek enerji talebi ve oksijen gereksinimindeki artışın yanı sıra yüksek mitokondriyal aktivitenin eşlik ettiği ve plasentanın bu işletim sisteminin temel kaynağı olduğu bir metabolik zorluk durumudur. Hamilelik sırasında intrauterin OS, fetüs-plasental enerji taleplerine verilen fizyolojik bir yanıttır; ikinci trimesterin başında maternal kan akışının başlamasıyla birlikte intervillöz boşlukta oksijen gerilimi üç kat arttığında plasentada bir oksidatif stres patlaması gözlenir. Plasental antioksidan savunmanın potansiyel olarak zararlı reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkilerini azaltma yeteneği, sağlıklı plasental fonksiyon ve fetüsün optimal büyüme ve gelişimi için gereklidir (Marseglia et al., 2014). ROS üretimi aerobik enerjinin doğal bir sonucudur, ancak bu süreç sağlıklı gebelikte redoks enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemler tarafından iyi bir şekilde dengelenir (Cindrova-Davies, Spasic-Boskovic, Jauniaux, Charnock-Jones, & Burton, 2007).

3. NİTRİK OKSİTİN GEBELİKTEKİ ROLÜ

Plasentanın en önemli işlevi, anne ile fetüs arasında besin ve oksijen alışverişini sağlamaktır. Bu alışveriş, plasental villusların vasküler membranları ve anne kanının aktığı intervillöz boşluk ile ara yüzeyinde gerçekleşir. Bu süreç fetüsün normal şekilde büyümesini ve gelişmesini sağlar. Bir plasentanın düzgün çalıştığını belirlemek için, plasentasyonun ekstravillöz trofoblast (EVT) tarafından spiral arterlerin yeniden modellenmesiyle gerçekleşmesi gerekir (Burton & Jauniaux, 2004). ROS normal plasentasyonda önemli sinyal dönüştürücülerdir. Erken gebelikte düşük oksijen gerilimi de plasental anjiyogenezin önemli bir destekleyicisidir (Elliot, 2016; Pereira et al., 2015).

Erken gebelikte spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, blastosistin implantasyonundan hemen sonra EVT hücrelerinin desidua ve myometrium kalınlığının üçte birini istila etmesiyle başlar; bu hücreler medyayı tahrip eder ve dar çaplı damarların spiral arterlerini daha geniş çaplı diğerlerine dönüştürerek plasentanın yeterli perfüzyonuna ve maternal-plasental arayüzde sürekli bir tabaka oluşmasına izin verir. İlk trimesterde embriyo, trofoblastik

hücrelerin çoğalmasına izin veren düşük oksijenli bir ortamda gelişir. Uterin arterler de gebeliğin ilk haftalarında değişir ve daha sonra hemokoryal plasentasyon spiral arterleri yüksek akışlı ve düşük hızlı bir odacığa dönüştürür. Bu fenomen, ilk trimesterin sonunda intervillöz boşlukta düşük oksijen geriliminden yüksek oksijen gerilimine geçişle sonuçlanır ve bu da fetüsün büyüme ihtiyaçlarını karşılamak için plasental düzeyde önemli ölçüde daha fazla oksijen değişimini gerektirir (Chaiworapongsa, Chaemsaithong, Yeo, & Romero, 2014; Highet et al., 2015; Jauniaux, Poston, & Burton, 2006). Gebeliğin 8. ve 12. haftaları arasında, oksijen gerilimi maternal arteriyel dolaşımda 20 mm Hg'nin altından 50 mm Hg'nin üzerine keskin bir şekilde yükselir ve bu da dokunun oksijen konsantrasyonundaki değişikliklere verdiği yanıtın gebeliğin başarısında veya başarısızlığında önemli bir rol oynayabileceği bir döneme yol açar (Burton & Jauniaux, 2011)

Normal gebelikteki fizyolojik değişiklikler dolaşım sistemindeki adaptasyonları içerir: a) kalp debisinde %30-40 artış (yüksek kalp hızı ve sistolik hacim nedeniyle) b) plazma hacminde %40-50 artış c) homeostazı korumak için kan basıncında azalma (Osol, Ko, & Mandalà, 2017). Nitrik oksit (NO), uterus kan akışını artırmak için vasküler tonusun korunmasına katkıda bulunur. Endotel bağımlı vazodilatasyona kısmen NO aracılık eder ve östrojen seviyelerindeki artış nedeniyle gebelik sırasında pozitif olarak düzenlenir. Endotel hücreleri, güçlü bir buhar gevşetici ve antikoagülan faktör olan NO üretir. NO sentazın (NOS) aktivasyonu, gebelik sırasında NO üretimini tetikler. Endotelyal nitrik oksit sentaz izoformu (eNOS) vasküler endotelde yapısal olarak ifade edilir ve intrinsik NO sentezi yoluyla vasküler tonusu korur, böylece lökositlerin ve trombositlerin endotele yapışmasını engelleyerek pro-inflamatuar durumu önler. Bunun aksine, indüklenebilir NOS (iNOS) enflamatuar veya proenflamatuar durumda uyarılır ve geçici olarak fazla miktarda NO üretir. Endotelden kaynaklanan NO disfonksiyonu preeklampsinin olası bir nedeni olarak gösterilmiştir (Förstermann, Xia, & Li, 2017; Matsubara, Higaki, Matsubara, & Nawa, 2015).

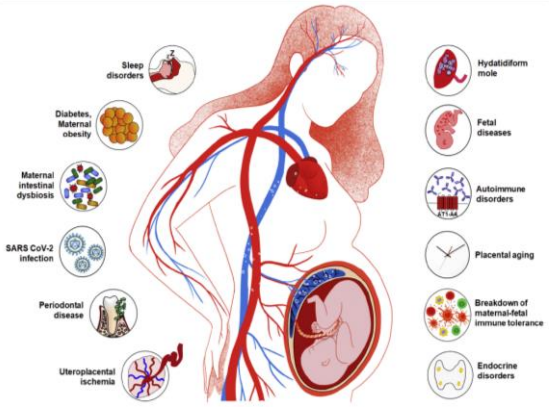
4. PREEKLAMPSİ ETİYOLOJİSİ

Preeklampsinin etiyolojisi ve patogenezi hala çok az bilinmektedir. Son yıllarda, preeklampsinin patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedildiğini bildiren umut verici çalışmalar yapılmıştır. Ortak bir tema olan endotel hücre disfonksiyonu ile ilgili teoriler öne sürülmüştür. Bu teorileri destekleyen faktörler arasında çevresel, zayıf trofoblastik invazyon, vasküler ve anjiyojenik faktörler, oksidatif stres, genetik ve immünolojik faktörler yer almaktadır (Şekil 1.) (Jung et al., 2022). Preeklampsinin etiyopatojenik

mekanizması iki aşamadan oluşan bir modelde özetlenmektedir: 1) plasental perfüzyonda değişiklik, 2) endotel disfonksiyonu veya maternal sendrom ve iki aşamalı model arasında ortak bir faktör olarak oksidatif stresin rolü. Son olarak, preeklampsinin dört olası patofizyolojik yanıtının varlığı önerilmektedir: a) zayıf immün adaptasyon, b) plasental iskemi, c) oksidatif stres ve d) genetik yatkınlık (Hod, Cerdeira, & Karumanchi, 2015; Valenzuela et al., 2012).

5.PREEKLAMPSİYE YATKINLIK YARATAN FAKTÖRLER

Preeklampsi gelişimi için belirlenmiş predispozan faktörler vardır; risk bireysel faktöre ve ilişkili faktörlerin birikimine bağlıdır. Preeklampsi gelişme riski ve şiddet derecesi, önceki bir gebelikte preeklampsi öyküsü ile 9 kata kadar artabilir. Şiddetli belirtilerle preeklampsi olasılığını artıran diğer risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon, çoğul gebelikler, Afro-Amerikan köken, önceden var olan hastalıklar, trombofili öyküsü, yardımla üreme ve obezite yer almaktadır (Chaiworapongsa et al., 2014; Paré et al., 2014). Annenin ilk gebe kaldığındaki yaşı son derece önemlidir (20 yaş altı ve 35 yaş üstü). Preeklampsi genellikle nullipar kadınlarda daha yaygındır, muhtemelen immün bir mekanizma ile, hastanın preeklampsi geliştirmesi için bir risk faktörü olarak katkıda bulunan spermlere sınırlı maruz kalma göz önüne alındığında. Suni döllenme sonrası gebeliklerde veya eş değiştiren multipar kadınlarda preeklampsi riski daha yüksektir (Chaiworapongsa et al., 2014; Dekker, Robillard, & Roberts, 2011). Preeklampsi ile komplike bir gebelik oluşturmuş erkekler, yeni bir eşin gelecekteki bir gebelikte komplikasyon geliştirmesi için bir risk faktörüdür (paternal genetik) (Chaiworapongsa et al., 2014; Powe, Levine, & Karumanchi, 2011; Redman & Sargent, 2010).



Şekil 1: Preeklampsinin etiyolojisi. (Jung et al., 2022)

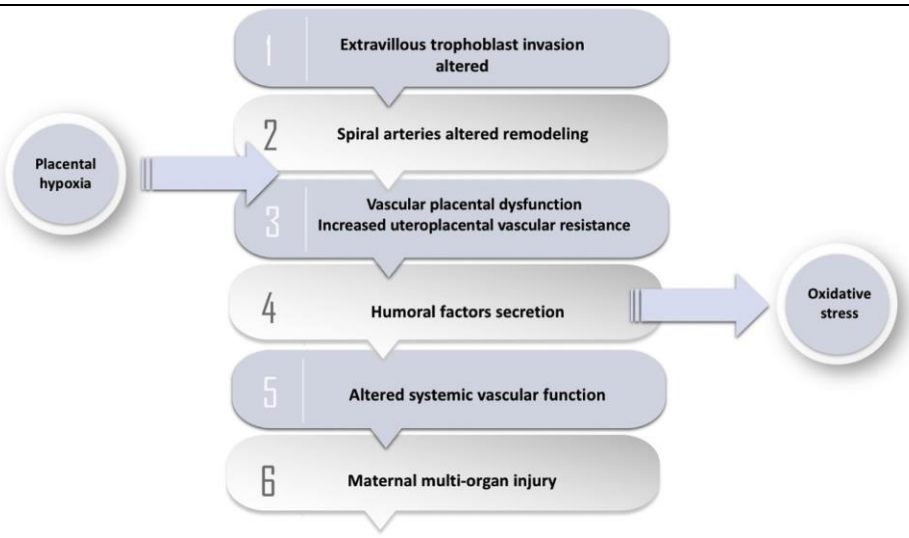
6. PREEKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Plasentadaki EVT maternal desiduayı istila ettikten sonra, spiral arterler, arteriyel düz kas ve elastik dokunun fibrinoid materyal ile yer değiştirmesinin eşlik ettiği bir yeniden şekillenme sürecine girer; yukarıdakiler, maternal spiral arterlerin yeniden şekillenmesinin azalmasına neden olur ve sonuçta plasentaya giden kan akışının azalmasına neden olur (Sánchez-Aranguren, Prada, Riaño-Medina, & Lopez, 2014). Trofoblast hücrelerinin ve uterus damarlarının düzgün gelişimi, başarılı bir insan gebeliği için kilit bir koşuldur. Trofoblastik hücreler endometriuma bağlandıktan sonra hızla çoğalır ve dış tabaka kaynaşarak çok çekirdekli sinsityotrofoblastları (STB) oluştururken, içteki bir grup hücre kısa süre içinde uterus stromasına uzanan invaziv EVT'ye dönüşür. "İki dalgalı invazyon" teorisine göre, bu tip invazyon yaprak döken tabaka içinde nispeten ön olabilir ve bunu, ikinci bir derin ve yaygın invazyon dalgasının başladığı insan gebeliğinin yaklaşık 12. haftasına kadar bir duraklama izler (Lyall, 2002). Maternal spiral arterin yeniden şekillenmesi, blastosistin implantasyonundan hemen sonra desiduadaki EVT hücrelerinin invazyonu ve maternal ve plasental arayüzde sürekli bir EVT kabuğunun oluşumu ile başlar (Wu, Tian, & Lin, 2015). EVT hücreleri spiral arterleri istila edemediğinde, EVT zarfının tam olmayan tıkanması ve parçalanması meydana gelir. Bu durum maternal plasental dolaşımın erken başlamasına ve sonuç olarak oksijen geriliminde erken bir artışa yol açarak göreceli olarak hiper-toksik bir ortama dönüşür. Oksijen gerilimindeki artış ROS oluşumuna yol açar (Burton, Jauniaux, & Watson, 1999; Jauniaux, Zaidi, Jurkovic, Campbell, & Hustin, 1994). Sinsityotrofoblast ROS'a karşı özellikle hassastır çünkü bu tabaka manganez süperoksit dismutaz (Mn-SOD) gibi antioksidan enzimlerin yeterli konsantrasyonlarından yoksundur (Watson, Skepper, Jauniaux, & Burton, 1998). Ayrıca bu tabaka, oksijen bakımından zengin anne kanını bulan, en yüksek oksijen seviyelerine maruz kalan ve ROS'a karşı hücre savunmasızlığını artıran ilk fetal hücre hattıdır. Trofoblastın, özellikle de ikinci dalganın istilasındaki bir eksiklik preeklampsi gelişimi ile ilişkilidir. Reaktif oksijen türlerinden oluşan bir kitle biyomakromolekülleri (lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi karmaşık hücresel moleküller) etkisiz hale getirerek lipid peroksidasyonuna, amino asit kalıntılarının (özellikle sistein kalıntıları) oksidasyonuna, proteinlerin protein-protein çapraz bağlanmasına ve DNA oksidatif hasarına yol açar (Wei, Chen, Hou, Xin, & Mori, 2000); ve hücresel metabolizmayı değiştirerek endotel disfonksiyonuna ve trofoblastın aşırı apoptozuna ve ayrıca antianjiyojenik çözünür fms-1 tipi (sFlt-1) tirozin kinaz reseptörü ve çözünür endoglin (sEng) artışına neden olur ve sırasıyla dolaşımdaki proanjiyojenik vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) ve

dönüştürücü büyüme faktörü-β1'i (TGF-β1) bağlar ve nötralize eder (San Juan-Reyes, Gómez-Oliván, Islas-Flores, & Dublán-García, 2020). İlk trimesterdeki kronik hipoperfüzyon ve düşük oksijen seviyesinin ürünleri olan reaktif oksijen türleri, hipoksidoza uyum sağlayan bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1) aracılığıyla VEGF ekspresyonunu artırır, ancak yüksek oksijen seviyesi daha sonra VEGF'yi azaltır. Plasental büyüme faktörü (PlGF), düşük oksijen seviyesi sırasında düşük seviyede bulunarak ve oksijen konsantrasyonunun yükselmesiyle birlikte artarak ters yönde düzenlenmiş gibi görünmektedir.Bu nedenle, erken gebelikte erken hemoperfüzyon ve hiperoksi, VEGF seviyelerinin azalmasına ve PlGF'nin erken pik yapmasına yol açabilir, bu da villöz damarların zayıf gelişimine ve gebelik başarısızlığına neden olabilir. Sonuç olarak, preeklampside plasental hipoperfüzyona ve sistemik endotel disfonksiyonuna yol açan spiral arterlerde anormal bir yeniden şekillenme gözlenmektedir (San Juan-Reyes et al., 2020; Wang, Rana, & Karumanchi, 2009). Reaktif oksijen türlerindeki artışa bağlı biyomakromolekül lezyonu hücresel metabolizmayı değiştirir, bu da endotel disfonksiyonuna ve trofoblastta aşırı apoptoza yol açar; plasental fonksiyon bozukluğu, dolaşımdaki pro-anjiyogenik veya antianjiyogenik faktörlerde, özellikle de PlGF, sFlt-1 ve kesik bir formda ve VEGF ve PIGF'yi nötralize eden çözünebilir VEGF'de bir dengesizliğe yol açar . Daha sonraki PE gelişimini tahmin etmek için artan sFlt-1 seviyeleri ve azaltılmış PlGF seviyeleri kullanılabilir; s-Flt-1'in serum konsantrasyonları artarken, PlGF konsantrasyonları azalır, bu da s-Flt-1/PlGF oranının artmasına neden olur. Plasentanın infüzyonundaki bu anormallikler, endotel hücrelerinin normal fonksiyonlarını aktive eder veya baskılar, yüzeysel trofoblastik istilanın neden olduğu plasentanın yeniden şekillenmesinde ve yetersiz gelişiminde sonuçlanır (Elliot & Crespi, 2015; San Juan-Reyes et al., 2020). Plasenta sürecindeki düzensizliklere ve plasentanın gelişimi sırasındaki trofoblast istilasına bağlı olarak zayıf plasental perfüzyon, gebeliğin erken evrelerindeki hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir; daha sonra preeklampsi başlangıcı ve genelleştirilmiş anne endotelyal ve vasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Pek çok araştırma, preeklampsinin iskemik plasentadan salınan faktörlerin neden olduğu vasküler endotel disfonksiyonu ile uyumlu bir sendrom olduğu teorisini desteklemektedir (Aouache, Biquard, Vaiman, & Miralles, 2018; San Juan-Reyes et al., 2020).

Azalan plasental perfüzyon, plasental ortamı değiştirir: reaktif oksijen türleri ve endotel hücrelerinin farklı mekanizmalar yoluyla aktivasyonu, endotel disfonksiyonunun gelişmesine neden olur (Şekil 2) (San Juan-Reyes et al., 2020). Trofoblastın kusurlu istilası nedeniyle, arteriyel kan akışında kesinti meydana gelir, bu da iskemi/reperfüzyon dönemlerine neden olur, OS'yi

destekleyen hipoksik bir ortam yaratır, bunun sonucunda oksidatif hasar ve preeklampsinin genelleştirilmiş inflamasyon karakteristiği oluşur. Öte yandan NO ile reaktif oksijen türleri arasındaki etkileşim vasküler tonusu modüle eder; bu nedenle NO ve ERO'ların değişen dengesinin de preeklampsinin patogenezinde kritik bir rol oynadığı görülmektedir (Li, Horke, & Förstermann, 2014; San Juan-Reyes et al., 2020).



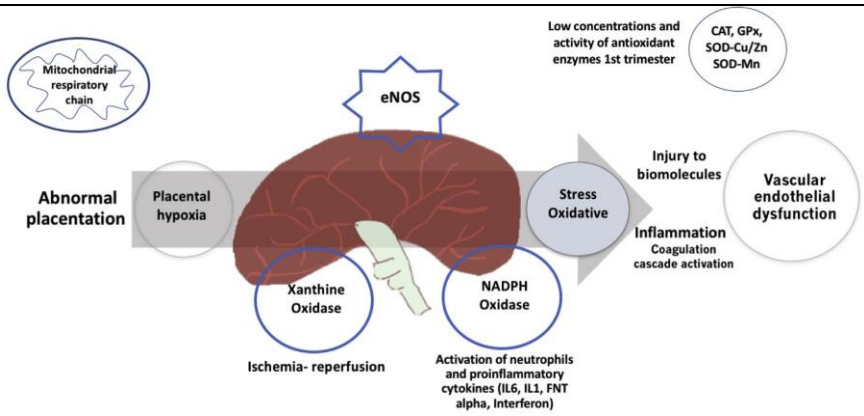
Şekil 2: Preeklampsinin fizyopatogenezi: 1, 2. Kötü plasentasyon plasental hipoksiye yol açar. 3, 4. Hipoksik plasenta, annenin sistemik dolaşımında vasküler fonksiyon bozukluğuna ve humoral faktörlerin salgılanmasına ve ikincil olarak 5. Sonuçta annenin sistemik vasküler endotel fonksiyonunda değişikliğe yol açarak 6. Çoklu organik yetmezliğe yol açar. (San Juan-Reyes et al., 2020).

7. PREEKLAMPSİNİN PATOGENEZİNDE OKSİDATİF STRES

Normal gebelik sırasında, oksidatif stresin bir sonucu olarak reaktif oksijen türlerinin üretimi artar ve yeterli gebelik fizyolojisi için gereklidir. Oksidatif stres, ROS prooksidan türleri ile dokularda çalışan antioksidan savunma arasındaki dengesizliktir (San Juan-Reyes et al., 2020).

ROS'a karşı ilk savunma hattı enzimatik antioksidan sistemdir: süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) bu reaktif türleri zararsız yan ürünlere metabolize eder. İkinci hat enzimatik olmayan antioksidan sisteme karşılık gelir: C ve E vitaminleri, α tokoferol, β-karoten, ubikinon, karotenoidler, askorbik asit, ürik asit ve glutatyon; serbest radikalleri ve oksidanları indirgeyerek ve etkisiz hale getirerek çalışırlar (Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum, & Kalayci, 2012; San Juan-Reyes et al., 2020). Plasenta ilk trimesterde CAT, GPx ve Cu/Zn ve Mn-SOD içeren antioksidan enzimlerin

düşük konsantrasyonlarını ve aktivitesini içerir; bu nedenle trofoblastik hücreler oksijen aracılı hasara özellikle duyarlıdır. Bu nedenle, ikinci trimesterin başında maternal kan akışının başlamasıyla birlikte intervillöz boşlukta oksijen gerilimi üç katına çıktığında, plasentada bir OS patlaması gözlenir. Bu oksidatif lezyon, gebeliğin sonraki seyrini etkileyen yeniden şekillenmeyi ve plasental işlevi değiştirir. ROS'a maruz kalmanın artması proteinlerin karboksilasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve DNA oksidasyonuna neden olur ve bu durum preeklampsili hastaların plasentalarında gözlenmiştir (Şekil 3.). Buna ek olarak, OS derecesi preeklampsinin ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir (Elliot, 2016; San Juan-Reyes et al., 2020).



Şekil 3: Preeklampsi patogenezinde oksidatif stres (San Juan-Reyes et al., 2020)

8. SONUÇ

Gebelik, hem annenin hem de gelişmekte olan fetüsün yüzleşmek zorunda olduğu, fetoplasental enerji taleplerinin ürünü olan oksidatif strese yanıtta ana düzenleyici olarak plasentanın bulunduğu bir metabolik zorluk durumudur. İlk trimesterde plasentasyonda meydana gelen değişiklikler, OS gelişimine ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında kilit rol oynayan vasküler endotelin işlevsizliğine yol açmaktadır. Preeklampsi gelişen kadınların ve çoğunlukla prematüre bebekler olmak üzere yenidoğanların prognozunu belirleyen farklı senaryolar nedeniyle, risk faktörlerinin değerlendirilmesinde ve her bir vakanın obstetrik takibinde, maternal komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce hızlı ve uygun tedavi sunabilecek daha katı bir kritere ihtiyaç vardır. Bu da, riskli gebelikte veya bu mümkün değilse doğumdan hemen sonra prematüre yenidoğanda etkili antioksidan tedaviye ilişkin yeni bir vizyon aracılığıyla farklı bir yönetim önerilmesine yol açacak ve anne-perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltabilecektir.

KAYNAKLAR

Aouache, R., Biquard, L., Vaiman, D., & Miralles, F. (2018). Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. Int J Mol Sci, 19(5). doi:10.3390/ijms19051496

Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J, 5(1), 9-19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613

Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2004). Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investig, 11(6), 342-352. doi:10.1016/j.jsgi.2004.03.003

Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 25(3), 287-299. doi:10.1016/j. bpobgyn. 2010. 10. 016

Burton, G. J., Jauniaux, E., & Watson, A. L. (1999). Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. Am J Obstet Gynecol, 181(3), 718-724. doi:10.1016/s0002-9378(99) 70518-1

Cha, J., Sun, X., & Dey, S. K. (2012). Mechanisms of implantation: strate gies for successful pregnancy. Nat Med, 18(12), 1754-1767. doi:10. 1038/nm.3012

Chaiworapongsa, T., Chaemsaithong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nat Rev Nephrol, 10(8), 466-480. doi:10.1038/nrneph.2014.102

Chiarello, D. I., Abad, C., Rojas, D., Toledo, F., Vázquez, C. M., Mate, A., . . . Marín, R. (2020). Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 1866(2), 165354. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.005

Cindrova-Davies, T., Spasic-Boskovic, O., Jauniaux, E., Charnock-Jones, D. S., & Burton, G. J. (2007). Nuclear factor-kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins. Am J Pathol, 170(5), 1511-1520. doi:10.2353/ ajpath.2007.061035

Dekker, G., Robillard, P. Y., & Roberts, C. (2011). The etiology of preeclam psia: the role of the father. J Reprod Immunol, 89(2), 126-132. doi:10.1016/j.jri.2010.12.010

Elliot, M. G. (2016). Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. J Reprod Immunol, 114, 75-80. doi:10.1016/ j.jri. 2016.02.003

Elliot, M. G., & Crespi, B. J. (2015). Genetic recapitulation of human pre-eclampsia risk during convergent evolution of reduced placental invasiveness in eutherian mammals. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 370(1663), 20140069. doi:10.1098/rstb.2014.0069

Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ Res, 120(4), 713-735. doi:10.1161/circresaha.116.309326

Highet, A. R., Khoda, S. M., Buckberry, S., Leemaqz, S., Bianco-Miotto, T., Harrington, E., Roberts, C. T. (2015). Hypoxia induced HIF-1/HIF-2 activity alters trophoblast transcriptional regulation and promotes invasion. Eur J Cell Biol, 94(12), 589-602. doi:10.1016/ j.ejcb. 2015. 10.004

Hod, T., Cerdeira, A. S., & Karumanchi, S. A. (2015). Molecular Mechanisms of Preeclampsia. Cold Spring Harb Perspect Med, 5(10). doi:10.1101/cshperspect.a023473

Jauniaux, E., Poston, L., & Burton, G. J. (2006). Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. Hum Reprod Update, 12(6), 747-755. doi:10.1093/humupd/dml016

Jauniaux, E., Zaidi, J., Jurkovic, D., Campbell, S., & Hustin, J. (1994). Comparison of colour Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy. Hum Reprod, 9(12), 2432-2437. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138465

Jung, E., Romero, R., Yeo, L., Gomez-Lopez, N., Chaemsaithong, P., Jaovisidha, A., Erez, O. (2022). The etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 226(2s), S844-s866. doi:10.1016/j. ajog. 2021. 11. 1356

King, J. C. (2000). Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr, 71(5 Suppl), 1218s-1225s. doi:10.1093/ajcn/71.5.1218s

Kondo, M., Itoh, S., Kusaka, T., Imai, T., Isobe, K., & Onishi, S. (2002). The ability of neonatal and maternal erythrocytes to produce reactive oxygen species in response to oxidative stress. Early Hum Dev, 66(2), 81-88. doi:10.1016/s0378-3782(01)00234-1

Li, H., Horke, S., & Förstermann, U. (2014). Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. Atherosclerosis, 237(1), 208-219. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001

Lyall, F. (2002). The human placental bed revisited. Placenta, 23(8-9), 555-562. doi:10.1053/plac.2002.0850

Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Arrigo, T., Barberi, I., Reiter, R. J., & Gitto, E. (2014). Oxidative stress-mediated aging during the fetal and

perinatal periods. Oxid Med Cell Longev, 2014, 358375. doi:10.1155/2014/358375

Matsubara, K., Higaki, T., Matsubara, Y., & Nawa, A. (2015). Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. Int J Mol Sci, 16(3), 4600-4614. doi:10.3390/ijms16034600

Osol, G., Ko, N. L., & Mandalà, M. (2017). Altered Endothelial Nitric Oxide Signaling as a Paradigm for Maternal Vascular Maladaptation in Preeclampsia. Curr Hypertens Rep, 19(10), 82. doi:10.1007/s11906-017-0774-6

Paré, E., Parry, S., McElrath, T. F., Pucci, D., Newton, A., & Lim, K. H. (2014). Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. Obstet Gynecol, 124(4), 763-770. doi:10.1097/aog. 000000 00000 00451

Pereira, R. D., De Long, N. E., Wang, R. C., Yazdi, F. T., Holloway, A. C., & Raha, S. (2015). Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. Biomed Res Int, 2015, 814543. doi:10.1155/2015/814543

Powe, C. E., Levine, R. J., & Karumanchi, S. A. (2011). Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. Circulation, 123(24), 2856-2869. doi:10.1161/circulationaha.109.853127

Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2010). Immunology of pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol, 63(6), 534-543. doi:10.1111/j.1600-0897.2010. 00831.x

San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublán-García, O. (2020). Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. Arch Biochem Biophys, 681, 108255. doi:10. 1016/ j.abb.2020.108255

Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Front Physiol, 5, 372. doi:10.3389/fphys.2014.00372

Valenzuela, F. J., Pérez-Sepúlveda, A., Torres, M. J., Correa, P., Repetto, G. M., & Illanes, S. E. (2012). Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. J Pregnancy, 2012, 632732. doi:10.1155 /2012/ 632732

Valenzuela, F. J., Vera, J., Venegas, C., Pino, F., & Lagunas, C. (2015). Circadian System and Melatonin Hormone: Risk Factors for Complications during Pregnancy. Obstet Gynecol Int, 2015, 825802. doi:10.1155/2015/825802

Wang, A., Rana, S., & Karumanchi, S. A. (2009). Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda), 24, 147-158. doi:10.1152/physiol.00043.2008

Watson, A. L., Skepper, J. N., Jauniaux, E., & Burton, G. J. (1998). Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochon dria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. J Clin Endocrinol Metab, 83(5), 1697-1705. doi:10.1210/jcem.83.5.4830

Wei, T., Chen, C., Hou, J., Xin, W., & Mori, A. (2000). Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. Biochim Biophys Acta, 1498(1), 72-79. doi:10.1016/s0167-4889(00)00078-1

Wu, F., Tian, F. J., & Lin, Y. (2015). Oxidative Stress in Placenta: Health and Diseases. Biomed Res Int, 2015, 293271. doi:10. 1155 /2015 /293271

Bölüm 26

Egzersizin Sistemler Üzerine Etkisi

Şeyda Öznur AYÇİÇEK[1]

Oğuzhan Bahadır DEMİR[2]

GİRİŞ

Geçmişten günümüze bakıldığında yeni dönem yaşam alışkanlıklarının ve teknolojik gelişmelerin bir sonucu olarak toplumdaki fiziksel aktivite düzeyi giderek azalmaktadır. Günlük yaşamdaki iş yükünün teknolojik aletlere, ulaşımdaki iş yükünün araçlara aktarılması fiziksel aktivitenin sınırlandırılmasına sebep olmaktadır. Bu durumda vücudun enerji tüketimi gittikçe azalmaktadır. Hareketsiz, sedanter, bir yaşam tercihi homestatik dengenin bozulmasına ve fiziksel uygunluğunun azalmasına neden olmaktadır (Çolakoğlu ve Karacan, 2016; Özer, 2001). Fiziksel uygunluk, günlük aktivitelerin düzgün şekilde yorgunluk hissetmeden tamamlanması, zamanın değerlendirmesinde gerekli enerjinin var olması ve beklenmeyen tehlikelere gerekli tepkinin verilmesi noktasında gerekli yeterliliğe sahip olmak anlamında kullanılmaktadır (Özer, 2001).

Egzersiz, istemli kas hareketleri ile gerçekleştirilen, bazal metabolizmanın üzerinde enerji harcanmasını gerektiren düzenli beden hareketleridir. Planlı ve istemli gerçekleştirilen egzersiz programı fiziksel uygunluğu birçok açıdan iyi hale getirmektedir (Kolukısa ve Eyipınar, 2020). Egzersizin kas kuvveti, esnekliği ve dayanıklılığı arttırdığı, vücut kitle indeksini ve kardiyovasküler egzersiz riskini normalleştirdiği, psikososyal sağlık durumunu arttırdığı, kemik mineral yoğunluğunu olumlu etkilediği ve kronik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (Tablo 1) (Ardıç, 2014).

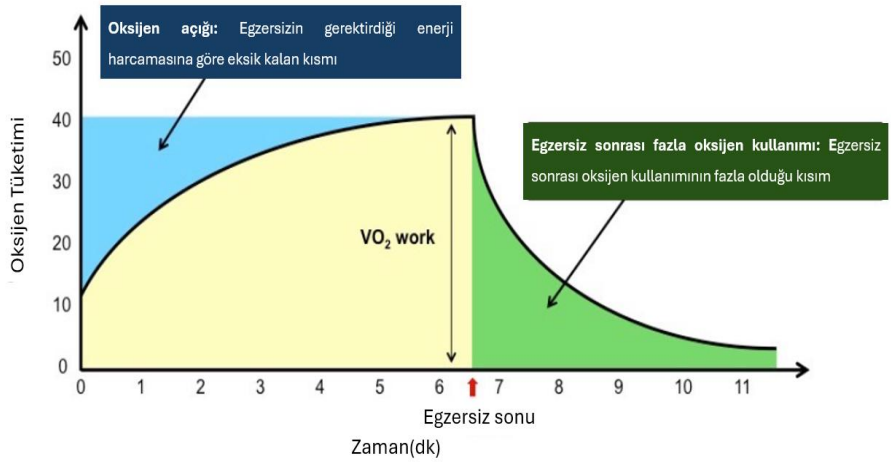
[1] Arş. Gör.; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. seydaaycicek@subu.edu.tr ORCID No:
Dr. Öğr. Üyesi; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. oguzhandemir@subu.edu.tr ORCID No:

Tablo 1: Egzersizin Sağlığa Yararları

Sağlık Durumu	Etkisi
Mortalite oranı	Azaltır
Koroner Arter Hastalığı	Azaltır
Hipertansiyon	Azaltır
Stroke	Azaltır
Metabolik Sendrom	Azaltır
Tip 2 Diyabet	Azaltır
Depresyon	Azaltır
Düşme	Azaltır
Kemik Sağlığı	Artırır
Fonksiyonel Sağlık	İyileştirir
Bilişsel Fonksiyon	İyileştirir
Kardiyorespiratuvar Sağlık	Artırır

Kaynak: Ardıç, 2014

Egzersiz esasen organizmanın normal rutinini bozan, iç dengesini etkileyen ve hücresel düzeyde strese sebep olan bir mekanizmadır ancak vücudun homeostatik mekanizmaları iç ortam dengesini sağlamaya programlıdır (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000). İç dengenin korunması prensibine dayanarak egzersiz esnasında kas hücrelerini enerji ihtiyaçlarını oksidatif mekanizmadan sağlamaktadır. Kas kasılmaya başladığında daha fazla enerji üretmek için hücredeki denge değişir. Hücrede glikoz ve oksijen kullanımı artar. Yapılan egzersiz sabit ise enerji metabolizmasındaki artış ihtiyacı karşılayacak noktaya kadar yükselir ve sonra dengeye ulaşır (TFBD, 2021). Egzersiz esnasında gerekli enerjiye yükselene kadar eksik olan bölümü *oksijen açığı*, egzersiz sonrasında iş yükü azalmış olmasına rağmen artmış oksijen durumu ise *egzersiz sonrası fazla oksijen kullanımı (ESFOT)* olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1) (Laforgia, Withers ve Gore, 2006).

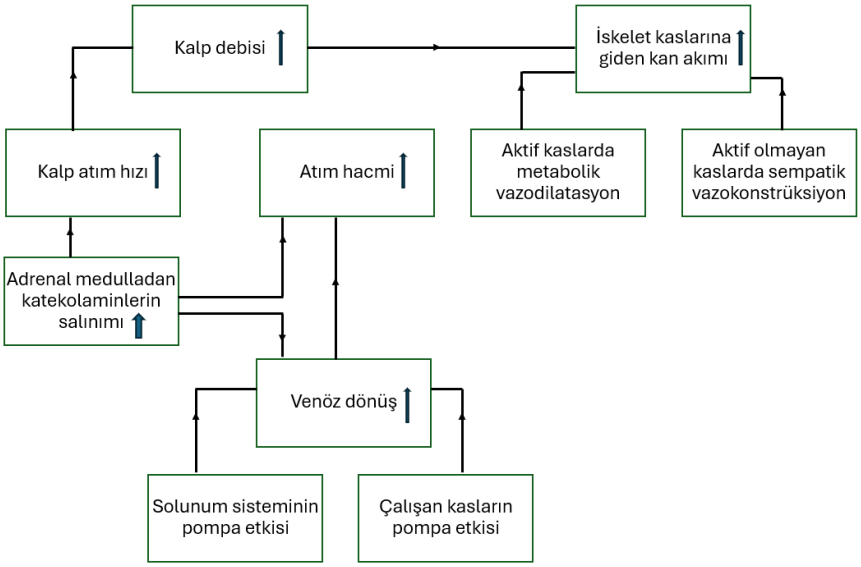


Şekil 1. Sabit yüklü bir egzersizde oksijen tüketimi

Egzersiz ile yapılan aktivitenin tipi, süresi ve şiddetine bağlı olarak iskelet kaslarının metabolik ihtiyacı arttırılarak organizma üzerinde planlı ve devamlı bir stres oluşturulmaktadır. Organizma buna karşın bütün fizyolojik sistemlerinde oluşturduğu yanıtlar ile sedanter yaşam tarzının oluşturduğu bozuk homeostatik dengenin düzenlenmesini sağlamaktadır.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

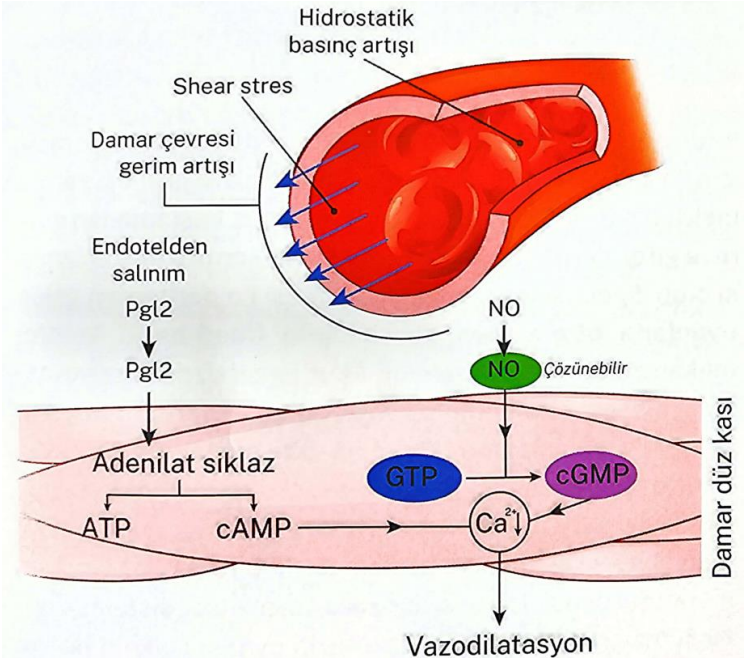
Dokuların beslenmesini ve oluşan atıkların bertaraf edilmesini sağlayan dolaşım sistemi, taşıyıcı olarak kan, kanı ileten damarlar ve kanı pompalayan kalpten oluşmaktadır. Egzersiz esnasında artan enerji tüketimi daha fazla oksijene ihtiyaç duyulmasına ve metabolik atıkların artmasına neden olmaktadır. Bu durumu tolere edebilmek için vücudun daha fazla kan pompalaması ve iskelet kasına giden kan akımının artması ile sonuçlanmaktadır (Şekil 2). Dinlenim halinde bireylerin ortalama atım sayısı 70/72 atım/dk'dır ve her atımda ortalama 70 cm^3 kan pompalanmaktadır. Sonuçta kalbin dakikadaki kan pompalama kapasitesi 5 L/dk'dır. Ancak 4 km/s hızla koşan bir bireyde bu kapasite 8 L/dk'ya, 20 km/s hızla koşan bir bireyde ise 30 L/dk'ya kadar çıkabilmektedir (Erkan, 1998).



Şekil 2. Kardiyovasküler sistemin egzersize akut yanıtı

Egzersiz sırasında iç dengenin sağlanabilmesi için kan akımı yeniden düzenlenmektedir. Kalp debisi artsa bile yeterli oksijenlenmenin sağlanması ve metabolik atıkların uzaklaştırılması için etkin kan aktif dokulara yönlendirilip diğer dokuların kan akımının azaltılması gerekmektedir. İstirahat halinde iskelet kasına giden kan akımı kalp debisinin yaklaşık %20'si iken egzersiz sırasında yaklaşık %80-85'ine kadar çıkmaktadır (TFBD, 2021).

Dakikada pompalanan kan miktarını sadece kalp atımının artışı etkilemez. Egzersiz ile kan damarlarının iç yüzeylerinde bulunan endotel hücreler uyarılmaktadır. Endotel hücrelerden nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör maddeler salınmaktadır. NO salınımı ile kan damarları genişler ve daha fazla kan dolaşıma dahil edilmektedir.



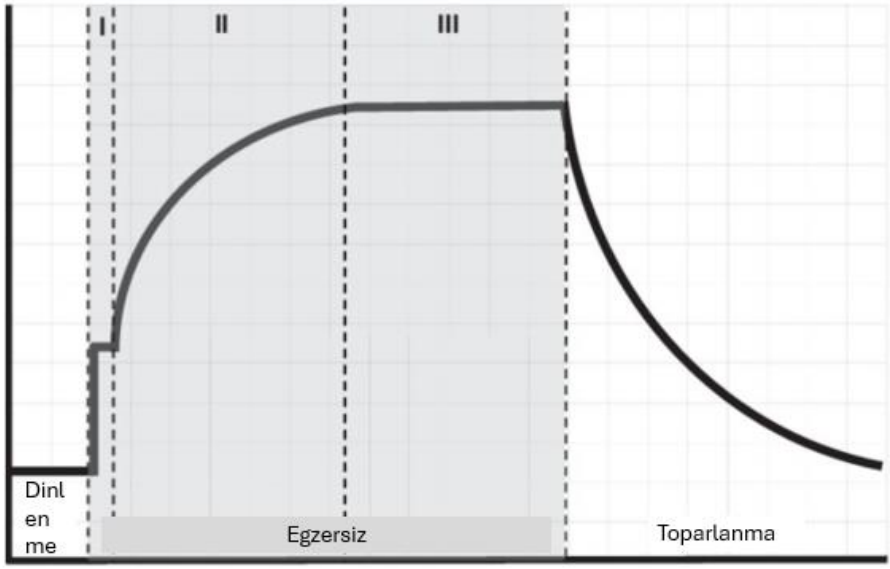
Şekil 3. Artan kan atımına vasküler yanıt

Egzersizin kardiyovasküler sisteme olan etkileri kan damarlarının elastikiyetini de etkilemektedir. Egzersiz ile salınan NO damarların genişlemesini sağlamakta ve elastikiyeti arttırmaktadır. Ayrıca egzersiz kan basıncının daha düzenli hale gelmesinde etkindir. Yapılan çalışmalar kan basıncının regüle ettiğini ve hipertansiyonu kontrol altına alabildiğini göstermiştir. Hipertansiyonun kontrolü ile damar duvarında gerçekleşmesi muhtemel sertleşmeyi engellemektedir (Lavie ve ark., 2016). Egzersizin damar duvarında kollajen ve elastin gibi bağ doku elemanlarının üretimini de teşvik ettiği ve böylece damar sağlığını olumlu etkilediği düşünülmektedir. Ancak bu konuda çalışmalar henüz yetersizdir.

Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Dış ortamdaki O_2'yi vücuda alırken akciğerlerden CO_2'i dışarı vermekle görevli olan solunum sistemi egzersizin oluşturduğu oksijen ihtiyacını karşılamak üzere çalışmaktadır. Ventilasyon, difüzyon ve perfüzyon uyumları ile O_2-CO_2 gaz değişimini dengede tutmaktadır. Solunum sisteminde egzersiz sırasında bir cevap olarak görülebilen hiperventilasyon ya da adaptasyon sürecinde ortaya çıkan ventilasyon artışına soluk frekansı ve soluk hacmi düzeyindeki artışlar eşlik eder. Sabit yüklü, submaksimal düzeyde, bir egzersiz sırasında ventilasyonda görülen değişiklikler Şekil 4'te verilmiştir. Bununla

birlikte, "şiddeti yüksek düzeyde" bir egzersiz yapılıyorsa (ör. anaerobik eşik üzeri), faz III'deki sabitlik asla oluşmaz ventilasyon artışı veya hiperventilasyon egzersizi bitirme arzusu ya da yorgunluk hissedilinceye kadar devam eder (Bruce, 2017).



Şekil 4. Solunum sisteminin egzersiz yanıtı

Egzersiz ile artan soluk hacmi diyafram, interkostal kaslar ve diğer yardımcı solunum kaslarında kuvvet artışı meydana gelmektedir. Organizma artan soluk hacmi nedeniyle solunum kaslarını daha aktif kullanır ve bu kaslarda hem dayanıklılık hem de kuvvet artışı görülmektedir (Fabero ve ark., 2022).

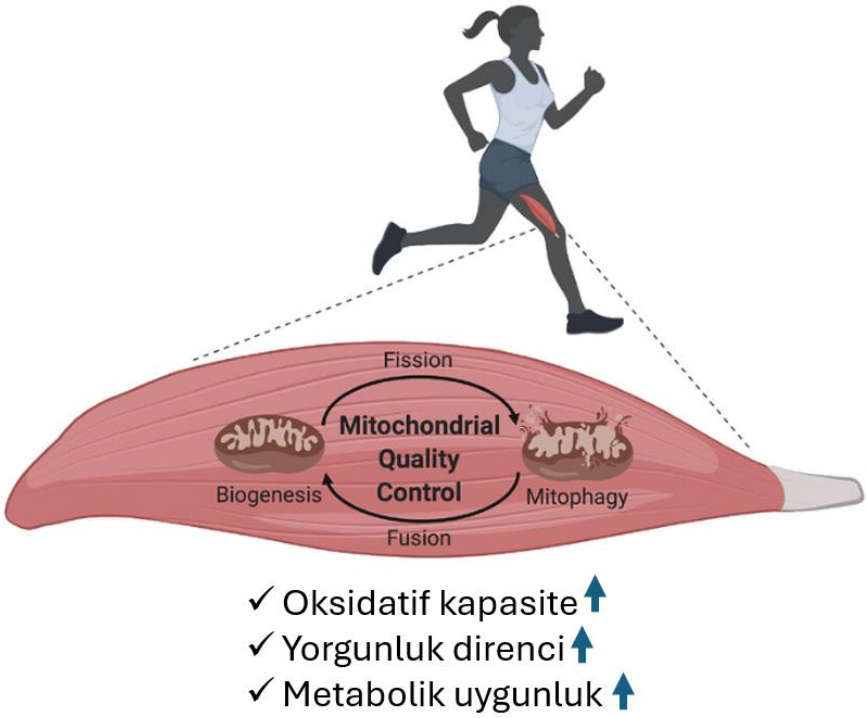
Egzersizin pulmoner fonksiyonlar üzerinde beklenen olumlu etkileri; respiratuvar semptomları azaltması, arter kanıdaki O_2- CO_2 dengesini normal sınırlarda tutması, solunum kas kuvveti, dayanıklılığı ve esnekliği geliştirerek günlük yaşam kalitesini arttırmasıdır (Gloeckl ve ark., 2018).

Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkisi

Kas iskelet sistemi egzersizden en çok etkilenen sistemlerdendir. Hareket etmek için kurgulanmış insan vücudu kullanılmadığında iskelet kaslarında atrofiye neden olmaktadır. Egzersizin oluşturduğu strese organizmanın verdiği fizyolojik yanıtlar, iskelet kasında kuvvet ve kütle artışına neden olmaktadır.

İskelet kasının oluşturduğu bir diğer yanıt, kasın dayanıklılığının ve aerobik kapasitesinin artmasıdır. Egzersizin şiddeti ile orantılı olarak kasın metabolizması ve enerji ihtiyacı artmaktadır. Bu ihtiyaç aerobik yollar ile

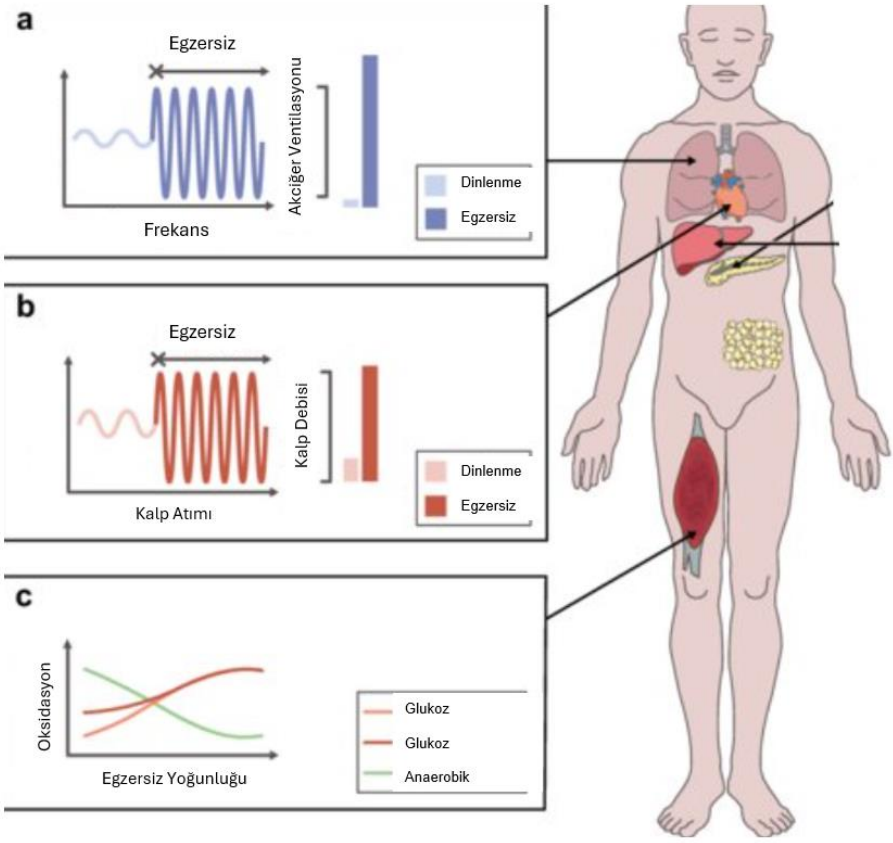
karşıladığında daha uzun süre, daha az yorgunluk ile egzersizler yapılmaktadır. Organizma uzun süreli egzersizleri aerobik yolla tamamlayabilmek için mitokondriyal biyogenez ve neovaskülarizasyon ile uyum göstermektedir (Şekil 5). Mitokondriyal biyogenez, hücrenin enerji ihtiyaçlarına uyum sağlamak ve çeşitli koşullara cevap vermek için mitokondrilerin çoğalması ve yeniden oluşması anlamına gelir. Egzersiz ile mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK), AMP ile uyarılmış protein kinaz ve kalmodulin ile uyarılmış protein kinaz (CAPK) gibi yolaklar aktifleşmektedir ve bu durum mitokondriyal biyogenezi arttırmaktadır (Gan ve ark., 2018).



Şekil 4. İskelet kasında mitokondriyal biogenez

SONUÇ

İnsanda sedanter yaşamın neden olduğu patolojilerin tedavisi yine insan vücudundadır. İnsan vücudu için tanımlanmış en fizyolojik stres olan egzersiz bu patolojilerin en önemli ilacıdır. Doğru ve düzgün planlanmış bir egzersizle tetiklenen uyum yanıtları pek çok patolojik durum için olumlu etkiler göstermektedir. Etkileri fizyolojik sistemler üzerinden gerçekleşmektedir. Sistemlerdeki yanıtlar Şekil 5'te özetlenmiştir



Şekil 5. Egzersize sistemik yanıtlar

Kaynakça

Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (TFBD). (2021) İnsan Fizyolojisi. Editör B. E. Ağar. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri

Ardıç, F. (2014). Egzersizin sağlık yararları. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 60, 9-14.

Bruce, R.M., (2017). The control of ventilation during exercise: a lesson in critical thinking. Adv Physiol Educ, 2017. 41(4): p. 539-547.

Çolakoğlu, F., ve Karacan, S. Genç bayanlar ile orta yaş bayanlarda aerobik egzersizin bazı fizyolojik parametrelere etkisi. Kastamonu Eğitim Dergisi, 14(1), 277-284.

Erkan, N. (1998). Yaşam Boyu Spor. Ankara: Bağırgan Yayınevi

Fabero-Garrido, R., ve ark. (2022) Respiratory muscle training improves exercise tolerance and respiratory muscle function/structure post-stroke at short term: A systematic review and meta-analysis. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 65(5): p. 101596.

Gan, Z., ve ark. (2018). Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. Cell Res, 28(10): p. 969-980.

Gloeckl, R., ve ark. (2018). Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Dtsch Arztebl Int, 115(8): p. 117-123.

Kolukısa, Ş..& Eyipınar, C.D . (2020). Sporcu Beslenmesi ve Egzersiz. Ankara: Nobel Yayınevi.

Laforgia, J., R.T. Withers, and C.J. Gore. (2006). Effects of exercise intensity and duration on the excess post-exercise oxygen consumption. Journal of Sports Sciences, 24(12): p. 1247-1264.

Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, Earnest CP, Church TS, O'Keefe JH, Milani RV, Blair SN. (2015) Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. Circ Res. Jul 3;117(2):207-19.

Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet;380:219-29.

Özer, K. (2001). Fiziksel Uygunluk. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.

Pedersen, B. K., & Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. Physiological reviews.

Bölüm

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden Taburculuk Sonrası Ebeveyn Ve Bebeklerin Yaşadığı Sorunlar

Arş. Gör. Tuğba YAPAR[1]
Doç. Dr. Seher SARIKAYA KARABUDAK[2]

1

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ 2
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN TABURCULUK SONRASI EBEVEYN VE BEBEKLERİN YAŞADIĞI SORUNLAR 3
YYBÜ'NDEN TABURCULUK SONRASI EBEVEYNLERİN GEREKSİNİMLERİNE YÖNELİK ÖNERİLER 4
Ebeveynler için Duygusal Destek 5
Ebeveynlerin Eğitimi 6
Bebeklerin Tıbbi Takibi 7
Taburculuk öncesi tıbbi takip 7
Taburculuk sonrası tıbbi takip 8
Ev Ziyaretleri Hizmetleri 9
YYBÜ'NDEN TABURCULUK SONRASI EBEVEYNLERİN GEREKSİNİMLERİNE YÖNELİK YAPILAN ARAŞTIRMALAR 9
SONUÇ 131
KAYNAKLAR 152

[1] Arş. Gör. ; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
tugbayapar35@gmail.com ORCID No: 0000-0003-1880-8297
Doç. Dr. ; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
ssarikaya@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-9039-5637

GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeği olan aileler için yoğun bakım serüveni, stresli bir deneyimdir. Özellikle uzun süre boyunca hastanede kaldığı için bebeğinden ayrı kalan ebeveynlerin, bebek-ebeveyn etkileşimi kesintiye uğradığı için güvenli bağlanma süreçleri olumsuz etkilenebilme riskiyle karşı karşıyadır. Bununla birlikte ebeveynin deneyimlediği stres, etkisiz başetme, değişen rollere uyum sağlamada güçlük, suçluluk-yetersizlik-çaresizlik gibi duygular, bebeğinden ayrı kalmak, anne ve babaların fiziksel, ruhsal, duygusal ve sosyal sağlıklarını tehdit etmektedir (Conk ve ark., 2013; Papathanasiou ve ark., 2015). Bu durumda yenidoğan hemşiresinin; bireyselleştirilmiş, bütüncül, gelişimi destekleyici, Aile Merkezli Bakım (AMB) felsefesi ve uygulamalarını ünitedeki bebek ve ailesinin bakımına entegre etmekle ilgili önemli sorumlulukları vardır (Üğücü ve Yiğit 2021).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde bebeği yatan ebeveynlerin bilgilendirilme, duygusal, sosyal, spiritüel ve ekonomik olmak üzere çok sayıda gereksinimleri bulunmaktadır. YYBÜ'de çalışan sağlık bakım üyelerinin bu gereksinimlerin farkında olmaları ve bu doğrultuda bakım ve tedaviyi planlamaları önemlidir (Balacan ve ark., 2020).

Risk altındaki bebeğe sahip ebeveynler öncelikle, bebeklerinin durumu, hastalığının prognozu, bebeğin gelişimi ve olası riskleri hakkında bilgi almak isterler. Ebeveynlerin bilgi gereksinimlerinin doğru ve yeterli bir şekilde karşılanması stres, suçluluk, kaygı gibi duyguları ve eşler arasındaki anlaşmazlığı önleyebilir (Kaytez ve ark., 2015).

Ebeveynler, bebeklerinden ayrı kaldıkları süreçte bebeklerinin yakınında olmayı istemektedirler. Ayrı kaldıkları bu süreçte bu yüzden daha çok kaygı yaşamaktadırlar ve bu yüzden duygusal desteğe ihtiyaçları vardır (Turhal ve Karaca, 2019). Ayrıca ebeveynler bebeklerinden ayrı kaldıkları için ihtiyaç duydukları bakımı ve tedaviyi, sağlık personelinin doğru ve eksiksiz verdiğinden emin olmayı, sağlık personeline güvenmeyi ve kendilerinin de mümkün olduğunca bebeğinin bakımına katılmayı, ihtiyaçlarını karşılayabilmeyi istemektedirler (Avcu, 2018).

Ailelerin kendileriyle aynı veya benzer problemi yaşayan ailelerle görüşme, konuşma, onların bilgi ve deneyimlerinden yararlanma gibi gereksinimleri vardır. Annelerin aldıkları sosyal desteğin stresi azaltmada etkili olduğu, sosyal destekleri yüksek olan annelerin bebekleri ile ilişkilerinin daha iyi olduğu ve kaygılarının azaldığı bilinmektedir (Kara ve ark., 2013). Kendisinin yalnız ve çaresiz olmadığını hisseden anne, diğer aile üyeleriyle de daha sağlıklı ilişkiler kurabilmekte ve bu sayede olumlu başa çıkma becerileri geliştirmektedir (Avcu, 2018).

Spiritüel gereksinimine yönelik ebeveynler bu dönemde, dua etmeye ve başkalarının da çocuklarına dua etmesine, manevi olarak kendisini rahatlatacak faktörlere ihtiyaç duymaktadırlar (Avcu, 2018; Turhal ve Karaca, 2019).

Ekonomik gereksinim olarak yoğun bakım ünitelerinde bebeği yatmakta olan aileler için gerekli olan tıbbi destek devlet tarafından karşılanmaktadır ancak yoğun bakım sürecinin ne kadar uzun olacağı bilinmediğinden ailenin yoğun bakım ünitesine ulaşımları, bu süreçteki giderler, şehir dışından gelen ailelerin konaklama ihtiyaçları ekonomik yük getirebilmektedir (Tepe, 2022).

Bu bölümün amacı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculuk sonrası ebeveynler ve bebeklerin yaşadığı sorunlara ve çözüm önerilerine ulusal ve uluslararası litaratür ışığında dikkat çekmektir.

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN TABURCULUK SONRASI EBEVEYN VE BEBEKLERİN YAŞADIĞI SORUNLAR

Doğum sonrası dönem, fizyolojik değişikliklerin yanı sıra yeni rollerin kazanıldığı zor bir süreç olması nedeniyle ebeveyn ve bebek sağlığı açısından riskli bir dönemdir. Bu dönemde ebeveynler bebek bakımını sağlamanın yanı sıra ona güvenli bir çevre oluşturmak, yeni rolleri ve bu rollerin gerektirdiği bilgi ve becerileri öğrenmek ve bebekle ilgili problemlerle baş etmek zorundadırlar. Ayrıca ebeveynlerin aile, sosyal ve iş yaşantısında da sorumlulukları devam etmektedir. Bu nedenlerle ebeveynin pek çok yeniliğe adapte olmaya çalıştığı doğum sonrası dönem, aile için kriz ortamına neden olabilmektedir (Bora Güneş, 2018).

Yoğun bakımda bebeği yatan aileler büyük bir hayal kırıklığı, suçluluk, öfke, stres, anksiyete, depresyon gibi durumlar hissedebilirler. Yaşanan bu durumlar annelerin bebekleri ile olan ilişkisinde ve bebek bakımı konusunda güçlük yaşamasına neden olmaktadır. Annenin bebeğini kabullenmesi, ona bakabilecek düzeye gelmesi ve kendine güvenmesi çok önemlidir. Özellikle anne ve bebek arasındaki etkileşimin yetersiz olmasının, bebeğin büyüme ve gelişimini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir. Bu nedenle anne, taburcu olmadan önce bebeğinin bakımına aktif olarak katılmalı, gereksinimi olduğu konularda eğitilmeli, taburculuk sonrası yapılacak izlemler ile desteklenmeli ve yalnız bırakılmamalıdır (Bora Güneş, 2018).

Taburculuk sonrası ebeveynlerin önemli gereksinimlerinden birinin bebeğin evdeki bakımına yönelik bilgi ve beceri kazanması olduğu belirtilmektedir (Arslan ve Turgut, 2013). Ebeveynlere evdeki bakıma yönelik yapılacak olan eğitim, bebeğin yenidoğan ünitesine girdiği andan itibaren başlamalıdır (Gebeşçe vd., 2015). Yapılan eğitimin, bebeğin sağlığının sürdürülmesinde, ebeveynlerin bilgi, beceri ve özgüvenlerinin arttırılmasında ve eve geçişin yarattığı anksiyete

ve stresin en aza indirilmesinde etkili olduğu, dolayısıyla bebeğin tekrar hastaneye yatışını, hastalık veya ölüm risklerini azalttığı belirtilmektedir (Liu ve ark., 2015).

Taburculuk ile birlikte bebeğin tüm sorumluluğunu alma zamanı gelir, ailede mutluluk, sevinç ve anksiyete duyguları birbirine karışabilir. Bu nedenle eve geçiş döneminde; ebeveynlerin evdeki bakıma hazırlanması, uzun süreli izlenmesi ve taburculuktan sonra evde bakım hizmetlerinin verilmesi ile yenidoğan ve ailesinin sağlığı korunabilir ve geliştirilebilir (Avcu, 2018).

Preterm bebeklere taburculuk sonrası evde bakım hizmeti kapsamında, bebeğe ve ailesine günlük gereksinimlerine yönelik, ev ortamında, bütüncül bakım anlayışı ile teknik, psikolojik ve terapötik destek sunulması sağlanabilir (Sassa ve ark., 2014).

Evde bakım, hastane dışında bakımın sürekliliğini arttırmak, sağlık hizmetlerinin maliyetini düşürmek, aile ortamında, günlük yaşam gereksinimlerini en az etkileyecek şekilde bireyin izlem ve destek tedavisinin yapılabileceği bir bakım uygulamasıdır. Evde bakım uygulamalarında hemşireler anahtar bir role sahiptir (Pazarcıkcı ve Efe, 2017).

Evde bakımda hemşirelerinin sorumlukları şu başlıklarda toplanabilir;

- Preterm bebeklerin hastaneden ayrıldıktan sonra yeniden hastaneye yatışlarının azaltılması,
- Komplikasyon belirtilerinin erken dönemde tespit edilmesi,
- Preterm bebeğin aile ortamının değerlendirilmesi
- Ebeveynlerin preterm bebeğin evdeki bakımına yönelik kaygı durumlarının ve yeterliliklerinin değerlendirilmesi,
- Ebeveynlerin bakıma katılmalarının sağlanması, becerilerinin arttırılması ve cesaretlendirilmeleri,
- Ebeveynlerin eksik oldukları konularda eğitim alabilecekleri bir fırsat oluşturulması,
- Bebek ve ailesinin günlük hayata adaptasyonlarının sağlanması,
- Bebeğin gelişimsel izlemi ve desteğin yapılması,
- Bebeklerin sağlıklarının korunması ve geliştirilmesi gibi konularda oldukça değerli sorumlukları vardır (Arslan ve Turgut, 2013; Pazarcıkcı ve Efe, 2017).

YYBÜ'NDEN TABURCULUK SONRASI EBEVEYNLERİN GEREKSİNİMLERİNE YÖNELİK ÖNERİLER

Yapılan uluslar ve uluslararası çalışmalar doğrultusunda aileler için aşağıda öneriler sunulmuştur. Bu öneriler (a) duygusal destek, (b) ebeveynlik eğitimi, (c)

tıbbi takip bakımı ve (d) ev ziyaretleri için bir rehber olarak sunulmaktadır. Bu tavsiyeler, başka ülkeleri içeren litaratürde verilen kanıtlara ve kılavuzlara dayanmaktadır. Kurumların diğer ülkelerde var olan yaklaşımlardan yardım alarak aileleri taburculuğa daha iyi hazırlamak için politikalar ve protokoller oluşturmalarına yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Ebeveynler için Duygusal Destek

YYBÜ'de bebeği yatan ebeveynlerde psikolojik sıkıntı, ebeveyn-bebek ilişkisini bozan, hayatın ilerleyen dönemlerinde çocuk gelişiminde ve ebeveynler üzerinde olumsuz etkilere yol açan bir durumdur. Birçok ebeveyn, YYBÜ hemşirelerinin ve doktorlarının duygusal durumlarını anlamadıklarını bildirmektedir. Kanıtlar, ebeveynlerin, sağlık personeli ile zayıf iletişim deneyimleri nedeniyle duygusal baskılara maruz kaldıklarını göstermektedir. Bu güçlükler arasında, birimler ve vardiyalar arasında kesintiye uğramış bir bilgi aktarımı, ziyaretlerde memnuniyetle karşılanmayan ebeveynler, sınırlı ziyaret süresi ve kısıtlayıcı bakım uygulamalarını içermektedir. Sağlık personeliyle ebeveynler arasındaki bu iletişim eksikliği, ebeveynlerin yalnız, terk edilmiş ve istenmeyen bir varlık gibi hissetmelerine neden olmaktadır. Araştırmalarda ebeveynlerin yüksek düzeyde duygusal stres yaşadıkları bildirilmektedir. Ebeveynlerin duygusal sıkıntı yaşayıp yaşamadıklarının değerlendirilmesi, destek kuruluşlar ve mental sağlık hizmetleri sağlayıcıları gibi kaynaklara erişimlerinin sağlanması YYBÜ'da yüksek bir öncelik olmalıdır (Gerstein ve ark., 2014).

Özellikle, erken doğmuş bebeklerin anneleri, zamanında doğmuş bebeklerin annelerine göre ebeveynlik kabiliyetlerini olumsuz yönde etkileyebilecek daha fazla depresyon yaşamaktadırlar. Bu durumun bebeğin davranışları üzerinde uzun vadede olumsuz etkileri vardır. Babalar da duygusal sıkıntı için risk altındadır. Bazı babalar, anneye, yeni doğmuş bebeğe ve diğer çocuklara duyulan duygusal görevi yerine getirirken, bazıları işe geri döner. Ebeveynlerin bebeklerinin bakımına dahil edilmesi, bakıcı olarak yetkinliklerini ve güvenlerini güçlendirmek ve sağlamak için çok önemli bir adımdır. Bu yetkilendirme YYBÜ'da başlamalı ve evde devam etmelidir (Purdy ve ark, 2015).

Doğum öncesi ve doğum sonrası sağlık bakımı içeren tüm kurumlar, hasta ve ayaktan tedavi ortamlarında, ekonomik, sosyal ve psikolojik risk altındaki aileleri tespit etmek ve uygun yönlendirmeleri sağlamak için eğitimli personel bulundurmalıdır. Ayrıca psikologlar, çeşitli kliniklerde danışmanlık hizmetleri sunmak için çok uygundur ve bireysel ve aile değerlendirmelerinde rol almalıdır. Tüm sağlayıcılar, mental sağlık bakımı ve stres, depresyon ve diğer duygusal

sıkıntı türleri için psikolojik tarama konusunda eğitilmiş ve deneyimli personel kullanarak aile merkezli bakıma girmelidirler (Purdy ve ark., 2015).

YYBÜ personeli, bebek stabil olduğunda ten tene temas konusunda ebeveynlere bilgi vermelidir. Profesyonellerin, stres, bağışıklık ve sağlık sonuçlarını iyileştirmek için emzirmenin desteklenmesinde aile üyelerinin hayati rolünü vurgulamaları gerekir. Tüm perinatal ve pediatrik sağlık çalışanları, ebeveynlerin duygusal sıkıntıyı azaltmak için emzirme engellerini aşmak için taburculuk öncesi ve sonrası planları oluşturmalarına yardımcı olmalıdır. Bebeklik dönemi boyunca emzirmeyi sürdürmek için uzmanlar ebeveynlerin bir emzirme planı geliştirmelerine ve ailelerinin desteğini kazanmalarına yardımcı olmalıdır. Ebeveyn-bebek ilişkisini desteklemek için ten tene temas ve emzirme gibi aile merkezli bakımın yoğun bakımda başlatılması, taburculuk sonrası ebeveynlerde bilinen stres kaynaklarını da hafifletebilir (Eidelman ve Schanler, 2012).

Ebeveynlerin Eğitimi

Aile merkezli gelişimsel bakım, yoğun bakımda uygun zamanlarda ebeveynlere mentorluk sağlanmasını içerir. Ebeveynlerin ebeveynlik rolünü üstlenmeleri ve taburculuk sonrası bebeğin bakımında kendilerini yeterli hissetmeleri, özel besinlerin verilmesi, orogastrik tüp değiştirme, ek malzeme sipariş etme ve gerekirse kardiyopulmoner resüsitasyon başlatma yeteneğini kazanma konusunda kendilerini hazır hissetmeleri için bireyselleştirilmiş bir teşvik gereklidir. Hastanelerin, ebeveynlere mentorluk yapmak için YYBÜ personeli ataması gerekir. Ayrıca YYBÜ'daki sağlık bakım ekipleri, ayakta ve evde yapılan ziyaretler, ebeveyn-bebek etkileşimlerini gözlemleme ve değerlendirme konusunda yetenekli olmalıdır. Böylece personel, ebeveynlerin, bebeğe bağlanmayı desteklemek için kendi ipuçlarına cevap vermesini sağlayabilir. Yenidoğan Davranış Gözlem Ölçeği gibi eğitim araçları, profesyonellerin bu becerileri kazanması ve değerlendirmesi için faydalıdır.

YYBÜ ebeveynleri, bebeklerinin eve geçişleri ya da olası tekrar yatışları konusunda yardıma ihtiyaç duyarlar. Ebeveynlerle yoğun bakımda yatağın başında veya hastanede uygun bir odada, videolar ve web siteleri ile ebeveynlerin bilgilerini geliştirmek ve streslerini azaltmak uygun yöntemlerdir. Üç aşamalı randomize bir çalışmada, 781 bebek-ebeveyn ikilisi, uzun dönemde bir ebeveynlik girişimini inceledi. İlk müdahale doğumdan 1 ay sonra bebek uyku ve ağlama düzenleri, tıbbi nedenler, çözüm teknikleri ve ebeveyn öz bakımına ilişkin eğitim kitapçıkları ve DVD'leri aracılığıyla verildi. 2. ayda ebeveynlere telefon danışmanlığı yapıldı ve 3. ayda ebeveynler bir ebeveyn grubuna katıldı. Bu müdahaleler, annelerin doğum sonrası depresyon semptomlarını azalttı ve

bebeklerde uyku ve ağlama problemlerini azalttı. Tıbbi olarak risk altındaki bebeklerin aileleri için posta, telefon veya telehealth gibi yöntemlerin bir kombinasyonunu kullanarak aile odaklı bakım koordinasyonu verilmesi önerilmektedir. (Purdy ve ark, 2015).

Ebeveynlerin stresi, bebeklerinin YYBÜ ziyareti yaklaştığında yükselebilir. Bir veya iki ebeveyni ve / veya ailenin üyeleri, gerekli tüm bakım ve eğitimi kapsayacak şekilde kontrol listeleri ve ana hatları ile kişiselleştirilmiş mentorluk almalıdır. Ebeveynlere tüm ders notlarını, ilaç formlarını, büyüme çizelgelerini, malzemeleri, telefon rehberiyle takip randevu tarihlerini ve taburculuk özetinin bir kopyasını içeren bir taburculuk klasörü verilmelidir. YYBÜ'dan topluluk hizmetlerine sorunsuz geçiş için, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcılarının ve tüm taburculuk sonrası uzmanların irtibat bilgileri ve programlanmış randevu tarihleri YYBÜ taburcu özetinde açıkça belgelenmelidir. Hastanenin bilgi paylaşımına ilişkin prosedürlerini kullanarak, sağlık hizmeti sağlayıcılarının ve ilgili alt uzmanlar ile ilgili bilgilerin bir kopyası verilmelidir veya elektronik tıbbi kayıt yoluyla erişebilmelidir. Yüksek riskli bebek takip klinikleri ve ev ziyaretçileri de bu iletişimlere dahil edilmelidir. Geçiş sürecini kolaylaştırmak için, sağlık hizmeti sağlayıcıları ofisinden bir personel, ihtiyaçlarını tanımak ve destekleyici bir ilişki kurmak için taburcu olmadan önce aile ile görüşmelidir (Purdy ve ark., 2015).

Bebeklerin Tıbbi Takibi

Taburculuk öncesi tıbbi takip

İdeal olarak, eve geçiş planlaması ekipler tarafından YYBÜ taburculuk hazırlığını ve hasta kabulünde başlayan ve taburculuk sonrası devam eden iyi iletişimi içerir. Eve geçiş planlaması, bebek-aile birliğinin tıbbi, psikososyal, çevresel ve finansal hazırlık derecelerinin belirlenmesini içerir. Haftalık YYBÜ multidisipliner, taburculuk takım toplantıları, bu riskleri ve ailenin bakış açılarını tartışmak için fırsatlar sağlamalıdır. Bir çalışmada YYBÜ taburculuk için hazırlıksız olan aileler, bebek beslenmesinde taburcu edildikten sonra daha fazla sorun olduğunu ve temel malzeme eksikliğinin (meme uçları, biberonlar, formül mama, çocuk bezleri vb.) olduğunu bildirmiştir. Taburculuk ekibi, her ailenin ekip tarafından açıkça yazılı bir taburculuk planı aldığını onaylamalıdır. Plan, önceden belirlenmiş randevuları ve çocuklarını ve sigorta teminatlarını kabul eden sağlayıcılara iletişim bilgilerini içermelidir, böylece ebeveynler ilk planlanan ziyaretten önce sorular için sağlayıcılarla bağlantı kurabilirler. Bebek-aile bakımı planlarını koordine eden YYBÜ taburculuk ekipleri, ayakta tedavi alanlara ilk yönlendirmeleri planlamaktan sorumlu olmalıdır. Taburculuk ekibi ebeveynlere taburculuk sonrası planlar, emzirme ve beslenme uzmanlarına,

mental sağlığı sağlayıcılarına, sosyal hizmet uzmanlarına, sağlık hizmeti sağlayıcılarına, gerekli kliniklerine, uzmanlara, ziyaret eden hemşirelere ve diğer topluluk kaynaklarına yönlendirmede yardımcı olmalıdır. Bu yönlendirmeler, destekleyici bakım kaynaklarının taburcu olunca yerinde olmasını sağlar. Ebeveynlerle sağlık kontrol listesinden geçmek aynı zamanda ebeveynlerin güvenlerini ve duygusal hazırlıklarını da artırır (Purdy ve ark, 2015).

Taburculuk sonrası tıbbi takip

YYBÜ ve poliklinik ortamlarındaki sağlık ekipleri, erken çocukluk dönemi boyunca, erken taburcu olma ve taburculuk takibi için literatür taraması, politika beyanları ve ülke çapında kalite iyileştirme projelerinden kanıta dayalı tavsiyelere uymalıdır. YYBÜ konaklamalarının kısaltılması ebeveynlerin hastanede kalma süresini azaltabilir, ancak çözülmemiş tıbbi problemlerle bebeklerin eve gitmesine neden olabilir. Özel sağlık bakımı ihtiyacı olan çocukların YYBÜ'den taburcu edilmesi ailelerin daha yakın ve daha sık sağlık bakımı takibi yapılmasını gerektirebilir. Bazı devlet kurumları, YYBÜ'den taburcu edilen sağlık bakımı ihtiyacı olan çocukların bakımını koordine etmek için taburculuk sonrası başvurulabilecek bazı klinikler oluşturarak, ailelerin YYBÜ, ev ve toplum arasındaki boşluğu kapatmasına yardımcı olmaktadır. Bu klinikler, bebeğin hayatının ilk 3 yılında özel tıbbi, gelişimsel, psikolojik ve sosyal değerlendirmeleri sağlamaktan sorumludur. Benzer şekilde, tıbbi bir ev modeli de özel sağlık bakımı ihtiyacı olan çocuklar için erişilebilir, koordine edilebilir, kültürel açıdan etkili, aile merkezli bakım sağlayabilir. Fon yetersizliğinden dolayı bu model yaygın olarak benimsenmemiştir (Van Cleave ve ark., 2015).

Özel sağlık ekipleri, bakımı optimize etmek ve güçlü ebeveyn-bebek ilişkilerini teşvik etmek için birbirleriyle ortaklaşa çalışmalıdır (Van Cleave ve ark., 2015).

Birçok bebek YYBÜ'den taburculuk sonrası hala evde bakım veren ebeveynlerin stres kaynağı olabilecek büyüme ve gelişmeyi etkileyen ciddi tıbbi komplikasyonlara sahiptir. Büyümeyi takip etmek için evde bebek tartılarının kullanılması ve telefonla yapılan beslenme taraması ebeveyn stresini azaltabilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Bebeğin taburcu olduktan sonra nasıl büyüdüğü ve geliştiğinin önemli bir öngörücüsü, bebeğin psikososyal çevresinin ve ebeveyn-bebek ilişkisinin niteliğidir. Büyümeye ek olarak, bazı faktörler bebek sonuçlarını etkiler (doğumda gebelik yaşı, beyin yaralanmaları, bakım yönetimindeki değişiklikler, ebeveynlerin sosyoekonomik durumu ve anne ruh sağlığı). Ebeveynlere, çocuklarının ilk yıllarındaki olası duygusal zorlukları için destek olmak ve hangi şartların hastaneye geri yatış riskini arttırdığı konusunda

tavsiyede bulunmak, meydana geldiğinde stresi azaltmaya yardımcı olabilir (Placencia ve McCullough, 2012).

Ev Ziyaretleri Hizmetleri

Multidisipliner yaklaşımla risk altındaki hamile kadınlar ve okul öncesi çocuğa kadar olan ebeveynler için gönüllü, kanıta dayalı ev ziyaretleri hizmetlerini desteklemek amacıyla Anne, Bebek ve Erken Çocukluk Dönemi Evde Ziyaret Programı oluşturulabilir ve bu programın içeriği, hamileliği, iş gücünü ve erken çocuk sağlığını kapsayabilir. Ev ziyareti değerlendirmeleri yapan hemşireler, depresyon ve anksiyete taraması yaparak ve ailelere "dinleme ziyaretleri" gibi tekniklerle ek bir duygusal destek seviyesi sağlayarak, diğer hizmetleri arttırabilirler. Ev ziyareti programları, aile gelir kriterlerine ve katılım iznine dayanarak, toplum kaynaklarından, ulusal ya da yerel kaynaklardan veya sigorta şirketleri tarafından finanse edilebilir. Toplum temelli bu programlar, finansal olarak uygun ailelere doğum öncesi ebeveynlik eğitimi ve destek hizmetleri sağlayabilir (Purdy ve ark., 2015).

YYBÜ'ye kabul sırasında, eğer bir aile bir ev ziyareti programına dahil olmuşsa, katılımın devam etmesi için teşvik edilmelidir. Akran mentorları ailelerle destekleyici ilişkiler geliştirmişlerse, mentorların taburcu olduktan sonra, her iki tarafın da istekli olması halinde katılımına devam etmesi istenir. Olmazsa, YYBÜ hemşireleri veya terapistleri veya diğer uygun yönlendirmeler tarafından ev ziyaretleri yapılabilir. YYBÜ'den taburcucuk sırasında ve sonrasında bakımın sürekliliğinin önemi için ev ziyaretleri, hastaneler ve toplum sağlık hizmetleri sağlayıcıları tarafından tanınmalıdır (Purdy ve ark., 2015).

Hemşireler, eve giden ailelere emzirme desteği sağlamadaki başarısını, yaşamın ilk 6 ayı boyunca devam eden özel emzirme için Amerikan Pediatri Akademisi kurallarına uyduğunu bildirmiştir. Ziyaret hemşireleri için emzirme sorunları ve bebek desteği için en iyi seçenek ev ortamı olabilir. Ziyaret hemşireleri ayrıca, yüksek kalitede hasta merkezli sonuçları elde etmenin uygun bir aracı olarak tanımlanmıştır ve hasta için hastane ziyaretlerinde olduğu gibi hastane sonrası taburcu olduktan sonra da etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (Parker ve ark., 2015).

Ev ziyaretleri programları, yoğunluğu, odağı ve kaynakları bakımından farklılık gösterir. Bu tür hizmetlerde görev kişiler, hemşireler, halk sağlığı hemşireleri, çocuk gelişimi uzmanları veya ailelere eğitim, rehberlik ve yardım sağlamak için uzmanlık eğitimi almış uzmanlardır. Ebeveyn-çocuk ilişkisinin iyileştirilmesi, çocukların savunmasız olduğu ve/veya çocuğun olumsuz algılarını algıladıklarında ortaya çıkabilecek çarpık veya anormal ebeveynliği dengeleyebilir. Ev ziyaretleri üzerine yapılan çalışmaların sistematik bir

incelemesi, erken doğmuş bebeklerle ebeveyn-bebek etkileşiminin iyileştirilmesine bazı faydaların kanıtı sunar. Ne yazık ki, metodolojik kısıtlamalar nedeniyle, bu çalışmalar bebek gelişimi, kötüye kullanım/ihmal, büyüme/beslenme veya morbiditeye herhangi bir yarar göstermemiştir. Ev ziyaretlerinin tıbbi maliyet tasarrufundaki potansiyel faydalarını veya pozitif ebeveynlik deneyimlerinin potansiyel fizyolojik ve psikolojik etkilerini araştırmak için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, ev ziyaretlerini, emzirme için standart bakımla, diğer spesifik risk altındaki YYBÜ popülasyonlarıyla karşılaştıran daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Parker ve ark., 2015).

Tüm sağlık çalışanlarının, diğer aileler ve sağlayıcılarla ve bu ailelere dahil olan topluluk programları ile giriş ve iletişim kurmaları önemlidir. Doğum Sonrası Destek Uzmanı, her Amerikan devleti arasında ve bakım koordinatörlerine eğitim ve erişim sunan 36 ek ülkede bulunan dünya çapında bir destek ağına bir örnektir. YYBÜ, tıbbi hizmet sağlayıcıları, birinci basamak ve diğer basamaklardaki bakım koordinasyon ekipleri, ailelere yardım için bu kaynaklarla bağlantı kurma konusunda yardım sağlamak ve ailelerin ihtiyaçlarıyla eşleşen kaynaklara yönlendirme yapmak için eyaletlerinde ez ziyaretleri programlarına yönlendirmelerin kullanılabilirliği hakkında bilgili olmalıdır (Purdy ve ark., 2015).

YYBÜ'NDEN TABURCULUK SONRASI EBEVEYNLERİN GEREKSİNİMLERİNE YÖNELİK YAPILAN ARAŞTIRMALAR

Lavender ve arkadaşları (2013) yaptığı cochrane derlemesinde 12256 kadını içeren 27 randomize çalışma sonucuna göre bazı ümit verici bulgulara rağmen, dahil edilen denemelerin kanıtları ne güçlü ne de tutarlı olmadığı için, maternal hizmetlerine erişen kadınlar için rutin telefon desteği önermek için yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir. Her ne kadar düşük depresyon skorları, fazla emzirme süresi ve artan genel memnuniyet açısından yararlar bulunsa da mevcut denemeler kaynaklara yatırım yapılmasını garanti altına almak için yeterince güçlü kanıt sunmamaktadır.

Raffray ve arkadaşları (2014)'nın yaptığı çalışmada Kolombiyada YYBÜ'da çalışan 15 sağlık çalışanıyla nitel görüşmeler sonucu YYBÜ'da bebeği olan annelerin 3 temel ihtiyacının olduğunu belirtmişlerdir. Bunlar; 1) ebeveyn-çocuk bağının oluşturulması, 2) ebeveynlik becerilerinin kazanılması ve 3) hastaneden eve geçiş için hazırlık yapılması. Ebeveynleri YYBÜ taburculuğuna hazırlayan engeller arasında, YYBÜ'da ebeveyn ziyaretinin önündeki engeller, iletişim engelleri, başarılı emzirmenin kurulmasıyla ilgili zorluklar, yetersiz insan kaynakları ve hastane ile topluma dayalı kaynaklar arasındaki zayıf bağlantılar

bulunmaktadır. Kolaylaştırıcılar, savunmasız aileler için sosyal yardımların kullanılabilirliğini, yenidoğan ünitelerine 24 saat telefon erişimini, özel eğitim materyallerini ve grup oturumlarını, personel için sürekli eğitimleri ve taburcu olduktan sonra ebeveynlere sunulan toplum temelli kanguru programını içermektedir.

Purdy ve arkadaşları (2015), yenidoğan yoğun bakımda bebekleri yatan ailelerin yaşadığı sıkıntıları sıkıntıların nasıl azaltılabileceği konusunda çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre ebeveynler, bebekleri yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildiği andan itibaren pek çok disiplinden çok sayıda ekiple etkileşime girmektedir. Yenidoğan yoğun bakım sürecinin başlamasıyla beraber aileler pek çok stresle karşı karşıya kalmaktadır. Ekiplerle yapılan bu etkileşimler sayesinde ailelerin yaşadığı duygusal stresler azaltılabilir, ebeveyn bebek bağlanması desteklenebilir ve ebeveynlik bakım becerileri bu ekiplerle iş birliği sayesinde geliştirilebilir. Bu bağlamda aile merkezli bakım ile ailelere duygusal ve tıbbi destek, eğitici ve ev ziyaretçisi desteği sağlanabilir. Ebeveynlerle bireysel olarak taburculuk öncesi ve sonrası planların oluşturulması, bebeklerin eve ve topluma sağlıklı bir şekilde geçişlerini sağlamak için gereklidir.

Ingram ve arkadaşları (2016) yaptığı çalışmada, YYBÜ'da yatan prematüre bebeklerin annelerine taburculuk öncesi ebeveyn odaklı taburculuk planlaması (Alıştır-Eve-Gönder) uygulamışlardır. Uygulamadan önce ve sonrasında 11 ay boyunca müdahalenin etkilerini araştırmışlardır. 27-33 haftada doğmuş ama anomalisi olmayan bebekler, araştırmaya kabul edilmiştir. Alıştır-Eve-Gönder Müdahalesi, ebeveynlerin bebeklerinin ilerleme ve fizyolojik olgunlaşma durumlarını anlamalarına yardımcı olmak ve muhtemel taburcu olma tarihini daha iyi tahmin etmek için bebeklerinin ihtiyaçlarını anlama ve bebeklerine bağlanmalarını artıracak, alıştırma grafiği içeren ve bakım yollarını destekleyen aile merkezli bir taburculuk paketidir. Çalışmada Algılanan Anne Baba Ebeveynliği Öz Yeterliliği (PMP S-E) skorlarına, bebeğin hastanede kalış süresine ve taburcu olduktan sonraki 8 hafta boyunca sağlık hizmeti kullanımına bakılmıştır. Ebeveynler, Alıştır- Eve-Gönder müdahelesinin bebeğin gelişimi ve taburculuğa hazır olma durumunun anlaşılmasını geliştirdiğini bildirmiştir. Müdahalenin PMP SE puanlarındaki değişiklik olmamasına rağmen, acil servislere taburcu olduktan sonra yapılan ziyaretlerin sayısı, ilişkili sağlık masraflarında önemli bir düşüşle 31'den 20'ye düşmüştür. Her iki çalışma evresinde de, bebeklerin %50'sinden fazlası, tahmini doğum tarihlerinden 3 hafta öncesinde eve gitmesine rağmen, hastanede kalış süresinde bir azalma olmamıştır. Sonuç olarak ebeveyn öz yeterlik puanları üzerinde ölçülebilir bir etkinin olmamasına rağmen, acil servis başvurularındaki azalma ve buna bağlı maliyetlerde azalma, bu yaklaşımın potansiyel değerini desteklemektedir.

Larsson ve arkadaşları (2016), İsveçli annelerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculuğa hazırlık deneyimlerini araştırmışlardır. Ebeveynler olumsuz deneyimleri şu şekilde bildirmişlerdir; taburculuğa hazırlık için zaman yetersizliği, destek ve bilgi eksikliği, özellikle de bebeğin beslenmesi, emzirme ve orogastrikten besleme ve taburculuk sonrası takip danışmanlığı eksikliğidir.

Yonemoto ve arkadaşları (2017)'nın Cochrane derlemesinde doğum sonrası evde bakımın, doğumdan sonraki haftalarda bebek sağlığı hizmeti kullanımını azaltabileceğine ve sık ev ziyaretinin daha fazla kadının emzirmeye teşvik edebileceğini belirtmişlerdir. Ev ziyaretlerinin doğum sonrası bakımda artan anne memnuniyeti ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulmuşlardır. Doğum sonrası ev ziyaretlerinin sayısı arttırıldığında bebek sağlığı ve anne memnuniyetinin artacağını düşünmektedirler.

Balcı ve Yıldız (2017)'ın yaptığı araştırmada, preterm bebeği olan annelere yapılan taburculuk eğitimi ve ev ziyaretlerinin bebeğin büyüme–gelişmesine ve annelerin bakım sorunlarını çözme becerilerini üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

La Monika ve arkadaşları (2018), Seviye II SCN (Özel Bakım Hemşireliği)'de, HUG Your Baby adlı ebeveyn eğitimini ve destek programını değerlendirmek ve stresi azaltmak ve doğumdan sonra 35 haftadan az bir sürede doğmuş olan preterm bebeklerin doğum sonrası annelerine yönelik güveni arttırmak için bebeğin hastanede kaldığı süre boyunca kalite geliştirme pilot projesi tasarlamışlardır. Sonuçlar, maternal streste istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve maternal güveninde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. HUG Your Baby programı, YYBÜ ve SCN ailelerine fayda sağlayacak etkili bir ebeveyn eğitimi ve destek programıdır.

Carty ve arkadaşları (2018) YYBÜ'de yatan bebeklerin ebeveynleri, taburcu olduktan sonra 1 yıllık, akran desteği müdahalesinin (ebeveyn navigasyonu) ebeveyn ruh sağlığı ve bebek sağlığı hizmetlerinin kullanımı üzerindeki etkisini değerlendiren randomize bir klinik çalışma yapmışlardır. Yaklaşık 300 ebeveyne-bebek çifti taburculuk sonrası bir bakım defteri (kontrol grubu) veya bir ebeveyn gezgini ve bakım defteri (müdahale grubu) alacak şekilde randomize edilmiştir. Ebeveyn gezgini müdahalesi: 1) öz-yeterliliği arttırmıştır ve ebeveynlerde stresi azaltmıştır, 2) ebeveynlerde genel anksiyete ve depresyon düzeylerini azaltmıştır, 3) bebek yatışlarını ve acil servis ziyaretlerini azaltmıştır ve 4) 1 yıllık takip süresince bebek aşılama önerilerine uyumu arttrmıştır.

Batman ve Şeker (2019)'in yaptığı araştırmada web tabanlı eğitimin prematüre yenidoğanların ebeveynlerinin bebek bakımına yönelik özgüveni artırma ve kaygı düzeylerini azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Korkut ve arkadaşları (2019), yenidoğan yoğunbakım ünitesinden (YYBÜ) taburculuk öncesi annelere verilen temel yaşam desteği (TYD) eğitiminin, konuyla ilgili bilgi düzeyine ve kaygı durumuna etkisini araştırmıştır. YYBÜ'den taburcu edilen bebeklerin annelerine verilen TYD eğitimi, annelerin konuyla ilgili bilgi düzeyini arttırırken, durumluk kaygı düzeyinde azalma sağlamıştır. Ebeveynlere yönelik uygun TYD eğitim programlarının geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması, hem gerektiğinde uygun müdahale ile ölüm ve sakatlıkların azaltılmasına hem de ebeveyn öz yeterliliğinin arttırılmasına katkı sağlayabilir.

Yıldız ve Boyacı (2019), postpartum dönemdeki annelerin taburculuk öncesi yenidoğan bebeğin bakımına ilişkin bilgi düzeylerini, gereksinimlerini ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre katılan annelerin %10,8'i yenidoğan bakımında güçlük yaşayacağını düşünmektedir. Taburculuk öncesinde annelerin %20'sinin emzirme, %6'sının banyo yaptırma ve %5'inin kolik ağrısıyla baş etme konusunda bilgi almak istedikleri belirlenmiştir.

Flores-Fenlon ve arkadaşları (2019) yaptığı kesitsel çalışmada, YYBÜ'dan taburculuk sonrası e-posta, akıllı telefon ve kısa mesaj kullanımı ile aileyle iletişim kurmanın daha yüksek bakım verici yaşam kalitesi ile ilşkili olduğunu bulmuşlardır.

SONUÇ

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeği yatan ebeveynler; bebeğinin bakımına katılma, bebeğin durumunun belirsizliği, bebeğin durumuna uyum sağlama, bebeğe uygulanan işlemler, yoğun bakımda yer alan cihazlar, yoğun bakım ziyaret saatlerinin sınırlı olması, sağlık personelinden yeterli bilgi alınamaması, bebeklerini yoğun bakım ünitesinde istedikleri zaman görememe, ebeveynlik rolünün kazanılması, yoğun bakım ünitesinin görünümünü korkutucu bulma, bebeğinin yoğun bakım ünitesinde yeterli bakım ve tedavi aldığından emin olamama, ebeveynler arası ilişkilerde bozulma, sağlık personeli ile iletişim sorunu yaşama ve sosyal destek görememe ve taburcuk sonrası evde bebeğin bakımı ile ilgili konularda sorunlar yaşamaktadırlar.

Ebeveynlerin yaşadıkları bu sorunlar değerlendirildiğinde; hemşirelik bakımı içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan bebek ile birlikte ebeveynlerin de yer alması, var olan durumu algılama, gereksinim, destek faktörleri ve stresli durumlarla baş etme şekillerinin değerlendirilmesi, gereksinim duyulan bilginin sağlık personeli tarafından sürekli olarak, açık ve anlaşılır bir dilde verilmesi, hasta ziyareti ile ilgili kuralların yeniden gözden geçirilmesi, aile merkezli bakım doğrultusunda ebeveynlere bebeklerini istediklerinde ziyaret etme ve bakımına olabildiğince katılma olanağının tanınması, taburculuk sonrası bebeklerin izlemi

ve ev ziyaretleri konusunda daha ayrıntılı prosedürlerin ve rehberlerin var olması ebeveynlerin taburculuk sonrası yaşadığı sorunların azalmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Arslan, F.T., Turgut, R. (2013). Prematüre bebek annelerinin evdeki bakım gereksinimleri ve bakım verme yeterliliklerini algılama durumları, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 6(3).

Avcu, E. (2018). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Bebeklerin Ebeveynlerinin Deneyimleri: Nitel Bir Çalışma Örneği. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Balacan, Z., Karaçam, Z., & Öztürk, G. (2020). Ebeveynlerin prematüre bebeğe sahip olmaya ilişkin deneyim ve gereksinimleri. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 36(3), 133-144.

Balcı, S. ve Yıldız, S. (2017). Preterm bebeği olan annelere yapılan taburculuk eğitimi ve ev ziyaretlerinin bebeğin büyüme–gelişmesine ve annelerin bakım sorunlarını çözme becerileri üzerine etkisi, Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi, 4(3), 212-220.

Batman, D., ve Şeker, S. (2019). Web Tabanlı Eğitimin Prematüre Yenidoğanların Ebeveynlerinin Bakımdaki Özgüven ve Kaygı Düzeylerine Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 12(2).

Bora Güneş, N. (2018). Prematüre Bebeği Olan Annelerin Evde İzleminin Bebeğin Bakımında Yaşadıkları Sorunlara, Kaygı Ve Depresyon Düzeylerine Etkisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Carty, C.L., Soghier, L.M., Kritikos, K.I., Tuchman, L.K., Jiggetts, M., Glass, P., ... & Fratantoni, K.R. (2018). The Giving Parents Support Study: A randomized clinical trial of a parent navigator intervention to improve outcomes after neonatal intensive care unit discharge, Contemporary clinical trials, 70, 117-134.

Conk, Z., Başbakkal, Z., Yılmaz, H.B., Bolışık, B. (Eds.). (2013). Pediatri hemşireliği, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara.

Eidelman, A.I., Schanler, R.J. (2012). Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics.

Flores-Fenlon, N., Song, A.Y., Yeh, A., Gateau, K., Vanderbilt, D.L., Kipke, M., ... & Lakshmanan, A. (2019). Smartphones and Text Messaging are Associated With Higher Parent Quality of Life Scores and Enrollment in Early Intervention After NICU Discharge, Clinical pediatrics, 0009922819848080.

Gebeşçe, A., Uslu, H., Keleş, E., Demirdöven, M., Tonbul, A., Baştürk, B., Yazgan, H. (2015). Bir üniversite hastanesi yenidoğan yoğun bakım

ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi, Dicle Tıp Dergisi, 42(2), 137-142.

Gerstein, E.D., Poehlmann-Tynan, J., Clark, R. (2014). Mother–child interactions in the NICU: relevance and implications for later parenting, Journal of pediatric psychology, 40(1), 33-44.

Ingram, J.C., Powell, J.E., Blair, P.S., Pontin, D., Redshaw, M., Manns, S., ... & Fleming, P.J. (2016). Does family-centred neonatal discharge planning reduce healthcare usage? A before and after study in South West England, BMJ open, 6(3), e010752.

Kara, S., Tan, S., Aldemir, S., Yılmaz, A., Tatlı, M., Dilmen, U. (2013). Investigation of perceived social support in mothers of infants hospitalized in neonatal Intensive Care Unit. Hippokratia, 17(2), 130.

Kaytez, N., Durualp, E., Kadan, G. (2015). Engelli çocuğu olan ailelerin gereksinimlerinin ve stres düzeylerinin incelenmesi, Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi, 4(1), 197-214.

Korkut, S., Tayman, C., Yurdagül, N.İ., Özel, Ş., Özmen, E.B., Ceran, B., ... & Üstün, Y.E. (2019). Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinden Taburcu Edilen Bebeklerin Ebeveynlerine Verilen Temel Yaşam Desteği Eğitiminin Değerlendirilmesi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 16(1).

La Monica, L.H., Blake, S., Simmons, C., Thompson, J., Derouin, A. (2019). Implementing a parent education program in the Special Care Nursery, Journal of Pediatric Health Care, 33(2), 131-137.

Larsson, C., Wågström, U., Normann, E., Thernström Blomqvist, Y. (2017). Parents experiences of discharge readiness from a Swedish neonatal intensive care unit, Nursing open, 4(2), 90-95.

Lavender, T., Richens, Y., Milan, S.J., Smyth, R.M., Dowswell, T. (2013). Telephone support for women during pregnancy and the first six weeks postpartum, Cochrane Database of Systematic Reviews, (7).

Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J.E., ... & Black, R.E. (2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis, The Lancet, 385(9966), 430-440.

Papathanasiou, I.V., Tsaras, K., Neroliatsiou, A., Roupa, A. (2015). Stress: Concepts, theoretical models and nursing interventions, American Journal of Nursing Science, 4(2-1), 45-50.

Parker, C., Warmuskerken, G., Sinclair, L. (2015). Enhancing neonatal wellness with home visitation. Nursing for women's health, 19(1), 36-45.

Pazarcıkcı, F., Efe, E. (2017). Preterm Bebeklerin Taburculuk Sonrası Evde Bakımında Hemşirenin Rolü. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 5(1), 45-52.

Placencia, F.X., McCullough, L.B. (2012). Biopsychosocial risks of parental care for high-risk neonates: implications for evidence-based parental counseling. Journal of Perinatology, 32(5), 381.

Purdy, I.B., Craig, J.W., Zeanah, P. (2015). NICU discharge planning and beyond: recommendations for parent psychosocial support, Journal of Perinatology, 35(S1), S24.

Raffray, M., Semenic, S., Osorio Galeano, S., Ochoa Marín, S.C. (2014). Barriers and facilitators to preparing families with premature infants for discharge home from the neonatal unit, Perceptions of health care providers. Investigacion y educacion en enfermeria, 32(3), 379-392.

Sassá, A.H., Gaíva, M.A.M., Higarashi, I.H., Marcon, S.S. (2014). Nursing actions in homecare to extremely low birth weight infant, Acta Paulista de enfermagem, 27(5), 492-498.

Tepe, H. T. (2022) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Psikososyal Destek Hizmetlerinin Rolü. Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi, (20), 172-185.

Turhal, A., & Karaca, A. (2019). Bebeği yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi altında olan annelerin yaşadıkları psikososyal sorunlar ve başa çıkma yöntemlerinin belirlenmesi: niteliksel bir araştırma. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(3), 172-180.

Üğücü G, & Yiğit R. (2021). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Yeni Bir Çağın Başlangıcı: Aile Entegre Bakım. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 4(2), 123-135.

Van Cleave, J., Boudreau, A.A., McAllister, J., Cooley, W.C., Maxwell, A., Kuhlthau, K. (2015). Care coordination over time in medical homes for children with special health care needs. Pediatrics, 135(6), 1018-1026.

Yıldız, H., Boyacı, B. (2019). Postpartum dönemde annelerin taburculuk öncesi yenidoğan bakımına ilişkin bilgi düzeyleri, gereksinimleri ve ilişkili faktörler. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(1), 1-10.

Yonemoto, N., Dowswell, T., Nagai, S., Mori, R. (2014). Schedules for home visits in the early postpartum period. Evidence-based child health: a Cochrane review journal, 9(1), 5-99.

Bölüm 27

Osteoartrit'te Ağrı

Hamza Malik OKUYAN[1]

Özet

Osteoartrit ağrıya ve fiziksel özürlülüğe yol açan yaygın ilerleyici bir eklem hastalığıdır. Tüm dünyada Osteoartrit'li bireylerdeki ağrı finansal, fiziksel ve psikolojik yüke neden olmaya devam etmektedir. Mevcut tedavi yaklaşımları ağrının giderilmesi ve hafifletilmesi konusunda yeterli değildir. Osteoartrit'te ağrının patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve ağrı birçok patolojik değişiklikle yakından ilişkilidir. Bu yakın ilişki ağrının anlaşılmasının eklem hasarının patogenezinin aydınlatılması kadar önemli olduğunu düşündürmektedir. Osteoartrit'te ağrı oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. Lokal enflamasyon Osteoartrit'te belirgin bir bulgudur ve ağrı hissi ile yakından ilişkilidir. Sinoviyum ve subkondral kemikteki değişiklikler nosiseptif uyarılmayı tetikleyebilir. Ek olarak, Osteoartrit'te ağrı oluşumunda periferal ve merkezi ağrı duyarlılığı da gelişebilmektedir. Ayrıca, ağrı hissi sosyal, çevresel ve psikolojik faktörler ile modüle edilebilmektedir. Osteoartrit'te ağrının kaynağının belirlenmesi ve mekanizmasının anlaşılması Osteoartrit'ten etkilenen bireylerin semptomlarının hafifletilmesine ve eklem fonksiyonunun iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, Osteoartrit'te ağrının mekanizmalarına odaklanıyoruz.

Giriş

Osteoartrit (OA) tüm dünyada fiziksel özürlülüğe ve ağrıya yol açan yaygın bir eklem hastalığıdır. Bu hastalık artmış insidansı ve prevalansı ile sağlık bakım sistemine yük bindirmeye devam etmektedir [1]. Cinsiyet, ileri yaş, obezite, travma ve genetik OA başlamasında ve gelişiminde rol alan önemli risk faktörleridir [1]. Dünya nüfusunun yaşlanması ve obezite sıklığının artışı ile klinisyenler gelecekte daha fazla OA'lı bireyle klinikte karşılaşabilirler. Amerika birleşik devletlerinde 60 yaşın üzerindeki erkeklerin %10'u, kadınların ise %13'ü semptomatik diz OA bulgusuna sahip olduğu rapor edilmektedir [2]. Günümüzde OA'nın progresyonunu yavaşlatacak etkin bir tedavi henüz yoktur. Mevcut tedavi seçenekleri istenmeyen yan etkilerle birlikte ağrının hafifletilmesine ve eklem işlevselliğini geliştirmeye yöneliktir [3]. Eklem kıkırdağında dejenerasyon,

[1] *Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Sakarya, Türkiye.

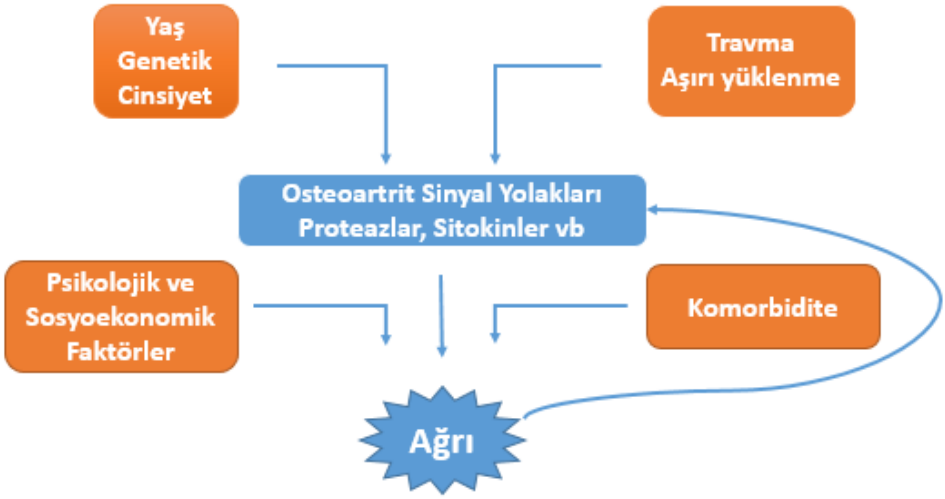
subkondral kemikte sklerozis ve sinoviyal dokuda enflamasyon OA'nın temel patolojik bulguları arasındadır [3]. OA'nın patofizyolojisi komplekstir ve ekstraselüler matriks yıkımı, apoptozis, proliferasyon ve otofaji gibi çeşitli hücresel süreçler OA'da belirgin bir şekilde rol almaktadır [1].

Eklem ağrısı OA'nın en yaygın semptomlarından biridir. Tüm dünyada OA'lı bireylerdeki ağrı finansal, fiziksel ve psikolojik yüke neden olmaya devam etmektedir [4]. Avrupa'da kronik ağrının %20'si OA ile ilişkilidir [5]. Tipik olarak, OA'da ağrının şiddeti eklemin hareketliliği ile şiddetlenirken dinleme ile hafifler. OA'da ağrının ortaya çıkmasında sinir büyüme faktörü, mediyatörler ve inflamasyon ile tetiklenen çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. OA'da ağrıya yol açan eklem inflamasyonu yaygındır. Ayrıca, OA'da ağrı ve enflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılmasını kolaylaştıran çalışmalar ağrının önlenmesi için yeni tedavi edici yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaya devam etmektedir [4].

OA'nın artmış semptomatik ağrı yükünün hafifletilmesi, klinik semptomların daha az yan etkiyle azaltılması ve eklemin progresif yıkımının yavaşlatılması günümüzde çözüm bekleyen önemli konulardır. Ayrıca, OA'da ağrının kaynağının belirlenmesi ve mekanizmasının anlaşılması OA'dan etkilenen bireylerin semptomlarının hafifletilmesine ve eklem fonksiyonunun geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, OA'da ağrının mekanizmalarına odaklanıyoruz.

Osteoartrit'te Ağrının Risk Faktörleri

Yaş, genetik, obezite, cinsiyet, beslenme, östrojen replasmanı, kemik yoğunluğu, kas zayıflığı ve eklem yaralanmaları gibi sistemik veya lokal faktörler OA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu faktörlerin bir kısmının modifiye edilmesi OA ile ilişkili ağrının azaltılmasında etkili olabilmektedir [6]. Araştırmaların büyük bir kısmı OA'da ağrının temel nedeninin eklemde gelişen patoloji olduğunu vurgulamaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, OA'lı bireylerde bazı faktörler ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, radyografik şiddet, sağlık durumu ve psikolojik iyilik halinin OA'da ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [7]. Öte yandan diğer bir çalışmada, radyografik OA'sı olmayan kadınların diz ağrısı ile anksiyete arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [8]. Diğer bir çalışmada ise, fiziksel aktivite ile Osteoartrit ağrısı arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [9]. Yukarıda bahsedilen çeşitli risk faktörleri ve OA gelişimi ve ağrı arasındaki ilişki Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1: Çeşitli risk faktörleri ile Osteoartrit ve ağrı arasındaki ilişki

Osteoartrit'te Ağrı Mekanizmaları

Ağrı önceleri enflamasyonun göstergelerinden biri olarak kabul ediliyordu. Ancak, günümüzde ağrı biyolojik ve psikososyal mekanizmaların rol aldığı kompleks bir olgu olarak bilinmektedir. Ağrı vücutta merkezi ve periferal nörolojik yollarla ilişkilidir. Ağrının algılanması ile ilgili olarak, nosisepsiyon, kimyasal, mekanik ve termal uyaranların nosiseptör olarak bilinen periferik nöronlar tarafından algılandığı bir süreçtir [10].

Osteoartrit'te ağrı algılanma süreci diğer klinik durumlara benzer şekilde 4 aşamada gerçekleşmektedir [11].

1-Transdüksiyon: Bu aşamada kimyasal, termal ve mekanik gibi ağrılı uyaranlar spesifik reseptörler aracılığıyla elektrik enerjisine dönüştürülmektedir.

2-Transmisyon: Uyartının periferden merkeze spinal korda ve beyne iletilmesi sürecini kapsamaktadır.

3-Modulasyon: Ağrı hissinin çeşitli yollarla modüle edildiği aşamadır. Özellikle ağrının azaltılmasında etkili bir aşama olarak da bilinir.

4-Persepsiyon: Beynin kortikal bölgelerinde ağrının algılandığı aşamadır.

OA'lı eklemlerde kimyasal, mekanik ve termal uyaranlar nosiseptörler olarak da bilinen periferik nöronlar tarafından algılanmaktadır. Nosiseptörlerin hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonlarında bulunmaktadır. Bu hücrelerinde bir aksonu eklem bölgesi gibi perifere uzanırken diğeri ise omuriliğin arka boynuzuna doğru uzanır ve böylelikle bu sinir lifleri de bilginin buradan daha yüksek merkezlere taşınmasını sağlar [11]. Periferik nosiseptörlerin uyarılmasıyla oluşan aksiyon potansiyeli miyelinli A delta (Aδ) lifleri ve miyelinsiz C lifleri ile taşınmaktadır.

A delta (Aδ) lifleri daha kalın olduğu için keskin ağrının daha hızlı iletimini sağlamaktadır. Öte yandan, C lifleri ise daha yaygın yanma ağrılarının taşınmasından sorumludurlar [12]. Ağrılı uyaranlar eklem bölgesinden afferent periferik ağrı lifleri aracılığıyla sinaptik iletimin gerçekleştiği omuriliğe ve daha sonra buradan çıkan yollar ile talamusa ve somatosensoriyel kortekste daha yüksek merkezlere iletilir. Omurgadaki inen lifler özellikle ağrılı uyaranların modülasyonunda rol almaktadır.

Normal eklem dokuları ağrı oluşumuna karşı oldukça duyarsızdır. OA'lı eklemlerde ise sinir büyüme faktörleri ve sitokinlere bağlı olarak periferik ağrı duyarlılığı temel bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. OA'da sürekli ağrı girdilerine bağlı olarak periferik ağrı duyarlılığının yanı sıra spinal ve kortikal düzeyde merkezi ağrı duyarlılığı da olabilmektedir. Bununla birlikte, ağrı hissi sosyal, çevresel ve anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörler ile modüle edilebilmektedir [12, 13]. OA'da gözlenen ağrı lokal ve merkezi ağrı yollarının hassaslaşması ile ilişkilidir. Bu hassaslaşmaya bağlı olarak normal uyaranlar bile ağrı olarak algılanabilmektedir. Travmaya veya enflamasyona yanıt olarak, sinirlerin uyarılma ve iletim eşiği düşebilir. Eşik değerin düşmesi sonuçta nosiseptörlerin duyarlılığının artmasına neden olabilmektedir. Bu durum OA'lı bireylerdeki periferal duyarlılığı açıklamaktadır.

Osteoartrit'te Yapısal Değişiklikler ile Ağrı Arasındaki İlişki

Yakın zamanda yapılan araştırmalar OA'lı eklemlerdeki yapısal değişiklikler ile diz ağrısı arasında ilişkiyi aydınlatmaya odaklanmaktadır. Özellikle, araştırmacılar hangi patolojik değişikliğin ağrı ile ilişkili olduğunu belirlemek için Manyetik Rezonans Görüntüleme taramaları yapmaktadırlar. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ağrının sinovit, kemik iliği lezyonları ve periartiküler lezyonlar gibi patolojik değişikliklerle ilişkili olabileceğini işaret etmektedir [14-16]. Osteoartrit patogenezinde belirgin bir şekilde rol oynayan kıkırdak anöronal bir dokudur. Bu sebeple, ağrının oluşumunda doğrudan rol oynamaz. Subkondral kemik, sinoviyum ve eklem kapsülü yoğun bir şekilde nosisepsiyonda rol alabilen sinir lifleri ile inervedir [17]. OA'da ağrı çalışmaları sinovit ve subkondral kemikteki değişiklikler ile ağrı arasında bir korelasyon olduğunu vurgulamaktadır [14, 15, 18]. Bu durum özellikle enflamasyonun OA'daki ağrıdan sorumlu olduğunu düşündürse de tüm veriler bunu doğrulamamaktadır [19]. Kemik iliği lezyonları semptomatik OA'lı hastaların büyük bir kısmında gözlenmektedir. Kemik iliği lezyonlarında fibrozis, yağ nekrozu ve kemiğin yeniden yapılanması ve onarımı ile ilişkili mikro kırık alanları gözlenmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarından elde

edilen veriler, kemik iliği lezyonlarının ağrılı diz OA'lı bireylerde ağrısız dizlere göre daha sık olduğunu göstermektedir [20].

Osteoartrit'te Ağrı ve Enflamasyon

Metabolik ve mekanik anormalliklerin yanı sıra enflamatuvar değişikliklerin de OA gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir [21]. Enflamasyon OA'lı eklemlerde yaygın bir patolojik bulgudur ve mevcut veriler, enflamasyonun eklemlerde patolojik değişikliklerin gelişmesinde ve ağrı oluşumunda belirgin rol oynadığını göstermektedir. OA patogenezine bağlı olarak eklem bölgesinde çeşitli hücresel ve moleküler süreçleri etkileyen çok sayıda pro-enflamatuvar mediyatör sentezlenir ve salgılanır. Örneğin; İnterlökin 1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör (TNF) ve Sinir büyüme faktörü (NGF) gibi sitokinler ve P maddesi enflamatuvar yollarla etkileşime girerek ağrı oluşumuna yol açar [18, 22]. Sinir büyümesini uyaran nörotrofik faktör olarak da bilinen NGF sinir sisteminin duyarlılığına neden olabilen ve ağrı oluşumuna katılan pro-enflamtuvar bir sitokindir. TNF gibi sitokinler NGF ekspresyonunu arttırmaktadır. OA'lı eklem dokularında bulunan makrofajlar, nötrofiller ve sinoviyositler NGF sentezleyebilirler. Ek olarak, NGF, merkezi sinir sisteminde ağrı duyarlılığına katkıda bulunan P maddesi, beyinden türetilen nörotrofik faktör ve kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP) gibi nörotransmitterlerin ekspresyonunu stimüle eder [23, 24]. Ayrıca, yapılan çalışmalarda sinir büyüme faktörünün baskılanmasının diz ve kalça OA ağrısının hafifletilmesine katkı sağladığı rapor edilmektedir [25, 26]. Ek olarak, doku hasarı ilişkili enflamatuvar koşullarda çeşitli hücrelerin sentezlediği sitokin ve eikozanoid gibi mediyatörler nosiseptör nöronların aksiyon potansiyellerini ateşlediği eşiği azaltır ve sonuçta hiperaljeziye yol açar.

CGRP duyusal, sindirim ve kardiyovasküler işlevlerde rol alan ve sinir sisteminde yaygın bir şekilde eksprese olan nöropeptidtir. CGRP ağrı oluşumunda, enflamasyonda ve periferal ağrı duyarlılığında kritik roller oynamaktadır [27, 28]. Daha önce yapılan bir çalışmada, Diz OA'lı bireylerin serum CGRP seviyelerinin eklem hasarı ve ağrı semptomları ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [29]. Güncel çalışmalarda, CGRP seviyelerinin bloke edilmesinin enflamasyonun ve nöropatik ağrının tetiklediği duyarlılığı ve allodiniyi önlediği gösterilmiştir [29, 30].

Obezite kaynaklı pro-enflamatuvar durum OA'daki sinoviyal enflamasyona katkı sağlamaktadır. Ayrıca, OA'lı bireylerde ağrı ağırlıkla şiddetlenebilir. Mekanik faktörlerle uyarılan nosiseptif sinir lifleri özellikle ağrının bu şekilde algılanmasında rol alır [21, 31]. Bununla birlikte, anti-enflamatuvar

yaklaşımların ağrının hafifletilmesine ve eklem fonksiyonunun iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği rapor edilmektedir [4].

Sonuç

Osteoartrit tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir eklem hastalığıdır. Günümüzdeki Osteoartrit'in mevcut tedavisi hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye ve semptomlarını hafifletmeyi amaçlamaktadır. Osteoartrit'te ağrının patofizyolojisi oldukça komplekstir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar sinovit ve kemik iliği lezyonu gibi patolojik değişiklikler ile ağrı arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ağrı hissinin oluşumunda eklemler diğer modüle edici sistemler kadar önemlidir. Osteoartrit'te ağrının oluşmasında hem periferik hem de merkezi sinir sisteminin duyarlılığında artış söz konusudur. Ayrıca, Osteoartrit'te ağrı hassasiyeti hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkma eğiliminde olabilmektedir. Sonuçta, Osteoartrit'te ağrının sebebinin belirlenmesi ve moleküler mekanizmasının anlaşılması hastaların semptomlarının hafifletilmesine ve eklem fonksiyonunun geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Okuyan, H.M. and M.A. Begen, *LncRNAs in Osteoarthritis.* Clin Chim Acta, 2022. **532**: p. 145-163.
2. Zhang, Y. and J.M. Jordan, *Epidemiology of osteoarthritis.* Clin Geriatr Med, 2010. **26**(3): p. 355-69.
3. Okuyan, H.M., et al., *In vivo protective effects of upper zone of growth plate and cartilage matrix associated protein against cartilage degeneration in a monosodium iodoacetate induced osteoarthritis model.* Can J Physiol Pharmacol, 2020. **98**(11): p. 763-770.
4. Conaghan, P.G., et al., *Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain.* Nat Rev Rheumatol, 2019. **15**(6): p. 355-363.
5. O'Brien, T. and H. Breivik, *The impact of chronic pain-European patients' perspective over 12 months.* Scand J Pain, 2012. **3**(1): p. 23-29.
6. Felson, D.T., et al., *Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors.* Ann Intern Med, 2000. **133**(8): p. 635-46.
7. Davis, M.A., et al., *Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis.* J Rheumatol, 1992. **19**(12): p. 1943-9.
8. Creamer, P., et al., *The relationship of anxiety and depression with self-reported knee pain in the community: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging.* Arthritis Care Res, 1999. **12**(1): p. 3-7.
9. Kraus, V.B., et al., *Effects of Physical Activity in Knee and Hip Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review.* Med Sci Sports Exerc, 2019. **51**(6): p. 1324-1339.
10. Basbaum, A.I., et al., *Cellular and molecular mechanisms of pain.* Cell, 2009. **139**(2): p. 267-84.
11. O'Neill, T.W. and D.T. Felson, *Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain.* Curr Osteoporos Rep, 2018. **16**(5): p. 611-616.
12. Melzack, R., et al., *Central neuroplasticity and pathological pain.* Ann N Y Acad Sci, 2001. **933**: p. 157-74.
13. Kidd, B.L., et al., *Inhibition of inflammation and hyperalgesia in NK-1 receptor knock-out mice.* Neuroreport, 2003. **14**(17): p. 2189-92.
14. de Lange-Brokaar, B.J., et al., *Association of pain in knee osteoarthritis with distinct patterns of synovitis.* Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(3): p. 733-40.
15. Neogi, T., et al., *Association of Joint Inflammation With Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study.* Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(3): p. 654-61.

16. Hill, C.L., et al., *Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without symptoms.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(10): p. 2836-44.
17. Kidd, B.L., A. Photiou, and J.J. Inglis, *The role of inflammatory mediators on nociception and pain in arthritis.* Novartis Found Symp, 2004. **260**: p. 122-33; discussion 133-8, 277-9.
18. Dieppe, P.A. and L.S. Lohmander, *Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis.* Lancet, 2005. **365**(9463): p. 965-73.
19. Petersen, K.K., et al., *Sensitization and Serological Biomarkers in Knee Osteoarthritis Patients With Different Degrees of Synovitis.* Clin J Pain, 2016. **32**(10): p. 841-8.
20. Barr, A.J., et al., *A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis.* Arthritis Res Ther, 2015. **17**(1): p. 228.
21. Urban, H. and C.B. Little, *The role of fat and inflammation in the pathogenesis and management of osteoarthritis.* Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(suppl_4): p. iv10-iv21.
22. Miller, R.E., R.J. Miller, and A.M. Malfait, *Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection.* Cytokine, 2014. **70**(2): p. 185-93.
23. Skaper, S.D., *Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons.* Immunology, 2017. **151**(1): p. 1-15.
24. Malfait, A.M., R.E. Miller, and R.J. Miller, *Basic Mechanisms of Pain in Osteoarthritis: Experimental Observations and New Perspectives.* Rheum Dis Clin North Am, 2021. **47**(2): p. 165-180.
25. Lane, N.E., et al., *Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee.* N Engl J Med, 2010. **363**(16): p. 1521-31.
26. Brown, M.T., et al., *Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.* Arthritis Rheum, 2013. **65**(7): p. 1795-803.
27. Iyengar, S., M.H. Ossipov, and K.W. Johnson, *The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine.* Pain, 2017. **158**(4): p. 543-559.
28. Walsh, D.A., P.I. Mapp, and S. Kelly, *Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation.* Br J Clin Pharmacol, 2015. **80**(5): p. 965-78.
29. Dong, T., et al., *Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis.* Int Orthop, 2015. **39**(6): p. 1237-43.

30. De Logu, F., et al., *Schwann cell endosome CGRP signals elicit periorbital mechanical allodynia in mice.* Nat Commun, 2022. **13**(1): p. 646.
31. Robinson, W.H., et al., *Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis.* Nat Rev Rheumatol, 2016. **12**(10): p. 580-92.

Bölüm 28

Krill Yağının Osteoartritte Kullanımı

Şeyma ÇUVALCI[1]
Nilgün SEREMET KÜRKLÜ[2]

ÖZET

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağında meydana gelen dejeneratif değişikliklerle karakterize edilen ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren bir eklem hastalığıdır. Oksidatif stres ve inflamasyon OA patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Krill yağı, genellikle soğuk okyanuslarda yaşayan küçük kırmızı renkli kabuklu deniz canlısından elde edilmektedir. Krill yağının içeriğinde omega-3 yağ asitleri, astaksantin, kolin, kolesterol, A vitamini, E vitamini, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve florür gibi besin ögeleri bulunmaktadır. Sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı krill yağı son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Krill yağının antiinflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı OA tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu makalede krill yağının bileşimi, biyoyararlanımı, osteoartrit ile ilişkisinin araştırıldığı klinik çalışmalar, sağlık üzerindeki etkileri ile ilgili yayınlanmış olan bilimsel çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, krill yağı, omega-3 yağ asidi, astaksantin, inflamasyon

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a joint disease characterized by degenerative changes in articular cartilage that significantly reduces the quality of life of patients. Oxidative stress and inflammation play an important role in the pathogenesis of OA. Krill oil is obtained from small red colored crustaceans that usually live in cold oceans. Krill oil contains omega-3 fatty acids, astaxanthin, choline, cholesterol, vitamin A, vitamin E, calcium, phosphorus, magnesium and fluoride. Krill oil has become increasingly important in recent years due to its positive effects on health. Krill oil is thought to be effective in the treatment of OA due to its anti-inflammatory and antioxidant properties. In this article, scientific studies published on the composition, bioavailability, clinical studies investigating the

[1] Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. seymacuvalcii@gmail.com ORCID No: 0009-0001-0267-3255
[2] Doç. Dr.; Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik. nseremetkurklu@akdeniz.edu.tr ORCID No: 0000-0003-1394-0037

relationship between krill oil and osteoarthritis and its effects on health are reviewed.

Key Words: Osteoarthritis, krill oil, omega-3 fatty acids, astaxanthin, inflammation

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağında meydana gelen dejeneratif değişikliklerle karakterize edilen ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren bir eklem hastalığıdır (Vitetta, 2022:621). Dünya genelinde kronik ağrı ve sakatlığın önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (Stonehouse vd., 2022:673). Dünya çapında yaygın görülen artrit tiplerinden biri olan OA'nın nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte eklemlerin kendi kendini onarmakta yetersiz kalması sonucu oluşan mekanik stresten kaynaklanan hasarın OA'nın birincil nedeni olduğu düşünülmektedir (Stonehouse vd., 2022:673). Obezite, yaş, cinsiyet, önceki eklem yaralanması, kas atrofisi ve metabolik bozukluklar OA için önde gelen risk faktörleri arasında yer almaktadır (Pérez-Lozano vd., 2021:265). Osteoartritin gelişimi genellikle yavaştır ve hastalığın ortaya çıkması yıllar alabilmektedir (Pérez-Lozano vd., 2021:265). Osteoartrit sadece kıkırdağı etkilemekle kalmaz aynı zamanda çevresindeki kemikleri, bağları ve kasları da etkileyebilir (Baker vd., 2012:382). Lokalize hafif düzeyde inflamasyon, OA patogenezinde yer alan önemli bir faktördür ve osteoartritli bireylerin çoğunda görülmektedir (Laslett vd., 2020:2). Oksidatif stres ve inflamasyon OA patogenezinde de belirgin olduğundan krill yağının antiinflamatuar ve antioksidan özelliklerinden kaynaklı OA tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Krill, Antarktika Okyanusu'nda bulunan ve en bol deniz biyokütlesine sahip olduğu bildirilen küçük bir kabuklu türüdür (Vitetta, 2022:621). Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ve astaksantin bakımından zengindir (Stonehouse vd., 2022:673). Aynı zamanda Kriller, okyanusların yüzeye yakın kısımlarında yaşadıklarından dolayı Kriller'in ağır metal ve toksin gibi zararlı maddeleri içerme riskleri diğer deniz türlerine göre daha azdır (Seremet Kürklü vd., 2020:422). Krill yağı içerdiği astaksantin, omega-3 yağ asitleri, vitaminler ve minerallerden dolayı antiinflamatuar, antioksidan, antidiyabetik, antiartritik ve antihiperlipidemik etkileri bulunmaktadır (Stonehouse vd., 2022:687; Vitetta, 2022:621). Krill yağı, sağlık üzerindeki bu yararlı etkilerinden dolayı son yıllarda popülerlik kazanmış ve balık yağına bir alternatif olmuştur. Biyoyararlanım ve hayvan çalışmaları, krill yağının bazı durumlarda balık yağından daha etkili olabileceğini ve çeşitli hastalıklarda iyi bir terapötik ajan olarak

kullanılabileceğini düşündürmektedir (Laslett vd., 2020:2). Krill yağının besin ögesi içeriği göz önünde bulundurulduğunda osteoartrit ile ilişkili mekanizmalardaki önemli rolünden dolayı OA prognozunda olumlu etki gösterebileceği düşüncesinden yola çıkarak (Stonehouse vd., 2022:684) bu derleme çalışması, krill yağının diğer deniz ürünlerinden farklılıklarının ve osteoartrit üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

OSTEOARTRİT

1.1. Osteoartritin Tanımı

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağının dejenerasyonu ile karakterize olan ve yaşam kalitesini büyük ölçüde olumsuz etkileyen bir hastalıktır (Xiong vd., 2022:544). Dünya çapında görülen hareket kısıtlılığının, eklem fonksiyon kaybının ve ağrının en önemli nedenlerinden biridir (Laslett vd., 2020:2). Amerikan Romatoloji Derneğine göre osteoartrit, primer osteoartrit ve sekonder osteoartrit olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır (Xiong vd., 2022:544). Primer osteoartrit, nedeni bilinmeyen eklem dejenerasyonu ile karakterizeyken; sekonder osteoartrit, bir hastalığa veya travmaya bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Xiong vd., 2022:544). Osteoartrit gelişimi süresince osteofit oluşumu, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesi, eklem kıkırdağının fonksiyon kaybı ve lokal inflamasyon gibi değişiklikler meydana gelmektedir (Xiong vd., 2022:544). Eklemde şişlik, ağrı ve sertlik durumları OA'da görülen bulgular arasında yer almaktadır (Werner vd., 2022:908). Osteoartrit tüm eklemlerde görülebilmekle birlikte, OA'dan en yaygın olarak kalça, el ve diz eklemi gibi yük taşıyan eklemler etkilenmektedir (Werner vd., 2022:908). Semptomatik olarak en sık tutulan eklem, diz eklemidir ve diz osteoartriti diğer artrit türlerinden iki kat daha fazla görülmektedir (Werner vd., 2022:908). Osteoartrit tedavisi, cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinden oluşmaktadır ve genel olarak bu tedavi yaklaşımlarının amacı, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek, semptomlarında azalma sağlamak ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktır (Stonehouse vd., 2022:673).

1.2. Osteoartritin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre osteoartrit, tüm dünyada yaklaşık 400 milyon kişiyi etkileyen bir hastalıktır (Xiong vd., 2022:544). Yaşlı popülasyonlarda OA insidansı daha yüksek olmakla birlikte toplumda OA'dan en fazla etkilenen grup 65 yaş üstü kadınlardır (Allen ve Golightly, 2015:278; Morris vd., 2019:331). Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, kadınlarda %42.1 ve erkeklerde %31.2 oranında OA görüldüğü bildirilmiştir (Roos ve Arden, 2016:94). Yapılan başka bir prevalans çalışmasında, semptomatik OA görülme

sıklığının dünya genelinde 65 yaş üzerindeki kadınlarda %18 ve erkeklerde %9.6 olduğu rapor edilmiştir (Allen ve Golightly, 2015:278). Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık Araştırması 2019 raporuna göre ise ülkemizde %11.2 oranında OA görülmektedir (Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık Araştırması 2019 Raporu). Yaşlı popülasyonda artma eğilimi, ortalama yaşam süresinin uzaması, obezite ve sedanter yaşamın yaygınlaşması gibi risk faktörlerine bağlı olarak OA görülme sıklığının daha da artacağı tahmin edilmektedir (Hartnett vd., 2023:415).

1.3. Osteoartrit Etiyolojisi

Osteoartritin etiyolojisinde değiştirilebilir ve değiştirilemez bazı risk faktörleri yer almaktadır (Tablo 1). Osteoartritin spesifik bir nedeni olmamakla birlikte yaş, cinsiyet, obezite, genetik yatkınlık, travma, yaşam tarzı, fiziksel inaktivite, eklem morfolojisi, osteoporoz, D vitamini yetersizliği, sigara, enfeksiyon ve mesleki zorlanmalar gibi birçok etken osteoartrit gelişimine neden olabilmektedir (Werner vd., 2022:908).

Osteoartritin bilinen majör risk faktörlerinden birisi yaştır ve yaşın ilerlemesiyle birlikte OA prevalansı da artış göstermektedir (Palazzo vd., 2016:135; Werner vd., 2022:908). Yaşla birlikte OA nedeniyle tutulan eklem sayısı artmakta ve yaşlanma süreci ilerleyici hasara neden olmaktadır (Sananta vd., 2022:3; Werner vd., 2022:908). Osteoartrit, özellikle 65 yaş üzerindeki bireylerde görülmektedir ve 75 yaşın üzerindeki insanların %80'ininden fazlasını etkilemektedir (Werner vd., 2022:908).

Kadınlarda OA insidansı erkeklere göre daha yüksektir ve özellikle post-menopozal dönemde daha fazla görülmektedir (Palazzo vd., 2016:135; Sananta vd., 2022:1)**.** Kadınlarda menopoz sonrasında görülen bu artışın azalan östrojen seviyelerinden kaynaklandığı düşünülmekte ve östrojen replasman tedavisi ile OA gelişme sıklığında azalma sağlandığı bildirilmektedir (Hannan vd., 1990:525; Xiong vd., 2022:544).

Osteoartrit için önemli risk faktörlerinden bir diğeri de obezitedir. Beden kütle indeksindeki (BKİ) her 5 birimlik artış, OA riskinin %35 oranında artmasına neden olmaktadır (Werner vd., 2022:912). Beden kütle indeksinin ≥30 kg/m^2 olması olarak tanımlanan obezite, kronik inflamatuar bir süreçtir ve vücutta proinflamatuar bileşenlerin çoğalmasına katkıda bulunarak OA'nın gelişme riskini artırmaktadır (Özalp ve Seremet Kürklü, 2020:662). Ayrıca obezite diz ekleminde mekanik yüklenme, postürde bozulma ve fiziksel aktivitede azalma ile ilişkili olduğundan da OA riskinde artışa neden olmaktadır (Palazzo vd., 2016:136). Yapılan çalışmalarda diyet ve egzersiz programlarının OA tedavisinde önemli olduğu vurgulanmış ve her %1'lik vücut ağırlık kaybının OA riskinde %2 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (Palazzo vd., 2016:135).

Osteoartritin gelişmesinde %40-60 oranında genetik faktörler etkili olmaktadır (Palazzo vd., 2016:136). Pek çok gen, hastalığın başlangıcında rol oynayabilmekle birlikte primer osteoartritte, kadınlarda dominant genle taşınan Heberden nodülü belirgin şekilde gözlenmektedir ve bu durum da osteoartritte genetik faktörlerin rol oynadığını kanıtlar niteliktedir (Allen ve Golightly, 2015:278; Palazzo vd., 2016:136).

Travmatik eklem yaralanması osteoartritin yaygın görülen nedenlerinden biridir. Tekrarlayan travmalar, eklem dejenerasyonuna neden olarak OA sürecini hızlandırabilmekte ve OA gelişme riskini önemli ölçüde arttırabilmektedir (Allen ve Golightly, 2015:280). Ayrıca eklem şeklinin OA riskinde rol oynadığı ve eklemin şeklinde görülen bozuklukların da OA görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir (Allen ve Golightly, 2015:280).

Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K vitamini) OA'nın patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte E ve K vitamini düzeylerinin düşük olması, D vitamini yetersizliği, magnezyum eksikliği gibi nedenlerin OA'nın görülme sıklığını arttırdığı belirtilmektedir (Özalp ve Seremet Kürklü, 2020:664). D vitamini kemik ve kalsiyum metabolizmasındaki görevlerine ek olarak kıkırdak sağlığının korunmasında da rol oynadığından D vitamini eksikliği durumunda kıkırdak kaybı, osteofit oluşumu ve fiziksel performansta düşüş gözlenmektedir (Sakr vd., 2021:50). Ayrıca yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin osteoartritin şiddeti ile ilişkisi olduğu da bildirilmiştir (Sakr vd., 2021:51). E vitaminin ise yeterli dozunun kıkırdak hücrelerini olumlu yönde etkileyerek osteoartrit ağrısının azaltılmasında yardımcı olduğu bilinmektedir (Bortoluzzi vd., 2018:1102).

Yetersiz kas gücü OA'nın hem gelişmesine hem de ilerlemesine neden olan bir risk faktörüdür (Werner vd., 2022:913). Özellikle kuadriseps gücünün azalmasının erken semptomatik diz OA'sı gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte kuadriseps gücü düşük olan bireylerde, kuadriseps gücü yüksek olanlara göre OA riskinin 2.4 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Werner vd., 2022:913).

Tablo 1. Osteoartrit Gelişimi için Değiştirilebilir ve Değiştirilemez Bazı Risk Faktörleri

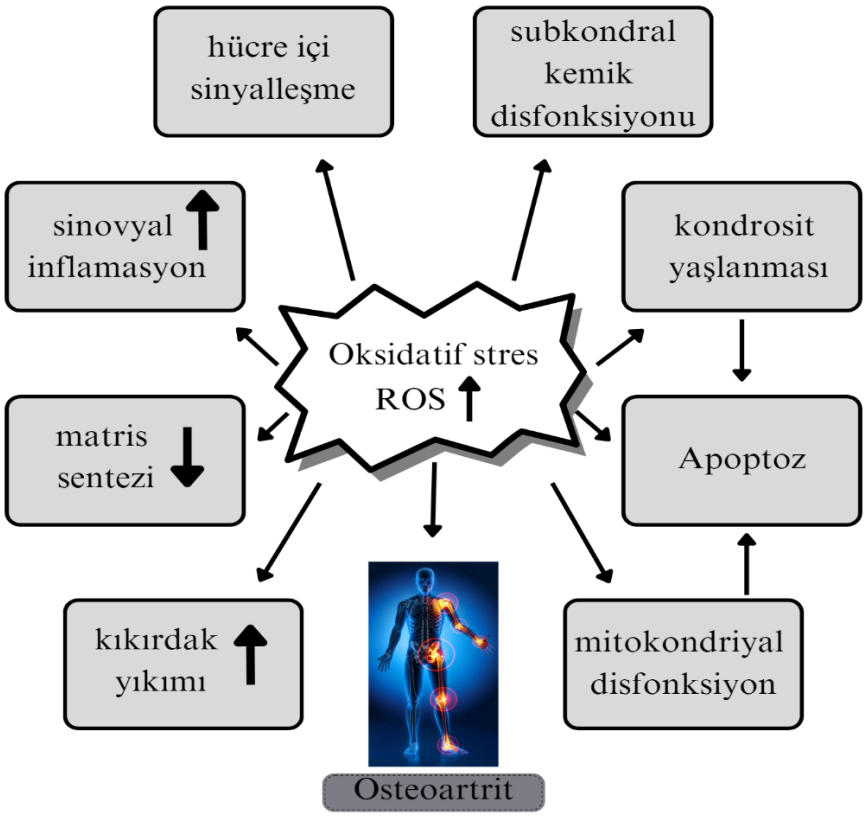
Değiştirilebilir Risk Faktörleri	**Değiştirilemez Risk Faktörleri**
Beden Kütle İndeksi/Ağırlık	Yaş
Fiziksel Aktivite	Cinsiyet
Kas Gücü	Genetik
Komorbiditeler	Önceki Eklem Yaralanması

Kaynak: (Werner vd., 2022:909)

1.4. Osteoartritin Patogenezi

Tüm sinoviyal eklemleri içeren çok faktörlü bir hastalık olan osteoartritin patogenezi karmaşık olmakla birlikte hala tam olarak açıklanamamıştır (Lee vd., 2022:3; Stanborough vd., 2022:593). Fakat hastalığın gelişiminde biyokimyasal, mekanik ve metabolik pek çok değişikliğin etkili olduğu ve gelişmesinin yıllar alabildiği bilinmektedir (Pérez-Lozano vd., 2021:1). Normalde eklem kıkırdağı kondrositlerden ve kolajen, proteoglikanlar ve su gibi hücre dışı matrikslerden oluşmakta ve bunlar dinamik bir denge içerisinde bulunmaktadır (Lee vd., 2022:3). Ancak kondrositler, hücre dışı matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlayamadığında eklem kıkırdağı dejenere olur ve osteoartrit gelişmektedir (Lee vd., 2022:3). Bu durum eklemlerde üretilen aşınma partiküllerinin bağışıklık sistemi hücreleri tarafından fagosite edilerek lizozimlerin salgılanmasına ve aktivasyonunun artmasına neden olmaktadır (Lee vd., 2022:3). Aşınma partikülleri bağışıklık sistemi tarafından uzaklaştırılamadığında bu partiküller, inflamasyon sürecine aracılık ederek kondrositlerin eklemlerdeki kolajen ve proteoglikanı parçalayan enzimleri sentezlemesine sebep olur (Lee vd., 2022:3). Bu süreçte immün fonksiyonun düzenlenmesinden sorumlu olan nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve lökositler gibi çeşitli proinflamatuar hücreler üretilerek kondrositlerden salgılanan tip 2 kolajen sentezi engellenmekte ve kıkırdak hasarına neden olan matriks metalloproteinaz oluşumu arttırılmaktadır (Lee vd., 2022:3). Bunun sonucunda kıkırdak yıkımı hızlanmakta ve kondrositlerin apoptozu artmaktadır (Lee vd., 2022:3). Interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) OA patogenezinde rol oynayan en önemli inflamatuar sitokinlerdir. Bu sitokinler çeşitli sinyal yollarını tetikleyerek patojenik süreci aktive etmektedir (Lee vd., 2022:3). Aynı zamanda sitokinler, kemokin üretimini de uyarabilmekte bu da ekleme daha fazla inflamatuar hücrelerin gelmesine, salgılanan inflamatuar maddelerin artmasına ve OA'nın ilerlemesine neden olmaktadır (Lee vd., 2022:3). Eklem kondrositlerinin bütünlüğünü kaybetmesi sonucu siklooksijenaz 2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ifadesi uyarılmakta, bunun sonucunda da nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimi artmaktadır (Lee vd., 2022:5). Prostaglandin E2 miktarının yükselmesiyle kondrositlerin proliferasyonu inhibe edilmekte ve böylece osteofitler oluşmaktadır (Lee vd., 2022:5). İndüklenebilir nitrik oksit sentazın fazla ekspresyonu sonucu ise kıkırdaklarda anormal derecede NO birikmekte, proteoglikan ve tip 2 kolajen üretimi inhibe olmakta, sitokinler salgılanmakta, kondrositler apoptoza uğrayarak oksidatif hasar oluşmaktadır (Lee vd., 2022:5). Osteoartritin ilerlemesi esas olarak oksidatif strese ve reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlıdır. Reaktif oksijen türleri, hücrelerde nikotinamid adenin

dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve kondrositlerdeki mitokondri yoluyla üretilmekte ve genlerin normal ekspresyonunu, apoptozu, sitokinler gibi inflamatuar faktörlerin sentezini düzenlemektedir. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazın aşırı ekspresyonu, eklemlerde oksidatif stresin oluşmasını arttırarak OA'nın ilerlemesini hızlandırmaktadır (Lee vd., 2022:5). Sonuç olarak OA, kıkırdak dejenerasyonunu, osteofit oluşumunu, sinoviyal inflamasyonu (sinovit) ve oksidatif stresi içeren karmaşık ve çok faktörlü bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Şekil 1'de, OA patogenezinde önemli bir rol oynayan oksidatif stresin inflamatuar yol üzerindeki etkisi özetlenmiştir.



Şekil 1. Osteoartrit Patogenezinde Oksidatif Stresin Mekanizması (Lee vd., 2022:6)

KRİLL YAĞI

1.1. Krill Yağının Tarihçesi

Krill, genellikle soğuk okyanuslarda yaşayan küçük kırmızı renkli kabuklu bir deniz canlısıdır. Birçok deniz canlısı için besin kaynağı olmalarından dolayı Kriller, besin zincirinin en alt kısmında yer almaktadırlar (Özüpek ve Deliorman Orhan, 2020:247). Planktonlar ve alglerle beslendikleri için Kriller, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) bakımından zengindir (Bağcı ve Can, 2015:84). Antarktika'yı çevreleyen okyanuslarda yaygın olarak bulunan bir kabuklu türü olan *Euphausia Superba*'dan ilk olarak 1850 yılında elde edilen krill yağı, 2001 yılından itibaren beslenme takviyesi olarak kullanılmaktadır (Seremet Kürklü vd., 2020:418). Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi tarafından 2002 yılında astronotların beslenme programına dahil edilen krill yağının tüketimini, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) güvenli gıda olarak tanımlamıştır (Özüpek ve Deliorman Orhan, 2020:247; Seremet Kürklü vd., 2020:418) Günümüzde, kozmetik alanı da dahil çeşitli alanlarda kullanılan krill yağı besin takviyesi olarak kapsül içinde ticari amaçla satılmaktadır (Bağcı ve Can, 2015:84).

1.2. Krill Yağının Bileşimi

Krill yağının içeriğinde omega-3 yağ asitleri, astaksantin, kolin, kolesterol, A vitamini, E vitamini, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve florür gibi besin ögeleri bulunmaktadır (Tou vd., 2007:68; Xie vd., 2019:514). Güçlü bir antioksidan olan ve krill yağının kendine özgü kırmızı rengini sağlayan astaksantin, krill yağında yağ asidi esterleri halinde, E vitamini ise α-tokoferol formunda bulunmaktadır (Ambati vd., 2014:131; Xie vd., 2019:518). Krill yağı, yağda eriyen vitaminlerden biri olan A vitaminini birçok balık yağına göre daha yüksek miktarda içermektedir (Tengku-Rozaina ve Birch, 2013:2337; Xie vd., 2019:519). Krill yağında Krill'in %30'dan fazlasını oluşturan fosfolipit türlerinden fosfatidilkolin (%60-90) ve fosfatidiletanolamin bulunurken, omega-3 yağ asidi kaynağı olarak EPA ve DHA bulunmaktadır (Tou vd., 2007:66; Xie vd., 2019:514; Xie vd., 2017:434). Eikosapentaenoik asit 20 karbonlu, DHA ise 22 karbon zincirli bir yağ asididir (Kwantes ve Grundmann, 2015:25). Eikosapentaenoik asit ve DHA bakımından zengin olan Krill'in doymuş yağ asidi (%26.1) ve tekli doymamış yağ asidi (%24.2) içeriği düşük olmasına rağmen kolesterol içeriği (66.1 mg/100 g) yüksektir (Tablo 2) (Seremet Kürklü vd., 2020:418; Xie vd., 2017:437; Xie vd., 2018:280). Krill yağının lipit bileşimi, Krill'in cinsiyeti, ham maddenin depolanma koşulları ve nakliye süreci gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir (Sun vd., 2017:2; Tilseth ve Høstmark, 2015; Yin vd., 2015:637). Krill'in DHA içeriği genel olarak balıklarla

benzerlik gösterirken, EPA içeriği balıklardan daha yüksektir (Tou vd., 2007:66). Ek olarak, krill yağı toplamda 205 mg EPA ve DHA içerirken, balık yağlarında bu değer 300 mg olmaktadır (Innes ve Calder, 2020:2). Balık yağlarının EPA ve DHA içeriği krill yağından daha yüksek olsa da krill yağının biyoyararlılığı balık yağlarına göre farklılık göstermektedir (Andraka vd., 2020:7).

Tablo 2. Krill ve Somonlarda toplam lipid içeriği ve yağ asidi kompozisyonu

Lipid	**Krill**	**Somon**
Toplam lipid (g/100 g)	1.50	5.93
Doymuş yağ asitleri (%)	26.1	21.1
Tekli doymamış yağ asitleri (%)	24.2	36.0
Çoklu doymamış yağ asitleri (%)	48.5	33.6
20:5 (EPA)	17.4	7.2
22:6 (DHA)	12.4	11.1
Kolesterol (mg/100 g)	66.1	45

Kaynak: (Tou vd., 2007:65)

1.3. Krill Yağının Biyoyararlanımı

Omega-3 yağ asitlerinden EPA ve DHA, balık yağlarında trigliserit formunda depo edilirken, krill yağında fosfolipitlere bağlı bulunmaktadır (Seremet Kürklü vd., 2020:418; Tel Adıgüzel vd., 2015:259). Trigliseritler safra tuzları tarafından emülsifikasyon gerektirirken fosfolipitler safra tuzlarının kullanılmasını gerektirmemektedir (Kwantes ve Grundmann, 2015:31). Fosfolipitler suda çözünebildiğinden dolayı krill yağındaki EPA ve DHA'nın biyoyararlanımı, balık yağlarına göre daha yüksektir (Köhler vd., 2015:9; Yu vd., 2022:1). Ulven ve arkadaşlarının (Ulven vd., 2011:44) araştırmasında krill yağı ile balık yağlarındaki n-3 yağ asitlerinin emilimi karşılaştırılmış ve krill yağının daha düşük dozlarda balık yağına benzer miktarda EPA ve DHA emilimi gösterdiği saptanmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise krill yağı ve balık yağının sıçanların kan ve beyinlerindeki emilim oranları incelenmiş olup krill yağındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin balık yağından daha fazla miktarda emildiği sonucuna varılmıştır (Ahn vd., 2018:7). Yurko-Mauro ve arkadaşlarının (2015:8) 66 sağlıklı yetişkin ile yapmış olduğu randomize çift kör ve paralel bir çalışmada, balık yağı ile krill yağının kan konsantrasyonları karşılaştırıldığında krill yağından elde edilen EPA ve DHA'nın plazma konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Maki ve arkadaşları (2009:614) krill yağı ile balık yağı arasında biyoyararlılık açısından bir fark bildirmezken, Ramprasath ve arkadaşları (2013:8) krill yağı tüketiminin çoklu doymamış yağ asitlerinin kan plazma konsantrasyonunu artırmada balık yağından daha etkili olduğunu göstermiştir. Genel olarak krill yağının biyoyararlanımının yüksek olması,

içeriğindeki omega-3 yağ asitlerinin fosfolipit yapıda bulunması ve astaksantin, A vitamini ve E vitamini gibi önemli antioksidan bileşikleri içermesi ile ilişkilendirilmiştir (Andraka vd., 2020:7).

1.4. Krill Yağının Toksisitesi - Etki ve Doz

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA), normal kan basıncının sürdürülmesinde 3 g/gün EPA ve DHA, kalbin normal işlevlerinin yerine getirilmesinde ise 250 mg/gün EPA ve DHA alımının gerektiğini vurgulamaktadır (Robertson vd., 2014:764; Tel Adıgüzel vd., 2015:262). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization, FAO), yetişkinlerin günde en az 250 mg EPA ve DHA alması gerektiğini belirtmektedir (Food Agriculture Organization of the United Nations, 2010; Seremet Kürklü vd., 2020:422). Robertson ve arkadaşları (2014:775) deney hayvanları üzerinde krill yağının toksisitesini araştırdıkları bir çalışmanın sonucunda, diyet enerjisinin %5'i oranında krill yağı alımının toksik etki göstermediğini bildirmiştir (Tel Adıgüzel vd., 2015:262). Krill yağının toksik etki gösterdiği doz kesin olarak bilinmemekle birlikte Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA), günde 3 gramdan fazla omega-3 yağ asitlerinin tüketilmesi durumunda kanama, abdominal distansiyon (şişkinlik), diyare (ishal) ve gaz gibi mide ve bağırsak problemleriyle karşılaşılabileceğini belirtmektedir (Cunningham, 2012:344; Seremet Kürklü vd., 2020:422; Tel Adıgüzel vd., 2015:262). Krill yağının terapötik dozu 1-3 g/gün olarak bilinmektedir ve takviye olarak kullanılması durumunda günde 500 mg tüketilmesi önerilmektedir (Seremet Kürklü vd., 2020:422; Tel Adıgüzel vd., 2015:262). Krill yağının, içeriğinde bulunan omega-3 yağ asitleri ve astaksantin gibi maddeler sayesinde sağlık üzerine pek çok olumlu etkisi bulunmaktadır.

1.5. Krill Yağının Sağlık Üzerine Etkileri

Krill yağının sağlık üzerine olumlu etkileri içerdiği EPA, DHA, astaksantin, A vitamini ve E vitamininden ileri gelmektedir (Tel Adıgüzel vd., 2015:259). Omega-3 yağ asitleri, inflamasyonun azaltılmasında, diyabet gelişiminin önlenmesinde, bağışıklık sisteminin güçlenmesinde, kolesterolün düzenlenmesinde ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının önlenmesinde rol oynamaktadır (Salar ve Uz, 2021:203). Omega-3 yağ asitleri insan vücudunda EPA ve DHA olarak metabolize edilmekte olup α-linolenik asit (ALA), EPA ve DHA'ya dönüştürülürken aynı zamanda omega-6 yağ asidi olan Linoleik asitten araşidonik asit metabolize edilmektedir (Salar ve Uz, 2021:197; Seremet Kürklü vd., 2020:418). Omega-3 yağ asidi metabolitleri antiinflamatuar etki gösterirken, omega-6 yağ asidi metabolitleri ise proinflamatuar olarak inflamasyonun

gelişiminde rol oynamaktadır (Salar ve Uz, 2021:200). Bu metabolitler rekabet halinde olduğundan araşidonik asit, EPA ve DHA ile yer değiştirdiğinde inflamasyon azalmaktadır (Kwantes ve Grundmann, 2015:26). Omega-3 yağ asitleri tümör nekroz faktörü α (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli proinflamatuar moleküllerin üretimini azaltarak bazı hastalıkların inflamatuar sürecinde yer alan enzimlerin transkripsiyonunu sınırlandırıp bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde rol oynamaktadır (Calder, 2013:651; Colletti vd., 2021:6). Krill yağının sağlık üzerindeki bir diğer olumlu etkisi ise antioksidan özellikte olmasından kaynaklanmaktadır (Colletti vd., 2021:5). Krill yağının içeriğindeki astaksantin güçlü bir antioksidandır ve oksidatif stresin önlenmesinde rol oynamaktadır (Tel Adıgüzel vd., 2015:259). Oksidatif stres, proinflamatuar hücre içi yolakların aktivasyonunu tetikleyerek nörodejeneratif süreçler ve endotel disfonksiyonu gibi birçok patolojik duruma neden olabilmektedir (Colletti vd., 2021:7). Astaksantin, antioksidan enzimleri indükleyerek oksidatif stresin ve proinflamatuar mediatörlerin azalmasına neden olmaktadır (Chen vd., 2018:11). İnflamasyon ve oksidatif stres bazı hastalıkların patogenezinde yer aldığından astaksantin, bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde rol oynayan bir ajan görevi görmektedir (Fassett ve Coombes, 2011:448; Tel Adıgüzel vd., 2015:260). Krill yağının antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri ile kronik inflamasyonun yakından ilişkili olduğu romatoid artrit, astım ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarının ve sistemik inflamasyon sürecinin etkin olduğu osteoartrit, obezite, ateroskleroz ve osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Xie vd., 2019:522).

KRİLL YAĞI VE OSTEOARTRİT

3.1. Krill Yağı ve Osteoartrit İlişkisi

Krill yağının osteoartrit üzerindeki etki mekanizması henüz net olarak açıklanamamıştır ancak yapılan çalışmalarda krill yağının OA'nın gelişmesinde hem antiinflamatuar hem de antioksidatif mekanizmalar yoluyla etkili olduğu teorize edilmiştir (Laslett vd., 2020:2). Krill yağının artritik semptomlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için 2007 yılında yapılan bir çalışmada, romatoid artrit veya osteoartrit tanısı almış ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksek olan 90 hastaya bir ay boyunca günde 300 mg krill yağı ya da eşdeğer bir plasebo verilmiştir. Hastaların CRP düzeyleri ve osteoartirit indeksi skoru (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index-WOMAC) başlangıçta, 7, 14 ve 30. günlerde ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda, krill yağı alan grupta plasebo alan gruba göre WOMAC osteoartrit skorlarında ve CRP düzeylerinde düşüşün daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları,

günlük 300 mg krill yağının inflamasyonu önemli ölçüde engellediğini, kısa bir tedavi süresi içinde artritik semptomları azalttığını ve krill yağının OA tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (Deutsch, 2007:39).

Krill yağının OA üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise, hafif diz ağrısı bulunan 50 yetişkin hastaya 30 gün boyunca günde 2 g krill yağı veya aynı miktarda aspir yağı içeren plasebo kapsülü verilmiş ve osteoartrit semptomlarında meydana gelen değişiklik incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda krill yağı alan grubun plasebo grubuna göre artrit semptomlarında daha fazla iyileşme gözlemlendiği bundan dolayı da krill yağı uygulamasının hafif diz eklemi ağrılarının tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Suzuki vd., 2016:1).

Osteoartritli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, krill yağının kondrositlerin apoptozunu inhibe ederek kıkırdak dejenerasyonunu azalttığı ve eklem kıkırdağındaki n-3/n-6 çoklu doymamış yağ asidi oranını arttırdığı görülmüştür (Wang vd., 2018:415). Benzer başka bir çalışmada da krill yağının osteoartritli bir sıçan modeli üzerindeki etkileri incelenmiş ve krill yağı takviyesinin eklem kıkırdağında meydana gelen yıkımı ve osteoartritte inflamatuar yanıtı azalttığı sonucuna varılmıştır (Lee vd., 2020:8).

Diz osteoartriti tedavisinde plaseboya karşı krill yağının etkisini araştırmak amacıyla beş Avustralya şehrinde yapılması planlanan 2020 yılında yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışma protokolünde, klinik diz OA'sı, belirgin diz ağrısı ve sinoviti bulunan 260 hastaya 6 ay boyunca günlük 2 g krill yağı veya bitkisel sıvı karışımından oluşan plasebo verilerek 24 hafta boyunca diz ağrısında meydana gelen değişiklik ile sinovit boyutundaki değişikliğin incelenmesi hedeflenilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda krill yağının OA üzerindeki etkinliğinin ve güvenirliğinin doğrulanması durumunda bu çalışmanın yüksek kaliteli kanıtlar sağlayacağı ve bu bulguların kolayca klinik uygulamaya dönüştürüleceği belirtilmiştir (Laslett vd., 2020:1).

Yapılan başka bir çalışmada, hafif ve orta şiddette diz OA'sı bulunan 235 yetişkine 6 ay boyunca günde 4 g krill yağı veya karışık bitkisel yağdan oluşan plasebo verilmiş ve olası bir yan etki görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda 4 g/gün krill yağı tüketiminin güvenli olduğu ve OA ağrısını azalttığı bildirilmiştir (Stonehouse vd., 2022:672).

Bileşiminin %53.5'ini krill yağının oluşturduğu bir ürünün hafif osteoartritli bireylerin eklem sağlığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için 2023 yılında yapılan bir çalışmada, hafif diz veya kalça eklemi osteoartriti olan 93 hastaya 12 hafta boyunca bir kapsülünde 321 mg krill yağı içeren kompleks ürün ya da eşdeğer bir plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, krill yağı içeren kompleks

ürünü alan grupta plasebo alan gruba göre eklem ağrısı ve sertliğinin azaldığı ve fiziksel fonksiyonun iyileştiği gözlenmiştir (Hill vd., 2023:1).

Yakın zamanda yayınlanmış bir başka çalışmada ise krill yağının anti-osteoartritik etkileri deney fareleri üzerinde incelenmiştir. Sekiz hafta boyunca farelere 200 ve 100 mg/kg'lık krill yağı verilmiştir. Sekiz haftanın sonunda OA'lı farelerin kıkırdaklarında kemik mineral yoğunluğunun arttığı ve eklemlerinde iyileşmeler meydana geldiği görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, krill yağının antiapoptotik özelliğinden dolayı eklem yıkımını engellediği ve antiinflamatuar özelliğinden kaynaklı da sinovyal inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Ku vd., 2023:1).

Krill yağının osteoartrit üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte yapılan çalışmalar OA üzerinde olumlu anlamda etkileri olduğunu göstermektedir. Krill yağının OA üzerindeki bu olumlu etkilerinin içeriğinde bulunan EPA, DHA ve astaksantinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin, antiinflamatuar prostaglandinlerin üretimini arttırıp sitokinlerin, siklooksijenaz-2'nin ve kıkırdak yıkımında görevli enzimlerin gen ifadesini azaltarak OA'daki inflamasyon sinyal yolaklarına etki ettiği ileri sürülmektedir (Wang vd., 2018:176). Aynı zamanda astaksantinin de kondrositlerde sinyal yolaklarını aktive edip kıkırdak dejenerasyonunu azaltarak OA üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Pérez-Lozano vd., 2021:13). Genel olarak krill yağı bileşimindeki antiiflamatuar ve antioksidan maddeler sayesinde OA'da meydana gelen inflamatuar ve oksidatif stres sürecine etki ederek semptomları ve kıkırdak dejenerasyonunu azaltmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde gittikçe benimsenen sedanter yaşam tarzından ve artan obezite oranlarından dolayı osteoartrit görülme sıklığı da artmaktadır. Osteoartrit hem bireyin hayat kalitesini hem de ülke ekonomisini olumsuz etkileyen bir durumdur. Osteoartritin cerrahi olmayan tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların yan etkileri de göz önüne alındığında OA tedavisinde kullanılabilecek alternatif tedaviler gereklidir. Krill yağının antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri düşünüldüğünde osteoartrit tedavisinde etkili olabileceği söylenebilir. Ancak krill yağının toksik etki dozunun henüz bilinememesi, etki mekanizmasının net olarak açıklanamamış olması ve kabuklu deniz ürünlerine alerjisi olan veya vegan bireylerin krill yağını da tüketemeyecek olması nedeniyle bu konuda kesin bir öneri yapılamamaktadır. Ayrıca krill yağının OA üzerinde olumlu etkileri olduğunu kanıtlayan çalışmalar bulunsa da bu çalışmalar kısıtlıdır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Osteoartritli bireylerin daha çok hafif şişman ya da obez olmaları göz önünde bulundurularak öncelikle beslenme

durumları değerlendirilmeli, bireye özgü enerji gereksinmesi hesaplanmalı ve bireylerin uygun tıbbi beslenme tedavisiyle ideal vücut ağırlıklarına ulaşmaları sağlanmalıdır. Bu hastalarda multidisipliner bir tedavi yaklaşımı benimsenmeli ve OA'lı bireylere tedavi süreçleri boyunca sağlıklı beslenmenin ve fiziksel aktivitenin önemi anlatılmalıdır. Diyetle yetersiz antioksidan vitamin ve minerallerin alımı da OA gelişmesine neden olduğundan bu durumlarda besin takviyeleri düşünülebileceği ancak krill yağının OA üzerindeki etki mekanizmasının henüz net olarak açıklanmamış olmasından dolayı kullanımı konusunda temkinli olunması önerilmektedir. Sonuç olarak, krill yağının OA ağrısını iyileştirdiğini ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır ve önerilen miktarı aşmamak kaydıyla krill yağının bir klinisyen eşliğinde takviye olarak kullanılabileceği unutulmamalıdır.

REFERANSLAR

Ahn, S. H., Lim, S. J., Ryu, Y. M., Park, H.-R., Suh, H. J., ve Han, S. H. (2018). Absorption rate of krill oil and fish oil in blood and brain of rats. *Lipids in health and disease*, *17*, 1-8.

Allen, K. D., ve Golightly, Y. M. (2015). Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Current opinion in rheumatology*, *27*(3), 276-283.

Ambati, R. R., Siew Moi, P., Ravi, S., ve Aswathanarayana, R. G. (2014). Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—A review. *Marine drugs*, *12*(1), 128-152.

Andraka, J. M., Sharma, N., ve Marchalant, Y. (2020). Can krill oil be of use for counteracting neuroinflammatory processes induced by high fat diet and aging? *Neuroscience research*, *157*, 1-14.

Bağcı, E., ve Can, E. (2015). Omega-3 Yağ Asitleri Temininde Sürdürülebilir Kaynakların Rolü. *Bilim ve Gençlik Dergisi*, *3*(1), 77-89.

Baker, K. R., Matthan, N., Lichtenstein, A., Niu, J., Guermazi, A., Roemer, F., Grainger, A., Nevitt, M., Clancy, M., ve Lewis, C. (2012). Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis and cartilage*, *20*(5), 382-387.

Bortoluzzi, A., Furini, F., ve Scirè, C. A. (2018). Osteoarthritis and its management-Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmunity reviews*, *17*(11), 1097-1104.

Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British journal of clinical pharmacology*, *75*(3), 645-662.

Chen, Q., Tao, J., ve Xie, X. (2018). Astaxanthin promotes Nrf2/ARE signaling to inhibit HG-induced renal fibrosis in GMCs. *Marine drugs*, *16*(4), 117.

Colletti, A., Cravotto, G., Citi, V., Martelli, A., Testai, L., ve Cicero, A. F. G. (2021). Advances in technologies for highly active omega-3 fatty acids from krill oil: Clinical applications. *Marine drugs*, *19*(6), 306.

Cunningham, E. (2012). Are krill oil supplements a better source of n-3 fatty acids than fish oil supplements? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *2*(112), 344.

Deutsch, L. (2007). Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *Journal of the American college of nutrition*, *26*(1), 39-48.

Fassett, R. G., ve Coombes, J. S. (2011). Astaxanthin: a potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Marine drugs*, *9*(3), 447-465.

Food Agriculture Organization of the United Nations. (2010). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food and Nutrition Papers*, *91*, 1-166.

Hannan, M. T., Felson, D. T., Anderson, J. J., Naimark, A., ve Kannel, W. B. (1990). Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *33*(4), 525-532.

Hartnett, D. A., Milner, J. D., ve DeFroda, S. F. (2023). Osteoarthritis in the Upper Extremity. *The American Journal of Medicine*, 1-7.

Hill, W. S., Dohnalek, M. H., Ha, Y., Kim, S. J., Jung, J. C., ve Kang, S. B. (2023). A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Krill Oil, Astaxanthin, and Oral Hyaluronic Acid Complex on Joint Health in People with Mild Osteoarthritis. *Nutrients*, *15*(17), 3769.

Innes, J. K., ve Calder, P. C. (2020). Marine omega-3 (N-3) fatty acids for cardiovascular health: an update for 2020. *International journal of molecular sciences*, *21*(4), 1362.

Köhler, A., Sarkkinen, E., Tapola, N., Niskanen, T., ve Bruheim, I. (2015). Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects–a randomized, single-dose, cross-over trial. *Lipids in health and disease*, *14*, 1-10.

Ku, S. K., Kim, J. K., Chun, Y. S., ve Song, C. H. (2023). Anti-Osteoarthritic Effects of Antarctic Krill Oil in Primary Chondrocytes and a Surgical Rat Model of Knee Osteoarthritis. *Mar Drugs*, *21*(10), 513.

Kwantes, J. M., ve Grundmann, O. (2015). A brief review of krill oil history, research, and the commercial market. *Journal of dietary supplements*, *12*(1), 23-35.

Laslett, L. L., Antony, B., Wluka, A., Hill, C., March, L., Keen, H. I., Otahal, P., Cicuttini, F., ve Jones, G. (2020). KARAOKE: Krill oil versus placebo in the treatment of knee osteoarthritis: protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *21*, 1-14.

Lee, M., Kim, D., Park, S.-J., Yun, J. M., Oh, D. H., ve Lee, J. (2020). Antarctic krill oil ameliorates monosodium iodoacetate-induced irregularities in articular cartilage and inflammatory response in the rat models of osteoarthritis. *Nutrients*, *12*(11), 3550.

Lee, Y. T., Yunus, M. H. M., Ugusman, A., ve Yazid, M. D. (2022). Natural Compounds Affecting Inflammatory Pathways of Osteoarthritis. *Antioxidants*, *11*(9), 1722.

Maki, K. C., Reeves, M. S., Farmer, M., Griinari, M., Berge, K., Vik, H., Hubacher, R., ve Rains, T. M. (2009). Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutrition research*, *29*(9), 609-615.

Morris, J. L., Letson, H. L., Gillman, R., Hazratwala, K., Wilkinson, M., McEwen, P., ve Dobson, G. P. (2019). The CNS theory of osteoarthritis: opportunities beyond the joint. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 49(3), 331-336.

Özalp, B. B., ve Seremet Kürklü, N. (2020). Osteoartritte Beslenmenin Rolü. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, *5*(3), 661-670.

Özüpek, B., ve Deliorman Orhan, D. (2020). Krill Yağı ve Sağlık Faydaları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *10*(2), 247-251.

Palazzo, C., Nguyen, C., Lefevre-Colau, M.-M., Rannou, F., ve Poiraudeau, S. (2016). Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *59*(3), 134-138.

Pérez-Lozano, M.-L., Cesaro, A., Mazor, M., Esteve, E., Berteina-Raboin, S., Best, T. M., Lespessailles, E., ve Toumi, H. (2021). Emerging natural-product-based treatments for the management of osteoarthritis. *Antioxidants*, *10*(2), 265.

Ramprasath, V. R., Eyal, I., Zchut, S., ve Jones, P. J. (2013). Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids in health and disease*, *12*(1), 1-11.

Robertson, B., Burri, L., ve Berge, K. (2014). Genotoxicity test and subchronic toxicity study with Superba™ krill oil in rats. *Toxicology Reports, 1*, 764-776.

Roos, E. M., ve Arden, N. K. (2016). Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *12*(2), 92-101.

Sakr, B. R., Al-Ashmory, N. M., Hassan, S. Z., Al-Akwa, A. A., ve Shaker, O. G. (2021). Vitamin D deficiency in Egyptian and Yemeni primary knee osteoarthritis patients: Relation to physical function and radiographic severity. *The Egyptian Rheumatologist*, *43*(1), 47-52.

Salar, B., ve Uz, A. (2021). Omega yağ asitleri: biyolojik etkileri ve bitkisel kaynakları. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, *41*(3), 194-209.

Sananta, P., Zahrah, V. T., Widasmara, D., ve Fuzianingsih, E. N. (2022). Association between diabetes mellitus, hypertension, and knee osteoarthritis in secondary referral hospitals in Indonesia with retrospective cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, *80*, 104155.

Seremet Kürklü, N., Başıbüyük, H. H., ve Kamarlı Altun, H. (2020). Assessment of heavy metal levels and fatty acid compositions of some krill oil capsules marketed in Turkey. *International Journal of Agriculture Environment and Food Sciences*, *4*(4), 418-424.

Stanborough, R. O., Bestic, J. M., ve Peterson, J. J. (2022). Shoulder Osteoarthritis. *Radiologic Clinics of North America*, *60*(4), 593-603.

Stonehouse, W., Benassi-Evans, B., Bednarz, J., Vincent, A. D., Hall, S., ve Hill, C. L. (2022). Krill oil improved osteoarthritic knee pain in adults with mild to moderate knee osteoarthritis: a 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *116*(3), 672-685.

Sun, D., Cao, C., Li, B., Chen, H., Cao, P., Li, J., ve Liu, Y. (2017). Study on combined heat pump drying with freeze-drying of Antarctic krill and its effects on the lipids. *Journal of Food Process Engineering*, *40*(6), e12577.

Suzuki, Y., Fukushima, M., Sakuraba, K., Sawaki, K., ve Sekigawa, K. (2016). Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control trial. *PLoS one*, *11*(10), e0162769.

Tel Adıgüzel, K., Işgın, K., ve Pekcan, G. (2015). Krill yağı desteği ve yeni bilimsel kanıtlar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, *43*(3), 258-263.

Tengku-Rozaina, T. M., ve Birch, E. J. (2013). Physicochemical characterisation and oxidative stability of refined hoki oil, unrefined hoki oil and unrefined

tuna oil. *International Journal of Food Science & Technology*, *48*(11), 2331-2339.

Tilseth, S., ve Høstmark, Ø. (2015). Method for making krill meal. In: Google Patents.

Tou, J. C., Jaczynski, J., & Chen, Y.-C. (2007). Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutrition reviews*, *65*(2), 63-77.

Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık Araştırması 2019 Raporu. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661 adresinden 2 Nisan 2023 tarihinde alınmıştır.

Ulven, S. M., Kirkhus, B., Lamglait, A., Basu, S., Elind, E., Haider, T., Berge, K., Vik, H., ve Pedersen, J. I. (2011). Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*, *46*(1), 37-46.

Vitetta, L. (2022). Can krill oil from small crustaceans be a panacea that alleviates symptoms of knee osteoarthritis? *The American Journal of Clinical Nutrition*, *116*(3), 621-622.

Wang, A., Leong, D. J., Cardoso, L., ve Sun, H. B. (2018). Nutraceuticals and osteoarthritis pain. *Pharmacology & therapeutics*, *187*, 167-179.

Wang, K., Han, L., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, J., ve Xue, C. (2018). Antarctic Krill Oil improves articular cartilage degeneration via activating chondrocyte autophagy and inhibiting apoptosis in osteoarthritis mice. *Journal of Functional Foods*, *46*, 413-422.

Werner, D. M., Golightly, Y. M., Tao, M., Post, A., ve Wellsandt, E. (2022). Environmental Risk Factors for Osteoarthritis: The Impact on Individuals with Knee Joint Injury. *Rheumatic Disease Clinics*, *48*(4), 907-930.

Xie, D., Gong, M., Wei, W., Jin, J., Wang, X., Wang, X., ve Jin, Q. (2019). Antarctic krill (Euphausia superba) oil: A comprehensive review of chemical composition, extraction technologies, health benefits, and current applications. *Comprehensive Reviews in food science and food safety*, *18*(2), 514-534.

Xie, D., Jin, J., Sun, J., Liang, L., Wang, X., Zhang, W., Wang, X., ve Jin, Q. (2017). Comparison of solvents for extraction of krill oil from krill meal: Lipid yield, phospholipids content, fatty acids composition and minor components. *Food chemistry*, *233*, 434-441.

Xie, D., Mu, H., Tang, T., Wang, X., Wei, W., Jin, J., Wang, X., ve Jin, Q. (2018). Production of three types of krill oils from krill meal by a three-step solvent extraction procedure. *Food chemistry*, *248*, 279-286.

Xiong, L., Luo, T., Wang, L., Weng, Z., Song, H., Wang, F., ve Shen, X. (2022). Potential of food protein-derived peptides for the improvement of osteoarthritis. *Trends in Food Science & Technology*, *129*, 544-557.

Yin, F. W., Liu, X. Y., Fan, X. R., Zhou, D. Y., Xu, W. S., Zhu, B. W., ve Murata, Y. Y. (2015). Extrusion of Antarctic krill (Euphausia superba) meal and its effect on oil extraction. *International Journal of Food Science & Technology*, *50*(3), 633-639.

Yu, H.-Y., Park, S.-E., Chun, H. S., Rho, J.-R., ve Ahn, S. (2022). Phospholipid composition analysis of krill oil through HPLC with ELSD: Development, validation, and comparison with 31P NMR spectroscopy. *Journal of Food Composition and Analysis*, *107*, 104408.

Yurko-Mauro, K., Kralovec, J., Bailey-Hall, E., Smeberg, V., Stark, J. G., ve Salem, N. (2015). Similar eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study. *Lipids in health and disease*, *14*, 1-9.

Bölüm 29

Dolaylı Arteriyel Kan Basıncı Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Burcu NAL[1]
İbrahim TOPUZ[2]

GİRİŞ

Arteriyel kan basıncı kişinin sağlık verilerini gösteren önemli yaşamsal bulgulardan biridir (O'Brien ve ark., 2002). Normal değerlerin altında ölçüm acil müdahale gerektirdiği gibi, yüksek değerde alınan kan değeri basıncı değeri de serebrovasküler, renovasküler ve diğer damar hastalıkları için tehdit oluşturur. Bu nedenle kan basıncı tedavilerine gereken önem verilmezse yanlış ölçüm değerlerinin elde edilmesi yanlış tanı ve tedaviye nedeni olacaktır (Korkmaz ve Çoban, 2015). Kan basıncı değerlendirmesi, bireyin genel sağlık durumu hakkında temel veri sağlayan ve tedavi sürecinin tanımlamasında rol oynayan önemli hayati bir belirtidir (Magder, 2018; Eley et al., 2019; Tuğrul ve Karaçam, 2020). Bu nedenle arteriyel kan basınç ölçümünün doğru teknikle ölçümü ve değerlendirilmesi son derece önemlidir (Zaybak ve Güneş, 2007). Arteriyel kan basıncı anormalliklerinin saptanması, kan basıncı ölçüm yöntemlerinin doğru uygulanmasına bağlıdır(İrving, et al., 2016; Eley et al., 2019). Hastalardan elde edilen optimalkan basıncı ölçüm değerleri hastanın farmakolojik veya farmakolojik olmayan olarak tedavisini belirlemede önemli bir kriterdir. Arteriyel kan basıncı girişimisel(direkt/ invaziv) ya da girişimsel olmayan(indirekt/invaziv olmayan) dağıtımı ölçülebilmektedir. Girişimsel olarak ölçüm, hekim tarafından arterin yerleştirildiği yer ile arterin doğrudan monitöre bağlanması ile arteriyel kan basıncı takibi yapılır. Girişimsel yöntem, sık aralıklarla kan basıncı kontrolünün önemsendiği, ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılır. Bu kullanımı elde edilen kan basınç sonucu güvenilirliği yüksek değer (Altın Standart) olarak kabul edilir(Kaczorowski vd., 2012; Özder ve Büyükyılmaz, 2022). Girişimsel olmayan yöntemde ise; civalı-aneroid, yarı otomatik ya da tam otomatik kan basıncı ölçüm cihazları ile takip edilir(Meidert ve ark., 2017). Civalı sfigmomanometreler rezervuar dolu, civa sütunu göz seviyesinde olmalı basınç uygulanmadığında civa seviyeleri mmHg

[1] Öğretim Görevlisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, burcu.nal@ksbu.edu.tr (ORCID:0000-0002-9469-8651)
[2] Öğretim Görevlisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İbrahim.topuz@ksbu.edu.tr (ORCID: 0000-0003-0540-2095)

olarak okunmalı ve basınç uygulanırken sütun hareket etmemelidir. Cıvalı manometrelerin dışında kalibre edilmiş bir aneroid manometre veya osillometrik ölçüm yapan elektronik bir tansiyon aleti mevcuttur. Bu sistemin kalibrasyonu en az altı ayda bir civalı manometrelerle test edilerek kontrol edilmesi gerekir (Kan basıncında; uygun kol seçimi, uygun manşon seçimi, kol ve bireyin pozisyonları, istirahat periyodu, stetoskopun pozisyonu ve doğru bir şekilde bir şekilde yerleşimi, manşonun şişme seviyesi, manşonun havasının boşaltılma hızı gibi faktörler) kan basıncında doğru sonuç alınmasına ilişkin faktörlerdir (Korkmaz ve Çoban, 2015; Watson ve ark. 2017; Tuğrul ve Karaçam, 2020).

Kan basıncının yanlış ölçümü, kan basıncının yetersiz kontrolüne, yanlış tanınmasına ve uygun olmayan tedavilerin planlanmasına ve uygulanmasına neden olabilir (Shangguan etal. 2015; Arnold, 2018) Arteriyal kan basıncı ölçüm ve değerlendirme tekniklerine uygulanan standartlar olmasına karşın, hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin farklı şekilde ölçüm uyguladıkları görülmektedir(Tuğrul ve Karaçam, 2020). Kan basınç ölçümünün uzun bir geçmişi vardır ve klinikte çok önemli bir yere sahiptir. Arteriyal kan basıncının ilk dolaylı ölçümü , 1855'te Karl Vierordt tarafından icat edilen sfigmograflarla mümkün oldu. Sfigmograflar radyal artere basınç uygularken, salınımlı bir metal uç, nabız dalgasını saat mekanizmalı bir motorla çalıştırılan füme kağıttan bir şerit üzerine kaydediyordu (O'Brien & Fitzgerald, 1994). Cıvalı tansiyon aleti ve stetoskop kullanılarak yapılan manuel ölçüm, altın standart olarak kalmaya devam etmektedir.

Ancak bu ölçüm yöntemi teknik açıdan zahmetli görülmekte ve genellikle hatalı sonuçlar yol açmaktadır (Vischer & Burkard, 2017) .

Kan basıncı dolaylı ölçümünde civalı, aneroid ve elektronik olmak üzere üç çeşit sfigmomanometre kullanılmaktadır (Türk Kardiyoloji Derneği, 2002) .

Otomatik ölçüm cihazları teknik durumların iyileştirilmesine ve basitleştirilmesine yardımcı olmaktadır fakat karşılaştırmalı ölçümlerin elde edilmesine yönelik standardize edilmiş bir prosedür hala bulunmamaktadır. Ve bu nedenle bunların klinik uygulamadaki geçerlilikleri hala sorgulanmaktadır.

Bu durum ayaktan veya evde kan basıncı ölçümleri ve otomatik ofis kan basıncı ölçümleri gibi hataya daha az eğilimli ölçüm yöntemlerinin öneminin altını çizmektedir.

Bu derlemede amaç dolaylı kan basıncı ölçüm yöntemlerinin değerlendirilmesi güncellenen bilgilerin literatüre kazandırılması ve klinisyen hekim ve hemşirelere katkı sağlaması beklenmektedir.

2. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

2.1 Oskültasyon tekniği

Kan basıncını ölçmeden önce hastayı en az 5 dakika oturtulmalı ve hastadan kollarındaki dar giysileri çıkarmasını istenmelidir.

Hastalar ölçümden önceki 30 dakika boyunca sigara içmekten veya kafein almaktan kaçınmalıdır.

Ölçümü gerçekleştiren hemşire, değerinkolayca okunabilmesi için manometrenin 1 m'den daha uzakta olmadığından, kolonun dikey olduğundan, manşon boyutlarının doğru olduğundan (standart manşon; 12-13 cm uzunluk ve 35 cm genişlik) ve eğer manşon kolu tamamen çevrelemiyorsa merkezi brakiyal arterin üzerindedir.

Çok büyük bir manşetin kullanılması kan basıncının olduğundan düşük hesaplanmasına, çok küçük bir manşet ise olduğundan fazla hesaplanmasına yol açabilmektedir.

Stetoskop, maksimum nabzın olduğu noktada brakiyal arterin üzerine nazikçe yerleştirilmelidir: daha sonra manşet, palpe edilen sistolik basıncın yaklaşık 30 mmHg üzerine kadar hızlı bir şekilde şişirilmeli ve nabız atışı başına (veya saniyede) 2-3 mmHg oranında söndürülmelidir.) Korotkoff seslerinin duyulmaya başlanacaktır.

Sistolik kan basıncı, yoğunluğu giderek artan hafif, tekrarlayan, net vuruş seslerinin ilk ortaya çıktıı noktadır.

Diyastolik kan basıncı, seslerin kaybolduğu noktadadır veya diyastolik basınç için seslerin artık duyulmadığı ilk mmHg değeri (faz V) kaydedilmelidir.

En az iki ölçüm yapılmalıdır; ikinci okuma ilk okumadan 2 veya 3 dakika sonra yapılmalıdır.

Eğer ölçümler tutarsızlık gösteriyorsa (5 mmHg veya daha fazla) üçte birini almalıyız. (Vilaplana,2006).

2.2 Palpasyon tekniği

Korotkoff seslerinin işitilmediği farklı klinik durumlarda , kan basıncı palpasyon yöntemiyle belirlenmesi mümkündür. Kan basıncı ölçümünde manşon belirtilen değere kadar şişirilir ve brakiyal veya radyal arter manşonu boşaltılırken palpe edilir. Sistolik kan basıncı nabzın hissedildiği noktadır. Bu teknikte diyastolik kan basıncının palpasyonla belirlenmesi zordur. Palpe edilen kan basıncı genellikle sistolik okunan basıncın yerinde P eklenerek gösterilir (Çakırcalı 2014; Arslan, 2015).

2.3 Doppler ultrason teknolojisi

Doppler yöntemi ile kan basıncı ölçümü, kan akış hızının yavaş olduğu ya da kan basıncının steteskopla ölçümünün zor olduğu zaman tercih edilir. Kan akışının durdurulamadığı bölge distal arter üzerine ultrason aktarıcı yerleştirilirken, arterdeki kan kapasitelerini sınırlamak için standart bir manşet kullanılır. Devamlı kalp atışının duyulduğu noktada sistolik kan basıncı bulunur. Diyastolik kan basıncı doppler ile belirlenmesi zor olabilir, ancak sürekli kan akış hızının duyulduğu alan olarak belirlenebilmektedir (Taylor et al., 2011, Berman & Snyder 2012, Arslan, 2015).

SONUÇ

Klinik uygulamada kan basıncının doğru ölçümü bireye, kullanılan ekipmana ve ölçümü gerçekleştiren klinisyene bağlıdır.

Kan basıncı ölçümünde hemşirelerin önemli bir rolü vardır, ancak bu en yaygın klinik tekniklerden biri olmasına rağmen standart bir ölçüm yötemi bulunmamaktadır.Kan basıncı ölçümü dikkatli yapılması gerekir..

Hipertansiyon tespit ve tedavisini iyileştirmek için her türlü tansiyon ölçümünü dikkate almalıyız.

Sağlık eğitimi her durumda, özellikle de hastanın yaşamsal fonksiyonlarını etkileyebilecek durumlarda kullanılan tekniklerin bilinmesi noktasında önem arz etmektedir.

Hemşirelerin kendilerini geliştirmeleri, ölçüm yöntemlerini ve yeni ölçüm cihazlarını takip etmeleri hastalarına sağlayacakları klinik bakım içinde önemli bir yere sahiptir.

REFERANSLAR

Arslan G. "Yaşamsal Bulgular", Taylor Klinik Hemşirelik Becerileri, (3 Baskı), Bektaş H (Çev. Ed.), Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara, 2015, s. 34-42.

Arnold, A., & McNaughton, A. (2018). Accuracy of non-invasive blood pressure measurements in obese patients. British Journal of Nursing, 27(1), 35-40.

Berman A, Snyder S (Eds.). " Vital Signs", Kozier & Erb' s Fundamentals of Nursing,(9th Edition), **Pearson,** New Jersey, 2012, s. 560-567.

Çakırcalı E. "Yaşamsal Bulgular", Hemşirelik Esasları, Atabek Aştı T, Karadağ A (Eds.), Akademi Yayınevi, İstanbul, 2014, s. 611-619.

Eley, V. A., Christensen, R., Guy, L., & Dodd, B. (2019). Perioperative blood pressure monitoring in patients with obesity. Anesthesia & Analgesia, 128(3), 484-491.

Irving, G., Holden, J., Stevens, R., & McManus, R. J. (2016). Which cuff should I use? Indirect blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension in patients with obesity: a diagnostic accuracy review. BMJ open, 6(11), e012429.

Kaczorowski J, Dawes M, Gelfer M. Measure- ment of blood pressure: new developments and challenges. BC Med J. 2012;54:399-403.

Korkmaz, E., & Çoban, G. İ. (2015). Hemşirelerin İndirekt Arteriyel Kan Basıncı Ölçüm Basamaklarına Uyumu. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 8(2).

Magder, S. (2018). The meaning of blood pressure. Critical Care, 22(1), 257.

Meidert AS, Saugel B. Techniques for non-in- vasive monitoring of arterial blood pressure. Front Med (Lausanne). 2017;4:231.

Shangguan, Q., Wu, Y., Xu, J., Su, H., Li, J., Hong, K., & Cheng, X. (2015). The impact of arm circumference on noninvasive oscillometric blood pressure referenced with intra-aortic blood pressure. Blood pressure monitoring, 20(6), 316-319.

Taylor C, Lillis C, Lemone P, Lynn P, Lebon M (Eds.). "24. Bölüm Vital Signs", Skill Checklists for Fundamentals of Nursing The Art and Science of Nursing Care, (7th Edition), *Lippincott Williams &Wilkins*, 2011, s. 7-8.

Tuğrul, E., & Karaçam, Z. (2020). Comparison of blood pressure and pulse readings measured on a bare arm, a clothed arm and on an arm with a rolled-up sleeve. International Journal of Nursing Studies, 105, 103506.

Watson, S., Aguas, M., Colegrove, P., Foisy, N., Jondahl, B., & Anastas, Z. (2017). Level of agreement between forearm and upper arm blood

pressure measurements in patients with large arm circumference. Journal of PeriAnesthesia Nursing, 32(1), 15-21.

Zaybak, A., & Güneş, U. (2007). An Observational Study of Indirect Arterial Blood Pressure Measurement Methods of Nurses. Journal of Cumhuriyet University School of Nursing, 11(3), 23-28.

O'Brien, E., & Fitzgerald, D. (1994). The history of blood pressure measurement. *Journal of human hypertension*, *8*(2), 73-84.

Vischer, A. S., & Burkard, T. (2017). Principles of Blood Pressure Measurement–Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 85-96.

Özder, F., & Büyükyılmaz, F. (2022). Otomatik ve Manuel Kan Basıncı Ölçümü Araçlarının Güvenirliğinin İncelenmesi. *Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, *13*(30), 14-21.

Türk Kardiyoloji Derneği (2002). Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu.

Vilaplana, J. M. (2006). Blood pressure measurement. *Journal of renal care*, *32*(4), 210-213.

Bölüm 30

Servikal Distoni Tedavisinde Kullanılan Botulinum Toksin Uygulamalarında M.Sternocleıdomastoıdeus Ve Ense Kasları Anatomisinin Önemi

Dr Arş Gör Mehtap ERDOĞAN[1]

ÖZET

Distoni; istemsiz kas hareketleri ve ve kas spazmlarıyla karakterize olan ve anormal vücut duruşuna neden olan bir sendromdur. Parkinson ve tremordan sonra oldukça sık karşılasılan bir hareket bozukluğu türevi olan distoni ani istemsiz kasılmalar, anormal postüre neden olmaktadır. Hiperkinetik hareket bozukluklarından olan nörolojik bir sendrom olan distoni aynı kas grubunda genellikle uzun süren, sirküler hareketler sonucu ağrıya neden olmaktadır. Servikal distoni fokal distoninin en sık görülen şeklidir. Boyun bölgesi, başı destekleyen, vücut duruşunu destekleyen vücut bölümü olması nedeniyle bu bölgede meydana gelen distoniler vücut postürünü bozar, dolayısı ile mobiliteyi bozarak yaşam kalitesini düşürmektedir.

Servikal distoni tedavisinde fizyoterapi ve rehabilitasyon tedavisinin yanında botulinum toksin uygulamaları tercih edilen bir tedavi seçeneğidir.

Servikal distonide boyun bölgesine uygulanacak botulinum toksin uygulamaları, bu bölgede yer alan hayati yapıların varlığı nedeniyle oldukça risklidir. Uygulama yapılacak kasların komşulukları, derinlikleri ve sınırlarının bilinmemesi toksinin komşu yapılara ulaşmasına ve a.vertebralis gibi hayati yapıların zarar görmesine neden olabilir. Servikal distonide botulinum toksin için belli bir standart bulunmamaktadır kişiye özel tedavi planlanmaktadır. Tedavi yaklaşımında yan etkileri en aza indirmek amacıyla doğru alan ve doğru doz tercih edilmelidir. Bu sebeple işlevini yitiren veya istemsiz kasılarak tortikolise sebep olan kasların fonksiyonları ve anatomisinin iyi bilinmesi tedavinin hedef kasa ulaşması bakımından önem arzetmektedir.

GİRİŞ

Botulinum toksin güzellik sektörünün yanında servikal distoni gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Distoni anormal vücut duruşuna ve istem dışı kas hareketlerine neden olan bir sendromdur. Servikal distoni (SD)

[1] Sakarya Üniversitesi Tı Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı mehtaperdogan@sakarya.edu.tr ORCID: 0000-0002-5422-5091

omuz ve boyun bölgesindeki kasları etkileyerek tonik hareketlerle karakterize bir hastalıktır. Servikal distoninin rectocollis, laterokollis, anterocollis gibi türevleri mevcuttur. Bu türevler hastada tek tek bulunabildiği gibi kompleks şekilde de karşımıza çıkabilir (Boyce, 2013; Hallet, 2011).

Botulinum toksin(BTX), özel bir toksindir (Kimura, 1998; Cichon, 1995) Clostridium botulinum tarafından salgılanan bir ekzotoksin olan BTX ilk kez 1973 yılında strabismus tedavisinde kullanılmıştır. BTX, yetişkin bireylerde inmeye bağlı spastisite (İBS) servikal distoni (SD), idiopatik fokal distoni (İFD) gibi güncel nörolojik tedavi yaklaşımları arasında kullanılmaktadır(1Kimura, 1998; Cichon, 1995; Niamtu, 2003).

SD tedavisinde kullanılan BTX uygulamalarında m.sternocleidomastoideus'un derininde yer alan v.jugularis ve a. vertebralis bu bölgeye gerçekleşecek olan girişimlerde dikkat edilmesi gereken anatomik yapılardır. Boyun kaslarına BTX ile tedavisi ile ağrı tedavisi yararlı olsa da bazı durumlarda bahsedilen yapılara gerçekleşen BTX enjeksiyonu disfajiye neden olabilmektedir. Bu nedenle BTX bu bölgeye uygulamalarında bölgenin anatomisinin iyi bilinmesi önem arzetmektedir (Hanağası ,2006; Borodic, 1990)

M.sternocleıdomastoideus

İskelet kasları üçüncü gestasyon haftasında paraksiyel mezodermden gelişir (Sadler, 1990). Boyun kasları yüzeyel, servikal, lateral servikal, lateral vertebral, anterior vertebral suprahyoid olmak üzere altı bölüme ayrılarak incelenebilir (Arıncı). M.sternocleidomastoideus boyun lateral bölgesinde yer almaktadır.

Anatomik olarak önemli bir landmark olan m. sternocleidomastoideus (M.SCM) boynun her iki yanında aşağıya doğru oblik şekilde uzanır. Sternum ve clavicula'nın medial kısmından olmak üzere iki başlı olarak başlayan kas yukarıda proccessus mastoideus'ta sonlanır. Kasın başları pars sternalis ve pars clavicularis olarak isimlendirilmektedir. M.SCM 'nin uçları orta bölümüne göre geniş ve ince seyirlidir. Pars sternalis daha medialde kalan başıdır, manubrium sterninin anterior bölümünden başlar. Lateralde bulunan başı olan pars clavicularis ise kısa bir kirişle clavicula'nın medial kısımından başlar.Her iki baş arasında trigonum supraclaviculare minor denilen küçük bir üçgen alan bulunur. Boyun lateral orta bölümünde bu iki baş birleşerek arkaya yukarıya doğru uzanır ve kuvvetli bir kiriş oluşturarak proc. mateoideusa insertio yapar. Siniri N. accesorius'un pars spinalisidir (Gray, 2008; Arıncı,2014).

Kas tek taraflı kasılırsa başı kendi tarafına doğru eğer ve karşı tarafa baktırır; çift taraflı olarak kasıldığında ise başı ve sırt kaslarını dik pozisyona getirir, boyun ve çene ucunu öne doğru ve baş arkaya doğru getirir (Turna boynu). Torttikolis (Wryneck=Torticollis); zorlu doğum gibi sebeplerle M.SCM'nin fazla

gerilmesi ile n. accesorius'un etkilenmesi le kasta tek taraflı fibrozis sonucu ortaya çıkan klinik tabloya verilen isimdir.(Arifoğlu, 2017).

M. trapezius:

M. trapezius en yüzeyel sırt kasıdır. M. trapezius boyun, göğüs ve kısmen de omuz arka bölümünde yer alır. N. accesorius'un pars spinalis'i tarafından innerve olur. M.trapezius scapulaya tutunması olan diğer kaslar ile birlikte scapula'nın pozisyonunu ayarlar. Kolun basın üzerine kaldırılmasında scapulanın rotasyonuna yardım eder. Scapula sabit ise üst parçası başı aynı tarafa eğerek yüzü karşı tarafa döndürür (Arıncı, 2014)

Üçgen şeklinde bir kas olan m. trapezius'un dört parçası bulunmaktadır. Scapulaya hareket yaptıran bir kas olan m..trapeziusın birinci parçası claviculaya yapıştığı için scapulaya dolaylı olarak hareket yaptırır. Omuz kuşağını yukarı kaldırma hareketi sırasında scapulaya dolaylı etkisi bulunan birinci parça claviculayı yukarı kaldırarak gerçekleştirmektedir. Geriye kalan üç parça scapulaya doğrudan yapıştığı için scapula üzerinde soğrudan etkilidir. Bu üç parça scapulayı gövdeden arkaya doğru uzaklaştırırken omurgaya doğru da yaklaştırır ve dolayısıyla scapula'ya adduksiyon ve retraksiyon yaptırır (Özbek, 2023)

M. splenius capitis:

M. trapezius'un derininde yer alır. Linea nuchae'nin alt yarısı, cervical yedinci ve ilk üç torakal omurların processus spinosuslarından başlar.Dışa ve yukarı doğru uzanarak linea nuchalis superior'un üçte birlik dış bölümünün altındaki pürtüklü alandan ve proc. mastoideus'da insertio yapar. Proc. mastoideus'ta sonlanan kısmının üzerini m. sternocleidomastoideus örter (Arıncı, 2014)

M.splenius capitis'in aşağısında m.splenius cervicis yer alır ve bu iki kas birlikte işlev görür. M. splenius capitis tek taraflı kasıldığında baş ve boynu aynı yöne eğer ve arkaya çeker. İki taraflı kasıldığında baş ve boynu arkaya çeker. 2. ve 3. cervical spinal sinirlerin ramus posteriorları tarafından innerve edilirn(Arıncı, 2014; Gray, 2008).

M.semispinalis capitis:

Derin grup sırt kaslarının derin katmanında bulunan bu kas m.suboccipitales'in yüzeyelinde yer almaktadır. M. semispinalis capitis, mm. rotatores ve mm.multifidi ile birlikte mm.transversospinales olarak adlandırılır M.semispinalis capitis, çoğunlukla medialinde yer alan m.spinalis capitis ile kaynaşmış şekilde bulunur. Genellikle bu kas üzerinde horizantal seyirli bir iki kiriş bulunur, bu sebeple bu kas bazı kaynaklarda m.biventer cervicis olarak

isimlendirilmektedir. M. semipinalis caitis tek taraflı kasıldığında başı arkaya doğru eğer ve yüzü karşı tarafa çevirir, çift taraflı olarak çalıştığında başı arakaya eğer. Servikal spinal sinirlerin arka dalları tarafından innerve olur (Arıncı, 2014, Gray 2008)

Musculi suboccipitales:

Derin ense kasları M.rectus capitis posterior major, m.rectus capitis osterior minor, m. obliquus capitis superior ve m. obliquus capitis inferior olmak üzere dört tanedir.

- **M. rectus capitis posterior major**

Alt ucu üst ucuna göre daha incedir. Alt uç axis'in processus spinalisinden başlar yukarıya ve dışa doğru genişleyerek uzanır. Line nuchalis inferior'un dış yarısında ve occipital kemikte sonlanır.

Tek taraflı kasıldığında aynı tarafa rotasyon yaptırır, çift taraflı kasıldığında başı arkaya eğer.

N. suboccipitalis tarafından uyarılır.

- ***M. rectus capitis posterior minor***

M.rectus capitis posterior minor'un alt ucu daha dardır. Alt ucu atlasın arcus posteriorundan başlar.Yukarıya doğrugenişleyereklinea nuchalis inferior'un medial medial yarısı ve for. magnum arasında kalan alanda son bulur.(Arıncı, 2014)

- ***M. obliquus capitis superior***

Axis'in processus transversus'undan başlar, line nuchalis superior ile inferior arasında occipital kemiğe tutunur.

- ***M. obliquus capitis inferior***

Axis'in processus spinosus'undan başlar,atlas'ın proc. transversusu'una uzanır. Başı kasıldığı tarafa döndürür.

- ***Trigonum Suboccipitale***

Trigonum subocciptale 'nin sınırlarını üst içte; m. rectus capitis posterior major; üst dışta, m.obliquus capitis superior ve alt dışta m.obliquus capitis inferior sınırlar. Döşemesinde atlas'ın arcus posterior'u ve membrana atlantooccipitalis posterior bulunur. Çatısında, m. semispinalis capitis ve kısmende m. longissimus capitis yer alır (Ozan,2014). Bu üçgenin üzerini m. semispinalis capitis ile bağ ve yağ dokusundan oluşan bir tabaka örter. Üçgenin içinde a.vertebralis ve v.vertebralis ile birlikte n. suboccipitalis geçer(Arıncı, 2014; Gray, 2008)

REFERANSLAR:

Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 5. baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2014

Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi, Genişletilmiş 1. baskı. İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017.

Borodic GE, Joseph M, Fay L, Cozzolino D, Ferrante RJ. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. Head Neck. 1990 Sep-Oct; 12(5):392-9.

Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VS. Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. Clin Rehabil 2013; 27: 226-35.

Cichon JV Jr, McCaffrey TV, Litchy WJ, Knops JL. The effect of botulinum toxin type A injection on compound muscle action potential in an in vivo rat model. Laryngoscope. 1995 Feb;105(2):144-8. doi: 10.1288/00005537-199502000-00006. PMID: 8544593.

Gray H, Standring S(Çev edt.). Anatomy, 40 th edition. Elsevier Limited, 2008.

Hallett M. Neurophysiology of dystonia: the role of inhibition. Neurobiol Dis 2011; 42: 177-84.

Hanağağası HA. Servikal Distoni ve BotulinumToksini Tedavisi. Nöropsikiyatri Arşivi, 2006;43(1-4)

Kimura K, Kimura H, Yokosawa N, Isogai H, Isogai E, Kozaki S, Miyamoto A, Nishikawa T, Ohshika H, Kubota T, Fujii N. Negative chronotropic effect of botulinum toxin on neonatal rat cardiac myocytes. Biochem Biophys Res Commun. 1998 Mar 6;244(1):275-9. doi: 10.1006/bbrc.1998.8188. PMID: 9514866.

Niamtu J 3rd. Botulinum toxin A: a rewiew of 1085 oral and maxillofacial patient treatments. J Oral Maxillofac Surg 2003:61:317-324.

Ozan H. Ozan Anatomi, 3. baskı.Klinisyen Tıp Kitabevleri, Ankara, 2014

Özbek A, Çolak T, Bamaç B, Erdoğan M. Analitik ve Travmatolojik Kinezyoloji, 1. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2023.

Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 6 th edition.Williams&Wilkins, 1990.

Bölüm 31

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Sağlık Üzerine Etkileri

Seda KAYA[1]

GİRİŞ

Gıda tüketim trendleri küresel bağlamda önemli ölçüde değişmiştir. Dünya çapında orta veya yüksek gelirli ülkelerin çoğunda ultra işlenmiş gıdaların tüketimi artmış ve bu gıdalar yavaş yavaş taze ve minimal düzeyde işlenmiş gıdaların yerini almıştır. "Ultra işlenmiş gıdalar" terimi, literatürde yaygın olarak kullanılan ve gıdaları maruz kaldıkları işleme düzeyine göre dört kategoriye ayıran NOVA sınıflandırmasından gelmektedir. NOVA sınıflandırma sistemi ilk olarak 2010 yılında kullanılmıştır. Bunlar genellikle tüketime hazır gıdalardır, ayrıca nispeten ucuz, lezzetli, çekici ve enerji açısından yoğundur. Ancak beslenme alanındaki literatür ve ilgili raporlar, ultra işlenmiş gıdaları sağlıksız beslenmenin bir tanımlayıcısı olarak kabul etmektedir. Ultra işlenmiş gıdaların bireylerin diyetlerine eklenmesi ölümlerin önde gelen nedeni olan bulaşıcı olmayan hastalık riskini arttırmıştır. Kanıtlar, daha yüksek ultra işlenmiş gıda tüketiminin artan diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, obezite ve diğer sağlık sorunları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu derleme, ultra işlenmiş gıdaların sağlık üzerine potansiyel etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

ULTRA İŞLENMİŞ GIDALAR

Geçmişte insanlar gıdayı elde etme ve saklama konusunda çeşitli zorluklar yaşamıştır. Bu zorluklar sonucu insanlar gıda saklama konusunda farklı araçlar ve teknolojiler ile gıda işleme ve saklama teknikleri geliştirmiş ve gıda bulunabilirliği ve gıda güvenliği konusunda ilerleme kaydetmiştir. Gıda işleme, çiğ veya hasat edilmiş gıda maddelerini yeni ürünlere dönüştürmek, bunların güvenliğini, lezzetini ve raf ömrünü garanti etmek için gereken tüm süreçleri içerir (Welch ve Mitchell, 2000). Artık günümüzde gıda işleme güvenli ve işlevsel olarak gerçekleştirilmektedir (Cole ve ark., 2018). Gıda işleme sayesinde gıdaların bozulması önlenerek uzun süre saklanması sağlanmıştır. Aynı zamanda bu, gıda çeşitliliğine olanak sağlayıp gıdaların lezzetini de arttırmıştır. Ek olarak ısıl işlem uygulamaları ya da dondurma işlemleri gıdaların taşınmasını kolaylaştırmıştır (Knorr ve Watzke, 2019).

[1] Arş. Gör.; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. dyt.seda06@outlook.com ORCID No: 0000-0001-7918-3142

Son on yılda gıda sistemlerinin küreselleşmesi ve ilerleyen teknoloji gıda işlemenin amacını değiştirmiştir. Endüstriyel ilerlemelerle gıdalarda katkı maddeleri, koruyucu kullanımı ve paketleme gıdaların raf ömrünün artmasına neden olmuş ve gıda üreticilerinin lezzetli ve çok çeşitli gıda üretmesine olanak sağlamıştır. Bunun sonucunda, taze ve geleneksel yiyeceklerin yerini yüksek kalorili ve düşük besin içerikli gıdalar almıştır. Böylelikle küresel olarak gıda eğilimlerinde derin bir değişim söz konusu olmuştur (Stuckler ve Nestle, 2012; FAO, 2021). Buna paralel olarak diyet ve sağlık alanındaki çalışmaların yönünü değiştiren çeşitli gıda işleme çerçeveleri geliştirilmiştir. Gıda işleme çerçevesi kapsamında örnek olarak NOVA sistemi, Uluslararası Gıda Bilgi Konseyi ve Avustralya Yeni Zelanda Gıda Standartları verilebilir. Çoğu, işlenmiş veya işlenmemiş olarak benzer temel gıda sınıflandırmaları yapsa da daha fazla sınıflandırma düzeyine sahip olanlar, gıda tedarikindeki değişiklikleri izlemek ve sağlık sonuçları ilişkilerini değerlendirmek için daha yararlı görülmektedir (Bleiweiss-Sande ve ark., 2019; Moubarac ve ark., 2014).

Başta, gıda işlemenin sağlık durumu üzerindeki rolünün ve etkisinin değerlendirilmesindeki temel sınırlılıklarladan biri, "işlenmiş gıda"nın uygun bir tanımının ve sınıflandırmasının bulunmamasıydı. Bu nedenle gıda ürünlerinin işlenme derecelerine göre sınıflandırmak için bir takım tipolojiler önerilmiştir (Adams ve White, 2015). 2009 yılında Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC) yüksek derecede işlenmiş, orta derecede işlenmiş ve işlenmemiş gıdalar olarak gıdaların üç ana kategoriye ayrılmasını önermiştir (Slimani ve ark., 2009). Monteiro tarafından koordine edilen Brezilyalı bir araştırmacı grubu ise gıdaları, besin içeriklerine ilişkin herhangi bir gösterge vermeden işlenme derecelerine göre dört ana kategoriye ayıran NOVA sınıflandırmasını önermiştir. NOVA sınıflandırması gıdaları (i) meyve ve sebzeler gibi işlenmemiş ve minimum düzeyde işlenmiş gıdalar, süt, yumurta ve etler; (ii) yağlar, tereyağı, domuz yağı, şeker ve tuz dâhil işlenmiş mutfak malzemeleri; (iii) tipik olarak tuz, yağ, şeker veya grup 2'den grup 1'e kadar olan gıdalara diğer maddelerin eklenmesiyle ve konserve gibi muhafaza yöntemleri kullanılarak üretilen konserve balık veya baklagiller gibi işlenmiş gıdalar ve (iv) ultra işlenmiş gıdalar olarak kategorize etmiştir (Monteiro ve ark., 2019). Siga sınıflandırması ayrıca dört bütünsel NOVA grubunu, işlemenin gıda/içerik matrisi üzerindeki etkisini dikkate alan dört ek yeni indirgemeci alt grupla birleştirerek eklenen tuz, şeker ve yağın içeriği; ultra işleme belirteçlerinin doğası ve sayısı; risk altındaki katkı maddelerinin seviyeleri doğrultusunda gıdaları kategorilere ayırmıştır (Davidou ve ark., 2020).

NOVA sistemi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Örgütü tarafından onaylanmıştır ve bilimsel çalışmalarda en yaygın şekilde kabul

görmekte ve kullanılmaktadır (Monteiro ve ark., 2019). NOVA sınıflandırmasının 2010'daki gelişimi aynı zamanda "mutfakta yaygın olarak kullanılan maddelerin ötesinde, gıdalardan elde edilen ancak kullanılmayan maddeleri de içeren kimyasal bileşiklerin endüstriyel olarak türetilmiş gıda ve içecek formülasyonları" olarak tanımlanan ultra işlenmiş gıdalar terimini de ortaya çıkarmıştır. Ultra işlenmiş gıdalar, yalnızca üretim ve tüketimi değil aynı zamanda tüm gıda tedarik zincirini (tarladan sofraya) kapsayan büyük ve karmaşık bir sistemin parçasıdır. Bu sistem gıda ürünlerinin üretimi, toplanması, işlenmesi, paketlenmesi, dağıtımı (nakliye, perakende ve gıda hizmetleri), pişirilmesi, tüketilmesi ve imha edilmesi aşamalarında çeşitli faktörler ve bunların birbiriyle bağlantılı katma değerli faaliyetleri de içermektedir (Moodie ve ark., 2013). Ultra işlenmiş gıdalara örnek olarak işlenmiş etler (sulandırılmış et ürünleri veya sosis, jambon ve diğer et ürünleri), gazlı alkolsüz içecekler, paketlenmiş ekmek ve çörekler, tatlı veya tuzlu paketlenmiş atıştırmalıklar, çikolata ve tüketime hazır yemekler verilebilir.

Gıda bilimi ve teknolojisinde, gıda işleme seviyesi; raf ömrünü, gıda güvenliğini, gıda kalitesini ve ham maddelerin yenilebilir kısımlarının kullanılabilirliğini artırmak için kullanılan işlemlerin yoğunluğuna ve miktarına dayanmaktadır (Botelho, Araújo ve Pineli, 2018). Uluslararası Gıda Bilgi Konseyi (International Food Information Council, IFIC) (Eicher-Miller, Fulgoni ve Keast, 2012) veya Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı-Avrupa Kanser Araştırması (International Agency for Research on Cancer—European Prospective Investigation into Cancer, IARC-EPIC) (Chajès ve ark., 2011) gibi kuruluşlar tarafından gıda işlemeyle ilgili çok sayıda tanım mevcuttur. Genel olarak bu sınıflandırma sistemleri, araştırmacılar tarafından endüstriyel ürünler ile besin alımı ve/veya kronik hastalık riski arasındaki ilişkileri incelemek üzere tasarlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (The United States Department of Agriculture, USDA) işlenmiş gıdayı "yıkama, temizleme, öğütme, kesme, doğrama, ısıtma, pastörize etme, haşlama, pişirme, konserveleme, dondurma, kurutma, kurutma gibi işlemlere tabi tutulan herhangi bir ham tarımsal ürün" olarak tanımlamaktadır (Jones ve Clemens, 2017). Bu nedenle, bu gıdaların yüksek tüketiminin diyet kalitesini ve dolayısıyla insan sağlığını olumsuz etkileyip etkilemediğinin net olarak aydınlatılması gerekmektedir.

NOVA Sınıflandırması

NOVA sınıflandırması, gıdaları tabi oldukları endüstriyel işlemenin niteliğine, kapsamına ve amacına göre gruplandırır. NOVA sınıflandırmasında gıda işleme, gıdaların doğadan ayrılmasından sonra tüketilmeden veya yemek

olarak hazırlanmadan önce kullanılan fiziksel, biyolojik ve kimyasal süreçleri içerir. NOVA gıda sistemi, gıdaları işlenme düzeyine göre sınıflandırmak için 2010 yılında önerilmiştir. Bu sisteme göre gıdalar, maruz kaldıkları endüstriyel işlemlerin türüne ve kapsamına göre dört farklı kategoriye ayrılmıştır.

Grup 1 İşlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş gıdalar: İşlenmemiş (veya doğal) gıdalar, doğadan ayrıldıktan sonra bitkilerin (tohumlar, meyveler, yapraklar, saplar, kökler) veya hayvanların (kas, sakatat, yumurta, süt) yenilebilir kısımları ve ayrıca mantarlar, algler ve sudur. Minimal işlenmiş gıdalar, yenmeyen veya istenmeyen kısımların uzaklaştırılması, kurutulması, ezilmesi, öğütülmesi, parçalanması, filtrelenmesi, kavrulması, kaynatılması, alkolsüz fermantasyonu, pastörizasyonu, soğutulması, dondurulması, kaplara konulması ve vakumlu paketleme kısmını içermektedir. Bu süreçler, doğal gıdaları korumak, onları depolamaya uygun hale getirmek, güvenli ve yenilebilir hale getirmek için tasarlanmıştır. İşlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş gıdaların çoğu, evde veya restoran mutfaklarında, yemek veya öğün olarak işlenmiş mutfak malzemeleriyle birlikte hazırlanır ve pişirilir.

Grup 2 İşlenmiş mutfak malzemeleri: Yağlar, tereyağı, şeker ve tuz gibi işlenmiş mutfak malzemeleri, Grup 1 gıdalarından veya doğadan presleme, rafinaj, öğütme ve kurutmayı içeren işlemlerle elde edilen maddelerdir. Et suları, salatalar, ekmekler, konserveler, içecekler ve tatlılar bu grupta yer almaktadır. Tek başlarına tüketilmeleri amaçlanmamıştır ve normalde Grup 1 gıdalarıyla birlikte taze hazırlanmış içecekler, yemekler ve yemeklerin yapımında kullanılırlar.

Grup 3 İşlenmiş gıdalar: Şişelenmiş sebzeler, konserve balıklar, şuruplu meyveler, peynirler ve taze yapılmış ekmekler gibi işlenmiş gıdalar esas olarak Grup 2'den Grup 1'e kadar olan gıdalara tuz, yağ, şeker veya diğer maddelerin eklenmesiyle yapılır. Süreçler, çeşitli muhafaza veya pişirme yöntemlerini ve ekmek, peynir gibi besinler söz konusu olduğunda alkolsüz fermantasyonu içerir. İşlenmiş gıdaların çoğu iki veya üç bileşen içerir ve Grup 1 gıdalarının değiştirilmiş versiyonları olarak tanımlanabilir. Kendi başlarına veya sıklıkla diğer yiyeceklerle birlikte yenilebilirler. Burada işlemenin amacı Grup 1 gıdalarının dayanıklılığını arttırmak veya duyusal niteliklerini değiştirmek veya geliştirmektir.

Grup 4 Ultra işlenmiş gıdalar: Alkolsüz içecekler, tatlı veya tuzlu paketlenmiş atıştırmalıklar, yeniden yapılandırılmış et ürünleri ve önceden hazırlanmış dondurulmuş yemekler gibi ultra işlenmiş gıdalar, çoğunlukla veya tamamen katkı maddelerinden türetilen formülasyonlardır. Bu formülasyonların içerik maddeleri genellikle şeker, sıvı yağ, katı yağ veya tuz gibi işlenmiş gıdalarda da kullanılanları içerir. Ancak ultra işlenmiş ürünler aynı zamanda normalde mutfak

hazırlıklarında kullanılmayan diğer enerji ve besin kaynaklarını da içerir. Bunlardan bazıları kazein, laktoz, peynir altı suyu ve gluten gibi doğrudan gıdalardan elde edilir. Birçoğu, hidrojenlenmiş veya ara esterlenmiş yağlar, hidrolize proteinler, soya proteini izolatı, maltodekstrin, invert şeker ve yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi gıda bileşenlerinin daha ileri işlenmesinden elde edilir (Monteiro ve ark., 2019).

Ultra işlenmiş gıdalar katkı maddeleri, koruyucular, antioksidanlar ve stabilizatörler gibi maddeler içerir. Ultra işlenmiş ürünlerde bulunan katkı maddeleri gıdaların duyusal niteliklerini taklit etmek veya geliştirmek ya da nihai ürünün tatsız yönlerini gizlemek için kullanılmaktadır. Bu katkı maddeleri arasında boyalar ve renk vericiler, renk stabilizatörleri, aromalar, aroma arttırıcılar, şekersiz tatlandırıcılar, emülgatörler, karbonatlama, sıkılaştırma, hacim kazandırma ve hacim kazanmayı önleme, köpük giderme, topaklanmayı önleme ve parlatma maddeleri yer almaktadır. Genellikle birçok bileşeni birleştirmek ve nihai ürünü (dolayısıyla "ultra işlenmiş") oluşturmak için çok sayıda işlem dizisi kullanılır. Bu gıda işleme dizisi hidrojenasyon, hidrolizasyon, ekstrüzyon, kalıplama ve kızartma için ön işleme gibi evdeki eşdeğeri olmayan prosesleri içerir (Monteiro ve ark., 2018).

Ultra işlemenin genel amacı, diğer tüm gıda gruplarının yerini alacak şekilde tasarlanmış, markalı, kullanışlı (dayanıklı, tüketime hazır), çekici (aşırı lezzetli) ve oldukça karlı (düşük maliyetli içerik maddeleri) gıda ürünleri oluşturmaktır. Ultra işlenmiş gıdalar üç temel sağlık sorunu temsil eder: (i) genellikle şekerler, sodyum gibi besleyici olmayan bileşikler bakımından yüksektir ve transyağ ve protein, lif gibi besin değeri düşük bileşikler içerirler (ii) ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek farklı türde katkı maddeleri içerir (iii) sağlık açısından istenmeyen yan etkilere de neden olabilecek sentetik malzemelerden yapılmış ambalajlarda sunulurlar (Almarshad ve ark., 2022). Ayrıca Avrupa ile Kuzey ve Orta Amerika'daki ülkelerden gelen raporlar, ultra işlenmiş gıda tüketimin arttığını göstermektedir (Moubarac ve ark., 2014). Son 15 yıla ait verilerin yakın tarihli bir analizi, ultra işlenmiş gıda satışlarının Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da diğer bölgelere göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Latin Amerika, Doğu Avrupa, Kuzey Afrika, Orta Doğu ile Orta ve Doğu Asya'da ise önemli bir artış olduğu ve önümüzdeki yıllarda da devam etmesi öngörülmektedir. Ultra işlenmiş gıdalar dünya çapındaki popülasyonların beslenmesinde baskın bileşenler haline gelmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde enerji alımının %50'sinden fazlasına (Machado ve ark., 2019) ve orta gelirli ülkelerde %30'a kadar katkıda bulunmaktadır (Marrón-Ponce ve ark., 2018). Orta gelirli ülkeler dünya nüfusunun büyük çoğunluğuna ev sahipliği yaptığından, artan ultra işlenmiş gıda tüketiminin küresel insan sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak son

derece önemlidir. Ultra işlenmiş gıda tüketimindeki artış, daha kısa yeme aralıkları, sık atıştırma, ev dışında yemek yeme ve bunlara erişim kolaylığı ve ekonomik olarak erişilebilirliği dâhil olmak üzere modern yaşam tarzının çeşitli yönleriyle ilişkilendirilmektedir.

Ultra işlenmiş gıda tüketiminin insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkisini araştırmak için birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Ultra işlenmiş gıda tüketimindeki artış obezite, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve depresyon gibi birçok bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.

ULTRA İŞLENMİŞ GIDALAR VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Obezite

Obezite dünya çapında giderek büyüyen bir sağlık sorunudur. Sağlık durumunu tehlikeye atabilecek aşırı yağlanma ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite dünya çapında 650 milyonu yetişkin olmak üzere bir milyardan fazla insanı etkilemektedir (WHO, 2022). Obezite, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından merkezi yağlanma, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve bozulmuş açlık glikozu dâhil olmak üzere birbirine bağlı metabolik anormallikler olarak tanımlanan metabolik sendromla bağlantılıdır (Engin, 2017; Saklayen, 2018). Hem obezite hem de metabolik sendrom, artan ölüm riski ve birçok bulaşıcı olmayan hastalık ile ilişkilidir.

Ultra işlenmiş gıdaların özellikleri ile sağlık sonuçları arasında nedensel bir ilişkiye dair kanıtlar net değildir. Özellikle, ilişkilerin Batı diyetini karakterize edilen ultra işlenmiş gıda içeriği ile mi yoksa daha spesifik ultra işlenmiş gıdaların içerdikleri katkı maddeleri ile mi olduğu belirsizliğini korumaktadır (Cordain ve ark., 2005; Poti, Braga ve Qin, 2017). Bununla birlikte, umut verici kanıtlar, ultra işlenmiş gıda tüketimi ile aşırı kilo arasındaki nedensel ilişkiyi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde ultra işlenmiş gıda tüketimi aşırı kilo/obezite, yüksek bel çevresi ve metabolik sendrom riski ile ilişkilendirilmiştir (Pagliai et al., 2021). Bu metaanalizle benzer şekilde 14 gün boyunca kalorileri ve makro besinleri açısından eşleştirilmiş işlenmemiş ve işlenmiş diyetler alan 20 yetişkinle yayınlanan ilk randomize kontrollü çalışmada ultra işlenmiş diyetin vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde artışa yol açtığını belirlenmiştir (Hall ve ark., 2019). İşlenmemiş diyette iştah bastırıcı peptit YY hormonu (PYY) artarken, iştah uyarıcı hormon grelin azalmıştır; bu da işlenmemiş bir diyetin aşırı işlenmiş bir diyete göre daha fazla doygunluk sinyali verebileceğini ve dolayısıyla iştahta azalmaya yol açabileceğini düşündürmektedir.

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Kardiyometabolik Risk

Beslenme alışkanlıklarının kardiyometabolik riski etkilemede önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (Estruch ve Ros, 2020). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenme kalıplarına bağlılık ile kardiyometabolik risk arasında ters bir ilişki olduğunu desteklemektedir (Babio ve ark., 2014; Leone ve ark., 2022). Buna karşılık, yüksek oranda işlenmiş gıdalar açısından zengin bir diyet, obezite ve buna bağlı metabolik eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ultra işlenmiş gıdalar, enerji açısından yoğun, besin değeri açısından dengesiz, lif oranı düşük ancak doymuş yağ, tuz ve şeker oranı yüksek ürünlerdir. Son zamanlarda çalışmalar ultra işlenmiş gıda tüketiminin kardiyometabolik hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Steele ve arkadaşlarının yaptığı ABD'li yetişkin popülasyonunda çalışma enerji yüzdesine göre en yüksek ultra işlenmiş gıda tüketimin en düşük gruba göre %28 daha yüksek metabolik sendrom prevalans oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Steele ve ark., 2019). Bir diğer çalışmada ise ultra işlenmiş gıda tüketimi ile metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Magalhães et al., 2022). Srour ve arkadaşları yaptığı ortalama 5,2 yıllık bir süre boyunca 105.109 yetişkin üzerinde takipli prospektif bir kohort çalışmada en yüksek oranda ultra işlenmiş gıda tüketiminin (ağırlıkça yüzde olarak) tüm kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. En fazla oranda ultra işlenmiş gıda tüketimi olan gruptakilerin tüm kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık riskinde sırasıyla %12, %13 ve %11 artış olduğu belirlenmiştir (Srour ve ark., 2019).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Lipid Profili

Donat-Vargas ve arkadaşları 1821 katılımcıda yaptıkları çalışmada yüksek ultra işlenmiş gıda tüketiminin hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol açısından daha yüksek risk olduğunu belirtmişlerdir (Donat-Vargas ve ark., 2021). Scaranni ve arkadaşları Brezilya kohortunda orta ve yüksek düzeyde ultra işlenmiş gıda tüketimin hipertrigliseridemi gelişme riski ile ilişkili olabileceğini saptamışlardır (Scaranni ve ark., 2021). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ultra işlenmiş gıda tüketimin kadınlarda düşük HDL riskiyle ilişkili olabileceği belirlenmiştir (Magalhães ve ark., 2022).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Hipertansiyon

Mendonça ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ultra işlenmiş gıda tüketiminin en yüksek düzeyde olan katılımcıların en düşük düzeyde olanlara göre %21 daha yüksek hipertansiyon riski ile karşı karşıya olduklarını belirtmiştir (Mendonça ve

ark., 2017). Benzer şekilde Scaranni ve arkadaşları, ELSA-Brezilya kohortunda yüksek ultra işlenmiş gıda tüketimi olan katılımcılarda, düşük olanlara kıyasla hipertansiyon geliştirme riskinin %17 arttığını saptamıştır (Scaranni ve ark., 2021). Buna karşılık, 64934 kadının dâhil olduğu Meksika Kohortunda Monge ve arkadaşları aşırı ultra işlenmiş gıda tüketimi kategorilerini karşılaştırırken ultra işlenmiş gıda tüketiminin hipertansiyon görülme riskiyle anlamlı düzeyde ilişkili olmadığını belirtmiştir (Monge ve ark., 2021). Son olarak 37-39 yaş arası katılımcılarda ultra işlenmiş gıda tüketimi ile hipertansiyon riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Magalhães ve ark., 2022).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Kanser

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (Fitzmaurice ve ark., 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün bir raporuna göre kanser yılda yaklaşık 10 milyon ölümden sorumludur ve dünyadaki her altı ölümden biri kansere atfedilmektedir (Bray ve ark., 2021). Yeni kanser vakalarının 2040 yılına kadar 28,4 milyona çıkması ve kanser yükünün önümüzdeki 20 yılda ikiye katlanması bekleniyor. Bu nedenle kansere yönelik potansiyel risk faktörlerinin araştırılması ve bunlara müdahale edilmesi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla kanser vakalarının önemli bir kısmının önlenebileceği belirtilmektedir (WHO, 2022). Genetik yatkınlığa ek olarak, hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme kalıpları gibi faktörler gibi çok sayıda değiştirilebilir faktörün de tümör oluşumu ve kanser gelişiminin rol oynadığı gösterilmiştir (Dixon-Suen ve ark., 2022; Grosso ve ark., 2017).

Gıda işleme derecesi ile artan kanser riski arasındaki bağlantıya dair kanıtlar mevcuttur (Kazemi ve ark., 2021). Aslında, ultra işlenmiş gıdalar genellikle zayıf besin bileşimleri, yüksek enerji yoğunlukları ve gıda işleme veya paketlemeden elde edilen potansiyel kanserojen özelliklere sahip bileşenlerin varlığıyla karakterize edilir.

Brezilya'da meme kanserini araştıran bir vaka kontrol çalışmasında Quiroz ve arkadaşları meme kanseri olan 59 kadını kanser olmayan 59 kontrolle eşleştirmiştir. Düzenli ultra işlenmiş gıda tüketiminin (>5 gün/haftada) meme kanseri olasılığını 2,35 kat fazla oranda arttırdığı belirtilmiştir (Queiroz ve ark., 2018). Boylamsal bir çalışmada Fiolet ve arkadaşları ultra işlenmiş gıda maruziyetinin kanser vaka riskini arttırdığını tespit etmiştir. Diyetteki ultra işlenmiş gıda tüketiminin her %10'luk artışı (gram yüzdesi olarak), toplam kanser riskini %12, meme kanseri riskini ise %11 arttırmıştır (Fiolet ve ark., 2018). Toplamda 279.585 katılımcının yer aldığı iki kohort çalışması ve toplam 5.059 katılımcının yer aldığı dört vaka kontrol çalışması, ultra işlenmiş gıda tüketimi ile meme kanseri riski arasındaki bağlantıyı değerlendirmiştir. Bu meta-analiz,

daha fazla ultra işlenmiş gıda tüketiminin daha yüksek meme kanseri olasılığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Lian ve ark., 2023).

Ultra işlenmiş gıda alımı, obezojenik özelliklerin yanı sıra gıda katkı maddeleri ve kirletici maddelere maruz kalma yoluyla kanser riskini varsayımsal olarak artırabilir. Çeşitli çalışmalar, ultra işlenmiş gıdaların minimum düzeyde işlenmiş gıdalara kıyasla daha düşük bir beslenme kalitesine sahip olabileceğini doğrulamıştır. Ultra işlenmiş gıdalar açısından zengin diyetler enerji yoğunluğu, serbest şeker ve genel yağ içeriği, doymuş yağ ve trans yağ içeriği açısından daha yüksek olmanın yanı sıra lif, protein, sodyum ve potasyum açısından daha düşük olma eğilimindedir (Cediel ve ark., 2021). Hall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ultra işlenmiş gıdalar açısından zengin diyet tüketen bireylerin, işlenmemiş ya da minimum işlenmiş gıdalar içeren diyet tüketenlere kıyasla daha fazla kalori aldığı ve daha fazla obeziteye yatkınlık gösterdiği saptanmıştır (Hall ve ark., 2019). Bu çalışmada kalori fazlasının esas olarak karbonhidrat ve yağlardan geldiği görülmüştür. Bu da ultra işlenmiş gıdaların aşırı lezzetliliğini ve çekiciliğini ortaya koymaktadır. Ultra işlenmiş gıdalar açısından zengin diyetler, kolorektal ve meme kanserleri de dâhil olmak üzere en az 13 kanser bölgesi için risk faktörü olan obezite ile de ilişkilendirilmiştir (Juul ve ark., 2018).

Gıda kirleticilerinin de ultra işlenmiş gıdalarda yüksek kanser riskine sebep olan potansiyel mekanizmalar olduğu öne sürülmektedir. Doğal formdaki gıdalar, nihai işlenmiş ürünü oluşturmak için farklı türde dönüşümlerden (kimyasal, biyolojik ve fiziksel) geçer. Bu işlemler sırasında reaksiyonlar meydana gelir ve gıdanın kimyasal yapısı değişir, trans yağ ve akrilamid (amino asit asparajinin amino grubu ile karbonil grupları arasındaki ısıyı tetikleyen reaksiyonlardan türetilmiş) gibi yeni biçimlendirilmiş işlem kirleticilerinin oluşmasına neden olur (Friedman, 2015). Son kanıtlar, daha yüksek endüstriyel trans yağ alımı ile kanser riski arasında pozitif bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Heterosiklik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, oksihalojenürler ve haloasetik asitler gibi kanser riskiyle de bağlantılı olan diğer neoformlu proses kirleticileri de oluşturulabilir (Pouzou, Costard ve Zagmutt, 2018).

Gıda ambalajından türetilen maddeler gibi bazı 'dolaylı' kirletici maddeler de ultra işlenmiş gıdalarda bulunabilir. Aslında, gıdayla temas eden malzemelerin potansiyel endokrin bozucu etkilere sahip olabilecek, hafife alınan bir kirletici madde kaynağı olduğu rapor edilmiştir (Muncke, 2011). Örneğin, yaygın olarak endokrin bozucu bir kimyasal olan Di-2- (etilheksil) ftalat'ın (DEHP) idrardaki konsantrasyonları aşırı işlenmiş gıda tüketimiyle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (Buckley ve ark, 2019). Hem insan hem de hayvan çalışmaları, DEHP'ye maruz kalmanın, DNA hasarı da dâhil olmak üzere çoklu moleküler sinyaller yoluyla

kanseri tetikleyebileceğini göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma aynı zamanda DEHP'ye maruz kalmanın, kanser riskini artırarak kolon kanseri metastazını tetikleyebileceğini de öne sürmüştür (Chen ve ark, 2018). Benzer şekilde, çeşitli gıda ambalajlarında kullanılan bir başka endokrin bozucu kimyasal olan bisfenol-A'ya (BPA) maruz kalmanın kanser riskini arttırdığı öne sürülmüştür (Seachrist ve ark., 2016). BPA'ya maruz kalmanın baş ve boyun kanserlerinde rol oynayan sinyal yolaklarının düzenini bozduğu gösterilmiştir (Emfietzoglou ve ark., 2019).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Diyabet

Dünya çapında 20-79 yaş arası 500 milyondan fazla yetişkin diyabetle savaşıyor; 2030 yılında bu sayının 600 milyonun üzerine, 2045 yılında ise 700 milyonun üzerine çıkacağı tahmin ediliyor. 2021 yılında diyabet nedeniyle 6 milyondan fazla ölüm meydana gelmiştir. Ayrıca diyabet bakım yükü açısından da oldukça fazla sağlık harcamasına yol açmaktadır.

Fransa'da Srour ve arkadaşları ortalama 6,0 yıl boyunca diyabeti olmayan 104.707 katılımcıları takip etmişlerdir. Çalışmada diyette ultra işlenmiş gıda alımı orantılı olarak (ağırlıkça) daha yüksek olan katılımcıların tip 2 diyabet riskinin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Diyetteki ultra işlenmiş gıda alımdaki %10'luk artış, tip 2 diyabet riskini %15 arttırdığı saptanmıştır (Srour ve ark., 2020). Benzer şekilde, Duan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ultra işlenmiş gıda tüketimindeki %10'luk bir artışın %25 daha yüksek tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Duan ve ark., 2022). Levy ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yaptığı bir diğer çalışmada ise en yüksek ultra işlenmiş gıda tüketen çeyrekte yer alanların en düşük düzeyde tüketen çeyrekte yer alanlara göre %44 daha yüksek tip 2 diyabet riski ile karşı karşıya oldukları saptanmıştır (Levy ve ark., 2021). Son olarak SUN kohortunda Llavero-Valero ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek düzeyde ultra işlenmiş gıda tüketen grupta yer alan katılımcıların en düşük grupta tüketen katılımcılara oranla tip 2 diyabet riskinin %53 arttığı belirtilmiştir (Llavero-Valero ve ark., 2021). Gözlemsel çalışmalar aşırı işlenmiş gıdaların alımı ile diyabet arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, şekerle tatlandırılmış içecekler ve işlenmiş et de dâhil olmak üzere bazı gıda gruplarının ve diyabet riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (Qin ve ark., 2020; Schwingshackl ve ark., 2017).

Ultra işlenmiş gıdalar yüksek glisemik yanıtlara neden olurken düşük tokluk potansiyeline sahiptir (Monteiro ve Cannon, 2019). Bu durum diyette katılımcıların açlıkla ilişkili hormonlarındaki (Peptid YY ve ghrelin) değişiklikler ve artan isteğe bağlı enerji alımını açıklayabilir (Hall ve ark., 2019). Ayrıca, katkı maddelerinin eklenmesi ve gıda matrisinin değiştirilmesi gibi gıda

işlemeden kaynaklanan belirli özelliklerin, gıdaların daha az çiğneme için daha yumuşak bir dokuya sahip olmasını sağladığı ve duyusal özellikleri güçlendirdiği, bunun da tokluk sinyalini geciktirdiği ve dolayısıyla aşırı tüketime yol açtığı öne sürülmektedir (Konieczna ve ark., 2021).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Gastrointestinal Hastalıklar

İnflamatuar bağırsak hastalıkları insidansı ve prevalansı dünya çapında hızla artmakta olup küresel etkisi ve önemi vurgulanmaktadır. Bugüne kadar en yüksek prevalans Avrupa ve Kuzey Amerika gibi batılılaşmış bölgelerde görülmekteydi. Ancak şuan bu bölgelerde inflamatuar bağırsak hastalıkları insidansı sabitlenmiştir, hatta azalmaya başlamıştır. 21. yüzyılın başından itibaren Afrika ve Güney Amerika gibi yeni sanayileşmiş bölgelerde inflamatuar bağırsak hastalıkları insidansı ve prevalansı dikkat çekici biçimde artmaktadır (Kaplan ve Ng, 2017). Bu epidemiyolojik gözlemler yalnızca genetik faktörlerle açıklanmayıp kısmen çevresel faktörlerden kaynaklandığı belirtilmektedir. Çevresel faktörler arasında ise epidemiyolojik çalışmalar rafine şeker, diyet yağları ve hayvansal protein tüketiminin artması ve lif tüketiminin azalmasıyla karakterize edilen Batı diyetine giderek daha fazla yönelmenin sebep olduğunu işaret etmektedir (Ananthakrishnan ve ark., 2013; Jantchou ve ark, 2010; Sigall-Boneh ve ark., 2017). Yağ, rafine şeker ve hayvansal protein tüketimi daha yüksek inflamatuar bağırsak hastalıkları riski ile ilişkilendirilirken, yüksek diyet lifi alımı daha düşük inflamatuar bağırsak hastalıkları riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu makro besinlerin dışında, son zamanlarda artan ultra işlenmiş gıda tüketimi de riski arttırmaktadır.

Schabel ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı ve 33.343 yetişkinin katıldığı kesitsel bir çalışmada ultra işlenmiş gıda tüketimi yüzde payı (g/gün) açısından en yüksek çeyrekte yer alan katılımcıların irritabl bağırsak sendromu riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Schnabel ve ark., 2018). Ancak Fransa'da yapılan prospektif bir başka kohort çalışmada da ultra işlenmiş gıda tüketimi ile inflamatuar bağırsak hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Vasseur ve ark., 2021). Narula ve arkadaşlarının hem düşük, orta hem de yüksek gelirli ülkelerden 116.087 katılımcıyı içeren geniş prospektif bir kohortta yaptığı çalışmada, daha yüksek ultra işlenmiş gıda tüketimi artan inflamatuar bağırsak hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (Narula ve ark., 2021). Ek olarak inflamatuar bağırsak hastalığı riski ile işlenmiş et, alkolsüz içecekler, rafine şekerli gıdalar, kızarmış gıdalar ve tuzlu gıdalar ve atıştırmalıklar gibi ultra işlenmiş gıda türlerinin tüketimi arasında bir ilişki olduğunu da gözlemlemişlerdir. 245.112 katılımcının dâhil olduğu daha büyük, ileriye dönük bir çalışmada Crohn hastalığı

riski ile ultra işlenmiş gıda tüketimi arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (Lo ve ark., 2022).

Ultra işlenmiş gıdalar mikrobiyota kompozisyonunu etkiler ve bakteri-konakçı etkileşimlerine sebep olur ((Juul, Vaidean ve Parekh, 2021). Minimal düzeyde işlenmiş veya doğal gıdalar, kolondaki bakteriler için bir substrat sağlayan ve besinlerin sindirim sistemi boyunca yavaş bir şekilde salınmasını sağlayan lifli hücre duvarlarına sahiptir (Grundy, Lapsley ve Ellis, 2016). Bununla birlikte, ultra işlenmiş besinler büyük ölçüde aselüler olup, bunun yerine çeşitli kardiyometabolik durumlarla ilişkili inflamatuar bağırsak mikrobiyotasını neden olan bir ortamla sonuçlanır.

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Depresyon

Ruhsal bozukluklar küresel sağlık yükünün önde gelen nedenleri arasında yer almakta ve Küresel Hastalık Yükü Çalışması tarafından hazırlanan yakın tarihli bir raporda, tedavilerin daha kolay ulaşılabilir olmasına rağmen ruhsal bozuklukların yükünde 2010'dan bu yana herhangi bir azalma olmadığı belirtilmiştir. Kötü beslenme kalitesinin zihinsel bozukluklar için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Marx ve ark., 2021; Marx ve ark., 2017) Literatür incelendiğinde düşük beslenme kalitesi depresyonla ilişkilendirilmiştir (Lassale ve ark., 2019; Li ve ark., 2017). Bu ilişkiler çoğunlukla kırmızı ve işlenmiş et ve rafine tahıl tüketimi gibi gıda maddelerinin veya doymuş yağ ve şeker alımı gibi makro besin içeriğinin diyet kalitesi endeksleri veya diyet modeli analizleri yoluyla incelenmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar farklı derecelerde gıda işlemenin, ruhsal bozukluklarda etkili bir faktör olduğunu göstermektedir.

Adjiade ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı prospektif bir kohort çalışmada başlangıçta depresif belirtileri olmayan 26.730 kişiyi ortalama 5,4 yıl boyunca takip edilmiştir. Ultra işlenmiş gıda tüketiminin yüzde payına (g/gün) göre en yüksek çeyreğinde yer alan katılımcılar, en düşük çeyrekte yer alan katılımcılara göre %31 oranında daha fazla depresyon riski taşıdıkları saptanmıştır. Ayrıca ultra işlenmiş gıda tüketimindeki ortalama %10'luk bir artış, depresyon riskinde %21'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir (Adjibade ve ark., 2019). Gomez-Donoso ve arkadaşları tarafından İspanya'da yapılan bir çalışmada ortalama 10,3 yıl boyunca depresyonu olmayan 14.907 üniversite mezununu yetişkin takip edilmiştir. Ultra işlenmiş gıda tüketiminin yüzde payına (g/gün yüzdesi, enerjiye göre ayarlanmış) göre en yüksek çeyreğinde yer alan katılımcıların en düşük çeyrekte yer alan katılımcılara göre %33 daha fazla depresyon riski olduğu bildirilmiştir (Gómez-Donoso ve ark., 2020). Ultra işlenmiş gıdalar ile ruhsal parametrelerin değerlendirildiği 17 gözlemsel çalışmanın dâhil edildiği bir

metaanalizde 385.541 katılımcı değerlendirilmiştir ve artan ultra işlenmiş gıda tüketimin artan depresif belirtiler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Lane ve ark., 2022).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Kırılganlık

İspanya'da yapılan prospektif bir kohort çalışmada 60 yaş üstü 1822 yetişkin 3,5 yıl boyunca takip edilmiştir. Ultra işlenmiş gıdaları en yüksek düzeyde tüketen çeyrekte yer alanların (enerji yüzdesi olarak) en düşük çeyrekte yer alan kişilere göre 3,67 kat daha fazla kırılganlık oranına sahip olduğu belirlenmiştir (Sandoval-Insausti ve ark., 2020).

Ultra İşlenmiş Gıdalar ve Astım

Melo ve arkadaşlarının yaptığı 13-16 yaş arası öğrencilerden oluşan bir örneklemde daha yüksek ultra işlenmiş gıda tüketim skoru ile astım arasında ilişki bulunmuştur (Melo ve ark., 2018). Brezilya'da yapılan prospektif bir kohort çalışmada ise 6-11 yaş arasındaki çocuklarda ultra işlenmiş gıda tüketimi ile hırıltı, astım veya şiddetli astım arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Machado Azeredo ve ark., 2020).

SONUÇ

Sonuç olarak, literatürde mevcut olan çalışmalar ultra işlenmiş gıdaların olumsuz sağlık sonuçları ve bulaşıcı olmayan hastalıklar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ek olarak ultra işlenmiş gıdaların fazla tüketimi artmış ölüm riski ile de ilişkilendirilmektedir. Ultra işlenmiş gıdalar hakkındaki araştırmaların çoğu gözlemsel kohort çalışmalara dayanmaktadır ve sonuçları nedensellikten ziyade ilişkilerle sınırlanmaktadır. Ultra işlenmiş gıdalar ile obezite ve kronik hastalık gelişim riski arasında gözlemlenen ilişkiler artan enerji alımı, intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler ve hormonal etkiler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Tüm bu mevcut veriler doğrultusunda ultra işlenmiş gıdalar ve morbidite-mortalite ilişkileri daha ileri gözlemsel ve klinik çalışmalarla desteklenmelidir. Ultra işlenmiş gıdaların enerji yoğunluğunun fazla olduğu göz önüne alındığında çocuklara ve yetişkinlere çeşitli kaynaklar aracılığıyla tüketimini sınırlamaya yönelik tavsiyeler verilmelidir ve bireyler bu konuda bilinçlendirilmelidir.

REFERANSLAR

Adams, J., & White, M. (2015). Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008-12). *Int J Behav Nutr Phys Act, 12*, 160. doi:10.1186/s12966-015-0317-y

Adjibade, M., Julia, C., Allès, B., Touvier, M., Lemogne, C., Srour, B., . . . Kesse-Guyot, E. (2019). Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC medicine, 17*, 1-13.

Almarshad, M. I., Algonaiman, R., Alharbi, H. F., Almujaydil, M. S., & Barakat, H. (2022). Relationship between Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients, 14*(12). doi:10.3390/nu14122366

Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Korzenik, J. R., . . . Chan, A. T. (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology, 145*(5), 970-977. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.050

Babio, N., Toledo, E., Estruch, R., Ros, E., Martínez-González, M. A., Castañer, O., . . . Salas-Salvadó, J. (2014). Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj, 186*(17), E649-657. doi:10.1503/cmaj.140764

Bleiweiss-Sande, R., Chui, K., Evans, E. W., Goldberg, J., Amin, S., & Sacheck, J. (2019). Robustness of Food Processing Classification Systems. *Nutrients, 11*(6). doi:10.3390/nu11061344

Botelho, R., Araújo, W., & Pineli, L. (2018). Food formulation and not processing level: Conceptual divergences between public health and food science and technology sectors. *Crit Rev Food Sci Nutr, 58*(4), 639-650. doi:10.1080/10408398.2016.1209159

Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer, 127*(16), 3029-3030. doi:10.1002/cncr.33587

Buckley, J. P., Kim, H., Wong, E., & Rebholz, C. M. (2019). Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Environ Int, 131*, 105057. doi:10.1016/j.envint.2019.105057

Cediel, G., Reyes, M., Corvalán, C., Levy, R. B., Uauy, R., & Monteiro, C. A. (2021). Ultra-processed foods drive to unhealthy diets: evidence from Chile. *Public Health Nutr, 24*(7), 1698-1707. doi:10.1017/s1368980019004737

Chajès, V., Biessy, C., Byrnes, G., Deharveng, G., Saadatian-Elahi, M., Jenab, M., . . . Slimani, N. (2011). Ecological-level associations between highly processed food intakes and plasma phospholipid elaidic acid concentrations: results from a cross-sectional study within the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Nutr Cancer, 63*(8), 1235-1250. doi:10.1080/01635581.2011.617530

Chen, H. P., Lee, Y. K., Huang, S. Y., Shi, P. C., Hsu, P. C., & Chang, C. F. (2018). Phthalate exposure promotes chemotherapeutic drug resistance in colon cancer cells. *Oncotarget, 9*(17), 13167-13180. doi:10.18632/oncotarget.23481

Cole, M. B., Augustin, M. A., Robertson, M. J., & Manners, J. M. (2018). The science of food security. *NPJ Sci Food, 2*, 14. doi:10.1038/s41538-018-0021-9

Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., . . . Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr, 81*(2), 341-354. doi:10.1093/ajcn.81.2.341

Davidou, S., Christodoulou, A., Fardet, A., & Frank, K. (2020). The holistico-reductionist Siga classification according to the degree of food processing: an evaluation of ultra-processed foods in French supermarkets. *Food Funct, 11*(3), 2026-2039. doi:10.1039/c9fo02271f

Dixon-Suen, S. C., Lewis, S. J., Martin, R. M., English, D. R., Boyle, T., Giles, G. G., . . . Lynch, B. M. (2022). Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *Br J Sports Med, 56*(20), 1157-1170. doi:10.1136/bjsports-2021-105132

Donat-Vargas, C., Sandoval-Insausti, H., Rey-García, J., Moreno-Franco, B., Åkesson, A., Banegas, J. R., . . . Guallar-Castillón, P. (2021). High Consumption of Ultra-Processed Food is Associated with Incident Dyslipidemia: A Prospective Study of Older Adults. *J Nutr, 151*(8), 2390-2398. doi:10.1093/jn/nxab118

Duan, M. J., Vinke, P. C., Navis, G., Corpeleijn, E., & Dekker, L. H. (2022). Ultra-processed food and incident type 2 diabetes: studying the underlying consumption patterns to unravel the health effects of this heterogeneous food category in the prospective Lifelines cohort. *BMC Med, 20*(1), 7. doi:10.1186/s12916-021-02200-4

Eicher-Miller, H. A., Fulgoni, V. L., 3rd, & Keast, D. R. (2012). Contributions of processed foods to dietary intake in the US from 2003-2008: a report of the Food and Nutrition Science Solutions Joint Task Force of the Academy of Nutrition and Dietetics, American Society for Nutrition, Institute of

Food Technologists, and International Food Information Council. *J Nutr, 142*(11), 2065s-2072s. doi:10.3945/jn.112.164442

Emfietzoglou, R., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Could the endocrine disruptor bisphenol-A be implicated in the pathogenesis of oral and oropharyngeal cancer? Metabolic considerations and future directions. *Metabolism, 91*, 61-69. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.007

Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol, 960*, 1-17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1

Estruch, R., & Ros, E. (2020). The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Rev Endocr Metab Disord, 21*(3), 315-327. doi:10.1007/s11154-020-09579-0

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Sustainable Food Systems. Concept and framework. 2021. http://www.fao.org/3/ca2079en/CA2079EN.pdf.)

Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., . . . Beslay, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Bmj, 360*.

Fitzmaurice, C., Akinyemiju, T. F., Al Lami, F. H., Alam, T., Alizadeh-Navaei, R., Allen, C., . . . Naghavi, M. (2018). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol, 4*(11), 1553-1568. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2706

Friedman, M. (2015). Acrylamide: inhibition of formation in processed food and mitigation of toxicity in cells, animals, and humans. *Food Funct, 6*(6), 1752-1772. doi:10.1039/c5fo00320b

Gómez-Donoso, C., Sánchez-Villegas, A., Martínez-González, M. A., Gea, A., Mendonça, R. d. D., Lahortiga-Ramos, F., & Bes-Rastrollo, M. (2020). Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *European journal of nutrition, 59*, 1093-1103.

Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Del Rio, D., Ray, S., . . . Giovannucci, E. L. (2017). Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev, 75*(6), 405-419. doi:10.1093/nutrit/nux012

Grundy, M. M., Lapsley, K., & Ellis, P. R. (2016). A review of the impact of processing on nutrient bioaccessibility and digestion of almonds. *Int J Food Sci Technol, 51*(9), 1937-1946. doi:10.1111/ijfs.13192

Hall, K. D., Ayuketah, A., Brychta, R., Cai, H., Cassimatis, T., Chen, K. Y., . . . Zhou, M. (2019). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab, 30*(1), 67-77.e63. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.008

Jantchou, P., Morois, S., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., & Carbonnel, F. (2010). Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol, 105*(10), 2195-2201. doi:10.1038/ajg.2010.192

Jones, J. M., & Clemens, R. A. (2017). Processed and ultraprocessed foods defined—an Alice in Wonderland question. *Cereal Foods World, 62*(3), 120-122.

Juul, F., Martinez-Steele, E., Parekh, N., Monteiro, C. A., & Chang, V. W. (2018). Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br J Nutr, 120*(1), 90-100. doi:10.1017/s0007114518001046

Juul, F., Vaidean, G., & Parekh, N. (2021). Ultra-processed Foods and Cardiovascular Diseases: Potential Mechanisms of Action. *Adv Nutr, 12*(5), 1673-1680. doi:10.1093/advances/nmab049

Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology, 152*(2), 313-321.e312. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020

Kazemi, A., Barati-Boldaji, R., Soltani, S., Mohammadipoor, N., Esmaeilinezhad, Z., Clark, C. C. T., . . . Akbarzadeh, M. (2021). Intake of Various Food Groups and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr, 12*(3), 809-849. doi:10.1093/advances/nmaa147

Knorr, D., & Watzke, H. (2019). Food Processing at a Crossroad. *Front Nutr, 6*, 85. doi:10.3389/fnut.2019.00085

Konieczna, J., Morey, M., Abete, I., Bes-Rastrollo, M., Ruiz-Canela, M., Vioque, J., . . . Romaguera, D. (2021). Contribution of ultra-processed foods in visceral fat deposition and other adiposity indicators: Prospective analysis nested in the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr, 40*(6), 4290-4300. doi:10.1016/j.clnu.2021.01.019

Lane, M. M., Gamage, E., Travica, N., Dissanayaka, T., Ashtree, D. N., Gauci, S., . . . Marx, W. (2022). Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients, 14*(13). doi:10.3390/nu14132568

Lassale, C., Batty, G. D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., & Akbaraly, T. (2019). Healthy dietary indices and risk of

depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry, 24*(7), 965-986. doi:10.1038/s41380-018-0237-8

Leone, A., De Amicis, R., Battezzati, A., & Bertoli, S. (2022). Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Metabolically Unhealthy Obesity in Women: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr, 9*, 858206. doi:10.3389/fnut.2022.858206

Levy, R. B., Rauber, F., Chang, K., Louzada, M., Monteiro, C. A., Millett, C., & Vamos, E. P. (2021). Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. *Clin Nutr, 40*(5), 3608-3614. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.018

Li, Y., Lv, M. R., Wei, Y. J., Sun, L., Zhang, J. X., Zhang, H. G., & Li, B. (2017). Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry res, 253*, 373-382. doi:10.1016/j.psychres.2017.04.020

Lian, Y., Wang, G. P., Chen, G. Q., Chen, H. N., & Zhang, G. Y. (2023). Association between ultra-processed foods and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr, 10*, 1175994. doi:10.3389/fnut.2023.1175994

Llavero-Valero, M., Escalada-San Martín, J., Martínez-González, M. A., Basterra-Gortari, F. J., de la Fuente-Arrillaga, C., & Bes-Rastrollo, M. (2021). Ultra-processed foods and type-2 diabetes risk in the SUN project: A prospective cohort study. *Clin Nutr, 40*(5), 2817-2824. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.039

Lo, C. H., Khandpur, N., Rossato, S. L., Lochhead, P., Lopes, E. W., Burke, K. E., . . . Ananthakrishnan, A. N. (2022). Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol, 20*(6), e1323-e1337. doi:10.1016/j.cgh.2021.08.031

Machado Azeredo, C., Cortese, M., Costa, C. d. S., Bjornevik, K., Barros, A. J., Barros, F. C., . . . Matijasevich, A. (2020). Ultra-processed food consumption during childhood and asthma in adolescence: Data from the 2004 Pelotas birth cohort study. *Pediatric allergy and immunology, 31*(1), 27-37.

Machado, P. P., Steele, E. M., Levy, R. B., Sui, Z., Rangan, A., Woods, J., . . . Monteiro, C. A. (2019). Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ open, 9*(8), e029544. doi:10.1136/bmjopen-2019-029544

Magalhães, E., de Oliveira, B. R., Rudakoff, L. C. S., de Carvalho, V. A., Viola, P., Arruda, S. P. M., . . . da Silva, A. A. M. (2022). Sex-Dependent Effects of the Intake of NOVA Classified Ultra-Processed Foods on Syndrome Metabolic Components in Brazilian Adults. *Nutrients, 14*(15). doi:10.3390/nu14153126

Marrón-Ponce, J. A., Sánchez-Pimienta, T. G., da Costa Louzada, M. L., & Batis, C. (2018). Energy contribution of NOVA food groups and sociodemographic determinants of ultra-processed food consumption in the Mexican population. *Public health nutrition, 21*(1), 87-93.

Marx, W., Lane, M., Hockey, M., Aslam, H., Berk, M., Walder, K., . . . Jacka, F. N. (2021). Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry, 26*(1), 134-150. doi:10.1038/s41380-020-00925-x

Marx, W., Moseley, G., Berk, M., & Jacka, F. (2017). Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc, 76*(4), 427-436. doi:10.1017/s0029665117002026

Melo, B., Rezende, L., Machado, P., Gouveia, N., & Levy, R. (2018). Associations of ultra-processed food and drink products with asthma and wheezing among Brazilian adolescents. *Pediatric allergy and immunology, 29*(5), 504-511.

Mendonça, R. D., Lopes, A. C., Pimenta, A. M., Gea, A., Martinez-Gonzalez, M. A., & Bes-Rastrollo, M. (2017). Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens, 30*(4), 358-366. doi:10.1093/ajh/hpw137

Monge, A., Silva Canella, D., López-Olmedo, N., Lajous, M., Cortés-Valencia, A., & Stern, D. (2021). Ultraprocessed beverages and processed meats increase the incidence of hypertension in Mexican women. *Br J Nutr, 126*(4), 600-611. doi:10.1017/s0007114520004432

Monteiro, C. A., Cannon, G., Lawrence, M., Costa Louzada, M. d., & Pereira Machado, P. (2019). Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. *Rome: FAO, 48*.

Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr, 21*(1), 5-17. doi:10.1017/s1368980017000234

Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Martins, A. P., Martins, C. A., Garzillo, J., . . . Jaime, P. C. (2015). Dietary guidelines to nourish humanity and the planet in the twenty-first century. A blueprint from Brazil. *Public Health Nutr, 18*(13), 2311-2322. doi:10.1017/s1368980015002165

Monteiro, C. A., & Cannon, G. J. (2019). The role of the transnational ultra-processed food industry in the pandemic of obesity and its associated diseases: problems and solutions. *World Nutrition, 10*(1), 89-99.

Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., Castro, I. R., & Cannon, G. (2010). A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saude Publica, 26*(11), 2039-2049. doi:10.1590/s0102-311x2010001100005

Moodie, R., Stuckler, D., Monteiro, C., Sheron, N., Neal, B., Thamarangsi, T., . . . Casswell, S. (2013). Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet, 381*(9867), 670-679. doi:10.1016/s0140-6736(12)62089-3

Moubarac, J.-C., Batal, M., Martins, A. P. B., Claro, R., Levy, R. B., Cannon, G., & Monteiro, C. (2014). Processed and ultra-processed food products: consumption trends in Canada from 1938 to 2011. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research, 75*(1), 15-21.

Moubarac, J. C., Parra, D. C., Cannon, G., & Monteiro, C. A. (2014). Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. *Curr Obes Rep, 3*(2), 256-272. doi:10.1007/s13679-014-0092-0

Muncke, J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol, 127*(1-2), 118-127. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.10.004

Narula, N., Wong, E. C. L., Dehghan, M., Mente, A., Rangarajan, S., Lanas, F., . . . Yusuf, S. (2021). Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *Bmj, 374*, n1554. doi:10.1136/bmj.n1554

Pagliai, G., Dinu, M., Madarena, M. P., Bonaccio, M., Iacoviello, L., & Sofi, F. (2021). Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr, 125*(3), 308-318. doi:10.1017/s0007114520002688

Poti, J. M., Braga, B., & Qin, B. (2017). Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health-Processing or Nutrient Content? *Curr Obes Rep, 6*(4), 420-431. doi:10.1007/s13679-017-0285-4

Pouzou, J. G., Costard, S., & Zagmutt, F. J. (2018). Probabilistic assessment of dietary exposure to heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons from consumption of meats and breads in the United States. *Food Chem Toxicol, 114*, 361-374. doi:10.1016/j.fct.2018.02.004

Qin, P., Li, Q., Zhao, Y., Chen, Q., Sun, X., Liu, Y., . . . Zhang, M. (2020). Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol, 35*(7), 655-671. doi:10.1007/s10654-020-00655-y

Queiroz, S. A., de Sousa, I. M., de Melo Silva, F. R., de Oliveira Lyra, C., & Fayh, P. T. (2018). Nutritional and environmental risk factors for breast cancer: a case-control study. *Scientia Medica, 28*(2), 2.

Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep, 20*(2), 12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z

Sandoval-Insausti, H., Blanco-Rojo, R., Graciani, A., López-García, E., Moreno-Franco, B., Laclaustra, M., . . . Guallar-Castillón, P. (2020). Ultra-processed food consumption and incident frailty: a prospective cohort study of older adults. *The Journals of Gerontology: Series A, 75*(6), 1126-1133.

Scaranni, P., Cardoso, L. O., Chor, D., Melo, E. C. P., Matos, S. M. A., Giatti, L., . . . da Fonseca, M. J. M. (2021). Ultra-processed foods, changes in blood pressure and incidence of hypertension: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr, 24*(11), 3352-3360. doi:10.1017/s136898002100094x

Schnabel, L., Buscail, C., Sabate, J.-M., Bouchoucha, M., Kesse-Guyot, E., Alles, B., . . . Benamouzig, R. (2018). Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 113*(8), 1217-1228.

Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A. M., Knüppel, S., Iqbal, K., Schwedhelm, C., . . . Boeing, H. (2017). Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol, 32*(5), 363-375. doi:10.1007/s10654-017-0246-y

Seachrist, D. D., Bonk, K. W., Ho, S. M., Prins, G. S., Soto, A. M., & Keri, R. A. (2016). A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol, 59*, 167-182. doi:10.1016/j.reprotox.2015.09.006

Sigall-Boneh, R., Levine, A., Lomer, M., Wierdsma, N., Allan, P., Fiorino, G., . . . Gerasimidis, K. (2017). Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis, 11*(12), 1407-1419. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx109

Slimani, N., Deharveng, G., Southgate, D. A., Biessy, C., Chajès, V., van Bakel, M. M., . . . Bingham, S. (2009). Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr, 63 Suppl 4*, S206-225. doi:10.1038/ejcn.2009.82

Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Alles, B., Debras, C., Druesne-Pecollo, N., . . . Galan, P. (2020). Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA internal medicine, 180*(2), 283-291.

Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Andrianasolo, R. M., . . . Touvier, M. (2019). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *Bmj, 365*, l1451. doi:10.1136/bmj.l1451

Steele, E. M., Juul, F., Neri, D., Rauber, F., & Monteiro, C. A. (2019). Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Preventive medicine, 125*, 40-48.

Stuckler, D., & Nestle, M. (2012). Big food, food systems, and global health. *PLoS Med, 9*(6), e1001242. doi:10.1371/journal.pmed.1001242

Vasseur, P., Dugelay, E., Benamouzig, R., Savoye, G., Lan, A., Srour, B., . . . Buscail, C. (2021). Dietary Patterns, Ultra-processed Food, and the Risk of Inflammatory Bowel Diseases in the NutriNet-Santé Cohort. *Inflamm Bowel Dis, 27*(1), 65-73. doi:10.1093/ibd/izaa018

Welch, R. W., & Mitchell, P. C. (2000). Food processing: a century of change. *Br Med Bull, 56*(1), 1-17. doi:10.1258/0007142001902923

World Health Organization (WHO). World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity

World Health Organization (WHO). Cancer. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

Bölüm 32

Kanser ve Ağrı Yönetimi

Elisa ÇALIŞGAN[1]
Betül AKYOL[2]

Kanser hastalarının en büyük korkuları genellikle kanserin ölümcül bir hastalık olması ve hastalığın şiddetli ağrıya neden olmasıdır (1). Yapılan araştırmalar, kanser tanısı konulan hastaların %20-35'inin, hastalığın orta dönemlerindeki hastaların %30-50'sinin ve ileri dönemdeki hastaların %60-100'ünün, lezyonun tipi ve yerine bağlı olarak orta veya şiddetli derecede ağrı yaşadığını göstermektedir. Tedavi edilmeyen ağrı, hastanın fizyolojik ve zihinsel fonksiyonlarını, sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyebilir, yaşam kalitesini düşürebilir ve psikolojik bozukluklara yol açabilir. Kansere bağlı ağrı, intihar girişimi için ciddi bir risk faktörü olabilir (2-4).

Kanser hastalarında yüksek akut ve kronik ağrı insidansı ile kronik ağrının yarattığı fizyolojik ve psikolojik yıkım, bu hastaların tedavi eden doktorların ağrı yönetiminde yeterli bilgi ve deneyime sahip olma zorunluluğunu ortaya koymaktadır. Kanser hastalarında ağrı tedavisi etik bir sorumluluktur.

Kanser ağrısının, basit farmakolojik yöntemlerle %80-90 oranında etkili bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen, pratikte bu oran genellikle %30-40 civarında kalmaktadır. Bu başarısızlığın birkaç nedeni olabilir:

1. **Ağrı Yönetimi Bilgisizliği:** Doktorların ve sağlık çalışanlarının yeterli eğitim ve bilgi eksikliği, etkili ağrı tedavisi için gerekli olan stratejileri uygulamada zorluk yaşamalarına neden olabilir.
2. **Tedaviye Erişim Sorunları:** Bazı bölgelerde veya durumlarda, hastaların etkili ağrı tedavilerine erişimi sınırlı olabilir. Bu durum, tedavinin başarısızlığına katkıda bulunabilir.
3. **Bireysel Farklılıklar ve Yan Etkiler:** Her hasta farklıdır ve ağrı tedavisi herkes için aynı şekilde işlemeyebilir. Ayrıca, bazı tedavilerin yan etkileri veya tolere edilebilirliği kişiden kişiye değişebilir.
4. **Psikososyal Faktörler:** Ağrının fiziksel yanı kadar psikolojik ve duygusal boyutları da vardır. Bu nedenle, tedavi yalnızca fiziksel rahatlama

[1] 1Öğr. Gör., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
1elisa.calisgan@inonu.edu.tr,
1Orcid ID: 0000-0003-4710-9540
[2] 2Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi,
2betul.akyol@inonu.edu.tr,
2Orcid ID: 0000-0002-3836-1317

sağlamakla kalmamalı, aynı zamanda psikolojik destek de sunulmalıdır (2).

5. **Sağlık Personeline Ait Nedenler:**
   - **Opioidlerle İlgili Korkular:** Opioidlerin bağımlılık ve tolerans oluşturma potansiyeli, yan etki riskleri ve bu ilaçların kullanımıyla ilgili endişeler, bazı sağlık profesyonellerinin ağrıyı yeterince değerlendirmemesine veya etkili bir şekilde yönetmemesine yol açabilir.
6. **Hasta ve Ailesine Ait Nedenler:**

Ağrıyı İfade Etmeme:

   - Bazı hastalar, hastalıklarının ilerlediğini düşündükleri veya iyi bir hasta olamama korkusuyla ağrılarını ifade etmekte isteksiz olabilirler.
   - **Ağrı Kesici Kullanmada İsteksizlik:** Bağımlılık endişesi, yan etki korkusu gibi nedenlerle bazı hastalar ağrı kesici kullanımına isteksiz olabilirler.
7. **Sağlık Sistemine Ait Nedenler:**
   - **Ağrı Tedavisine Önem ve Öncelik Verilmemesi:** Bazı sağlık sistemlerinde, kanser ağrısının tedavisine yeterli önem ve öncelik verilmemesi, doğru tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını engelleyebilir.
   - **Opioid Kullanımındaki Sınırlamalar ve İlaç Erişim Zorlukları:** Opioid kullanımıyla ilgili düzenlemeler veya ilaçlara erişimdeki zorluklar, etkili ağrı yönetimi için gerekli olan ilaçlara ulaşımı kısıtlayabilir.

Bu sebepler, ağrı tedavisindeki güçlükleri ve başarısızlıkları etkileyebilir ve bu sorunların çözümü için sağlık uzmanlarının ve hasta/ailenin eğitimi, farkındalığı artırılması, ve sağlık sistemlerinde politika ve uygulamalarda geliştirmeler yapılması gerekebilir (3).

Ağrının etyolojisi

Ağrı patofizyolojisinde yağ asidi türevi olan eikozaenoidler yer almaktadır. 20 karbon atomu ve dört çift bağ içeren eikozaenoidler, omega-6 sınıfının üyesidir ve araşidonik asitten türev almaktadır. Siklik doymamış yağ asitleri türevleri olarak bu başlık altında prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler bulunmaktadır. Prostaglandinler, cAMP oluşumunu düzenler ve hormonal bir etkiye sahiptirler. Damar düz kasında vazodilatasyon sağlayarak kan basıncının düşmesini sağlarlar. Ayrıca, ince bağırsak ve uterus kasının kasılmasına neden olarak premenstrual ağrıyı tetiklemektedir. Prostaglandinlerin aşırı salınımı, ağrı ve ateş oluşumuna neden olmaktadır. Kanser hastalarında, akut ağrı genellikle

yeni metastazların, teşhis ve tedavi girişimlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, kronik ağrı genellikle tümörün bölgeye yayılmasıyla ilişkilidir. Kronik ağrıda belirgin ağrı davranışları ve sempatik aktivasyon genellikle gözlenmez. Bunun yerine, affektif bozukluklar (anksiyete, depresyon) ve vegetatif belirtiler (asteni, iştahsızlık, uyku bozuklukları) daha belirgin bir şekilde görülür.

Kanserdeki ağrı etiyolojisi farklı faktörlere dayanabilir (2, 3):

1. **Tümör Yayılımı Kaynaklı (%62-78):** Kansere bağlı ağrının en yaygın nedeni tümör yayılımıdır. Kemik metastazı, özellikle meme ve prostat kanserinde (%50 gibi yüksek bir oranda) sıkça görülür. Bu durumda kemik metastazına bağlı ağrı insidansı genellikle %90'ın üzerindedir. Kemiklerde lokal yıkım, patolojik kırıklar, çevre dokuların infiltrasyonu, kas spazmları gibi durumlar ağrıya sebep olabilir. Aynı zamanda abdominal ve pelvik organların infiltrasyonu, periferik sinir basısı ve infiltrasyonu, vasküler yapıların oklüzyonu ve invazyonu, intrakraniyal basınç artışı da ağrıya neden olabilir.
2. **Tedavi Kaynaklı (%19-25):** Cerrahi (torakotomi, mastektomi, boyun disseksiyonu sonrası nöropati, fantom ağrısı), radyoterapi (mukozit, özofajit, enterit, perineal fistül, miyelopati, pleksopati), kemoterapi (mukozit, flebit, miyalji, artralji, aseptik nekroz) gibi tedavilere bağlı ağrılar oluşabilir.
3. **Kanser Dışı Nedenler (%3-10):** Bazı ağrılar kanserle ilişkili olmayabilir ve osteoartrit, baş ağrısı sendromları, diyabetik nöropati, dekübit, tromboflebit, postherpetik nevralji gibi durumlar da ağrıya yol açabilir (3).

Hastaların üçte dördünde genellikle birden fazla etiyolojik faktör ağrıya neden olur.

Ağrının mekanizması:

1. **Nosiseptif Ağrı:**

Doku hasarı sonucu ortaya çıkan ağrıdır ve nosiseptör aktivasyonuna dayanır. Bu tür ağrılar somatik veya visseral kaynaklı olabilir. Somatik ağrı, cilt, cilt altı, tendon, eklem ve kas gibi dokulardan kaynaklanır ve iyi lokalize edilebilir, keskin bir karakterdedir. Visseral ağrı ise organlardan kaynaklanır, lokalize edilmesi zor olabilir ve kolik, kramp veya sıkışma şeklinde hissedilebilir. Nosiseptif ağrı genellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve opioidlere iyi yanıt verir (3, 4).

2. Nöropatik Ağrı:

Periferik veya merkezi sinir sistemi hasarı veya hastalığına bağlı olarak gelişen ağrı türüdür. Elektrik çarpması, yanma hissi, disestezi, otonomik disfonksiyon ve trofik değişikliklerle kendini gösterebilir. Bu tür ağrılar opioidlere genellikle zayıf yanıt verir; bu nedenle antidepresanlar ve antikonvülsanlar tedavide öncelikli olarak kullanılan ajanlardır (4).

Ağrının değerlendirilmesi şu adımları içerebilir:

1. **Ağrı Karakteristiklerinin Sorgulanması:**

- **Şiddet:** Ağrının şiddeti, mekanizma ve altta yatan sendrom hakkında fikir verir. Örneğin, radyoterapiye bağlı oluşan nöropati nadiren şiddetlidir; ancak şiddetliyse, rekürrens veya radyasyona bağlı bir primer neoplazi düşünülebilir. Bu, analjezik ilaç seçimi ve dozajı üzerinde etkilidir.
- **Nitelik:**

Ağrının niteliği, patofizyolojisi hakkında bilgi verir. Örneğin, nöropatik ağrı elektrik çarpması veya yanma hissi olarak tarif edilebilirken, visseral ağrı daha çok kramp ve kolik tarzında hissedilebilir. Hastanın ağrının tipi ve şiddeti hakkındaki tanımı önemlidir ve genellikle subjektif bir duygu olan ağrının şiddeti, sözel veya sayısal skalalarla belirlenir.

- **Dağılım:**

Genellikle birden fazla yerde hissedilir ve fokal veya genel olması tedavi seçiminde önemlidir. Örneğin, yansıyan ağrı durumunda lokal bir lezyon olmadığında diyaframın altı ve üstü incelenmelidir.

- **Diğerleri:**

Önceki tedavilere yanıtı, eşlik eden semptomlar, arttıran ve azaltan faktörler de değerlendirilmelidir (5).

2. **Hastanın Psikososyal Durumunun Değerlendirilmesi:**

Anksiyete ve depresyon, ağrının şiddetini doğrudan etkileyebilir. Aile ilişkileri, ağrının ilişki ve günlük aktivite üzerine etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

3. **Genel ve Nörolojik Muayene:**

Bu muayeneler genellikle normal olabilir, ancak hastanın genel sağlık durumu ve sinirsel fonksiyonları değerlendirilmelidir (6).

4. **Laboratuvar ve Radyolojik Tanı Yöntemlerinin İstenmesi:**

Laboratuvar testleri ve radyolojik incelemeler, hastalığın tanı ve yayılımının anlaşılmasında yardımcı olabilir.

Ağrı Sendromunun Tanımlanması ve Tedavi Planı:

Tüm bu değerlendirmeler sonucunda, ağrı sendromunun tanımlanması ve tedavi planının oluşturulması gerekir. Bu planlama, ağrının altında yatan nedenlere yönelik bir tedavi stratejisi geliştirmeyi içerir (6, 7).

Tedavi

Tedavinin Amacı: Ağrının hızla giderilmesi ve tekrarının önlenmesidir. Hastaya ağrının geçeceğine dair güven vermek, etkili iletişim kurmak, ağrının kabullenilmesini engellemek ve hasta katılımını sağlamak önemlidir. Bu, disiplinler arası bir koordinasyon gerektirir ve ağrı tedavisi tüm bakım planının entegre bir parçasıdır (7).

Tedavi Sürekliliği ve Uygunluğu:

Tedavi sürekli olmalıdır, ilaçlar sık sık değiştirilmemeli ve hastanın aktivite kapasitesine uygun olmalıdır. Yatak istirahati gereken hastalarla aktif olanların tedavi yöntemleri farklılık gösterebilir.

Ağrı Tedavi Yöntemleri:

Altta Yatan Hastalığın Tedavisi: Kansere bağlı ağrı cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi tedavilere yanıt verebilir.

Analjezik Ajanlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve opioidler.

Adjuvan Analjezikler: Antidepresanlar, antikonvülsanlar, steroidler, anksiyolitikler, nöroleptikler gibi ilaçlar.

Diğer Yöntemler: Sinir blokları, fizik tedavi, psikoterapi, ağrıyı artıran nedenlerin tedavisi gibi yaklaşımlar (8).

Analjezik Kullanım İlkeleri:

1. **Doz ve Yol Seçimi:** Ağrının tipine ve şiddetine göre ilaç seçimi yapılır. Oral yolla alınabilecekse bu yol tercih edilir, ancak bazı durumlarda rektal, transdermal, parenteral yollar kullanılabilir.
2. **Yan Etkilerin Yönetimi:** Analjeziklerin yan etkileri hastalara açıklanmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.
3. **Hasta ve Yakınlarının Bilgilendirilmesi:** Yan etkiler ve bağımlılık konusundaki gereksiz endişeler giderilmelidir.

Tedavi, hastanın durumuna ve ağrının tipine göre kişiselleştirilmelidir. İlaç seçimi, yan etkilerin yönetimi ve uygun dozajın belirlenmesi tedavinin etkinliği için kritiktir (9).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

Bu ilaçlar prostaglandin sentezini engelleyerek ağrının algılanmasında rol alır. Asetaminofen, güvenilir ve antiinflamatuar etkisi olmayan bir analjezik olarak kullanılır. Asetilsalisilik asit uzun süreli kanser ağrısının tedavisinde önerilmez, COX2 inhibitörlerinin kullanımı sınırlıdır çünkü tromboemboli

riskini artırabilirler. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, ağrının algılanması ve iletilmesinde rol oynayan prostaglandin sentezini engelleyerek etki gösterirler. Siklooksijenaz enzimini engelleyerek çalışırlar; COX1 ve COX2 olarak bilinen iki izoenzim bu süreçte rol alır. COX1, gastrik mukozanın korunması, asit sekresyonunun sınırlanması ve trombosit fonksiyonlarından sorumlu iken, COX2, doku hasarında inflamasyon ve hiperaljezi oluşumunda rol oynar (10).

NSAİİ asetilsalisilik asit, asetaminofen (parasetamol) gibi ilaçları içerir. Parasetamol sadece santral sinir sistemindeki prostaglandin sentezini etkiler, antiinflamatuar özellik göstermez ve diğer NSAİİ'lerin periferik olumsuz etkilerine sahip değildir. Bu ilaç bilinen en güvenli analjeziktir ancak yüksek dozlarda (günde 6 gramın üzerinde) hepatotoksisite riski taşır (11).

Asetilsalisilik asit, yan etki potansiyeli yüksek olduğu için uzun süreli kanser ağrısının tedavisinde kullanılmaz. NSAİİ'ler, opioidlerde olduğu gibi bağımlılık ve tolerans gelişimine yol açmazlar ancak belirli dozlardan sonra yan etkiler artabilir ve etkinlik değişmez. Bu ilaçlar oral, intramüsküler (IM), intravenöz (IV), rektal yollarla kullanılabilir (12).

NSAİİ'lerin yan etkileri arasında gastrik irritasyon, ülser ve kanama en sık görülenlerdir. Bunun dışında renal kan akımında azalma, kan basıncında artış, trombosit fonksiyon bozukluğu, astım krizinin tetiklenmesi ve bazı durumlarda kemik iliği depresyonu gibi etkiler görülebilir. COX2 inhibitörlerinin gastrik ve renal etkileri daha zayıftır ve trombosit fonksiyonları üzerinde etkileri yoktur ancak tromboemboli riskini artırıcı etkileri olduğu için klinik kullanımları sınırlıdır (13).

Opioidler

En güçlü analjeziklerdir ve orta-şiddetli ağrıda kullanılırlar. Morfin gibi doğal ve sentetik opioidler farklı yollarla (oral, parenteral, transdermal) uygulanabilir.Kodein ve tramadol gibi zayıf opioidler de kullanılabilir. Yan etkileri arasında kabızlık, bulantı-kusma, sedasyon yer alır. Bu yan etkilerin tedavisi ve hasta bilgilendirmesi önemlidir.Opioidler, orta ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan, bilinen en güçlü analjeziklerdir (14). Morfin, bu ajanların prototipi olup, gelincik bitkisinden (Papaver somniferum) elde edilen opiumdan türetilmiştir. Opioid terimi, vücuttaki özel reseptörlere bağlanarak morfine benzer etki gösteren doğal ve sentetik dış kaynaklı maddeleri ifade eder. Morfin ve kodein doğal opioidlerdir. Bu maddeler, ağrı iletiminden sorumlu maddelerin salınımını azaltarak omurilikte ve beyinde ağrı algısını engellerler (15). Bu ajanlar, reseptörlerdeki etkilerine göre agonist, parsiyel agonist ve karma agonist-antagonist olarak sınıflandırılırlar. Parsiyel agonistler (örneğin buprenorfin) ve

karma agonist-antagonistler (örneğin nalbufin), tavan etkisi, yoksunluk sendromu ve psikomimetik olumsuz etkileri nedeniyle kronik ağrı tedavisinde tercih edilmezler. Opioidler farklı yollarla kullanılabilirler: oral, intramusküler, intravenöz, subkutan, transdermal, rektal ve spinal-epidural yolla. Yan etki ve analjezik etkinlik dengesi, kullanılan ajanın türüne bağlı olarak değişebilir. Kodein, zayıf etkili bir opioid olup genellikle ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Tramadol ise zayıf opioid reseptör agonisti özelliğinin yanı sıra noradrenalin ve serotonin geri alımını engelleyerek son yıllarda güçlü opioidlerden önce tercih edilen bir opioid analjezik haline gelmiştir.

Morfin, kanser ağrısının tedavisinde tercih edilen bir opioiddir. Farklı formları bulunmakla birlikte, hızlı çözünen formlarının etki süresi 4 saat civarındadır. Yavaş salınan preparatlar, kanser ağrısında tercih edilir çünkü etki süreleri 8-12 saat arasındadır. Ancak karaciğerde oluşan aktif metabolitlerinden dolayı kronik böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır.

Opioidlerin dozları, hastaya ve ağrı seviyesine göre ayarlanmalıdır. Tedaviye genellikle en az invaziv olan oral yolla başlanır ve dozlar zamanla hastanın toleransına göre ayarlanır. Oral dozlar genellikle 8-12 saatte bir verilir ve analjezi oluşana kadar dozlar yavaşça artırılır. Yapılan çalışmalar, yüksek dozların düşük dozlara kıyasla yan etkiler ve yaşam süresi üzerinde fark yaratmadığını göstermiştir (10-15).

Opioidlerin en sık görülen yan etkileri arasında kabızlık ve bulantı-kusma yer alır. Kabızlık, hemen hemen her hastada görüldüğü için profilaktik olarak yumuşatıcı veya uyarıcı ajanlar verilir. Bulantı ve kusma ise %10-40 oranında görülür, genellikle şiddetli değildir ve zamanla tolerans gelişebilir.

Sedasyon, tedavinin başlangıcında görülen ve genellikle geçici olan bir yan etkidir. İleri düzeyde sedasyon durumunda doz azaltılabilir veya daha uyarıcı ajanlar kullanılabilir. Opioid dozunu yavaşça azaltmak, fizyolojik bağımlılığı önlemeye yardımcı olabilir. Psikolojik bağımlılık ise ilacın psikolojik etkileri için patolojik davranışlarla karakterize edilir; ancak hastane ortamında bu tür bağımlılığın nadir olduğu görülmüştür.

Opioidlerin diğer yan etkileri arasında ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kaşıntı, disfori ve uyku bozukluğu yer alır. Bu etkilerin yönetimi, hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenen tedavi yöntemleriyle gerçekleştirilir (13, 15).

Adjuvan analjezikler

Koanaljezikler, farmakolojik olarak analjezik olmamalarına rağmen analjeziklerin etkilerini artıran veya özel ağrı sendromlarında analjezik etki gösteren ajanlardır. Genellikle antidepresanlar, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler bu kategoriye dahildir.

Antidepresanlar, özellikle nöropatik ağrı tedavisinde, uykusuzluk ve depresyon şikayetlerinde kullanılır. Bunlar, santral serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek etki gösterirler. Amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanlar, ağrı tedavisinde etkinlik gösterirler. Bu ilaçlar, daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede etkili olabilirler. Örneğin, amitriptilin genellikle 25-125 mg/gün dozunda kullanılır. Antikolinerjik etkiler, sedasyon ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri bulunabilir.

Antikonvülsanlar da nöropatik ağrı tedavisinde kullanılır. Sinir hasarı sonrası oluşan spontan nöronal aktiviteleri inhibe ederek etki gösterirler. Karbamazepin ve gabapentin gibi ilaçlar, dozları kademeli olarak artırılarak kullanılır. Karbamazepinin kemik iliği depresyonu gibi önemli yan etkileri olabilir.

Kortikosteroidler, prostaglandin sentezini inhibe ederek tümöre bağlı ödem ve inflamasyonu azaltırlar. Kafa içi basınç artışı, spinal kord basısı, kemik veya karaciğer metastazı gibi durumlarda endikedirler. Prednizon veya deksametazon gibi kortikosteroidler belirli dozlarda kullanılır. Kemik metastazında ise kalsitonin ve bifosfonatlar ağrıyı azaltmak için tercih edilebilir (6, 10, 13).

İnvaziv yöntemler

Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısının tedavisinde önerdiği basamak prensibine göre; ağrı tedavisine başlarken genellikle oral yolla uygulanan güçlü opioidler kullanılır. Ancak bu yöntem yetersiz gelirse, daha etkili bir tedavi için parenteral opioid uygulamasına geçilebilir. Eğer bu da yeterli değilse, spinal opioid uygulaması tercih edilebilir. Bu aşamalarda yetersizlik devam ederse, nörolitik sinir blokları, nöromodülasyon veya nöroablasyon gibi daha invaziv yöntemlere başvurulabilir.

Bu invaziv yöntemlerin ciddi komplikasyonları olabileceği için hasta seçimi büyük bir önem taşır ve bu yöntemlerin deneyimli ve uzman kişiler tarafından uygulanması gereklidir. Bu şekilde, hasta için en uygun olan ve etkili bir şekilde ağrıyı kontrol etmeye yönelik tedavi seçenekleri belirlenebilir (11).

Spinal opioid uygulaması

Kanser hastalarının %5-10'unda, oral, transdermal, rektal ve parenteral opioidlerle yeterli ağrı kontrolü sağlanamayabilir. Bu durumda veya tolere edilemeyen yan etkiler oluştuğunda opioidler epidural veya intratekal yolla uygulanabilir. Bu yöntemler, etki yerine daha yakın uygulandığından doz ve sistemik yan etkileri azaltır. Özellikle visseral ağrıda etkili olabilirken, nöropatik, santral ve kutanöz ağrılarda etkisi sınırlı kalabilir. Etkinliği artırmak için lokal anesteziklerle birlikte kullanılır. Ancak bu tedavi seçeneği %30'luk bir

başarısızlık oranına sahiptir. Sistemik opioidlere yanıt vermeyenlerde bu başarısızlık oranı daha da artabilir (12).

Son zamanlarda, epidural yolla yapılan tedavilerde daha yüksek geç komplikasyon ve fibrozis oranları görüldüğünden, intratekal yol tercih edilmektedir. Uzun süreli kullanım için kateterler takılarak subkutan yerleştirilen port ve pompa sistemleri kullanılabilir. Ancak subkutan port veya pompa sistemlerinin maliyet etkinliği için hastanın yaşam beklentisinin 3 ayın üzerinde olması gerekmektedir. Ayrıca, şiddetli baş veya yaygın vücut ağrılarında bir rezervuar ile intraventriküler uygulama da tercih edilebilir (13, 15).

Opioidlere bağlı yan etkiler arasında idrar retansiyonu, bulantı-kusma, kaşıntı ve solunum depresyonu yer alırken, lokal anesteziklere bağlı olarak motor-duyu bloğu, ortostatik hipotansiyon ve idrar retansiyonu gibi etkiler görülebilir. En ciddi yan etki enfeksiyon riskidir ve kateterle ilgili sorunlar da ortaya çıkabilir, tıkanma, kopma ve beyin omurilik sıvısı kaçağı gibi (13).

Sinir blokları

Kanserde, miyofasiyal ağrı, postherpetik nöralji, sempatik kaynaklı ağrılar ve eklem ağrıları gibi çeşitli ağrı sendromları ortaya çıkabilir. Bu sendromlarda, ya tek başlarına ya da opioid dozunu azaltmak için lokal anestezik ve steroid ile nörolitik olmayan bloklar uygulanabilir. Bu yöntemlerle iskelet kas spazmları çözülür, vazospazm ve inflamasyon azalır.

Hastanın yaşam beklentisinin uzun olmadığı durumlarda, alkol, fenol veya -70°C'lik kriyonöroliz gibi kimyasal veya termik nöroliz yöntemleri kullanılabilir. Nöroliz, periferik dokudan spinal korda giden nosiseptif iletimi keserek etki gösterir ve etki süresi 3 ila 6 ay arasında değişebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda genellikle prognostik blok sonrası uygulanır. Ancak uygulama yerinde enfeksiyon, koagülopati ve diagnostik bloka yanıt alınamaması gibi durumlarda kontrendikedir. Ayrıca, komplikasyon riski oldukça yüksektir (14).

En sık kullanılan yöntemlerden biri, üst abdominal organ tümörlerinde (pankreas, karaciğer, ince barsak) uygulanan çölyak pleksus blokajıdır. Bu yönteme verilen yanıt genellikle %65 ila %80 arasındadır. Ancak, motor, duyu, sempatik ve parasempatik fonksiyonlarda bozukluklar gibi önemli komplikasyonlar meydana gelebilir ve ağrının tekrar etme olasılığı yüksektir. Ayrıca, somatik sinir hasarıyla deafferentasyon ağrıları da gelişebilir. Trigeminal, lomber sempatik, paravertebral ve interkostal nöroliz gibi farklı bölgelere uygulanabilir.

Nörostimülasyon

Nörostimulasyon, diğer tedavi yöntemlerine dirençli olan ağrılarda spinal kord, periaquaduktal gri madde ve talamik bölgelere yerleştirilen elektrotlar

aracılığıyla merkezi sinir sistemindeki ağrı modülasyonu ve baskılanmasını hedefler. Bu yöntem, pahalı olmasının yanı sıra başarı şansının düşük olduğu bir tedavi seçeneğidir. Uzun yaşam beklentisi olan hastalarda tercih edilir.

Nöroablatif tedavi yöntemleri, farklı kaynaklara dayanarak farklı şekillerde gerçekleştirilir:

1. Kimyasal rizotomi: Epidural veya intratekal bölgeye nörolitik solüsyon enjekte edilerek yapılan bir yöntemdir. Ekstremite, pelvik, perineal bölge ve göğüs duvarı ağrılarında %50 başarı oranına sahiptir. Bununla birlikte, menenjit, araknoidit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Lumbosakral bölgede parezi, sfinkter disfonksiyonu, dokunma hissinin kaybı ve disestezi gibi etkileri olabilir.
2. Kordotomi: Servikal bölgede anterolateral spinotalamik yolların perkütan radyofrekans termokoagülasyon ile tahrip edilmesi sonucunda, karşı vücut yarısında ağrı ve sıcaklık duyusu engellenir. Tek taraflı alt ekstremite ağrılarında etkili olabilir ve başarı oranı %80-90 civarındadır. Ancak bu yöntemin etkisi yaklaşık bir yıl sürer. Parezi, ataksi, mesane disfonksiyonu, disestezik ağrı ve solunum sistemi disfonksiyonu en önemli komplikasyonlarıdır (18).

Günümüzde, bazı kanser hastalarında etkili olan ağrı tedavisi, bazı durumlarda kalan yaşam süresinin en iyi koşullarda geçmesini sağlamak için önemli bir yöntem olabilir. Bu durumda, tedavinin sağladığı rahatlama ve konfor hastanın yaşam kalitesini artırabilir.

Fiziksel müdahaleler, palyatif bakımda ağrıyı hafifletmek için farmakolojik olmayan yöntemler arasında yer alır. Bu müdahaleler, fizyoterapistler tarafından uygulanarak ağrının yönetiminde önemli bir rol oynar. Palyatif onkolojide fizyoterapistler tarafından gerçekleştirilen terapötik stratejiler arasında masaj, ambulasyon egzersizleri için yardımcı cihazların kullanımı, egzersiz programları, sıcak-soğuk kompresler, solunum terapisi, elektrofiziksel ajanların kullanımı, pozisyon değişiklikleri ve hasta eğitimi gibi yöntemler ağrı yönetimi için faydalı olabilir (19).

Kaynaklar

Ashburn MA, Lipman AG. Management of pain in the cancer patient. Anesth Analg 1993; 76: 402-16.

Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain management. Cancer 1993; 72 (Suppl): 3393- 415.

Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer. pain. Lancet 1999; 353: 1695-700.

McGuire DB. Occurence of cancer pain. J Natl Cancer Ins Monogr 2004; 32: 51-6.c pain management. Neurosurg Clin N Am 2004; 297- 306.

Portenoy RK. Pain syndroms in patients with cancer and HIV/AIDS. In: Portenoy RK,ed. Contemporary diagnosis and management of pain in oncologic and AIDS patients. Newtown, PA, Handbooks in Healthcare, 1998:44-70.

World Health Organization Expert Committee. Cancer pain relief and paliative care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.

Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. Best Practice and Research Clinical Anesthesiology 2002 ; 4: 475- 488.

Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high- dose morphine use in a home-care hospital service: should we be afraid of it? Cancer 2004; 101: 1473-7.

Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignancy. Drugs 2004; 64: 2629- 38.

Panchal NK, Sabina EP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*, 2023, 113598.

Mercadante S. Neuraxial techniques for cancer pain: An opinion about unresolved therapeutic dilemma. Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 74- 83.

Nguyen H, Garber JE, Hassenbusch SJ. Spinal analgesics. Anesthesiology Clin N Am 2003; 21: 805-16.

de Leon-Casasola OA. Interventional procedures for cancer pain management: are they indicated? Cancer Invest 2004; 22: 630-42.

de Leon-Casasola OA. How should I treat refractory metastatic cancer pain? The International Monitor 2001; 13 (4): 3-6.

Devulder JE. Subcutaneous morphine is superior to intrathecal morphine for pain control in a patient with hypernephroma. J Clin Anesth 1998; 10: 163-65.

Teng J. Cancer pain and neurolysis. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 2003; 22: 175-85.

Krames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. Best Practice and Research Clinical Anesthesiology 2002 ; 4: 619-50.

Meglio M. Spinal cord stimulation in chronic pain management. Neurosurg Clin N Am 2004; 297-306.

Lee CH, Kim JK, Jun HJ, Lee DJ, Namkoong W, Oh JH. Rehabilitation of advanced cancer patients in palliative care unit. Annals of rehabilitation medicine 2018 *42*(1), 166-174.

Bölüm 33

Klinik Tanıda ve Tedavi Takibinde Enzimlerin ve Vitaminlerin Önemi

Elisa ÇALIŞGAN[1]

Klinik tanı süreçlerinde, enzimler ve vitaminler vücuttaki temel fizyolojik süreçlerin anlaşılmasında ve hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynarlar. Bu bileşenler, laboratuvar testleriyle hastalıkların belirlenmesi, tedavi planlarının oluşturulması ve hastaların izlenmesi açısından hayati önem taşır (1).

Enzimler, kimyasal reaksiyonları hızlandırarak metabolizmanın düzenlenmesine katkıda bulunur. Özellikle kan testleriyle ölçülen enzim seviyeleri, kalp, karaciğer ve diğer organların işlevlerinin değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar. Örneğin, karaciğer enzimleri (AST, ALT) karaciğer hasarının belirlenmesinde, kalp enzimleri (troponin, CK-MB) ise kalp krizi gibi durumların tespitinde kullanılır (2).

Vitaminler ise vücuttaki metabolik süreçlerin düzenlenmesinde temel bir role sahiptir. Eksiklik veya fazlalıkları çeşitli hastalıklara neden olabilir. Örneğin, D vitamini eksikliği kemik sağlığını olumsuz etkilerken, B12 vitamini eksikliği sinir sistemi üzerinde etkili olabilir. Bu sebeple, vitamin düzeylerinin belirlenmesi ve eksiklik durumunda takviye edilmesi hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde büyük önem taşır (3).

Hastalıkların teşhisinde ve tedavi sürecinde enzimler ile vitaminlerin düzenli olarak ölçülmesi, hastalığın seyrinin izlenmesi ve tedavi planının etkinliğinin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca, hastaların beslenme alışkanlıkları ve vitamin eksiklikleri de tedavi sürecinde dikkate alınmalıdır. Tüm bu faktörler, hastalıkların doğru teşhisi ve etkili tedavisi için vazgeçilmez birer parçadır (4).

Enzimler ve Klinik Önemleri

Dolaşımdaki enzimler genellikle iki temel gruba ayrılır. İlk grup enzimler, belirli dokulardan salgılanır ve kan içinde işlev görür. Örneğin, karaciğer, koagülasyon sürecinde rol alan enzimlerin inaktif formlarını üretir ve bunları kana bırakır. Karaciğer, fibrinojen adlı bir proteinin sentezini gerçekleştirir. Fibrinojen, kan pıhtısının oluşumunda önemli bir rol oynayan fibrin ağına

[1] 1Öğr. Gör., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kahramanmaraş
elisa.calisgan@inonu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-4710-9540

dönüşür. Aynı zamanda, fibrinolitik faktörlerin (örneğin, plazminojen) üretiminden de sorumludur. Plazminojen, plazmin adı verilen proteolitik enzimin aktif formudur (5). Diğer bir grup enzim ise hücre içinde fonksiyon gören ve kanda etkinliği bulunmayan enzimlerdir. Bu kategoriye dahil enzimler genellikle normal koşullarda kanda düşük seviyelerde bulunur; ancak hücre içinde sentezleri arttığında veya bulundukları dokuda hasar meydana geldiğinde kan düzeyleri yükselir (6).

Lizozomlar, sahip oldukları 50 farklı asidik ortamda (4.5 pH) çalışan hidrolitik enzim sayesinde DNA, RNA, lipidleri ve polisakkaridleri hidrolize eder. Lizozomdaki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyon ve lizozomal enzim eksikliği sonucu lizozom içi materyal birikir ve lizozomal depo hastalıkları oluşur (7). Alfa-L-iduronidaz enzim eksikliğine bağlı fibroblastlar ve osteoblastlar, dermatansülfat biriktirir ve iskelet ile sinir sisteminin etkilendiği Hurler Sendromu gözlenir (8). Heparan sülfamidaz enzim eksikliği nedeni ile fibroblastlar herapan sülfat biriktirir ve iskelet ile kas sisteminin etkilendiği Sanfilippo A Sendromu meydana gelir (9). Hekzosaminidaz-A enzim eksikliğine bağlı olarak sinir hücreleri glikolipidleri biriktirir ve sinir sistemi etkilenimine bağlı Tay-Sachs hastalığı oluşur (6). B D-glikosidaz enzim eksikliğine bağlı makrofajlar glikolipidleri biriktirir ve karaciğer ile dalak etkilenimi sonucu Gaucher meydana gelir (10). Fosfotransferaz enzim eksikliğine bağlı fibroblastlar ve osteoblastlar dermatansülfat biriktirir ve iskelet ile sinir sistemi etkilenimi sonucu I hücre hastalığı gözlenir (11).

Vücutta karbonhidrat metabolizasyonunda, glukozdan enerji eldesinde ve glukoneogenezde de birçok enzim görev almaktadır. Laktaz enzim eksikliğine bağlı besinle alanan laktoz, ince bağırsakta laktaz enzimi tarafından sindirilemez. Bu nedenle, bağırsak bakterileri tarafından sindirilir ve CH_4 ile hidrojen gazı açığa çıkar. Bağırsak ozmolaritesinde bozulmaya bağlı şişkinlik ve diyare oluşur. Glikolizin en sık görülen enzim eksikliği, piruvat kinaz eksikliğidir. Eritrositlerin mitokondrileri olmadığı için enerji elde edebilecekleri tek yol glikolizdir. Piruvat kinaz eksikliğine bağlı enerji elde edilemediği ve Na/K pompası çalışamadığı için eritrositler parçalanır. Bu durum ile orta-ağır hemolitik anemi ve kompansatuvar olarak 2-3 bifosfogliserat düzeyinde artış gözlenir (12).

Vitaminler ve Klinik Önemleri

Sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi için gerekli olan, endojen sentezi yetersiz olup besinlerde öncülleri olan ve dışarıdan alınması gereken maddeler vitaminlerdir. 7-dehidrokolesterolden D vitamini sentezi, triptofandan niasin sentezi ve bağırsak florasında K vitamini sentezi vitaminlerin endojen sentez edilebilirliğinin göstergesidir. Erişkinler için vitaminlerin önerilen günlük dozu

RDA (recommended daily allowance) olarak adlandırılır.Vitaminlerin günlükmalınması gereken miktarlar kadınlar, erkekler ve çocuklarda farklılık gösterir. RDA değerleri vitaminlerin eksikliklerinde görülebilecek semptomlara karşı vücudu koruyacağı düşünülen mg ya da IU (internasyonal ünite) miktarıdır. Vitamin eksisikliğine bağlı meydana gelen avitaminozlar laktasyon, polifarmasi, oral kontraseptif kullanımı avitaminoza neden olur.Vitaminlerin dokuda azalması ile biyokimyasal ölçümlerde değişim gözlenir. Morfolojik lezyon oluşumunun ardından hastada klinik semptom başlamaktadır. Karoten ve retinol karaciğer, retina ve plazma ve retinada retinol düzeyi düşerse bu duruma bağlı olarak niktalop (gece körlüğü, kornea keratinazasyonu ve körlükle ilişkili kseroftalmi gözlenir. İmmün sistem hücrelerinin farklılaşmasında etkili olan retinol eksikliğinde immün yetersizlik gözlenir (13).

D vitamini ve metabolitleri, vücutta kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin emilimini düzenleyerek kalsiyum dengesi ve kemik metabolizmasını etkiler. Özellikle çocukluk döneminde D vitamini eksikliğine bağlı olarak raşitizm gelişebilir. Ancak günümüzde genellikle yeterince güneş ışığına maruz kalan ve dengeli beslenen toplumlarda bu durum nadir görülür. Yetişkinlerde ve özellikle yaşlılarda subklinik D vitamini eksikliği, kemiklerin zayıflamasına ve osteoporoz ile kırık riskinin artmasına neden olabilir. Bu durumda, düzenli olarak D vitamini almak ve kalsiyum ile birlikte sağlıklı bir kemik metabolizması için önemlidir. Beslenme ve güneş ışığından gelen D vitamini, kemik sağlığı için kritik bir rol oynar. Dolayısıyla, özellikle yaşlı bireylerde düzenli olarak D vitamini düzeylerini kontrol etmek ve gerekirse takviye almak, kemik sağlığı ve kırık riskini azaltmada önemli bir adım olabilir (14). Vitamin D, iki temel formu olan Vitamin D_2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D_3 (kolekalsiferol) şeklinde bulunur. Güneş veya ultraviyole ışınları ciltte bulunan provitamin D'nin D_3'e (kolekalsiferol) dönüşümünü sağlar. Karaciğerde hidroksiyasyon sonucu kolekalsiferolden 25 OHD (kalsidiol) oluşur. Bu vitamin formu daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınır. Gıdalardan alınan D vitamini, özellikle D_2 ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve yumurta gibi kaynaklarda bulunur. Bu alınan D vitamini, enterositler tarafından emilir ve şilomikronlar içinde taşınır. Şilomikronlar karaciğere portal dolaşım yoluyla ulaşır. Burada, 25-hidroksilaz enzimi tarafından 25-hidroksivitamin D_3 (25 OHD) adı verilen bir form oluşturulur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25 OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. Bu 1,25 OHD (kalsitiriol), D vitamininin biyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25 OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesiyle yakından ilişkilidir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri tarafından düzenlenir. Parathormon, düşük serum Ca^{+2} seviyesinde uyarılır ve

uyarılan parathormon aynı zamanda 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini artırması sonucu 1,25 OHD (kalsitiriol) oluşumu uyarır (15). Eğer hipokalsemi oluşursa, serum PTH konsantrasyonunda ve kalsiyumun reabsorbsiyoınunda artış meydana gelir ve alfa-1-hidroksilaz artışı ile 1,25OHD (kalsitriol) artar. Bağırsakta kalsitiriol artışı, kalsiyum transportu için gerekli intrasellüler protein olarak görev yapan kalbindin sentezini aktive ederek Ca emilimini aktive eder. D vitaminin günlük alınması gereken miktar 200 IU'dur. Serum kalsiyum düzeyinin yüksek olması halinde parathormon salınımı durur ve 25 OHD formu, inaktif 24,25-dihidroksi formuna dönüşür. Ayrıca, kemikte 1.25-dihidroksi kolekalsiferol, parathormon ile sinerjik (benzer) etki göstermektedir. Yüksek konsantrasyonunda kemik iliğindeki kök hücrelerin osteoklast hücreler şeklinde farklılaşmasını ve osteoblastlardan da osteoklastik aktiviteyi etk,ileyen sitokinlerin sentezlenmesimini sağlayıp kemiğin organik ve anorganik fazının çözünmesine sebep olur. Buna zıt olarak, kalsitiriol aynı zamanda (1.25 dihidroksi kolekalsiferol) ince bağırsaklardan Ca^{+2} emilimi artırıp kemiğe daha fazla geçişini sağlar. D vitamini ve parathormon böbreğin distal tubulus hücrelerinde Ca^{+2} emilimini artırır. 1.25 dihidroksi kolekalsiferol paratiroid bezlerde, parathormon sentezini ve sekresyonunu inhibe etmektedir (16). D vitamini çoğunlukla hayvansal ve bitkisel besinlerle provitamin olarak alınan sterol türevi bir vitamindir. Düşük gelirli toplulukta, kronik alkolizmde ve güneş ışığına az maruziyette D vitamini eksikliği gözlenmektedir. D vitaminleri yağda çözündükler, için yağ dokusunda ve karaciğer, bağırsak dokulaının lipid bşleşenlerinde depo edilirler. Yağ malabsorbsiyonuyla ilişkili hastalıklar, çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestaz gibi durumlar D vitamini eksikliğine yol açabilir. D vitamini seviyeleri, genellikle prohormon olan 25-hidroksivitamin D'nin (25OHD) ölçümüne dayandırılır. Serumda bulunan ve D vitamini olarak aktif olan 25OHD'nin 3 haftalık yarı ömrü, D vitamini seviyelerini belirlemek için en uygun gösterge olarak kabul edilir. Bu durum, D vitamini düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan ana nedenlerden biridir. D vitamini yetersizliği genellikle serumda bulunan 25OHD düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması olarak tanımlanır. Bu değer, 2,496 ile çarpılarak nmol/L cinsine dönüştürülebilir. Son zamanlarda, serum 25OHD düzeylerini değerlendirmek için "D vitamini eksikliği" terimi kullanılmaktadır. Optimal D vitamini düzeyi için genellikle 30 ng/ml değeri bir referans olarak kabul edilir 25 OHD düzeylerinin yaygın olarak ölçülmesi, hastalık belirtileri olmadan dahi D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanısının konulmasına olanak tanır. Bu, D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve uygun tedavi planlarının oluşturulması açısından önemli bir ilerlemedir (17).

D vitamini eksikliğinde etkilenen primer doku kemik dokusudur. Eksikliği nedeni ile Ca^{+2} ve fosfor emiliminde azalma gelişir ve hipofosfatemi, hiperkalsemiden daha belirgin olarak açığa çıkar. İlerleyen zamanlarda hipokalsemiye bağlı olarak sekonder hiperparotroidiyi gelişir, kemikten kana Ca^{+2} geçişi ile kemikte demineralizasyon gözlenir. Uzun süre devam eden D vitanini eksikliğinde yetişkinde osteomalazi, çocuklarda ise raşitizm görülür (18).

E vitami (tokoferol) etkinliliğinin ölçütü alfa-tokoferol olup alfa-tokoferol, 1 mg tokoferole eşittir. O2 basınıncının yüksek olduğu eritrosit ve retina dokusunda daha fazla E vitamini bulunur. Çok doymamış yağ asitleri ile beslenenlerde, gebelik dönemi ve yenidoğanlarda E vitamini ihtiyacı daha fazladır. Alfa-tokoferol için kadınlarda günlük gereksinim 8 mg iken; bu miktar erkeklerde 10 mg'dır. Besinlerle alınan E vitaminleri önce lenf sistemi ile daha sonra da kan yoluyla karaciğere taşınır. E vitaminin çoğu yağ dokusu ile karaciğerde olmak üzere kalp, kas, beyin, böbrek üstü bezi ve uterusta da bulunur. Alfa-tokoferol plazmada lipoproteinlerle taşınır. E vitamini tokoferoksil radikaline dönüşerek güçlü bir antioksidan olup; doymamış yağların peroksidasyonu sonucu oluşan lipit radikallerinin etkisinden membranı korumaktadır. C vitamini sayesinde tekrar tokoferole indirgenmektedir. E vitamini, LDL'nin oksidasyonunu önleyip, elektronların koenzim Q' ya aktarımını sağlayarak solunum zincirine katkıda bulunur. E vitami eksikliği, kistik fibrozis ve yağ asidi malabsorbsiyonuna bağlı gelişir. Hastalarda E vitamini eksikliği sonucu eritrositlerin peroksidasyonuna bağlı hemolitik anemi görülür (19).

K vitamini aktif formu; yeşil sebzelerde bulunan fillokinon (K_1), intestinal bakteriler (endojen sentez) tarafından üretilen menakinon (K_2), sentetik formu olan menadion (K_3) ve menadioldür. Osteokalsin, hidroksiprolin içerdiğinden sentezinde hem K vitaminine hem de C vitaminine ihtiyaç vardır. Warfarin ve dikumarol, gama-karboksi glutamat sentezini durdurur ve böylece preprotrombin dolaşımda gözlenir. Eksikliğinde pıhtılaşma süresi uzar ve kanamaya eğilim artış gösterir (20).

Tiamin (B_1), karbonhidrat metabolizmasında koenzim olarak kullanılır. Alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonlarına, TPP (Tiamin pirofosfat) olarak katılırlar. Pentoz-fosfat yolunda görev alan transketolaz enzimin de koenzimidir. Eritrosit transketolaz enzimin aktivitesi ile vücuttaki tiamin düzeyi değerlendirilir. Asetilkolin sentezi ve Na^+ kanalı fosforilasyonunda fosfat verici olarak tiamin trifosfat gereklidir. Piruvat dehidrojenaz ve transketolaz enzimleri, tiamin değişimine en duyarlı enzimlerdir. Tiamin eksikliğine bağlı olarak piruvat birikir ve pentoz fosfat yolunda duraksama yaşanır. Tiamin eksikliğinde sinir sistemi iletisinde aksamalara bağlı periferik nöropati ve irritabilite

gözlenebilmekdir. Daha ileri eksikliğinde Wernike-Korsakoff sendromu, oftalmopleji ve ataksiye neden olmaktadır (21).

FAD (Filavin adenin dinükleotit) ve FMN (Flavin mononükleotit), Ribofilavinin (B_2) koenzim şeklidir. Aminoasit metabolizması, lipid metabolizması ve TCA siklusunda görevlidir. Vücuttaki düzeyi, glutatyon redüktaz enziminin eritrositlerdeki aktivitesi ile ölçülmektedir. Riboflavin eksikliğinde seboreik dermatit meydana gelir (22).

Niasin (B_3) vitamini triptofandan sentezlenebilir ve aktif formu nikotinamid NAD (nikotinamid adenin dinükleotit) ve $NADP^+$(nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) yapısına katılır. Eksikliğinde dermatit, demans ve diyare (3D sendromu) görüldüğü pellegra açığa çıkar (23). Pantotenik asit (B_5), koenzim A'nın yapısına katılır. Koenzim A, asetil KoA ve açil KoA gibi aktif bileşiklerin oluşumunu sağlar (24). Piridoksin (B_6), myelin oluşumu için gerekli olan sfingolipid sentezinde kullanılmaktadır. Glikojen yıkımda kullanılan fosforilaz enziminin koenzimi olarak görev yapmaktadır. Eksikliğinde periferk nöropati gözlenir ve triptofan ile metyonin metabolizması negatif etkilenmektedir (25). Biotin (B_7), karboksilaz enzimlerinin koenzimi olarak görev yapmaktadır. Eksikliğinde karboksilaz enzim aktivitesi yavaşlamaktadır (26). B_{12} (Kobalamin) eksikliğine bağlı olarak megaloblastik anemi, metilmalonik asit birikimine bağlı myelin kılıf sentezinin bozulduğu gözlenmektedir. Folik asit (B_9) eksikliği sonucu timidilat ve pürinli nükleotid sentezi eksikliğine bağlı DNA sentezinin aksaması meydana gelmektedir. Ayrıca, fetusta nöral tüp defektine bağlı meningomyelosel gözlenebilir. Bunu engellemek için gebelikten önce ve gebelik boyunca 400mg/gün folat tüketimi gerekmektedir (27). Kemik dokusu oluşumu, kollajen sentezi, yara iyileşmesi ve normal bağ dokusu sentezinde askorbik asit (C vitamini) gereklidir. Eksikliğinde eklemlerde şişme, diş eti kanaması ve anemi ile seyreden skorbüt oluşumu gözlenir (28).

KAYNAKLAR

Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Gianotti TF, Dopazo H, Rohr C, et al. Serumaminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease area signature of liver metabolic perturbations at the amino acid and Krebs cycle level. Am J Clin Nutr. 2016;103(2): 422-434.

Kolahdoozan S, Mirminachi B, Sepanlou SG, Malekzadeh R, Merat S, Poustchi H. Upper normal limits of serum alanine aminotransferase in healthy population: a systematic review. Middle East journal of digestive diseases.2020; 12(3), 194.

Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc. 2010;85(8):752.

Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, Wanner C, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(3):1024-32.

Brena B, González-pombo P, Batista-viera F. Immobilization of enzymes: a literature survey. Immobilization of Enzymes and Cells: Third Edition, 2013, 15-31.

Felderhoff-Mueser U, Sperner J, Konstanzcak P, Navon R, Weschke B. 31 Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in late onset Tay-Sachs disease. J Child Neurol 2001 May;16 (5): 377-80.

Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. J Cell Biol 2012;199(5): 723-34.

Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. J Dev Behav Pediatr 2006;27:290-296.

Fedele AO. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. The application of clinical genetics. 2015, 269-281.

Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, Barton NW, Weinreb NJ, Sidransky E. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. Molecular genetics and metabolism 2017; 120(1-2), 8-21.

Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:2214.

Tüysüz G, Özdemir GN, Celkan T. Kronik hemolitik anemiyle başvuran süt çocuğu. Türk Ped Arş 2014; 49: 264-8.

Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: , Jameson JL, De Groot LJ (Eds). Endocrinology. Philadelphia;: Saunders Elsevier 2010(1):1089.

Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2011;59(12):2291-300. 1

Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;102(1-5):156.

Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, Eaton CB, May HT, Anderson JL, Sesso HD. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5(6):819.

Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all cause mortality in older U.S.adults. J Am Geriatr Soc 2009;57(9):1595-1603.

Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155(12):827.

Azzi A, Ricciarelli R, Zingg JM. Non-antioxidant molecular functions of α-tocopherol (vitamin E). FEBS Letters. 2002;519:8-10.

Roumeliotis S, Duni A, Vaios V, Kitsos A, Liakopoulos V, Dounousi E. Vitamin K supplementation for prevention of vascular calcification in chronic kidney disease patients: are we there yet?. *Nutrients* 2022;*14*(5), 925.

Bahardoust M, Eghbali F, Shahmiri SS, Alijanpour A, Yarigholi F, Valizadeh R, et al. B1 Vitamin Deficiency After Bariatric Surgery, Prevalence, and Symptoms: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery* 2022;*32*(9), 3104-3112.

Pinto JT, Zempleni J. Riboflavin. *Advances in nutrition* 2016;*7*(5), 973-975.

Hageman GJ, Stierum RH. Niacin, poly(ADP-ribose) polymerase-1 and genomic stability. Mutat Res 2001;475: 45-56.

Kelly GS. Pantothenic acid. Alternative Medicine Review 2011,16.3: 263-275.

Gospe Sm Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol 2006; 19: 148-153.

Zempleni J, Kuroishi T. Biotin. Advances in Nutrition, 2012, 3.2: 213-214.

Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin

resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. Diabetologia 2008;51(1):29-38.
Maughan RJ, Depiesse F, Geyer H. The use of dietary supplements by athletes. J Sports Sci. 2007; 25(S1): 103-113.

Bölüm 34

Serebral Palsi'de Duyu Bütünleme Terapisi

Atahan TURHAN[1]
Ömer Faruk ÖZCELEP[2]

ÖZET

Serebral Palsi (SP) gelişimini henüz tamamlamamış beyinde oluşan lezyon sonucu meydana gelen, postür ve motor fonksiyon bozuklukları ile karakterize ilerleyici olmayan hastalıktır. SP, çocukluk çağında en sık görülen engellilikler arasındadır. SP'li olgularda görülen motor fonksiyon ve postür bozukluklarına sıklıkla duyusal problemler de eşlik etmektedir. Bu duyusal problemler olguların kognitif, iletişim, davranış problemleri ve ikincil kas-iskelet sistemini olumsuz yönde etkilemektedir. SP'li çocuklarda görülen nörolojik ve sinir sistemindeki bozukluklar, yetersiz ve eksik çevresel uyarımlar çocuklarda duyusal işlemlemede problem yaratır. Ayres, Duyu Bütünleme Terapisi'ni (DBT) bireyin kendi vücudundan ve çevresinden gelen duysal bilgilerin organizasyonunu sağlayıp vücudu çevreye uygun kullanımına olanak sağlayan nörolojik bir süreç olarak tanımlamıştır. Ayres, SP'li bireylerin motor becerilerinin duyusal işlemlemede problemlerinden etkilendiği hipotezini açıklamıştır. SP'li olgularda gerçekleştirilen diğer araştırmalarda ise olgularda en sık görülen duyusal problemlerin taktil, proprioseptif ve vestibüler duyu problemleri olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı çocuklarda DBT ihtiyacı doğmaktadır. Günümüzdeki artan teknolojik gelişmeler ve yaygınlaşan sağlık hizmetlerine rağmen SP tedavisi ve rehabilitasyonunda eksiklikler bulunmaktadır. Bu çalışmada, SP'li hastaların rehabilitasyonunda DBT'nin etkinliğinin incelenmesi amaçlandı. Çalışma SP'li vakalarda DBT uygulayacak olan fizyoterapistlere ve DBT alanında araştırma yapan araştırmacılara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Duysal Bozukluk, Duyu Bütünleme, Serebral Palsi

1. SEREBRAL PALSİ

1.1. Tanım

[1] Öğretim Görevlisi Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi FTRYO, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, atahanturhan@hotmail.com, 0000-0001-9510-925X
[2] Öğretim Görevlisi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi FTRYO, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, omer.ozcelep@ahievran.edu.tr, 0000-0002-9232-2431

Serebral Palsi (SP), gelişmekte olan fetal veya infant beyinde ilerleyici olmayan bir lezyon sonucu oluşan, hareket ve postür bozuklukları ile karakterize olan nörolojik bir hastalıktır. SP'de hareket ve postür bozukluklarına sıklıkla duyusal, algısal, bilişsel, davranış bozuklukları ile sekonder olarak gelişen kas iskelet sorunları eşlik eder. Bu sorunlar SP'li bireylerin klinik tablosunu ağırlaştırır (Morgan et al., 2016; Shevell, 2019).

SP, ilk defa 1861 yılında ortopedist William John Little tarafından tanımlandı ve "Little Hastalığı" adı verildi. Little tarafından serebrospinal hastalık olarak ortaya konulan bu tanı 2006 yılında Avrupa SP Sürveyans Grubu (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe-SCPE) tarafından günümüzde kullanılan SP şeklinde son halini aldı (Little, 2012; Rosenbaum et al., 2007).

1.2. Epidemiyoloji

SP'nin prevelansı ülkenin gelişmişlik düzeyine, ailenin sosyoekonomik durumuna ve göre farklılıklar göstermektedir. SP, dünyada 1000 canlı doğumda 2-3 olduğu bildirildi (Oskoui et al., 2013). Ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında SP insidansının 1000 canlı doğumda 4.4 olarak rapor edildi (Serdaroğlu et al., 2006). Bu oran Amerika'da yapılan bir çalışmada 3.6 (Yeargin-Allsopp et al., 2008); Çin'de yapılan bir çalışmada 1.6 (Liu et al., 1999); Avrupa'da ise 1.51-2.2 olduğu ifade edildi (Johnson, 2002).

1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

SP'nin etiyolojik nedeni kesin olarak açıklanamamakla birlikte hastalığın birçok risk faktörü bulunmaktadır. SP etiyolojisi,

gelişmekte olan beyinde prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerinde görülen problemlerden kaynaklanmaktadır. Bu dönemlerde SP'ye neden olabilecek risk faktörleri Tablo 1'de belirtildi (Beaman et al., 2015; McIntyre et al., 2013; Sadowska et al., 2020).

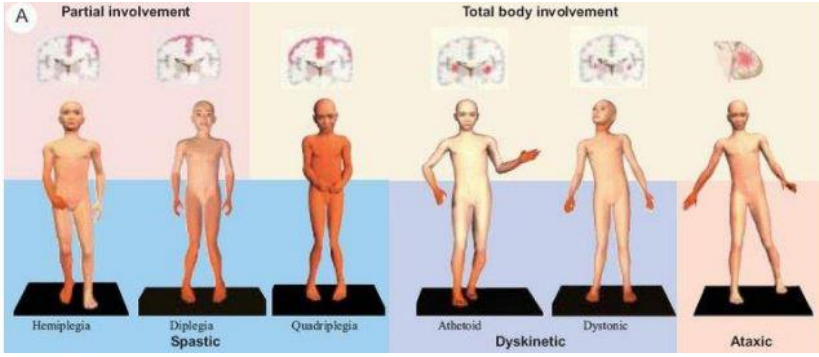
Tablo 1: Serebral Palsi Risk Faktörleri

Prenatal	**Perinatal**	**Postnatal**
Çoğul gebelik	Prematürite	Epilepsi
Genetik hastalıklar	Kordon Dolanması	Yüksek ateşli hastalıklar
Metabolik hastalıklar	Düşük Doğum Ağırlığı	Kafa travmaları
Enfeksiyonlar	Müdahaleli Doğum	İntrakraniyal kanama
Yetersiz beslenme	Erken membran rüptürü	Toksik zehirlenmeler
Akraba evliliği	Hiperbilirunemi	Neonatal konvulsiyonlar
Sosyoekonomik faktörler	Hipoksi	İnme
İlaç Kullanımı		

1.4. Sınıflandırma

SP, etiyolojisine göre birbirinden farklı klinik belirtiler göstermektedir. SP'li olgulara uygulanacak olan rehabilitasyon programını belirlemek ve hastalarda oluşacak değişimi saptamak için sınıflandırma gereklidir (Pakula et al., 2009). Bu sınıflandırma;

- Serebral lezyonunun anatomik yerine göre
  - Serebral korteks
  - Serebellum
  - Piramidal sistem
  - Ekstrapiramidal sistem
- Beyin hasarının gelişim zamanına göre
  - Prepartum
  - İntrapartum
  - Postpartum
- Klinik semptom ve bulgularına göre
  - Spastik
  - Diskinetik (Distonik ve Koreoatetotik)
  - Ataksik
  -
- Ekstremitelerin topografik tutulumuna göre
  - Diplejik
  - Hemiplejik
  - Kuadriplejik
- Kas tonusuna göre
  - İzotonik
  - Hipotonik
  - Hipertonik sınıflandırılabilir (Howard et al., 2005; Sewell et al., 2014).



Şekil 1: Serebral Palsi Sınıflandırma Tipleri (Berker & Yalçın, 2005)

1.4.1. Klinik Semptom ve Bulgular

1.4.1.1. Spastik Tip Serebral Palsi

Spastik tip SP, SP'nin klinik çeşitleri arasında en sık görülen formdur. Bu formda motor korteks lezyonu sonucunda piramidal motor sistemde problemler görülür. Problemler spastisiteye neden olan kas tonusunda ve patolojik reflekslerde artışa yol açar. Spastik tip SP'de görülen spastisite postür bozukluğu, kontraktür, sertliği, deformite, yürüme sorunları ve etkilenen ekstremitede kas sertliğine neden olur. Avrupa Serebral Palsi Sürveyansı, hastalığın vücutta etkilediği bölgeye ve sayıya göre diplejik, hemiplejik, kuadriplejik olmak üzere üç ana grupta sınıflandırmayı önermiştir (Cans et al., 2007; Shevell et al., 2009).

1.4.1.2. Diskinetik (Distonik ve Koreoatetotik) Tip Serebral Palsi

Diskinetik tip SP, istemsiz ve kontrol edilemeyen hareketlerin görüldüğü çeşittir. Spastik tip SP'den sonra en yaygın olarak görülen SP çeşididir. Diskinetik tip SP'nin, talamus ve bazal gangliyonlarda görülen lezyon sonucu oluştuğu görülmüştür. Erken dönemde hipotoni görülürken ilerleyen dönemlerde kas tonusunda değişiklikleriyle karakterize istemsiz hareketler görülür. Nörolojjk bulgularına göre distonik ve koreatetoid tip olmak üzere iki alt tipe ayrılır (Rethlefsen et al., 2010).

Distonik Tip SP: Hipokinezi ile birlikte hipertoninin hâkim olduğu, istemsiz kasılmaların ve tekrarlanan hareketlerin görüldüğü, ekstremitelerin proksimallerinde kas kontraksiyonlarıyla karakterize, anormal postüre rastlanan tiptir (Murphy & Such-Neibar, 2003; Palsi, 2010).

Koreoatetotik Tip SP: Kas tonusu hiperkinezi ve hipotoni ile karakterize olup değişkendir. Derin tendon reflekslerinde azalma olup germe refleksi kaybolmuştur. Kore; ekstremite kaslarının tek tek veya küçük kas grupları halinde hızlı, istemsiz, sıçrayıcı, belli bir düzene sahip olmayan ve önceden tahmin edilemeye hareketler olarak tanımlanır. Atetoz ise, sürekli olarak değişen, daha yavaş, yılanvari bükülme hareketleri karakterize hareketler olarak tanımlanır (Murphy & Such-Neibar, 2003; Palsi, 2010).

1.4.1.3. Ataksik Tip Serebral Palsi

Ataksik tip SP serebellum lezyonu sonucu oluşan, SP çeşitleri arasında en az görülen formdur. Bu form, düşük kas tonusu, koordineli hareket problemi, tremor, dismetri ve postür bozukluğu ile karakterizedir. Ayrıca sallantı hareketler ataksinin en belirgin özelliğidir. Ataksik tip SP'li olgu yaşamının ilk iki yılı genellikle hipotoniktir fakat iki yılın sonunda ataksik hareket paternleri ortaya çıkmaya başlar (Sewell et al., 2014).

1.4.2. Ekstremitelerin Topografik Tutulumu

Spastik tip SP, Ekstremitelerin topografik tutulumuna göre diplejik, hemiplejik ve kuadriplejik olmak üzere 3 başlıkta sınıflandırılır (Cans et al., 2007).

1.4.2.1. Diplejik Tip Serebral Palsi

Dipleji tip SP, esas olarak alt ekstremite kas tonusu artışı ile karakterize olup tutulumun üst ekstremiteden fazla olduğu spastik tip SP formudur. Bu form en sık görülen SP alt tipi olmakla birlikte SP'li vakaların yaklaşık yarısını oluşturur (Hagberg et al., 2001).

1.4.2.2. Hemiplejik Tip Serebral Palsi

Hemiplejik tip SP, vücudun sadece bir tarafının (sağ veya sol) tutulumu ile karakterize olup üst ekstremitenin alt ekstremiteden daha fazla etkilendiği spastik tip SP formudur (Sankar & Mundkur, 2005).

1.4.2.3. Kuadriplejik Tip Serebral Palsi

Kuadriplejik tip SP, vücudun dört ekstremitesinin de tutulumun görüldüğü tiptir. Spastik tip SP formlarının en ağır seyreden formudur (Yakut & Palsi, 2010).

1.5. Serebral Palsi'de Görülen Problemler

SP'de temel sorun motor fonksiyon bozukluklar olarak görülse de bu duruma sekonder olarak başka problemler de görülür. SP ilerleyici olmayan motor bir hastalık olarak tanımlansa da, SP'li birey olgunlaştıkça diğer problemler sabit kalmaz (Novak, 2014). SP'de görülen diğer problemler;

- Mental retardasyon
- Kognitif gerilik
- Epilepsi
- İşitme, konuşma ve görme problemleri
- Davranış bozuklukları
- Gastrointestinal bozukluklar ve duyusal problemler (Graham et al., 2016).

2. SEREBRAL PALSİ VE DUYU BÜTÜNLEME TERAPİSİ

Ayres, 1970 yılında Duyu Bütünleme Terapisi (DBT)'ne ilk değinen bilim insanıdır. Ayres DBT için, bireyin kendi bedeninden ve çevresinden aldığı duyuları organize eden ve bedeni çevresiyle uyumlu bir şekilde kullanılmasına olanak sağlayan nörolojik bir süreç olarak yorumlamıştır. DBT, farklı duyusal kaynaklardan gelen girdilerin anlamlı duyusal deneyimlerle beyin tarafından

yorumlanıp birleştirilmesi ve uygun yanıtların oluşturulması temeline dayanır. Beyin bu girdileri seçmeli, inhibe ve fasilite etmeli, ilişki kurmalı ve gelişimi sağlamalıdır. Ayres, bireyin genç beyninin gelişiminin aktif bir süreç olduğunu ve duyusal bilgilerin çevreyle karşılıklı etkileşim sağlanmasıyla beynin gelişimini şekillendirmede etkili olabileğini bildirmektedir. Bu nedenle çevreden taktil, vestibüler ve propriyoseptif duyusal girdilerin alınmasıyla sinir sisteminin fonksiyonunun arttırmada etkili olabileceği varsayılmaktadır (Ayres & Robbins, 2005; Watling et al., 2001).

SP'li bireylerde mevcut motor fonksiyon ve postür bozukluklarına sıklıkla duyusal problemler de eşlik etmektedir. Bu duyusal problemler bireylerin kognitif, iletişim, davranış problemleri ve ikincil kas-iskelet sistemini olumsuz yönde etkisi olmaktadır. SP'li bireylerde duyuyu ve DBT'yi değerlendiren çalışmalar aşağıda açıklanmıştır.

2.1. Serebral Palsi ve Duyu Bütünleme Terapisi Çalışmaları

Pavao ve Rocha, çalışmasında SP'li çocukların duyularını Duyu Profil Testi kullanarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmanın sonunda SP'li çocuklarda duyu işleme problemi olduğunu saptamıştır. DBT'nin SP'li bireylerin motor fonksiyon bozukluğunu düzeltmek için gerekli olduğu sonucuna varmıştır (Pavão & Rocha, 2017).

Cooper ve arkadaşları, çalışmasında SP'li çocukların proprioseptif duyularını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma sonunda SP'li çocukların proprioseptif duyularının sağlıklı çocuklara göre daha kötü seviyede olduğunu bildirmişlerdir (Cooper et al., 1995).

Auld ve arkadaşları, çalışmasında SP'li çocukların üst ekstremitesindeki taktil duyularını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmanın sonunda SP'li çocukların taktil duyularının sağlıklı çocuklara göre düşük seviyede olduğu sonucuna varılmıştır (Auld et al., 2012).

Kumari ve arkadaşları, çalışmasında SP'li çocuklarda DBT ve konvansiyonel fizyoterapinin kaba motor fonksiyonlarına etkisini saptamayı amaçlamıştır. Çalışmanın sonucunda SP'li olguların kaba motor fonksiyonlarını iyileştirmede DBT ile konvansiyonel fizyoterapi beraber uygulandığında sadece konvansiyonel fizyoterapiye göre daha etkili olduğu görmüşlerdir (Mahaseth & Choudhary, 2021).

Seyam ve arkadaşları, çalışmalarında DBT'nin hemiplejik tip SP'li çocukların yürüme parametrelerine nasıl etkilediğini araştırmıştır.

Akkaya, çalışmasında SP'li çocuklarda alt ekstremite duyusunu değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmanın sonunda SP'li çocukların taktil ve

proprioseptif duyularının sağlıklı çocuklara göre yetersiz seviyede olduğunu tespit etmişlerdir (AKKAYA, 2019).

Aktaş, çalışmasında SP'li bireylerde DBT'nin denge, gövde kontrolü ve üst ekstremite becerilerine etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda konvansiyonel fizyoterapiye ek olarak uygulanan DBT'nin, sadece konvansiyonel fizyoterapiye göre denge, gövde kontrolü ve üst ekstremite becerilerinde anlamlı bir iyileşmeye neden olmadığı saptamıştır (Aktaş, 2022).

Cemali ve arkadaşları, kortikal görme bozukluğu olan SP'li bebeklerde DBT'nin duyusal, motor ve okülomotor beceriler üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışma sonunda konvansiyonel fizyoterapi programı ile birlikte uygulanan DBT'nin, sadece konvansiyonel fizyoterapi programına göre SP'li bebeklerde duyusal işlemleme becerilerini arttırmada daha etkili olduğu saptanmıştır (Cemali et al., 2022).

Rathod ve arkadaşları, çalışmasında diplejik tip SP'li çocuklarda DBT'nin kaba motor fonksiyon üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışma sonunda nörogelişimsel tedaviye ek olarak eklenen DBT'nin kaba motor fonksiyonu arttırmada etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte duyusal işlevin iyileştirilmesinde, kavramının geliştirilmesinde, düşme korkusunun azaltılmasında da yardımcı olduğu saptanmıştır (Rathod et al.).

Batool ve arkadaşları, çalışmasında SP'li bireylere konvansiyonel fizyoterapi programına ek olarak uygulanan sanal gerçeklik ile DBT'nin etkisini araştırmıştır. Çalışma sonunda DBT'nin sanal gerçekliğe kıyasla kaba motor fonksiyonu arttırmada, dengeyi düzeltmede, mobilizasyonu sağlanmasında daha etkili olduğu görülmüştür (Batool et al., 2022).

REFERANSLAR

Akkaya, K. U. (2019). Serebral Palsili Çocuklarda Alt Ekstremite Duyusunun Denge Ve Yürüyüş Parametreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Gazi Üniversitesi Sağlik Bilimleri Enstitüsü, Yayımlanmış Doktora Tezi, Ankara.

Aktaş, H. (2022). *Serebral Palsili Çocuklarda Duyu Bütünleme Terapisinin Üst Ekstremite Fonksiyonları, Gövde Kontrolü Ve Denge Üzerine Etkisi* Bakırçay Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü].

Auld, M. L., Boyd, R., Moseley, G. L., Ware, R., & Johnston, L. M. (2012). Tactile Function In Children With Unilateral Cerebral Palsy Compared To Typically Developing Children. *Disability And Rehabilitation*, *34*(17), 1488-1494.

Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory Integration And The Child: Understanding Hidden Sensory Challenges*. Western Psychological Services.

Batool, S., Saeed, A., Ghous, M., & Khushnood, K. (2022). Augmented Effects Of Sensory Integration Therapy And Virtual Reality On Movement And Balance Issues In Cerebral Palsy: A Pilot Study. *The Rehabilitation Journal*, *6*(04), 451-456.

Beaman, J., Kalisperis, F., & Miller-Skomorucha, K. (2015). The Infant And Child With Cerebral Palsy. *Pediatrical Physical Therapy. 5th Ed. Sydney: Lippincott Williams & Wilkins*, 187-246.

Berker, N., & Yalçın, S. (2005). The Help Guide To Cerebral Palsy. Global-Help Publication.

Cans, C., Dolk, H., Platt, M. J., & Colver, A. (2007). Recommendations From The Scpe Collaborative Group For Defining And Classifying Cerebral Palsy. *Developmental Medicine And Child Neurology*, *49*, 35.

Cemali, M., Pekçetin, S., & Akı, E. (2022). The Effectiveness Of Sensory Integration Interventions On Motor And Sensory Functions In Infants With Cortical Vision Impairment And Cerebral Palsy: A Single Blind Randomized Controlled Trial. *Children*, *9*(8), 1123.

Cooper, J., Majnemer, A., Rosenblatt, B., & Birnbaum, R. (1995). The Determination Of Sensory Deficits In Children With Hemiplegic Cerebral Palsy. *Journal Of Child Neurology*, *10*(4), 300-309.

Graham, H. K., Rosenbaum, P., Paneth, N., Dan, B., Lin, J.-P., Damiano, D. L., Becher, J. G., Gaebler-Spira, D., Colver, A., & Reddihough, D. S. (2016). Erratum: Cerebral Palsy. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*(1), 1-1.

Hagberg, B., Hagberg, G., Beckung, E., & Uvebrant, P. (2001). Changing Panorama Of Cerebral Palsy In Sweden. Viii. Prevalence And Origin In The Birth Year Period 1991–94. *Acta Paediatrica*, *90*(3), 271-277.

Howard, J., Soo, B., Graham, H. K., Boyd, R. N., Reid, S., Lanigan, A., Wolfe, R., & Reddihough, D. S. (2005). Cerebral Palsy In Victoria: Motor Types, Topography And Gross Motor Function. *Journal Of Paediatrics And Child Health*, *41*(9-10), 479-483.

Johnson, A. (2002). Prevalence And Characteristics Of Children With Cerebral Palsy In Europe. *Developmental Medicine And Child Neurology*, *44*(9), 633-640.

Little, W. (2012). The Classic: Hospital For The Cure Of Deformities: Course Of Lectures On The Deformities Of The Human Frame. *Clinical Orthopaedics And Related Research®*, *470*, 1252-1256.

Liu, J.-M., Li, S., Lin, Q., & Li, Z. (1999). Prevalence Of Cerebral Palsy In China. *International Journal Of Epidemiology*, *28*(5), 949-954.

Mahaseth, P. K., & Choudhary, A. (2021). Sensory Integration Therapy Verses Conventional Physical Therapy Among Children With Cerebral Palsy On Gross Motor Function–A Comparative Randomized Controlled Trial. *Annals Of The Romanian Society For Cell Biology*, 17315-17334.

Mcintyre, S., Taitz, D., Keogh, J., Goldsmith, S., Badawi, N., & Blair, E. (2013). A Systematic Review Of Risk Factors For Cerebral Palsy In Children Born At Term In Developed Countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*(6), 499-508.

Morgan, C., Darrah, J., Gordon, A. M., Harbourne, R., Spittle, A., Johnson, R., & Fetters, L. (2016). Effectiveness Of Motor Interventions In Infants With Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*(9), 900-909.

Murphy, N., & Such-Neibar, T. (2003). Cerebral Palsy Diagnosis And Management: The State Of The Art. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, *33*(5), 146-169.

Novak, I. (2014). Evidence-Based Diagnosis, Health Care, And Rehabilitation For Children With Cerebral Palsy. *Journal Of Child Neurology*, *29*(8), 1141-1156.

Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jetté, N., & Pringsheim, T. (2013). An Update On The Prevalence Of Cerebral Palsy: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*(6), 509-519.

Pakula, A. T., Braun, K. V. N., & Yeargin-Allsopp, M. (2009). Cerebral Palsy: Classification And Epidemiology. *Physical Medicine And Rehabilitation Clinics*, *20*(3), 425-452.

Palsi, Y. A. S. (2010). Gökçay E, Sönmez M (Editörler). *Çocuk Nörolojisinde. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık*, 229-239.

Pavão, S. L., & Rocha, N. A. C. F. (2017). Sensory Processing Disorders In Children With Cerebral Palsy. *Infant Behavior And Development*, *46*, 1-6.

Rathod, N. K., Diwan, S., & Engineer, P. M. Effect Of Sensory Integration Therapy On Gross Motor Function In Children With Spastic Diplegic Cerebral Palsy: A Pilot Study.

Rethlefsen, S. A., Ryan, D. D., & Kay, R. M. (2010). Classification Systems In Cerebral Palsy. *Orthopedic Clinics*, *41*(4), 457-467.

Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., Dan, B., & Jacobsson, B. (2007). A Report: The Definition And Classification Of Cerebral Palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*, *109*(Suppl 109), 8-14.

Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B., & Kopyta, I. (2020). Cerebral Palsy: Current Opinions On Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification And Treatment Options. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, 1505-1518.

Sankar, C., & Mundkur, N. (2005). Cerebral Palsy-Definition, Classification, Etiology And Early Diagnosis. *The Indian Journal Of Pediatrics*, *72*, 865-868.

Serdaroğlu, A., Cansu, A., Özkan, S., & Tezcan, S. (2006). Prevalence Of Cerebral Palsy In Turkish Children Between The Ages Of 2 And 16 Years. *Developmental Medicine And Child Neurology*, *48*(6), 413-416.

Sewell, M. D., Eastwood, D. M., & Wimalasundera, N. (2014). Managing Common Symptoms Of Cerebral Palsy In Children. *Bmj*, *349*.

Shevell, M. (2019). Cerebral Palsy To Cerebral Palsy Spectrum Disorder: Time For A Name Change? *Neurology*, *92*(5), 233-235.

Shevell, M. I., Dagenais, L., Hall, N., & Consortium, R. (2009). The Relationship Of Cerebral Palsy Subtype And Functional Motor Impairment: A Population-Based Study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *51*(11), 872-877.

Watling, R. L., Deitz, J., & White, O. (2001). Comparison Of Sensory Profile Scores Of Young Children With And Without Autism Spectrum Disorders. *The American Journal Of Occupational Therapy*, *55*(4), 416-423.

Yakut, A., & Palsi, S. (2010). Gökçay E, Sönmez M (Editörler). *Çocuk Nörolojisi" Nde. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık*, 229-239.

Yeargin-Allsopp, M., Van Naarden Braun, K., Doernberg, N. S., Benedict, R. E., Kirby, R. S., & Durkin, M. S. (2008). Prevalence Of Cerebral Palsy In 8-Year-Old Children In Three Areas Of The United States In 2002: A Multisite Collaboration. *Pediatrics*, *121*(3), 547-554.

Bölüm 35

Efluks Pompa İnhibitörlerinin Antibakteriyel Etkilerinin İncelenmesi

İmran GARİP[1]

ÖZET

Antibiyotiklerin keşfiyle bakteriyel enfeksiyonların geçmişte kaldığı düşünülüyordu. Ancak bakteriler antibiyotiklerin etkisine karşı koyacak mekanizmalara sahip olacak şekilde geliştiler. Patojen bakteriler arasındaki antibiyotik direnci her geçen gün artarak kriz durumuna doğru gitmektedir. Çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı tedavi seçenekleri giderek azalmaktadır. Yeni antibakteriyel maddelerinin keşfinin mevcut hızı, yeni direncin gelişme hızının gerisinde kalmaktadır. Antibiyotik akışı bakterilerin antibiyotikleri içlerinden dışarı pompaladığı ana mekanizmalardan biridir. Bu amaçla, özel proteinler vasıtasıyla antibiyotikler hücrenin iç kısmından dış kısma aktarır. Bu pompaların engellenmesi, yeni antibiyotik geliştirme yerine daha cazip bir stratejidir. Ancak kolay bir yol değildir. Akış pompası inhibitörleri (EPİ) antibiyotiklerin etkisini yenileyebilecek potansiyel terapötikler olarak görülmektedir. Doğal ve sentetik kaynaklardan elde edilir. Bu bölümde EPİ'lerin veteriner hekimliğinde kullanım potansiyeli konusu incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: efflux pompa inhibitörleri[2], antibakteriyel, direnç

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın ortalarında penisilinin keşfi sağlık alanında önemli bir dönüşüm sağladığı için, sonucunda dünya çapında yaşam beklentisini artırdı(AlMatar, Albarri, Makky, & Köksal, 2021). Antibiyotikler, ameliyatlar, organ nakilleri, kanser tedavisi gibi karmaşık tıbbi prosedürlerde başarı sağlayan etkili enfeksiyon yönetimi sağladı(Lamut, Peterlin Mašič, Kikelj, & Tomašič, 2019). Ancak bu antibiyotik keşfinin ilk güzel günleri, antimikrobiyal direncin (AMR) eşzamanlı gelişimi nedeniyle uzun sürmedi(Wang, Venter, & Ma, n.d.). İçinde bulunduğumuz çağda antibiyotiğe dirençli bakteriler insan ve hayvan sağlığı için küresel bir tehdit oluşturmaktadır. Her ne kadar antibiyotik direnci klinik olarak antibiyotik kullanımından önce ortaya çıksa da

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, imran.garip@bozok.edu.tr, ORCID NO: 0000-0002-4998-8027

antibiyotiklerin uygunsuz ve yanlış kullanımı patojenik bakterilerde yeni AMR mekanizmalarının gelişmesine yol açmaktadır(Haque, Sartelli, McKimm, & Bakar, 2018)(Hoffman & Outterson, 2015). AMR'nin ortaya çıkışı ve küresel çapta yayılması, bulaşıcı hastalıkları tedavisini tehlikeye atmakta ve sağlık bakım maliyetlerini artırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün antibiyotik direncine sahip patojenlere ilişkin raporunda araştırmaların bu ölümcül bakteriler üzerine odaklanmasının önemini vurgulamaktadır (Blair, Webber, Baylay, Ogbolu, & Piddock, 2014). Bakterilerde antibiyotik direnci altı ana mekanizma yoluyla geliştirilebilir; (a) Akış sistemleriyle artan ilacın dışa akışı (b) membran geçirgenliğindeki değişime bağlı olarak ilacın alımın azalması; (c) enzimatik bozunma; (d) hedef bölgenin korunması; (e) hedef bölge modifikasyonu ve (f) alternatif enzimlerin veya hedef dışı bölgelerin ifadesi.

Antibiyotik akışı, çok çeşitli patojenik bakteriler arasında en yaygın direnç mekanizmalarından biridir. Akış pompaları, membran boyunca ilacın yer değiştirmesini sağlayan, bakterilerin sitoplazmik membranında lokalize olan taşıyıcı proteinleridir. Akış pompaları, toksik maddeleri, çekirdek algılayıcı molekülleri (otoindüktörler), biyofilm oluşum moleküllerini ve bakterilerin virülans faktörlerini dışarı atarak iç ortamın düzenlenmesinde rol oynar. Akış pompaları, Ag 2+, Cu 2+, Co 2+, Zn 2+, Cd 2+ ve Ni 2+ gibi metal iyonlarını dışarı aktararak ağır metal direnci kazandırabilir. Gram-negatif bakterilerde akış pompaları, ağır metal iyonlarının yalnızca sitoplazmik konsantrasyonunu değil aynı zamanda periplazmik konsantrasyonunu da azaltmaya yardımcı olur; Periplazmik metal iyonları sitoplazmaya yeniden girebildiğinden, ağır metal toksisitesinden kaçınmak için çoklu akış pompaları birlikte çalışır (Blair, Webber, et al., 2014). Akış pompaları, substratları dışarı pompalamak için kullandıkları enerji kaynağına göre birincil ve ikincil olarak sınıflandırılır. Substratların membran boyunca yer değiştirmesi için ATP'nin hidrolizinden enerji sağlayan akış pompaları birincil akış pompaları olarak tanımlanırken, protonlar veya iyonlar (proton hareket kuvveti) tarafından oluşturulan elektrokimyasal gradyanlardan enerji çekenler ikincil akış olarak tanımlanır. Şimdiye kadar bakterilerde altı ana akış pompası ailesi bulunmuştur: ATP bağlayıcı kaset (ABC) süper ailesi, ana kolaylaştırıcı süper ailesi (MFS), çoklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyonu (MATE), dirençli nodülasyon hücre bölünme (RND) ailesi, küçük çoklu ilaç direnci (SMR) ailesi ve proteobakteriyel antimikrobiyal bileşik akışı (PACE) ailesidir(Santagati et al., 2004). Her ne kadar çeşitli akış pompaları olsa da tüm akış pompası sınıfları arasında substrat fazlalığı mevcuttur; öyle ki, bir antibiyotik birkaç farklı akış pompası tarafından dışarı aktarılabilir ve tek bir akış pompası yapısal ve kimyasal olarak çeşitli substratları dışarı aktarabilir. Akış pompaları bakteriler için farklı stres

ortamlarında önemli bir rol oynar; bu nedenle, kullanım ömrünü tamamlamış mevcut antibiyotikleri gençleştirmek için yeni inhibitörlerin geliştirilmesi umut verici bir hedef olabilir. Ancak akış pompalarının substrat fazlalığı nedeniyle akış pompası inhibitörlerinin klinik başarısı belirsizliğini korumaktadır. Bu zorluk, yeni geniş spektrumlu akış pompası inhibitörlerinin keşfedilmesi, çözülmeyi bekleyen önemli bir sorundur. Akış pompaları, antibiyotiklerin dışa akışında, biyofilm oluşumunda, konakçı fizyolojisinin düzenlenmesinde, metal direncinde ve virülansta önemli bir rol oynar.

Bakteriyel akış pompaları iç zar üzerinde bulunur. Gram-negatif bakterilerin hücre zarlarında dış zar, peptidoglikan tabakası ve iç zar olmak üzere üç bileşen bulunur. Gram pozitif bakterilerin hücre zarlarında yalnızca iki bileşen bulunur; peptidoglikan tabakası ve iç zardır(Amaral, Martins, Spengler, & Molnar, 2014)(Auda, Ali Salman, & Odah, 2020).

BAKTERİYEL AKIŞ SİSTEMİ TÜRLERİ

ATP Bağlayıcı Kaset (ABC) Süper Ailesi

ABC süper ailesi, birincil akış pompası ailesidir ve ilaçlar, lipitler ve steroller de dahil olmak üzere çok çeşitli çözünen maddelerin membran boyunca translokasyonunu sağlamak için ATP'nin aktif hidrolizinden enerji alır(Piddock, 2006)(S. Kumar et al., 2024). Tüm ABC aileleri, membranı her biri altı kez geçen iki membran-integral parça alanından 12 transmembran alanı (TMD) ve TMD'lerin substrat bağlama ve NBD bağlanmasında rol aldığı iki nükleotit bağlama alanından (NBD) oluşan temel ortak bir yapısı vardır. Taşıma döngüsünün çalışmasını sağlamak için ATP'yi hidrolize eder (Hadjirin, Harrison, Holmes, & Paterson, 2014)(Bhattacharyya, Sharma, Akhter, & Pathania, 2017). ABC ekstrüzyon sistemleri tam veya yarım taşıyıcılara bölünmüştür. Tam taşıyıcılarda tek bir polipeptit, iki NBD'yi ve iki TMD'yi kodlar. Yarı taşıyıcılarda tek bir polipeptit, bir NBD ve bir TMD'yi kodlamaktadır(Ashima K. Bhardwaj & Priyabrata Mohanty, 2012)(Fenosa et al., 2009). ABC ailesi, substratları membran boyunca çıkarmak için içe bakan (IF) ve dışarıya bakan (OF) arasındaki 'alternatif erişim' mekanizmasına göre çalışır, ancak içe bakan taraftaki iki NBD arasındaki fiziksel ayrılma derecesi ile dışa bakan arasındaki durum hala belirsizdir(Santagati et al., 2004b).Yakın zamanda yapılan bir çalışma, iki NBD arasındaki fiziksel ayrımda NBD ayrımının yalnızca içe dönük durumdan dışa dönük duruma doğru azaldığını, buna karşılık ADP'nin buna bağlı olarak NBD ayrımından daha büyük olduğu bildirilmektedir(Sekyere & Amoako, 2017). İnsan patojenik bakterilerinde bulunan ABC taşıyıcıları, çeşitli mekanizmalar yoluyla virülansa, patogeneze ve

çoklu ilaç direncine katkıda bulunur. ABC taşıyıcıları ikili işlevselliğe sahiptir; yani içe akış veya dışa akış olarak hareket edebilirler. ABC içe akış taşıyıcılar peptitler, vitaminler, amino asitler, geçiş metalleri ve ozmoprotektanlar gibi temel besin maddelerini elde ederek virülansa yardımcı olur. ABC taşıyıcıları, lipopolisakkaritler ve kapsüler polisakkaritler gibi glikokonjugat biyosentezinde yer alan temel molekülleri ve ayrıca ksenobiyotikleri dışa atarak virülansa katkıda bulunur(Vargiu & Nikaido, 2012). Salmonella enterica serovar Typhimurium, MacAB'de, ABC ailesine ait bir akış pompasının, makrofajlar içindeki oksidatif strese maruz kaldığında hayatta kalmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir(S. Gupta et al., 2013). Geçiş metalleri birçok insan patojeninin patogenezinde kritik rol oynamaktadır(M. Singh et al., 2011). ABC ailesi akış pompalarının, Pseudomonas aeruginosa, Listeria monocytogenes ve Mycobacterium tuberculosis gibi başlıca insan patojenlerinde geçiş metallerinin hücreden atımında rol oynamaktadırlar(Radchenko, Symersky, Nie, & Lu, 2015). ABC taşıyıcılarının görevlerinin çeşitli ve bakteri hücresi için önemli görevleri yerine getirmesi, onları antibakteriyel ilaç geliştirme için çekici bir hedef haline getirmektedir.

Direnç Nodülasyon Hücre Bölünmesi (RND) Üst Ailesi

RND süper ailesi temel olarak asimetrik trimerler oluşturmak üzere iki büyük halkayla ayrılan on iki transmembran heliksten oluşur ve dış halkalar dışa atılan ligandlar için bağlanma bölgeleri içerirken, transmembran alanı, esas olarak protonların substrat translokasyonunda enerji kullanılması için kanal olarak işlev görmektedir(Auda et al., 2020). Her ne kadar 12 sarmal RND akış pompalarının karekteristiğide olsa bazen 12'den fazla sarmalda rapor edilmektedir; örneğin Escherichia coli'nin SecYEG'inde 15 transmembran sarmalı vardır(Radchenko et al., 2015)(Gibbons, Oluwatuyi, & Kaatz, 2003). RND akış pompalarının bir trimer olarak çalıştığı bilinmektedir. Örneğin hidrofobik ve amfifilik akış-alt akış pompaları, E. coli'nin AcrB'si, P. aeruginosa'nın MexB'si, Neisseria gonorrhoeae'nin MtrD'si, Campylobacter jejuni'nin CmeB'si ve ağır metal akışı için CusA ve ZneA gibi alt aile proteinleri, ancak son çalışmalar bu taşıyıcıların dimerler (Burkholderia multivorans'ın HpnN membran proteini) veya monomerler (Mycobacterium smegmatis'in MmpL3 taşıyıcısı) olabileceğini düşündürmektedir(‘Ovid’, n.d.). RND süper ailesi, Gram negatif bakterilerde antibiyotik direncine aracılık eden en güçlü akış pompası ailesidir. Pompa bir dış membran faktörü (OMF), bir periplazmik adaptör proteini (PAP) ve bir iç membran RND taşıyıcısından oluşur ve bu nedenle üçlü direnç-nodülasyon-bölünme (RND) akış pompaları olarak da adlandırılır(A. Kumar et al., 2008). Ayrıca PAP, dört alandan oluşan

karmaşık bir proteindir: sarmal, lipoil, namlu ve membran-proksimal alanlar (MPD). Membran boyunca sürekli kanallar oluşturmak için iç membran taşıyıcılarını ve OMF'leri birbirine bağlamaktadır(Stermitz, Lorenz, Tawara, Zenewicz, & Lewis, 2000). Hem insanları hem de hayvanları etkileyen en yaygın enterik patojenlerden biri S. enterica serovar typhimurium'dur. Kirlenmiş yiyecek ve suyun tüketimi bağırsak epiteline ulaşan bakterilerin ana kaynağıdır ve gastrointestinal hastalığa neden olur(Morel, Stermitz, Tegos, & Lewis, 2003). S. enterica ile ilgili önceki raporlarda, PAP dizisinin promoter bölgesinde, PAP-RND etkileşiminin yapısal temelinde yer alan dört adet üç boyutlu bölgenin mevcut olduğu bildirilmektedir. Yapısal çalışmalara göre, bu dört 3 boyutlu bölge, bağlanma kutuları olarak bilinen dokuz farklı doğrusal bağlanma dizisine karşılık gelmektedir(Stermitz et al., 2000). Bahsedilen çalışma, RND akış pompası işlevselliğinden sorumlu bağlanma kutuları içindeki kritik korunmuş kalıntıları tanımlar ve akış fonksiyonu için kritik olan kutu4 (T271 ve F292), kutu1 (R59) ve kutu9'un (K366) tam kalıntılarını daha da geliştirmektedir(Ling, 1997). Her bir bağlanma kutusunun tanımlanan korunmuş kalıntılarının mutasyonu, RND bazlı üçlü akış pompası olan AcrABZ-TolC düzeneğini tamamen dengesizleştirir. Bu yeni tanımlanan kalıntılar, antimikrobiyal dirençle mücadele etmek için akış pompası inhibitörlerinin geliştirilmesinde yeni terapötik hedefler olarak kullanılabilir(Gibbons, Moser, & Kaatz, 2004). RND süper aileleri virülans ve dirençteki rolleriyle bilinir. Bakteriyel adezyon ve konakçı hücrelerin istila etme kapasitesi, etkili kolonizasyon ve enfeksiyon için çok önemlidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ebeveyn suşlarla karşılaştırıldığında E. coli'nin akış pompası mutantlarında yapışma ve istilada önemli bir azalma bulunduğu; bu durumun, S. enterica'da AcrB eksikliğinde yapışma ve istilayı azalttığı bildirilmektedir(Oluwatuyi, Kaatz, & Gibbons, 2004).

Başlıca Kolaylaştırıcı Üst Ailesi (MFS)

MFS ailesi, bakterilerde, arkelerde ve ökaryotlarda her yerde bulunan ikincil aktif taşıyıcıların bilinen en büyük süper ailesidir. Çözünen uniport (iyonlardan bağımsız çözünen maddenin hareketi), çözünen/katyon ortak noktası (çözünen madde ve iyonun aynı yönde hareketi), çözünen/katyon antiport (iyon ve çözünen maddenin zıt yönlerde hareketi) ve/veya çözünen üyeleri içerir içe ve/veya dışarıya doğru yönlendirilmiş polariteye sahip /çözünen antiportdur(Opperman & Nguyen, 2015)(Chevalier et al., 2004). Hem simporterlar hem de antiporterler, substratları membran boyunca hareket ettirmek için proton hareket kuvvetinden (PMF) gelen enerjiyi kullanırlar(Pradel & Pagès, 2002). Bu ailenin çoğunluğu monomerik bir birim

olarak işlev görür ve her biri altı sarmaldan oluşan bir demet halinde iki alan halinde organize edilen 12 ila 14 TMH'ye sahiptir(Slipski, Zhanel, & Bay, n.d.). Şaşırtıcı bir şekilde, MFS taşıyıcılarının moleküler seviyeye kadar allosterik olarak nasıl düzenlendiği hala belirsizdir, ancak tek parçacıklı kriyo-EM ve floresans rezonans enerji transferi (FRET), nükleer manyetik rezonans (NMR) ve elektron gibi diğer tekniklerdeki gelişmesiyle birlikte paramanyetik rezonans (EPR) spektroskopisi, yapısal verileri genişletebilir ve MFS taşıyıcılarına ilişkin yeni, kavramsal anlayışları ortaya çıkarabilir(Pasqua et al., 2019). MFS taşıyıcıları, konakçı-patojen iletişiminde, özellikle yapışma, istila, hücre içi hayatta kalma ve biyofilm oluşumunda önemli roller oynar. MDR taşıyıcılarının aktivitesinin inhibe edilmesi, ilaç direnciyle mücadele etmek ve patojenlerin virülansını azaltmak için umut verici bir stratejidir; örneğin Acinetobacter baumannii MFS akış pompasının (AbaF) inaktivasyonu, bir Caenorhabditis elegans modelinde bakteriyel virülansı azaltır(Zechini & Versace, 2009). N. gonorrhoeae, cinsel yolla bulaşan bir hastalık olan gonore'ye neden olan katı bir insan patojenidir. N. gonorrhoeae'deki bir MFS pompası olan FarAB, oleik, linoleik ve palmitik asitler gibi uzun zincirli yağ asitlerine karşı dirence aracılık eder(Piddock, 2006). L. monocytogenes, bağırsak bariyerini kırabilen ve hızla karaciğere ve dalağa yayılabilen, gıda kaynaklı bir patojendir. İki MFS pompası, MdrM ve MdrT, L. monocytogenes'in patofizyolojisinde önemli roller oynar. Hem MdrM hem de MdrT safra direncinde rol oynar ve bakteriyel yayılmayı ve doku istilasını teşvik eden doğuştan gelen bağışıklığın sitozolik gözetim yolunu modüle eder. MdrM, sitozolik bakterilerin IFN-β ekspresyonunu indükleme yeteneğini aktif olarak kontrol eder(Maurya, Jangra, Tambat, & Nandanwar, 2019).

Çoklu İlaç Ve Toksik Bileşik Ekstrüzyon (MATE) Ailesi

MATE ailesi ilk olarak 30 yıl önce bildirildi ve MFS ailesiyle yakından ilişkili olduğuna inanılıyordu, ancak hesaplamalı çalışmalar ve yapısal karakterizasyon hem MATE hem de MFS ailelerinin sıraları ve topolojileri açısından farklı olduğu görülmektedir. MATE taşıyıcıları, çoklu ilaç/oligosakarit-lipid/polisakarit (MOP) flippaz süper ailesi olarak sınıflandırılır ve ayrıca amino asit sekansı benzerliklerine göre NorM, DNA hasarıyla indüklenebilir protein F (DinF) ve ökaryotik süper ailelere ayrılır(P. Tegos et al., 2012). MATE süper ailesi taşıyıcılarının birkaç kristal yapısı, bunların, membran düzlemine dik bir eksene sahip, molekül içi sahte iki kat simetriye ait bir N-lobu ve bir C-lobu olan 12 transmembran helixinden oluştuğunu göstermiştir(S. Zhang, Wang, & Ahn, 2023). Yapısal benzerliklere rağmen, birkaç MATE süper aile üyesinin taşıma mekanizmalarının farklı

olduğu gözlemlenmiştir; örneğin Vibrio cholerae'den NorM-Vc ve Pseudomonas stutzeri'den NorM-PS, NorM-VC ve NorM-PS karşılaştırılabilir yapısal özelliklere sahiptir, ancak NorM-PS, H + elektrokimyasal gradyanlar tarafından yönlendirilirken, NorM-VC'nin hem Na + hem de H +' ya bağlandığı bulunmuştur(Huang et al., 2022). Katyonik substratların membran boyunca yer değiştirmesi için, MATE süper ailesi ikincil bir antiporter (H + veya Na + akışı) olarak işlev görür ve substrata bağlı dışa dönük veya iyona bağlı içe dönük konformasyonlar arasında geçiş yapan bir rocker-switch alternatif erişim mekanizması kullanır(S. Zhang et al., 2023). Etidyum bromür, berberin, akriflavin, norfloksasin ve tetrafenilfosfonyum, MATE taşıyıcılarının ekstrüde ettiği ve bakterilerde bu ilaçlara duyarlılığı azaltan katyonik substratlardan bazılarıdır(Patel, Kosmidis, Seo, & Kaatz, 2010). Bakteriler ayrıca MATE süper ailesinin ekspresyon seviyesindeki değişiklikleri takiben direnç geliştirmeye de eğilimlidir; örneğin Staphylococcus aureus'ta MepA'nın aşırı ekspresyonu, metisilin ve vankomisine dirençli S. aureus enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan tigesikline karşı dirence yol açabilir. MATE süper ailesi akış (A1S_3371) pompasının A. baumannii ATCC 17978 virülansına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir(Varela, Stephen, Bharti, Lekshmi, & Kumar, 2023).

Küçük Çoklu İlaç Direnci (SMR) Ailesi

SMR ailesi, arke ve bakterilerdeki çeşitli kuarterner amonyum bileşiklerine ve diğer lipofilik katyonlara direnç kazandıran, yalnızca dört transmembran a-helix içeren küçük (12 kDa) entegre iç membran proteinlerinden oluşur(Stephen, Salam, Lekshmi, Kumar, & Varela, 2023). Boyutu küçük olmasına rağmen SMR ailesi homodimer veya heterodimer olarak işlev görür. SMR ailesinin genel taşıma mekanizması, substrat ile bir proton (antiport) arasındaki değişimdir(Roy et al., 2013). Çok çeşitli SMR ailesi çalışmaları, çoklu ilaç direncinin proton itici güç tarafından yönlendirildiğini ve korunmuş amino asit glutamik asidin katyonik ilaçların dışarı atılmasına katkıda bulunan önemli bir kalıntı olduğunu göstermiştir(Maurya et al., 2019). Bakteriyel patojenlerde çeşitli SMR proteinleri tanımlanmış ve klinik olarak kullanılan β-laktamlar, aminoglikozidler, dihidrofolat inhibitörleri ve çeşitli antiseptikler gibi antibiyotiklere karşı direnç bulunmuştur(Bay, Rommens, & Turner, 2008). M. tuberculosis, Mmr proteinini kodlayan mmr genini içeren patojenik bir bakteri ve tüberkülozun etken maddesidir. Mmr proteininin aşırı ekspresyonu, etidyum bromür, kuaterner amonyum bileşikleri ve kanamisin ve amikasin gibi birkaç antibiyotiğe karşı bakteriyel duyarlılığı azaltır(Machado, Lecorche, Mougari, Cambau, & Viveiros, 2018). Bildiğimiz kadarıyla MATE

taşıyıcılarının insan patojenlerindeki bakteriyel virülansa katkısına dair çok az kanıt gösterilmiştir.

Proteobakteriyel Antimikrobiyal Bileşik Akışı (PACE) Ailesi

Prototip olarak A. baumannii'den AceI ile PACE ailesi proteinleri, mobil genetik elementler yerine bakteriyel çekirdek genomundaki genler tarafından kodlanan, yakın zamanda keşfedilen bir bakteriyel ilaç akış taşıma proteinleri ailesidir; bu da onların bazı önemli görevleri yaptıklarını göstermektedir. Yapısal olarak çeşitli antimikrobiyal bileşiklere ve biyosentetik biyositlere (örn. benzalkonyum, dikualinyum, akriflavin, proflavin ve klorheksidin) karşı geniş direnç sergiler(Maurya et al., 2019). Çeşitli bakteri türlerinden 47 farklı PACE ailesi proteininin hizalanması, dört amino asit kalıntısının (glutamik asit, asparajin, alanin ve aspartik asit) aile boyunca korunduğunu ortaya çıkardı. Glutamik asit transmembran sarmal 1'de bulunur, asparajin transmembran sarmal 2'de bulunur, alanin transmembran sarmal 4'ün periplazmik membranının sınırında bulunur ve aspartik asit transmembran sarmal 4'ün sitoplazmik membranının sınırında bulunur. A. baumannii'nin AceI'si, yaygın olarak kullanılan antiseptik- klorheksidinin taşınmasında yer alan PACE ailesinin prototip üyesidir. AceI'nin glutamik asidin tamamen korunduğu ve proton bağlanmasından sorumlu olduğu keşfedildi(Bolla, Howes, Fiorentino, & Robinson, 2020). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, E15'in, AceI proteinlerinin monomerik ve dimerik formlarının dinamik bir dengede bulunduğu ve denge durumunun pH, kardiyolipin ve klorheksidin bağlanmasıyla modüle edildiği çözeltideki AceI proteinlerinin dimerizasyonunda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Ayrıca, bu glutamik asidin glutamine (E15Q) mutasyonu, vahşi tip AceI proteininden önemli ölçüde farklı bir pH tepkisi ile sonuçlanır(Smith et al., 2007). AceI proteininin C terminalinin, N terminaline kıyasla yüksek oranda korunmaktadır; bu, onun çekirdek fonksiyonunda önemli olduğu ve diğer yandan N terminalinin substratta önemli bir rol oynadığını gösteriyor. Metabolizma, transkripsiyon regülasyonu ve protein ekspresyonundaki önemli rolleriyle bilinen kısa zincirli diaminlerin (kadaverin ve putresin gibi), PACE ailesi taşıyıcılarının fizyolojik substratları olduğu bulunmuştur(S. Singh et al., 2017). PACE taşıyıcıları, membran boyunca elektrokimyasal proton gradyanı yoluyla üretilen enerjiyi kullanarak substratlarının yerini değiştirir; örneğin, P. aeruginosa'dan gelen PACE taşıyıcı PA2880, proton hareket kuvvetini kullanarak klorheksidin akışına aracılık eder(Bolla et al., 2020). E. coli kromozomunda PACE familyasına ait proteinleri kodlayan genlerin bulunmaması, aynı zamanda bu genlerin Gammaproteobakterilerden ayrılma sırasında erken dönemde

kaybolduğunu da düşündürmektedir(AlMatar et al., 2021)(Kornelsen & Kumar, 2021).

Efflux Pompa İnhibitörleri (EPI) Etki Mekanizmaları

Dolaylı Etkiler

Akış pompaları hücresel enerjiye bağımlı olduğundan enerji ve akış aktivitesinin ayrılması akışın engellenmesi potansiyel bir tedavi yaklaşımı sunar. Bu amaçla, proton gradyanı veya enerji sağlayan ATPaz çeşitli EPI'lerin hedefi olarak denenmiştir. Bu durumda akış pompasıyla direkt bir müdahale olmayacağından bu yaklaşım avantajlı görülmektedir. Karbonil siyanür-m-klorofenilhidrazon (CCCP) belki de en tanınmış EPI'dir. Proton gradyantını bozan bir iyonofordur. Bakteri hücrelerinin metabolizmasını yavaşlatıp dolayısıyla akış pompalarını da pasifize etmektedir. Bu şekilde tetrasiklinin aktivitesi olmadığı bakterilerde yeniden antibakteriyel etkinliğin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Helicobacter pylori'ye karşı karbopenemlerle CCCP arasındaki sinerjizma, metabolik olarak aktif olmayan bakteriyel hücrelerin meydana gelmesiyle açıklanmaktadır. Ancak CCCP'nin memeli hücrelerinde de aynı etkiyi göstermesi sadece in-vitro kullanımla sınırlı kalmaktadır. IITR08027 ise memeli hücrelerine düşük toksisitesi ve floroquinolon antibiyotiklerine karşı geliştirilen MATE akış pompasının enerji kaynağını sağladığı proton gradyentini engellemek suretiyle akış pompasını pasifize etmekte ve antibakteriyel etkinliğini güçlendirmektedir(Blair, Richmond, & Piddock, 2014).

Direkt Etkiler

Akış pompası inhibisyonunun bir başka mekanizması da EPI'lerin fonksiyonel akış pompalarına bağlanmasıdır. Bu bağlanma pompaların etkileşim yeteneğinin azalmasına neden olur. Bağlanma rekabetçi olabilir, EPI'nin substratlarla rekabet ettiği yer olan, bağlanma bölgesi veya rekabetçi olmayan bağlanma durumlarında, pompaya giden EPI, pompanın afinitesinde azalmaya neden olur(Pagès & Amaral, 2008).

Ancak bakteriler her zaman hedef bölgelerini değiştirmek amacıyla, akış pompalarını değiştirdiklerinden bu inhibitörler işe yaramaz hale getirmektedirler. PAβN (veya MC-207,110) RND ailesinin sentetik ilk inhibitörüdür. P. Aeruginosa bakterisine karşı levofloksasin'i MexAB, MexCD ve MexEF pompalarını inhibe etmek suretiyle etkisini güçlendirmektedir. Bu molekül aynı şekilde eritromisin ve kloromfenikol'un etkisini güçlendirir(Wang et al., n.d.)(Blair, Richmond, et al., 2014).

Etkisiz antibiyotiklerin aktivitesini canlandırabilecek yeni akış pompası inhibitörlerini keşfetme stratejilerine ihtiyaç vardır. Piyasaya yeni antibiyotikler

sunulduğunda antibiyotik direnci paralel olarak artmaktadır. Her ne kadar belirli bir antibiyotiğin piyasaya sunulmasından önce bazı antibiyotik direnci belirleyicileri mevcut olsa da Dünya genelinde antibiyotiklerin yüksek kullanımı bakteriler üzerinde bir seçilim baskısı oluşturur ve bu da antibiyotik direncinin artmasına katkıda bulunabilir(do Socorro Costa et al., 2022)(Kakarla et al., 2017). Akış pompaları antibiyotik direncinin ana belirleyicileridir ve bu nedenle akış pompalarının etkisini tersine çevirebilen kimyasal parçaların tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Geçmişte akış pompası inhibitörlerini (EPI'ler) keşfetmek için çeşitli stratejiler kullanılmıştır.

Bitki Kaynaklı Akış Pompası İnhibitörleri (EPI)

Kombinatoryal kimya, yeni bir kimyasal ilaç adayı (NCE) geliştirme konusundaki geleneksel düşünceyi değiştirdi, ancak bitki bazlı doğal ürünler, her zaman insan ilaçlarının kaynağı olmuştur. Doğal ürünler, aday ilacın tanımlanması ve ilaçların daha da geliştirilmesi için en verimli kaynak olmuştur. Bitki metabolitleri kanser, nörolojik, kardiyovasküler, cilt, gastrointestinal, inflamasyon ve metabolik bozukluklar gibi birçok terapötik alanda ilaç geliştirmede aktif olarak kullanılmaktadır(Siriyong et al., n.d.). Terpenoidler, fenolik bileşikler ve alkaloidler gibi birçok bitki metaboliti orta düzeyde antibakteriyel aktivite göstermektedir(Siriyong, Chusri, Srimanote, Tipmanee, & Voravuthikunchai, 2016). Bu ikincil metabolitlerin doğrudan antibakteriyel etkisi, bakteriyel protein sentezini, DNA sentezini ve RNA sentezini engelleme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır; ancak hücre zarfı üzerindeki etkileri oldukça belirgindir(Chan et al., 2014). Bitki sekonder metabolitleri ciddi bakteriyel hücre zarı stresine neden olabilir ve bu, hücre duvarı hasarı ve sitoplazmik bileşenlerin, metabolitlerin ve iyonların sızıntısı gibi bir dizi olayı tetikler(Siriyong et al., 2016). Antibakteriyel maddeler olarak güçlü bitki sekonder metabolitlerini keşfetmek için birçok yoğun tarama yapılmış olmasına rağmen, bitki sekonder metabolitlerinin akış pompası inhibitörleri olarak taranmasını tanımlayan literatürde bir eksiklik vardır(Blair, Webber, et al., 2014). Bitki sekonder metabolitlerinin EPI olarak hedefli olarak taranması önemli ve şu anda gözden kaçan bir stratejidir. Dünya çapındaki yaklaşık 250.000 yüksek bitkiden yalnızca %14-28'i tıbbi amaçla araştırılmıştır(Kalia et al., 2012). Bu nedenle, yeterince araştırılmamış olan bu şifalı bitki zenginliği, yeni ve etkili akış pompası inhibitörlerinin keşfi için bizim 'altın madenimiz' olabilir. Tıbbi bitkilerin antimikrobiyal taraması sırasında yeni antimikrobiyal varlıklar bulma arayışında, birçok potansiyel ve güçlü EPI'yi kaçırmış olabiliriz çünkü öncelik genellikle bitki metabolitlerine ve bunların test patojenlerinin belirgin ve anlamlı büyüme inhibisyonunu gösteren

türevlerine verilir(V. K. Gupta et al., 2016). Burada, bitki metabolitlerinin fraksiyonlarından yeni EPI'lerin tanımlanmasına yardımcı olabilecek yeni bir bakış açısı öneriyoruz. İdeal bir EPI, doğal bir antibakteriyel aktiviteye sahip olmamalıdır, çünkü bakteri fizyolojisi üzerinde doğrudan baskı uygulayan herhangi bir kimyasal varlık, herhangi bir antibiyotikle aynı sonuca, yani hızlı direnç gelişimi gibi sonuçlara maruz kalacaktır ve geçmişte birçok antibiyotikte bu tür sonuçlarla karşı karşıya kalınmaktadır(Tintino et al., 2017).

Patojenik bakteriler arasında MDR fenotiplerinin görülme sıklığındaki artış, sonuç olarak bizi antibiyotik kombinasyonlarını kullanmaya zorladı. Bu kriz seviyesinin derinliği, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan kombinasyon ilaçların yarısından fazlasının (%55) enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmasıyla anlaşılabilmektedir(Martins et al., 2011). Ancak şu anda klinik kullanıma yönelik onaylanmış bir EPI bulunmamaktadır. Böyle bir boşluğun çeşitli etkenleri olabilir; Birincisi, herhangi bir patojenin kullanabileceği akış pompalarının çeşitliliğidir. Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlerin her ikisi de birden fazla fonksiyonel akış pompasına sahiptir. Ek olarak, geniş substrat spesifikliği neredeyse tüm akış pompalarının ayırt edici özelliğidir; EPI'lerin geliştirilmesi daha da karmaşık hale geliyor. Şaşırtıcı bir şekilde bitkiler bu sorunun üstesinden gelmek için birden fazla cephanelik geliştirdi. Bitkinin sekonder metabolitlerinin çoğu, orta dereceli antibakteriyel aktiviteye sahip birkaçı dışında doğal antibakteriyel aktiviteye sahip değildir. Gerçekten de birçoğu, türler arası rekabet için gerekli olan otçullara karşı ve diğer moleküller olarak görev yapmaktadır(Bharate et al., 2015).

İlginç bir şekilde bitkiler, alkaloitler gibi diğer ikincil metabolitlerle sinerjistik olarak etki eden ve böylece antibakteriyel olmayan bir ikincil metaboliti veya orta derecede aktif bir ikincil metaboliti güçlü bir antibakteriyel haline getiren birçok akış pompası inhibitörü geliştirmiştir(V. K. Gupta et al., 2016). Örneğin, 5'-metoksihidrnokarpin-D (5'-MHC-D), Berberis fremontii, Berberis repens ve Berberis aquifolia (berberin üreten yerli Amerikan bitkileri) gibi türler tarafından üretilen bir flavonolignandır. 5'-MHC-D'nin tek başına antibakteriyel etkisi yoktur. Bununla birlikte, berberini çoklu ilaca dirençli S. aureus'a karşı klinik olarak kullanılan antibiyotikler kadar etkili, hatta onlardan daha iyi hale getiren çok güçlü bir akış pompası inhibitörü olarak görev yapmaktadır(Dashtbani-Roozbehani & Brown, 2021)(Rayane Correia de Oliveira et al., 2023). Genel olarak, bitkilerin tüm istilacı bakteriyel patojenlere karşı savaşmak için bir dizi zayıf antimikrobiyal veya dar spektrumlu antimikrobiyal etkiyi güçlendirmek için bir dizi fitokimyasal kullanmasıdır. Bu nedenle bitkisel doğal ürün çeşitliliğinin gücünden yararlanmak için tarama stratejimizi değiştirmemiz gerekiyor. Bitki çeşitliliğinin çoğu, akış pompası

inhibitörlerinin taranması için araştırılmadığından, yeni akış pompası inhibitörlerini ortaya çıkaracak yeni tarama stratejilerinin araştırılmasına acil bir ihtiyaç vardır. Dünyanın her köşesinden bitki toplamamız gerekiyor ve buna paralel bir biyoaktif bileşik ekstraksiyon yöntemi takip edilebilir. Daha önce bildirilen zayıf ve dar spektrumlu antibakteriyel fitokimyasalların yanı sıra şu anda kullanılan antibiyotikler, yeni ekstrakte edilen fitokimyasallarla birlikte yeniden test edilebilir. Mevcut akış pompası inhibitörü taramasıyla ilgili en büyük sorun çeşitlilik eksikliğidir; daha önce bildirilen taramaların çoğu, NorA, AcrAB-TolC, MexAB-OprM veya AbeM gibi tek bir akış pompasını eksprese eden rekombinant suşlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir(Pereira et al., 2022)(Plasencia-Rebata et al., 2023). Mevcut taramalardan elde edilen lead'lerle ilgili sorun, bunların yalnızca spesifik akış pompalarını engellemesidir, ancak klinik ortamlarda patojenler birden fazla sınıftan akış pompalarıyla donatılmıştır(Monteiro et al., 2022). Bu senaryolar, klinik olarak uygulanabilir bir akış pompası inhibitörünün keşfedilmesini zorlu bir görev haline getirmektedir. Bir akış pompası inhibitörünün terapötik aralığını genişletmek amacıyla, klinik suşlar arasında yaygın olan çoklu akış pompalarını eksprese eden rekombinant suşlara karşı tarama yapılması esastır. Her ne kadar bu tür taramalarda pozitif isabet yüzdesi sıkı kriterler nedeniyle önemli ölçüde azalacak olsa da, bu durum güven puanının artmasını sağlayacaktır. Farklı tarama programlarından önceden tanımlanmış akış pompası inhibitörlerinin yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları bu yolda değerli bilgiler sağlayabilir(Sundaramoorthy, Shankaran, Gopalan, & Nagarajan, 2023)(Phan et al., 2023).

Doğal ürünlerden yeni akış pompası inhibitörlerini (EPI'ler) keşfetmeye yönelik bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Doğal ürünler kütüphanesinin taranması, yeni EPI'lerin veya güçlü bir antibakteriyel madde olarak sinerji içinde hareket eden bir grup ilgili kimyasal maddenin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Geniş spektrumlu bir EPI veya farklı akış pompalarını hedefleyebilen EPI koleksiyonunu seçmek için birden fazla akış pompasını ifade eden rekombinant suşlara karşı EPI taraması yapılabilir.

Bir akış pompası inhibitörünün zayıf bir antibakteriyel moleküle konjugasyonu da başlangıç için iyi bir stratejidir (Palazzotti et al., 2023)(Song et al., 2016). Berberin, farklı patojenlerdeki birden fazla akış pompası tarafından dışarı atılmaya yatkın, zayıf bir katyonik antibakteriyel moleküldür. Şaşırtıcı bir şekilde, INF55 antibakteriyel aktiviteye sahip olmayan bir akış pompası inhibitörü iken, berberin ile konjugasyonu, ölümcül enterokok enfeksiyonlarına karşı in vivo etkinliğe sahip güçlü bir antibakteriyel molekül oluşturmaktadır(Song et al., 2016).

Geçmişten Gelen Akış Pompası İnhibitörleri

Bugüne kadar birçok güçlü akış pompası inhibitörü keşfedilmiştir. Bu akış pompası inhibitörleri, peptidomimetikler(Costa et al., 2016), piperazinler(Coêlho et al., 2016), piridopirimidinler (Wani et al., 2016) ve piranopirimidinler(Fontaine et al., 2015) gibi yapısal olarak çeşitli kimyasal sınıflara aittir. MC-207,110 (Phe-Arg-β-naftilamid veya PAβN), bir kimyasal kütüphanenin geniş ölçekli taraması kullanılarak tanımlanan peptidomimetik sınıfından geniş spektrumlu bir akış pompası inhibitörüdür(Costa et al., 2016b). Aynı şekilde, 1-(1-naftilmetil)-piperazin (NMP), özellikle RND sınıfı akış pompalarına karşı aktif olan piperazinler sınıfından güçlü bir akış pompası inhibitörüdür(Coêlho et al., 2016). D13-9001, P. aeruginosa enfeksiyonuna karşı olağanüstü in vivo aktivite gösteren, piridopirimidin sınıfından güçlü ve güvenli bir akış pompası inhibitörüdür(Wani et al., 2016). MBX2319, levofloksasin, piperasilin ve sefotaksim gibi birden fazla antibiyotiği güçlendirebilen, AcrAB-TolC'nin yakın zamanda keşfedilen bir akış pompası inhibitörüdür. Son zamanlarda, ilaç yeniden kullanım platformları kullanılarak iki yeni akış pompası inhibitörü (klorpromazin ve amitriptilin) tanımlandı. Bu ilaçların her ikisi de antipsikotik özelliklere sahiptir(J. Zhang et al., 2014). Ancak yukarıda belirtilen moleküllerin hiçbiri, temel olarak in vivo sitotoksisite ve diğer olumsuz etkilerden dolayı klinik kullanım için akış pompası inhibitörleri olarak onaylanmamıştır(Bohnert, Schuster, & Kern, 2013).

SONUÇLAR

Geniş spektrumlu akış pompası inhibitörlerinin araştırmasında öncelikle tartışılması gereken birkaç önemli husus vardır. Birincisi, akış pompaları yalnızca aktif olarak büyüyen bakteri hücrelerinde koruma sağlar. Bu, düşük membran geçirgenliğinin düşük antibiyotik konsantrasyonunun korunmasında önemli bir rol oynadığı yavaş büyüyen veya büyümeyen patojenlere karşı potansiyel kullanımlarını sınırlanmaktadır. İkincisi, akış pompaları bakterilerdeki antibiyotik direncinin ardındaki tek mekanizma değildir. Üçüncüsü, tüm akış pompaları bakterilere özel değildir. Geniş spektrumlu ATP'ye bağımlı akış pompaları insanlarda da mevcuttur. MDR kanser hücreleri, anti-kanser ajanlarının neden olduğu tok(Bohnert et al., 2013)sisiteyi önlemek için sıklıkla ATP'ye bağımlı akış pompalarını aşırı eksprese eder. Geniş spektrumlu bir akış pompası inhibitörü aynı zamanda insan hücrelerinde bulunan akış pompalarını da hedefleyebilir ve dolayısıyla yan etkiler gösterebilir. Dördüncüsü, doğaları gereği akış pompası inhibitörleri, antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılacaktır. Bu, kombinasyonların her

iki bileşeninin farmakokinetik özelliklerini uygun şekilde uyarlamak için ek bir zorluk teşkil etmektedir(Lomovskaya & Bostian, 2006)(Bolla et al., 2020).

Bu nedenle, bir ilaç adayının klinik açıdan değerli bir terapötik maddeye dönüştürülmesi yolunda birçok zorlukla karşılaşılmaktadır. Ancak, klinik olarak halihazırda farklı bir endikasyon için kullanılan mevcut ilaçlar arasında akış pompası inhibitörlerini araştırılması daha faydalı olacaktır. Bu durum, onay için gereken zamanı ve kaynakları önemli ölçüde azaltacaktır(Lomovskaya & Bostian, 2006). Bununla birlikte, bakteriyel ve insan proteinleri arasındaki homoloji göz ardı edilebilecek kadar düşüktür ve sekans benzerlikleri olsa bile, korunmuş bölgeler, substrat spesifikliğine katılmayan bir integral iç membran proteininde yer almaktadır(Blázquez et al., 2020).

Bakteriyel akış sistemleri antibiyotik direncinde çok önemli bir rol oynar. Bakterilerde hem içsel hem de kazanılmış antibiyotik direncine katkıda bulunurlar. Bakteriyel akış sistemi hemen hemen tüm antibiyotik sınıflarını etkiler. Mevcut antibiyotiklerin etkinliğini yeniden sağlayabilecek akış pompası inhibitörlerine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Yeterince kullanılmayan biyoaktif ürünler, potansiyel akış pompası inhibitörleri için mükemmel bir kaynak olabilir. Bu kaynakların hızlı taranması için, bilgisayar programlarından yararlanmaya ve daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

AlMatar, M., Albarri, O., Makky, E. A., & Köksal, F. (2021). Efflux pump inhibitors: new updates Abbreviations EPIs Efflux pump inhibitors AMR Antimicrobial resistance HGT Horizontal gene transfer MDR Multidrug resistant EPs Efflux pumps ABC ATP-binding cassette. *Pharmacological Reports*, 73, 1–16. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s43440-020-00160-9

Amaral, L., Martins, A., Spengler, G., & Molnar, J. (2014). Efflux pumps of Gram-negative bacteria: What they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Frontiers in Pharmacology*, 4 JAN, 70927. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FPHAR.2013.00168/BIBTEX

Ashima K. Bhardwaj, & Priyabrata Mohanty. (2012). Bacterial Efflux Pumps Involved in Multidrug Resistance and their Inhibitors: Rejuvinating the Antimicrobial Chemotherapy. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 7(1), 73–89. Retrieved from https://doi.org/10.2174/157489112799829710

Auda, I. G., Ali Salman, I. M., & Odah, J. G. (2020). Efflux pumps of Gram-negative bacteria in brief. *Gene Reports*, 20, 100666. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.GENREP.2020.100666

Bay, D. C., Rommens, K. L., & Turner, R. J. (2008). Small multidrug resistance proteins: A multidrug transporter family that continues to grow. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1778(9), 1814–1838. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2007.08.015

Bharate, J. B., Singh, S., Wani, A., Sharma, S., Joshi, P., Khan, I. A., … Bharate, S. B. (2015). Discovery of 4-acetyl-3-(4-fluorophenyl)-1-(p-tolyl)-5-methylpyrrole as a dual inhibitor of human P-glycoprotein and Staphylococcus aureus Nor A efflux pump. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(19), 5424–5431. Retrieved from https://doi.org/10.1039/C5OB00246J

Bhattacharyya, T., Sharma, A., Akhter, J., & Pathania, R. (2017). The small molecule IITR08027 restores the antibacterial activity of fluoroquinolones against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii by efflux inhibition. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(2), 219–226. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2017.03.005

Blair, J. M. A., Richmond, G. E., & Piddock, L. J. V. (2014). Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Http://Dx.Doi.Org/10.2217/Fmb.14.66*, 9(10), 1165–1177. Retrieved from https://doi.org/10.2217/FMB.14.66

Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2014). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology 2014 13:1*, 13(1), 42–51. Retrieved from https://doi.org/10.1038/nrmicro3380

Bohnert, J. A., Schuster, S., & Kern, W. V. (2013). Pimozide Inhibits the AcrAB-TolC Efflux Pump in. *The Open Microbiology Journal*, 7(1), 83–86. Retrieved from https://doi.org/10.2174/1874285801307010083

Bolla, J. R., Howes, A. C., Fiorentino, F., & Robinson, C. V. (2020). Assembly and regulation of the chlorhexidine-specific efflux pump AceI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(29), 17011–17018. Retrieved from https://doi.org/10.1073/PNAS.2003271117/SUPPL_FILE/PNAS.2003271117.SAPP.PDF

Chan, B. C. L., Han, X. Q., Lui, S. L., Wong, C. W., Wang, T. B. Y., Cheung, D. W. S., … Fung, K. P. (2014). Combating against methicillin-resistant Staphylococcus aureus – two fatty acids from Purslane (Portulaca oleracea L.) exhibit synergistic effects with erythromycin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(1), 107–116. Retrieved from https://doi.org/10.1111/JPHP.12315

Chevalier, J., Bredin, J., Mahamoud, A., Malléa, M., Barbe, J., & Pagès, J. M. (2004). Inhibitors of Antibiotic Efflux in Resistant Enterobacter aerogenes and Klebsiella pneumoniae Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(3), 1043–1046. Retrieved from https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.1043-1046.2004/ASSET/E120B788-7A81-41EE-AC9D-CFE3AD49E564/ASSETS/GRAPHIC/AC1043T1.GIF

Coêlho, M. L., Ferreira, J. H. L., de Siqueira Júnior, J. P., Kaatz, G. W., Barreto, H. M., & de Carvalho Melo Cavalcante, A. A. (2016). Inhibition of the NorA multi-drug transporter by oxygenated monoterpenes. *Microbial Pathogenesis*, 99, 173–177. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2016.08.026

Costa, L. M., de Macedo, E. V., Oliveira, F. A. A., Ferreira, J. H. L., Gutierrez, S. J. C., Peláez, W. J., … Barreto, H. M. (2016a). Inhibition of the NorA efflux pump of Staphylococcus aureus by synthetic riparins. *Journal of Applied Microbiology*, 121(5), 1312–1322. Retrieved from https://doi.org/10.1111/JAM.13258

Costa, L. M., de Macedo, E. V., Oliveira, F. A. A., Ferreira, J. H. L., Gutierrez, S. J. C., Peláez, W. J., … Barreto, H. M. (2016b). Inhibition of the NorA efflux pump of Staphylococcus aureus by synthetic riparins. *Journal of*

Applied Microbiology, 121(5), 1312–1322. Retrieved from https://doi.org/10.1111/JAM.13258

Dashtbani-Roozbehani, A., & Brown, M. H. (2021). Efflux Pump Mediated Antimicrobial Resistance by Staphylococci in Health-Related Environments: Challenges and the Quest for Inhibition. *Antibiotics 2021, Vol. 10, Page 1502*, 10(12), 1502. Retrieved from https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10121502

do Socorro Costa, M., da Silva, A. R. P., Araújo, N. J. S., Filho, J. M. B., Tavares, J. F., de Freitas, T. S., … Coutinho, H. D. M. (2022). Evaluation of the antibacterial and inhibitory activity of NorA and MepA efflux pumps from Staphylococcus aureus by diosgenin. *Life Sciences*, 308, 120978. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.LFS.2022.120978

Fenosa, A., Fusté, E., Ruiz, L., Veiga-Crespo, P., Vinuesa, T., Guallar, V., … Viñas, M. (2009). Role of TolC in Klebsiella oxytoca resistance to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(4), 668–674. Retrieved from https://doi.org/10.1093/JAC/DKP027

Fontaine, F., Héquet, A., Voisin-Chiret, A. S., Bouillon, A., Lesnard, A., Cresteil, T., … Rault, S. (2015). Boronic species as promising inhibitors of the Staphylococcus aureus NorA efflux pump: Study of 6-substituted pyridine-3-boronic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, 185–198. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2015.02.056

Gibbons, S., Moser, E., & Kaatz, G. W. (2004). Catechin gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in Staphylococcus aureus. *Planta Medica*, 70(12), 1240–1242. Retrieved from https://doi.org/10.1055/S-2004-835860/ID/2/BIB

Gibbons, S., Oluwatuyi, M., & Kaatz, G. W. (2003). A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in Staphylococcus aureus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1), 13–17. Retrieved from https://doi.org/10.1093/JAC/DKG044

Gupta, S., Cohen, K. A., Winglee, K., Maiga, M., Diarra, B., & Bishai, W. R. (2013). Efflux Inhibition with Verapamil Potentiates Bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), 574–576. Retrieved from https://doi.org/10.1128/AAC.01462-13

Gupta, V. K., Tiwari, N., Gupta, P., Verma, S., Pal, A., Srivastava, S. K., & Darokar, M. P. (2016). A clerodane diterpene from Polyalthia longifolia as a modifying agent of the resistance of methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Phytomedicine*, 23(6), 654–661. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2016.03.001

Hadjirin, N. F., Harrison, E. M., Holmes, M. A., & Paterson, G. K. (2014). Conjugative transfer frequencies of mef(A)-containing Tn1207.3 to macrolide-susceptible Streptococcus pyogenes belonging to different emm types. *Letters in Applied Microbiology*, 58(4), 299–302. Retrieved from https://doi.org/10.1111/LAM.12213

Haque, M., Sartelli, M., McKimm, J., & Bakar, M. A. (2018). Health care-associated infections – an overview. *Infection and Drug Resistance*, 11, 2321–2333. Retrieved from https://doi.org/10.2147/IDR.S177247

Hoffman, S. J., & Outterson, K. (2015). What Will it Take to Address the Global Threat of Antibiotic Resistance? *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 43(2), 363–368. Retrieved from https://doi.org/10.1111/JLME.12253

Huang, L., Wu, C., Gao, H., Xu, C., Dai, M., Huang, L., … Cheng, G. (2022). Bacterial Multidrug Efflux Pumps at the Frontline of Antimicrobial Resistance: An Overview. *Antibiotics 2022, Vol. 11, Page 520*, 11(4), 520. Retrieved from https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11040520

Kakarla, P., Floyd, J., Mukherjee, M., Devireddy, A. R., Madhuri, ·, Inupakutika, A., … Varela, F. (2017). Inhibition of the multidrug efflux pump LmrS from Staphylococcus aureus by cumin spice Cuminum cyminum. *Arch Microbiol*, 3, 465–474. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s00203-016-1314-5

Kalia, N. P., Mahajan, P., Mehra, R., Nargotra, A., Sharma, J. P., Koul, S., & Khan, I. A. (2012). Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of Staphylococcus aureus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2401–2408. Retrieved from https://doi.org/10.1093/JAC/DKS232

Kornelsen, V., & Kumar, A. (2021). Update on multidrug resistance efflux pumps in Acinetobacter spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(7). Retrieved from https://doi.org/10.1128/AAC.00514-21/ASSET/1270C09B-92EE-44CB-AD42-38B5F2FBB9D1/ASSETS/IMAGES/LARGE/AAC.00514-21-F003.JPG

Kumar, A., Khan, I. A., Koul, S., Koul, J. L., Taneja, S. C., Ali, I., … Qazi, G. N. (2008). Novel structural analogues of piperine as inhibitors of the NorA efflux pump of Staphylococcus aureus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), 1270–1276. Retrieved from https://doi.org/10.1093/JAC/DKN088

Kumar, S., Lekshmi, M., Stephen, J., Ortiz-Alegria, A., Ayitah, M., & Varela, M. F. (2024). Dynamics of efflux pumps in antimicrobial resistance,

persistence, and community living of Vibrionaceae. *Archives of Microbiology*, 206(1). Retrieved from https://doi.org/10.1007/S00203-023-03731-5

Lamut, A., Peterlin Mašič, L., Kikelj, D., & Tomašič, T. (2019). Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. *Medicinal Research Reviews*, 39(6), 2460–2504. Retrieved from https://doi.org/10.1002/MED.21591

Ling, V. (1997). Multidrug resistance: Molecular mechanisms and clinical relevance. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Supplement*, 40. Retrieved from https://doi.org/10.1007/S002800051053

Lomovskaya, O., & Bostian, K. A. (2006). Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic—A vision for applied use. *Biochemical Pharmacology*, 71(7), 910–918. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.BCP.2005.12.008

Machado, D., Lecorche, E., Mougari, F., Cambau, E., & Viveiros, M. (2018). Insights on mycobacterium leprae efflux pumps and their implications in drug resistance and virulence. *Frontiers in Microbiology*, 9(DEC), 414641. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.03072/BIBTEX

Martins, A., Vasas, A., Viveiros, M., Molnár, J., Hohmann, J., & Amaral, L. (2011). Antibacterial properties of compounds isolated from Carpobrotus edulis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(5), 438–444. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2011.01.016

Maurya, N., Jangra, M., Tambat, R., & Nandanwar, H. (2019). Alliance of efflux pumps with β-lactamases in multidrug-resistant klebsiella pneumoniae isolates. *Microbial Drug Resistance*, 25(8), 1155–1163. Retrieved from https://doi.org/10.1089/MDR.2018.0414/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE3.JPEG

Monteiro, K. L. C., Silva, O. N., dos Santos Nascimento, I. J., Mendonça Júnior, F. J. B., Aquino, P. G. V., da Silva-Júnior, E. F., & de Aquino, T. M. (2022). Medicinal Chemistry of Inhibitors Targeting Resistant Bacteria. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(24), 1983–2028. Retrieved from https://doi.org/10.2174/1568026622666220321124452

Morel, C., Stermitz, F. R., Tegos, G., & Lewis, K. (2003). Isoflavones As Potentiators of Antibacterial Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(19), 5677–5679. Retrieved from https://doi.org/10.1021/JF0302714

Oluwatuyi, M., Kaatz, G. W., & Gibbons, S. (2004). Antibacterial and resistance modifying activity of Rosmarinus officinalis. *Phytochemistry*, 65(24), 3249–3254. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2004.10.009

Opperman, T. J., & Nguyen, S. T. (2015). Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Frontiers in Microbiology*, 6(MAY), 140720. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FMICB.2015.00421/BIBTEX

Ovid. (n.d.). Retrieved 22 December 2023, from https://oce.ovid.com/

P. Tegos, G., Haynes, M., Jacob Strouse, J., Md. T. Khan, M., G. Bologa, C., I. Oprea, T., & A. Sklar, L. (2012). Microbial Efflux Pump Inhibition: Tactics and Strategies. *Current Pharmaceutical Design*, 17(13), 1291–1302. Retrieved from https://doi.org/10.2174/138161211795703726

Pagès, J.-M., & Amaral, L. (2008). Mechanisms of drug efflux and strategies to combat them: Challenging the efflux pump of Gram-negative bacteria. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.12.011

Palazzotti, D., Felicetti, T., Sabatini, S., Moro, S., Barreca, M. L., Sturlese, M., & Astolfi, A. (2023). Fighting Antimicrobial Resistance: Insights on How the Staphylococcus aureus NorA Efflux Pump Recognizes 2-Phenylquinoline Inhibitors by Supervised Molecular Dynamics (SuMD) and Molecular Docking Simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(15), 4875–4887. Retrieved from https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.3C00516/SUPPL_FILE/CI3C00516_SI_002.PDB

Pasqua, M., Grossi, M., Zennaro, A., Fanelli, G., Micheli, G., Barras, F., … Prosseda, G. (2019). The Varied Role of Efflux Pumps of the MFS Family in the Interplay of Bacteria with Animal and Plant Cells. *Microorganisms 2019, Vol. 7, Page 285*, 7(9), 285. Retrieved from https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7090285

Patel, D., Kosmidis, C., Seo, S. M., & Kaatz, G. W. (2010). Ethidium Bromide MIC Screening for Enhanced Efflux Pump Gene Expression or Efflux Activity in Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(12), 5070–5073. Retrieved from https://doi.org/10.1128/AAC.01058-10

Pereira, D., Durães, F., Szemerédi, N., Freitas-da-Silva, J., Pinto, E., Martins-da-Costa, P., … Cidade, H. (2022). New Chalcone–Triazole Hybrids with Promising Antimicrobial Activity in Multidrug Resistance Strains. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14291. Retrieved from https://doi.org/10.3390/IJMS232214291/S1

Phan, T. V., Nguyen, V. T. V., Nguyen, C. H. H., Vu, T. T., Tran, T. D., Le, M. T., … Thai, K. M. (2023). Discovery of AcrAB-TolC pump inhibitors: Virtual screening and molecular dynamics simulation approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. Retrieved from https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2175381

Piddock, L. J. V. (2006). Multidrug-resistance efflux pumps ? not just for resistance. *Nature Reviews Microbiology 2006 4:8*, 4(8), 629–636. Retrieved from https://doi.org/10.1038/nrmicro1464

Plasencia-Rebata, S., Levy-Blitchtein, S., del Valle-Mendoza, J., Silva-Caso, W., Peña-Tuesta, I., Vicente Taboada, W., … Aguilar-Luis, M. A. (2023). Effect of Phenylalanine–Arginine Beta-Naphthylamide on the Values of Minimum Inhibitory Concentration of Quinolones and Aminoglycosides in Clinical Isolates of Acinetobacter baumannii. *Antibiotics 2023, Vol. 12, Page 1071*, 12(6), 1071. Retrieved from https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12061071

Pradel, E., & Pagès, J. M. (2002). The AcrAB-TolC efflux pump contributes to multidrug resistance in the nosocomial pathogen Enterobacter aerogenes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(8), 2640–2643. Retrieved from https://doi.org/10.1128/AAC.46.8.2640-2643.2002/ASSET/FDCA5E0E-9CFF-444E-90EF-5435DC01B1D5/ASSETS/GRAPHIC/AC0821179001.JPEG

Radchenko, M., Symersky, J., Nie, R., & Lu, M. (2015). ARTICLE Structural basis for the blockade of MATE multidrug efflux pumps. Retrieved from https://doi.org/10.1038/ncomms8995

Rayane Correia de Oliveira, M., Gabriely de Lima Silva, M., Datiane de Morais Oliveira-Tintino, C., Relison Tintino, S., Esmeraldo Rocha, J., Ernani Alves Magalhães, F., … Rose Alencar de Menezes, I. (2023). Antibacterial effect, efflux pump inhibitory (NorA, TetK and MepA) of Staphylococcus aureus and in silico prediction of α, β and δ-damascone compounds. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(2), 104482. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2022.104482

Roy, S. K., Kumari, N., Pahwa, S., Agrahari, U. C., Bhutani, K. K., Jachak, S. M., & Nandanwar, H. (2013). NorA efflux pump inhibitory activity of coumarins from Mesua ferrea. *Fitoterapia*, 90, 140–150. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.FITOTE.2013.07.015

Santagati, M., Iannelli, F., Cascone, C., Campanile, F., Oggioni, M. R., Stefani, S., & Pozzi, G. (2004a). The Novel Conjugative Transposon Tn1207.3 Carries the Macrolide Efflux Gene mef(A) in Streptococcus pyogenes.

Https://Home.Liebertpub.Com/Mdr, 9(3), 243–247. Retrieved from https://doi.org/10.1089/107662903322286445

Santagati, M., Iannelli, F., Cascone, C., Campanile, F., Oggioni, M. R., Stefani, S., & Pozzi, G. (2004b). The Novel Conjugative Transposon Tn1207.3 Carries the Macrolide Efflux Gene mef(A) in Streptococcus pyogenes. *Https://Home.Liebertpub.Com/Mdr*, 9(3), 243–247. Retrieved from https://doi.org/10.1089/107662903322286445

Sekyere, J. O., & Amoako, D. G. (2017). Carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazine (CCCP) reverses resistance to colistin, but not to Carbapenems and tigecycline in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Frontiers in Microbiology*, 8(FEB), 245620. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FMICB.2017.00228/BIBTEX

Singh, M., Jadaun, G. P. S., Ramdas, Srivastava, K., Chauhan, V., Mishra, R., … Katoch, V. M. (2011). Effect of efflux pump inhibitors on drug susceptibility of ofloxacin resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *The Indian Journal of Medical Research*, 133(5), 535.

Singh, S., Kalia, N. P., Joshi, P., Kumar, A., Sharma, P. R., Kumar, A., … Khan, I. A. (2017). Boeravinone B, A novel dual inhibitor of nora bacterial efflux pump of Staphylococcus aureus and Human P-Glycoprotein, reduces the biofilm formation and intracellular invasion of bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 8(OCT), 292868. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FMICB.2017.01868/BIBTEX

Siriyong, T., Chusri, S., Srimanote, P., Tipmanee, V., & Voravuthikunchai, S. P. (2016). Holarrhena antidysenterica Extract and Its Steroidal Alkaloid, Conessine, as Resistance-Modifying Agents Against Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii. *Https://Home.Liebertpub.Com/Mdr*, 22(4), 273–282. Retrieved from https://doi.org/10.1089/MDR.2015.0194

Siriyong, T., Srimanote, P., Chusri, S., Yingyongnarongkul, B.-E., Suaisom, C., Tipmanee, V., & Piyawan Voravuthikunchai, S. (n.d.). Conessine as a novel inhibitor of multidrug efflux pump systems in Pseudomonas aeruginosa. Retrieved from https://doi.org/10.1186/s12906-017-1913-y

Slipski, C. J., Zhanel, G. G., & Bay, D. C. (n.d.). Biocide Selective TolC-Independent Efflux Pumps in Enterobacteriaceae. *The Journal of Membrane Biology*, 251. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s00232-017-9992-8

Smith, E. C. J., Kaatz, G. W., Seo, S. M., Wareham, N., Williamson, E. M., & Gibbons, S. (2007). The phenolic diterpene totarol inhibits multidrug efflux pump activity in Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(12), 4480–4483. Retrieved from

https://doi.org/10.1128/AAC.00216-07/ASSET/6C6AD53A-65B7-4641-9367-F253A96C098F/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0120769670003.JPEG

Song, Y., Qin, R., Pan, X., Ouyang, Q., Liu, T., Zhai, Z., … Zhou, H. (2016). Design of New Antibacterial Enhancers Based on AcrB's Structure and the Evaluation of Their Antibacterial Enhancement Activity. *International Journal of Molecular Sciences 2016, Vol. 17, Page 1934*, 17(11), 1934. Retrieved from https://doi.org/10.3390/IJMS17111934

Stephen, J., Salam, F., Lekshmi, M., Kumar, S. H., & Varela, M. F. (2023). The Major Facilitator Superfamily and Antimicrobial Resistance Efflux Pumps of the ESKAPEE Pathogen Staphylococcus aureus. *Antibiotics*, 12(2). Retrieved from https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12020343

Stermitz, F. R., Lorenz, P., Tawara, J. N., Zenewicz, L. A., & Lewis, K. (2000). Synergy in a medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5′-methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1433–1437. Retrieved from https://doi.org/10.1073/PNAS.030540597/ASSET/63DA683B-D028-4DCF-9463-9564FE2C32AF/ASSETS/GRAPHIC/PQ0305405004.JPEG

Sundaramoorthy, N. S., Shankaran, P., Gopalan, V., & Nagarajan, S. (2023). New tools to mitigate drug resistance in Enterobacteriaceae – Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Critical Reviews in Microbiology*, 49(4), 435–454. Retrieved from https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2080525

Tintino, S. R., Morais-Tintino, C. D., Campina, F. F., Costa, M. do S., Menezes, I. R. A., de Matos, Y. M. L. S., … Balbino, V. Q. (2017). Tannic acid affects the phenotype of Staphylococcus aureus resistant to tetracycline and erythromycin by inhibition of efflux pumps. *Bioorganic Chemistry*, 74, 197–200. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2017.08.004

Varela, M. F., Stephen, J., Bharti, D., Lekshmi, M., & Kumar, S. (2023). Inhibition of Multidrug Efflux Pumps Belonging to the Major Facilitator Superfamily in Bacterial Pathogens. *Biomedicines 2023, Vol. 11, Page 1448*, 11(5), 1448. Retrieved from https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11051448

Vargiu, A. V., & Nikaido, H. (2012). Multidrug binding properties of the AcrB efflux pump characterized by molecular dynamics simulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), 20637–20642. Retrieved from

https://doi.org/10.1073/PNAS.1218348109/SUPPL_FILE/PNAS.201218348SI.PDF

Wang, Y., Venter, H., & Ma, S. (n.d.). Efflux Pump Inhibitors: A Novel Approach to Combat Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria.

Wani, N. A., Singh, S., Farooq, S., Shankar, S., Koul, S., Khan, I. A., & Rai, R. (2016). Amino acid amides of piperic acid (PA) and 4-ethylpiperic acid (EPA) as NorA efflux pump inhibitors of Staphylococcus aureus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(17), 4174–4178. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2016.07.062

Zechini, B., & Versace, I. (2009). Inhibitors of Multidrug Resistant Efflux Systems in Bacteria. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 4(1), 37–50. Retrieved from https://doi.org/10.2174/157489109787236256

Zhang, J., Sun, Y., Wang, Y., Lu, M., He, J., Liu, J., … Sun, X. (2014). Non-antibiotic agent ginsenoside 20(S)-Rh2 enhanced the antibacterial effects of ciprofloxacin in vitro and in vivo as a potential NorA inhibitor. *European Journal of Pharmacology*, 740, 277–284. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2014.07.020

Zhang, S., Wang, J., & Ahn, J. (2023). Advances in the Discovery of Efflux Pump Inhibitors as Novel Potentiators to Control Antimicrobial-Resistant Pathogens. *Antibiotics 2023, Vol. 12, Page 1417*, 12(9), 1417. Retrieved from https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12091417

Bölüm 36

Sachromyces Cerevisea'nın Pet Hayvanlarında Veteriner İlacı Olarak Kullanım Potansiyelinin İncelenmesi

İmran GARİP[1]

ÖZET

Sachromyces cerevisia ve bu mayadan üretilen türevleri büyük ölçüde hayvancılıkta yem katkısı olarak kullanılmaktadır. Kümes hayvanlarının beslenmesinin büyüme, verim, performans, genel sağlık üzerindeki potansiyel etkileri açısından olumlu etkileriyle dikkat çekicidir. Başlangıçta protein kaynağı olarak hayvan beslenmesinde yer alan mayalar, değerli biyoaktif bileşikler içeren geniş bir türev ürün yelpazesi de sunmaktadır. Hayvancılıkta geviş getiren hayvanlarda ve kümes hayvanlarında, hatta insanlarda verim ve sağlığa katkıları artık tartışılmamaktadır. Ancak kedi ve köpeklerin yemlerinde kullanımı daha yenidir. Hayvanlarda faydalarının kesin olarak belirlenmiş olmasına rağmen, yem katkısı olarak kullanımından ileri gidilememiştir. Bu bölümde, Sachromyces cerevisia'nın kedi ve köpekte ilaç olarak kullanılabilecek potansiyel mekanizmalar incelenecektir.

Anahtar kelimeler: Sachromyces cerevisea, pet, ilaç

GİRİŞ

Evcil hayvan yemi endüstrisi her yıl istikrarlı bir şekilde büyümeye devam ederken, kedi ve köpeklerin diyetlerinde fonksiyonel ürünlere olan talep de artmaktadır. Temel beslenmenin yanında sağlık yararları olan ve hayvan sağlığına katkı sağlayacak fonksiyonel gıdalar aranmaktadır. Bu bileşenlere örnek ise son yıllarda kullanımı giderek artan omega-3 yağ asitleri, probiyotikler /prebiyotikler / postbiyotikler veya bitki özleri örnek olarak gösterilebilir(Maturana et al., 2023a). Mayalar da yaklaşık 500 farklı türüyle fonksiyonel gıda olarak kullanıma uygun bir grubu temsil ederler. Ancak en yaygın olarak kullanılanı Sachromyces cerevisea'dır. İnsanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Mayanın hayvanlarda kullanımı, sığır beslemesinde ve tavukçulukta kullanılmasına ve önemli bir sektör halinde yer almasına rağmen, yem katkı maddesi olmaktan ileriye geçememiştir(Ayanwale,

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, imran.garip@bozok.edu.tr, ORCID NO: 0000-0002-4998-8027

Kpe, & Ayanwale, 2006),(Martins et al., 2023). Sachrmyces cerevisea'nın komponentlerinin birçok sağlık yararı olmasına rağmen kedi ve köpekte henüz tedavide kullanılan preparatları üretilememiştir.

MAYA HÜCRESİ İÇERİĞİ

Maya hücrelerinin bileşimi amino asitler, peptidler, karbonhidratlar, tuzlar, vitaminler, monosodyum glutamat, nükleik asitler, enzimler ve kofaktörleri içerir. Öte yandan, maya hücre duvarı (YCW) çoğunlukla Beta-glukanlar (β-glukanlar), glikoproteinler ve mannan oligosakkaritler (MOS) ve daha az ölçüde kitin tarafından oluşturulur. Canlı maya hücrelerinin hücre duvarının saflaştırılması ve bileşenlerinin etkileri üzerinde çalışılmaktadır. Çoğaltma ve fermantasyon adımlarından geçen birincil maya kültürlerinden, maya yan ürünleri elde edilir (Calabrò et al., 2020)(Moran, Sarl, & Moran, n.d.). Canlı maya hücreleri, fermente edilmesi için spesifik kültür ortamlarına aşılanabilir ve daha sonra kurutularak çok çeşitli metabolik ürünler içeren bir maya kültürü oluşturulabilir. Maya hücreleri ayrıca hem hücre içi hem de hücre duvarı fraksiyonlarını içeren maya lizatlarını elde etmek için bir hidroliz veya otoliz sürecine tabi tutulabilir. Bununla birlikte, hücre duvarının hücre içi bileşenleri ve karbonhidratları, sırasıyla maya ekstraktı ve hücre duvarı ürünleri olarak ayrı ayrı da bulunabilir(Moran et al., n.d.). Avrupa pazarında mevcut olan maya bazlı ürünlerin büyük bir kısmı, ürüne ve hedef türe bağlı olarak Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) zooteknik katkı maddeleri kategorisinde ve bağırsak mikrobiyota stabilizatörleri veya sindirilebilirlik arttırıcıların alt kategorilerinde kayıtlıdır(Bampidis et al., 2021). Kurutulmuş maya, özel bir amino asit, vitamin ve mineral takviyesi olarak besin değeri nedeniyle kullanılırken, ürünlerin geri kalanı Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Birliği (ISAPP) tarafından oluşturulan probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotik tanımları kapsamına girmektedir. Aktif kuru maya, canlı maya hücrelerinden oluşur ve ISAPP tarafından "yeterli miktarlarda uygulandığında sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanan bir probiyotik görevi görür(Gibson et al., 2017). Köpeklerde yapılan bazı yeni çalışmalar fermentatif metabolitlerin ve mikrobiyota kompozisyonu ve fonksiyonunun modülasyonu konusunda olumlu ve umut verici sonuçlar bildirilmektedir (Gibson et al., 2017). Öte yandan, maya lizatları, maya ekstraktları ve YCW bileşenleri (çoğunlukla MOS ve β-glukanlar) prebiyotik olarak kabul edilebilir ve bunların kullanımı daha kapsamlıdır, hem insan hem de hayvan sağlığına faydalarını bildiren çok sayıda çalışma vardır (Maturana et al., 2023a). Prebiyotikler, ISAPP tarafından "sağlığa fayda sağlayan, konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan bir substrat" olarak

tanımlanmaktadır(Salminen et al., 2021). Son olarak, Saccharomyces cerevisiae fermantasyon ürünü (SCFP) olarak da bilinen maya kültürü, ISAPP tarafından "cansız mikroorganizmaların ve/veya bunların bileşenlerinin hazırlanması" olarak tanımlanan, halen güncel olan "postbiyotikler" terimiyle tanımlanmaktadır(Gibson et al., 2017).(Bastos et al., 2023)

SACHROMYCES'İN SAĞLIK ALANINDAKİ ETKİ ŞEKİLLERİ

Mikrobiyotayı İyileştirici Etkileri

Dengeli bir bağırsak mikrobiyomu, konağın sağlığı için hayati öneme sahiptir ve mayaların, çeşitli türlerde gastrointestinal sistemdeki bakteri popülasyonunda değişikliklere neden olduğu kanıtlanmıştır(Elghandour et al., 2020). İn vitro çalışmalar, Saccharomyces ve Lactobacillus rhamnosus'un bazı suşlarının birlikteliğinin, antibiyotik uygulamasını takiben insan mikrobiyotası üzerinde veya patojenik bakterilere karşı koruyucu bir etki gösterdiğini bildirilmektedir(Moens, Duysburgh, van den Abbeele, Morera, & Marzorati, 2019). İnsan tükürüğü, mide ve bağırsak sindirimini simüle eden bir çalışmada, maya β-glukanının kullanımı aynı zamanda Bifidobacterium longum'un ve diğer sağlığı teşvik eden bağırsak mikrobiyotasının büyümesini de desteklemektedir(Wang, Chen, Li, Zheng, & Zeng, 2020). Benzer şekilde, mayadan türetilen mannan ve MOS, in vitro spesifik laktik asit bakteri suşlarını ve insanlarda faydalı Bacteroides'i gelişmesini sağlamaktadır(Tanihiro et al., 2020)(Tanihiro et al., 2020). Bu nedenle, maya ve maya bazlı ürünler potansiyel olarak konağın bağırsak sağlığını geliştirebilir.

Bağışıklık Sistemini Geliştirme Etkileri

Maya ürünlerinin takviyesi, doğuştan gelen ve adaptif yanıttaki değişiklikler yoluyla bağışıklık sistemini modüle edebilir. Bu özelliklerin ana sorumlusunun mayada bulunan β-glukan ve MOS olduğu düşünülmektedir. Spesifik değişiklikler esas olarak ürünün türüne ve hayvanların genel sağlık durumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Birçok araştırmacı tarafından incelendiği üzere, maya ürünleri trombosit konsantrasyonlarını ve WBC popülasyonlarını, hücrelerin fagositik kapasitesini, pro- ve antiinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını, akut faz protein konsantrasyonlarını ve kompleman reseptör tip üçe (CR3) bağlanarak antikor üretimini etkileyebilir(Sanchez, Broadway, & Carroll, 2021). Mayalar ayrıca mikrobiyota yoluyla bağışıklık sistemi üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabilir; daha önce de belirtildiği gibi, β-glukanlar ve MOS Bifidobacterium popülasyonunu artırabilir; buna karşılık farelerde in vitro ve in vivo tooll like reseptörlerini (TLR'ler), NFkB ve sitokinlerin

ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir(Heuvelin et al., 2009). Bu etkinin yanında, yeni yapılan çalışmalarda aynı zamanda mayanın, bağışıklık sistemini modüle etme kapasitesine katkıda bulunan başka bir faktör olarak glikoz ve yağ asitlerinin mevcudiyeti ve bunların metabolizmayı değiştirme potansiyeli olarak işaret edilmektedir(Sanchez et al., 2021). Sonuçta immün yanıt, tek bir immün parametrenin ötesine geçen karmaşık bir süreçtir; bu nedenle, mayanın bir immünomodülatör olarak kullanılmasının olası yararlı etkilerinin ardındaki mekanizmaları gerçekten anlamak için farklı faktörlerin entegrasyonuna ihtiyaç vardır.

Sindirimi Arttırıcı Özelliği

Mayalarda bulunan glukanlar, ince bağırsaktaki geçiş hızını değiştirerek besinlerin sindirilebilirliğini artırabilir. Bu etki, mayanın alkalide çözünebilen glukanları tarafından desteklenen, geçişi yavaşlatabilen ve kimusun enzimlerle temas halinde olduğu süreyi arttırabilen ve besinlerin daha yüksek sindirilebilirliğine yol açan yarı katı bir jelin oluşmasıyla sağlanmaktadır(Parapouli, Vasileiadis, Afendra, & Hatziloukas, 2020),(Salminen et al., 2021). Bunun sonucunda, daha az fermente olabilen substrat mevcut olacağından, kalın bağırsaktaki bakteriyel fermantasyon azalmaktadır. Bununla birlikte, maya β-glukanları ile yapılan in vivo çalışmalar, geviş getiren buzağılarda görünen toplam sindirim kanalı sindirilebilirliğinde (ATTD) artışlar bildirilmesine rağmen(Halfen et al., 2021) köpeklerde hiçbir değişiklik olmadığını bildirdiğinden(IS Middelbos, 2007) bu hipotez konusuda dikkate alınmalıdır. Mayanın besin sindirilebilirliğini modüle eden diğer olası mekanizması amilaz, lipaz ve proteaz gibi enzimlerin üretimidir. Balık ve tavuklarla yapılan bazı araştırmalar, maya takviyesiyle sindirim enzimlerinde artış olduğunu ve bunun sonucunda besinlerin sindirilebilirliğinin arttığını bildirilmektedir (Patterson, Rogiewicz, Kiarie, & Slominski, 2023a).Bu çalışmaların aksine, başka bir çalışmada ise, MOS takviyeli mamalarla beslenen köpeklerde ham protein (CP), nitrojen içermeyen ekstraktlar ve kuru madde (DM) görünür sindirilebilirliğinde azalma olduğunu bildirmiştir(Bastos et al., 2023). Sindirilebilirlikteki bu azalmalaya toplam dışkı suyundaki artış ve bağlanmamış suyun azalması eşlik ettiği; bu da bağırsak kimüsünün farklı fiziksel özellikleri anlamına gelebilir. Bu nedenle, daha yüksek su bağlamanın çözünürlük üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bakteriyel Patojen ve Toksinlere Karşı Etkileri

Saccharomyces cerevisiae ve diğer genetik olarak yakın mayalar, bakteri ve toksinlerin bağlanmasını içeren farklı mekanizmalar yoluyla toksinlere ve

patojenlere karşı koruyucu bir etki gösterebilir. Konakçı tarafından immünoglobulin üretiminin arttırılması ve toksinleri parçalayan proteazların salınması bu etkilerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır(Moens et al., 2019).

Mayaların literatürde en sık rastlanan koruma mekanizmalarından biri, MOS'un bu bağlanma faaliyetinin ana sorumlusu olan patojenik bakterileri bağlama, konakçının reseptörleri ile birleşmesini engelleme kapasitesidir. Tiago ve ark. hem in vivo farelerde hem de in vitro olarak seçilen S. cerevisiae suşlarının, mayanın canlılığı ne olursa olsun yüzeydeki bazı enteropatojenik bakterileri yakalayabildiklerini gösterdi. Ancak bu yakalama yeteneği, Salmonella ve Escherichia coli (E. coli) gibi spesifik Gram-negatif enteropatojenlerle sınırlı olmaktadır(Tiago et al., 2015). Mannan oligosakkaritler Saccharomyces hücre duvarlarının bir parçasını oluşturur ve bunların konsantrasyonu özellikle YCW gibi maya türevlerinde yüksektir. Mekanizma, mannozun bakteri yüzeyindeki saçaklı adezinler üzerindeki bağlanma bölgelerini işgal edebilmesi olarak öne sürülmektedir. Bu şekilde, canlı maya veya türevlerindeki mannoz kalıntıları, fimbria tip-1'e sahip bazı bakterilerin bağırsak mukozasına yapışmasını önleyebilir, böylece kolonizasyon ve hastalığa neden olan sayılara kadar çoğalma önlenebilir(Elghandour et al., 2020).

Saccharomyces cerevisiae var. boulardii, Clostridium difficile ishalinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu etkinin mekanizmaları arasında bağırsak disakkaridazlarının aktivitesinin arttırılması(Perini et al., 2023) ve s-IgA'nın ve immünoglobulinlerin salgı bileşeninin bağırsaktan salgılanmasının uyarılması yer alır. C. difficile'nin ishal ve kolit aracıları olan A ve B toksinlerini hidrolize eden ve böylece toksinlerin bağırsak reseptörlerine bağlanmasını engelleyen, maya tarafından salınan bir serin proteazdır(Kim & Lillehoj, 2019). Son çalışmalar, S. boulardii'nin, bakterinin biyofilm matrisinin yapısal bileşeni üzerinde in vitro bir etki gösterdiğini ve muhtemelen bağırsak kolonizasyonunu etkilediğini bildirilmektedir(Moens et al., 2019). S. cerevisiae'nin bu patojene karşı kullanımına ilişkin çalışma azdır ancak bazıları, sıçanlarda ve farelerde belirli maya türlerinin koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (Krumbeck et al., 2021). S. cerevisiae ve S. boulardii ile sıçanlar kullanılarak yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda kolera toksini veya aflatoksin B1 gibi diğer toksinlerin inhibisyonu da gözlemlenmiştir; bu durumda etki modunun toksinin bağlanmasından kaynaklandığı varsayılmaktadır. Saccharomyces cerevisiae aynı zamanda Enterotoksijenik Escherichia coli'den (ETEC) ısıya duyarlı enterotoksin üretimini de azaltmayı başarmıştır; bu, toksinin maya tarafından uzaklaştırılması ve buna karşılık gelen eltB geninin ekspresyonundaki azalma ile ilişkilidir. Aynı analiz serisinde maya

aynı zamanda mannoz bağlantılı bir şekilde aglütinasyon yoluyla ETEC ile doğrudan etkileşime girmiştir(Moens et al., 2019).

Son olarak S. cerevisiae bazlı probiyotik, farelerde Gardnerella vajinalis tarafından üretilen bakteriyel vajinozisin tedavisinde faydalar göstermiştir. Bu durumda önerilen etki mekanizmaları arasında vajinal dokulara yapışmaya doğrudan engelleme, sialidaz aktivitesinin inhibisyonu ve vajinal akıntının azaltılması yer alır(Sabbatini et al., 2018).

Antioksidan Etkileri

S. cerevisiae ve türevlerinin aktivitesi, hücreleri oksidatif strese karşı koruyan doğal antioksidanlar olarak potansiyellerini araştırmak önemlidir. Muhtemelen farklı faktörlerin birleşik etkisinin bir sonucu olmasına rağmen, hücre duvarı β-glukanları ve mannanların mayaların antioksidan kapasitesinde ana aktörler olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz veya süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini iyileştirerek vücudun antioksidan kapatisitesini artırmaktadır(Martello et al., 2023). Güçlü bir oksidatif stres indükleyicisi olan deoksinivalenol tarafından hasar gören domuz jejunum epitel hücre hatları ile yapılan deneyler umut verici sonuçlar bildirmektedir. Maya hücre duvarlarından mannan ve β-glukanın birleşimi, malondialdehit (MDA) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltırken, glutatyon üretimini arttırmaktadır(Galip, Seyidoglu, Serdar, & Savas, n.d.). S. cerevisiae hücre duvarı ile takviye edilen sütten kesilmiş domuz yavrularıyla yapılan in vivo çalışmalar da serum MDA'sının azalmasına ve GPx, katalaz ve SOD enzimlerinin aktivitesinin artmasına neden olmaktadır(Liu et al., 2017). Mikotoksinlere maruz bırakılan piliçlere maya β-glukanlarının eklenmesi, antioksidan enzimlerin serum düzeylerini iyileştirmiş ve lipid peroksidasyonunu da azaltmıştır(Roy & Ray, 2023). Ayrıca, farelerde yapılan in vitro ve in vivo deneylerde gösterildiği gibi, selenyumun doğal olarak iyi antioksidan kapasitesinin, sinerjik etki nedeniyle maya ile zenginleştirilmesiyle iyileştirildiği görülmektedir(L N Raju et al., 2018).

Cilt Sağlığı ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Zaman zaman "deri solunum faktörü" olarak da bilinen Saccharomyces cerevisiae özütü, insanlar tarafından yanıkların, yaraların ve hemoroit tedavisinde büyük ölçüde kullanılmaktadır. İnsan ve hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, iyileşme aşamalarını hızlandırdığını göstermektedir: inflamasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusu ve epitelyal göç üzerine etkileriyle iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülmektedir(Tajul Arifin, Ikhwan

Shansuddin, Abdul Karim, & Makpol, 2022). Ekstraktın aktif fraksiyonu, bakır, çinko süperoksit-dismutaz ubikuitin, glikoz-lipit regüle protein ve asil-CoA bağlayıcı proteinden oluşan 6 ila 17 kD arası peptitlerin bir karışımı olarak tanımlanmıştır. Ekstrakt ve yara iyileşmesinde yer alan mekanizmaları monosit fonksiyonlarını ve mekanizmalarını incelemek için insan monositinden türetilmiş bir hücre dizisi olan THP-1'i kullanılmaktadır. Monositler, yara bölgesine ulaşan ilk bağışıklık hücrelerinden biridir. Görünen o ki, maya türevi fosfolipaz-C'yi aktive ediyor ve bu da sitoplazmik Ca2+ artışıyla sonuçlanıyor. Bu da doku onarımı için c-fos gibi erken genlerin transkripsiyonunu başlatır(Okada et al., 2009). β-glukanlar, yara iyileşmesi üzerinde etkiye sahip olabilen, makrofajların yara bölgesine taşınmasını kolaylaştıran, doku granülasyonunu ve yeniden epitelizasyonunu uyaran ve kollajen birikimini iyileştiren maya hücre duvarının diğer bileşenleridir(Li et al., 2005)(Moran et al., n.d.).

S. cerevisiae'nin topikal uygulamasının sıçanlarda yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı ve kollajen hidrojel iskelesinin etkisini arttırdığı, yara bölgesinin epitelizasyonunu ve biyomekanik performansını arttırdığı ve skar boyutunu azalttığı gösterilmiştir(Dantas et al., 2012). Çipura ve alabalıklarla yapılan çalışmalar, S. cerevisiae ile yem takviyesinin cilt sağlığını ve yaraların iyileşme zamanını kısalttığı bildirilmektedir(Ferreira, Pinho, Vieira, & Tavarela, 2010)(Patterson, Rogiewicz, Kiarie, & Slominski, 2023b).

S. cerevisiae'nin yara iyileştirici etkisinin ve antioksidan özelliklerinin kanıtı, mayayı dermo-kozmetik formülasyonlarda potansiyel bir biyoteknolojik hammadde olarak kullanılmaktadır. S. cerevisiae ekstresi veya türevlerini içeren dermatolojik formülasyonlar, hayvan ve insan modellerinde cilt nemi ve pürüzlülüğü üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ifade edilmektedir; hem in vitro hem de insanlarda UV ışınlarına karşı koruma ve insanlarda kronik kaşıntıda kaşıntıyı hafifletme özelliği göstermektedir(Zhang et al., 2020).

Saccharomyces cerevisiae ayrıca deneysel biyolojide deri hücresi modeli olarak da kullanılmıştır. Son olarak, maya farklı sedef hastalığı veya atopik dermatit gibi cilt hastalıkları pro- veya anti-inflamatuar etki gösterir, ancak kesin mekanizma henüz belirlenmemiştir(Hassan et al., 2020).

SACCHAROMYCESİN KÖPEK VE KEDİLERDE KULLANIMI

Köpek ve kedilerde, her ne kadar sayı artsa da maya veya maya yan ürünlerinin etkisini inceleyen sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Bu, maya veya maya yan ürünlerinin kullanımına ilişkin çok sayıda yayının bulunduğu diğer hayvancılık alanlarıyla çelişmektedir. Bununla birlikte, evcil hayvanların sağlığını iyileştiren fonksiyonel bileşenlere yönelik sürekli artan bir talep vardır.

Maya ise bu tür faydalar sağlayabilir(GÜNEŞ, ANLAŞ, & DOKUZEYLÜL, 2022)(Fan et al., 2023).

Yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu (Bifidobacterium veya Lactobacillus'ta potansiyel artışlarla birlikte), bağışıklık fonksiyonunun güçlendirilmesi, potansiyel olarak E. coli gibi patojenik mikroorganizmalara karşı etkileri, obezite ile ilişkili kan parametrelerinin iyileştirilmesi ve antioksidan durumunda olası iyileşme gibi bölümlerde, maya veya türevlerin evcil hayvan mamalarında fonksiyonel bileşenler olarak kullanılmasının potansiyel faydaları ve ileride ilaca dönüşebilecek özellikleri kısa başlıklar altında incelenecektir(Sun & Kim, 2019)(Wang et al., 2020).

Bağırsak Mikrobiyotasının Modülasyonu

Köpeklerin diyetine maya yan ürünlerinin eklenmesi bağırsaktaki bakteri popülasyonunda değişikliklere neden olur. SCFP takviyesi, Firmicutes ve/veya Actinobacteria cinsi faydalı bakterilerde artışa ve Fusobacteria'da azalmaya neden olmaktadır(Santos et al., 2021). Buna göre, köpek diyetinde birincil protein kaynağı olarak kurutulmuş mayanın kullanılması, Firmicutes phylum'a ait çeşitli cinslerin oransal artışına sebep olmasıyla sonuçlanmıştır(Kiros et al., 2019). Köpeklerin bağırsak mikrobiyal ekosistemini simüle eden bir in vivo çalışmada, YCW eklenmesiyle Fusobacteria'da bir azalma ve Bacteroidetes'te bir artış da ifade edilmektedir(Maturana et al., 2023a).

Cins düzeyinde Bifidobacterium sayısı, canlı maya, SCFP, maya hidrolizatı veya MOS ilavesiyle arttığı bildirilmektedir(Wang et al., 2020). Prevotella'nın oranı artarken, yüksek dozda SCFP ilavesi Fusobacterium sayısında azalmayla sonuçlanmaktadır(Maturana et al., 2023b). SCFP'nin dahil edilmesiyle Fusobacterium ve Allobaculum'da azalmanın yanı sıra Clostridium'da artış olurken; diyetteki %0,6 SCFP düzeyi, Prevotella'nın azalmasına ve Collinsella cinsinin artmasına neden olmuştur(Santos et al., 2021). Maya ürünlerinin kullanımıyla faydalı olduğu düşünülen ve SCFA üretimi ile ilişkili olan Bacteroides, Faecalibacterium, Coprococcus ve Phascolarctobacterium cinslerinde artışlar ifade edilmektedir. Köpeklerde dışkıda Lactobacillus sayısı daha yüksek olma yönündeyken, toplam aeroblar daha düşük olma eğilimi bildirilmektedir(Silvino Bastos et al., 2023).

Lactobacillus ve Bifidobacterium'daki artışlar muhtemelen laktik asit ve kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) artmasına yol açmaktadır; bu,durum maya türevlerinin köpek diyetlerine dahil edilmesinden sonra dışkı amonyağının azalmasıyla birlikte gözlemlenen düşük dışkı pH'ının arkasındaki neden olduğuyla açıklanmaktadır. Bastos ve ark. ayrıca canlı maya ile desteklenmiş köpeklerde ani bir diyet değişikliği sonrasında kontrol köpeklerine kıyasla daha

düşük dışkı amonyak düzeyleri bildirmektedir(Silvino Bastos et al., 2023). Bununla birlikte, dışkı pH'sının daha yüksek olduğunu(Lin et al., 2019a) veya hiçbir değişiklik olmadığını (Maturana et al., 2023a) bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.

Bağışıklığın Modulasyonu

Bağışıklık sistemi fonksiyonel bileşikler için etki alanıdır ve en azından köpeklerde maya alımından olumlu yönde etkilenmektedir. Köpeklere tek başına ya da FOS ile kombinasyon halinde YCW verilmesi, ileal ve fekal IgA'nın artmasına neden olmaktadır(Generoso et al., n.d.). Bu da mukozal bağışıklığın arttığını gösterir. Günlük diyetin %0,45-0,5'ine YCW dahil edildiğinde serum IgA'da kontrole kıyasla yaklaşık %20 artış sağlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada ise kontrolle karşılaştırıldığında SCFP takviyesi yapıldığında serum IgA, IgE, IgG ve IgM'de farklılık olmadığını, ancak daha yüksek SCFP dozlarının daha yüksek IgE konsantrasyonlarına yol açtığını bildirmektedir(Ochoa-Álvarez et al., 2021). Bununla birlikte, SCFP ile desteklenmiş köpeklerin, B hücreleri ve yüzey majör doku uyumluluk kompleksi sınıf II'yi eksprese eden monositler dahil olmak üzere, antijen sunan hücre popülasyonunun arttırdığı tespit etmişlerdir(Lin et al., 2019a). Bağışıklık kapasitesi arttığında daha az bağışıklık hücresine ihtiyaç duyulması gerektiği hipotezi öne sürülmüştür. Üstelik aynı çalışmada, SCFP ile desteklenmiş köpeklerden elde edilen hücreler, kontrol köpekleriyle karşılaştırıldığında, toll like reseptörü (TLR) agonistleri ile uyarıldığında daha düşük bir TNF-a salgıladıkları; bu, SCFP'nin anti-inflamatuar bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Buna göre, *Theodoro ve arkadaşlarının çalışmasında* YCW verilen köpeklerde daha düşük pro-inflamatuar interlökin 6 (IL-6) ve TNF-a'nın yanı sıra daha yüksek kan monosit fagositik indeksi gösterilmiştir(de Souza Theodoro et al., 2019). Bu artan fagositik indeks SCFP'nin dahil edilmesiyle de gözlenmektedir, ancak diğer yazarlar maya hidrolizat takviyesiyle herhangi bir değişiklik bildirmemektedirler(de Souza Theodoro et al., 2019). Mayadan türetilmiş β-glukanın oral yoldan verilmesi obez köpeklerde daha düşük TNF-a seviyelerine ve bunun yanı sıra daha düşük serum IL-6 konsantrasyonlarına, anti-inflamatuar IL-10 artışına, haptoglobinde azalmaya (inflamatuar durum belirteci) neden olmaktadır(Ali, Driscoll, Walters, Limper, & Carmona, 2015).

Bağırsak Patojenlerine Karşı Etkileri

Maya ve türevlerinin oral yoldan alınması bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek olası faydalar sağlayabilir. Mide-bağırsak kanalında yaşayan potansiyel

patojen mikroorganizmalardaki değişiklikler ve mayanın bazı mide-bağırsak bozukluklarının tedavisinde sahip olduğu roller vardır.

Her ne kadar E. coli bazen bağırsakta bağışıklık sisteminin uyarması veya K vitamini üretimi gibi olumlu bir etkiye sahipse de, çoğalması çoğunlukla olumsuz bir etkiyle ilişkilendirilir. Bu bağlamda, canlı maya, otolize YCW ve S. cerevisiae'den MOS takviyesi, daha düşük E. coli sayılarıyla sonuçlandığı bildirilmektedir(Moens et al., 2019), Ancak MOS eklenmesinin E. coli sayısında bir değişikliğe yol açmadığını dair çalışmalarda vardır. S. boulardii'nin gastrointestinal bozuklukları olan köpeklerde kullanımı da umut verici sonuçlarla ifade edilmektedir. Mayanın, linkomisinin neden olduğu ishali olan köpeklerde probiyotik olarak kullanılmıştır(Xu, Qiao, Peng, Gao, & Shi, n.d.). Yirmi dört köpeğe kas içi lincomycin (150 mg/kg verildiğinde (n = 8): (I) S. boulardii verilmeyen grup, (II) S. boulardii (10 gün boyunca ağızdan 1000 mg/gün) günler) lincomycin kaynaklı ishal başlangıcından sonra ve (III) S. boulardii (10 gün boyunca ağızdan 1000 mg/gün) lincomycin ile birlikte. Sonuçlar, grup I ve II'de ishal olduğunu ve dışkıda SCFA konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu, ancak grup III'te olmadığını ve bu gastrointestinal değişimin süresinin grup II'de kontrole kıyasla daha kısa olduğunu gösterdi. Başka bir yayında kronik enteropatili (CE) köpeklerde S. boulardii kullanılmıştır (115). Dört sağlıklı köpek ve 20 CE'li köpek üzerinde yapılan çalışmada S. boulardii, her 12 saatte bir kapsüller halinde oral olarak 1 x 109 CFU/kg BW dozunda uygulandı. Sağlıklı köpeklerde S. boulardii'nin 10 gün süreyle uygulanması 5 günde kararlı duruma ulaştı ve uygulamadan 4 gün sonra hiçbir yan etki olmaksızın tamamen elimine edildi. CE'li köpeklere 60 gün boyunca plasebo veya S. boulardii verildi: Maya, kontrol köpeklerine göre klinik aktivite indeksini, dışkı sıklığını, tutarlılığı ve vücut kondisyon puanını önemli ölçüde iyileştirdi(Sinan Aktas, Kazim Borku, & Ozkanlar, 2007).

Obezitenin Kontrolü Üzerine Etkileri

Maya ürünü β-glukanla beslenen obez köpeklerin plazma bazal glisemik değerleri, serum kolesterolü ve trigliserit düzeyleri daha düşük olduğundan, β-glukan gibi maya bileşenleri obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde rol oynayabilir. Sachromyces cerevisiae (SC)'den üretilen MOS(de Oliveira Matheus et al., 2021) ve β-glukan(Van den Abbeele, Duysburgh, Rakebrandt, Marzorati, & bvba, n.d.) ilave edilen köpeklerde serum toplam ve LDL kolesterol konsantrasyonunun azaldığı ifade edilmektedir(Hwan Kim et al., 2012). Ancak mayanın kilo üzerindeki potansiyel etkisi net değildir. Birçok çalışma köpeklerde yem alımı veya vücut ağırlığı (BW) üzerinde herhangi bir etki olmadığını bildirmiştir. Kapsüllenmiş canlı maya SC ile beslenen

köpeklerin, kontrollere kıyasla BW'de daha yüksek bir artış gösterdiğini gözlemledi, fark çok sınırlıydı. Mayasız diyetlerle karşılaştırıldığında maya ürünleri içeren diyetlerin alım oranında artışlar olduğu da rapor edilmesine rağmen, bu duruma kuru madde alımında veya vücut ağırlığındaki artışta farklılıklar eşlik etmemektedir (Musco et al., 2018).

Son olarak, hipertiroidli köpekleri kapsayan bir çalışma, hipotiroidli köpeklerde B1 vitamini kaynağı olan mayanın bırakılmasının iştah kaybı ve anoreksi ile sonuçlandığını gösterdi(Kim & Lillehoj, 2019).

Mayanın sindirim fonksiyonu ve besinlerin sindirilebilirliği üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili olarak literatürdeki sonuçlar değişken ve bazen çelişkilidir, ancak en yaygın bulgular CP ATTD'de azalmalar ve bazen de lif ATTD'de artışlardır(Maturana et al., 2023a).

Canlı maya takviyesinin DM, kül, ham lif (CF), CP ve yağ görünen toplam sindirim kanalı sindirilebilirliği (ATTD) üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadığı; yalnızca sindirilmeyen liflerin ATTD'si takviye edilen köpeklerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir(Stercova, Kumprechtova, Auclair, & Novakova, 2016). SCFP eklendiğinde ham lifin ATTD'sinin arttığını, ancak CP'nin, nitrojen içermeyen ekstraktın ve metabolize edilebilir enerjinin ATTD'sinin azaldığını buldu(Santos et al., 2021).

Öte yandan Middelbos ve ark. diyete farklı dozlarda YCW eklenmesini denemiş (diyetin %0 ila 0,65'i, çoğunlukla MOS) ve kontrole kıyasla DM, organik madde (OM), CP ve brüt enerji (GE) ileal sindirilebilirliğinde artış olduğunu bildirmiştir(IS Middelbos, 2007). Hayvanlarda ancak DM ve CP ATTD'de azalır. Benzer şekilde, diyete %1,4 oranında eklenen YCW, DM, OM, CP, yağ ve GE'nin ATTD'sinde azalmaya neden olmakta(de Souza Theodoro et al., 2019) ve diyetin %5'i kadar MOS, DM, CP ve nitrojen içermeyen ekstraktların ATTD'sini azaltmaktadır. Maya ekstraktı veya kurutulmuş maya eklenmesi de farklı makro besinlerin ATTD'sini düşürmektedir(de Souza Theodoro et al., 2019) (84, 105). Protein atılımı, artan fermantasyona bağlı olarak artan bakteriyel büyüme ve atılımdan, CP sindirilebilirliğinin hafife alınmasından ve dolayısıyla OM ve DM sindirilebilirliğinin azalmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte, çeşitli maya ürünleri (MOS, β-glukanlar, SCFP ve Brewer mayasından SC) ile yapılan diğer çalışmalar, kontrol diyetiyle karşılaştırıldığında ne ilececal ne de görünen toplam kanal besin sindirilebilirliği açısından önemli farklılıklar bildirilmemektedir (Lin et al., 2019b).

Karaciğer ve Böbrek Sağlığını Koruyucu Etkileri

Serum üre, kreatinin, alkalin fosfataz (ALP) ve alanin transaminaz (ALT) aracılığıyla değerlendirilen böbrek ve karaciğer fonksiyonları, köpeklerin canlı

maya, maya yan ürünleriyle desteklendiği bazı çalışmalarda değişmediği görülmektedir(Perondi et al., 2023). Bununla birlikte, 28 günlük takviye sırasında ve sonrasında, maya hidrolizatı ile takviye edilen köpeklerde ALT ve aspartat aminotransferaz (ASP) aktivitesi arttırmaktadır. Aynı çalışma, tedavi sonrası dönemde hidrolizat alan köpeklerde serum üre seviyelerinin arttığını, ancak toplam protein, albümin, glikoz ve ALP'nin önemli ölçüde değişmediğini gösterdiği bildirilmektedir(Strompfová et al., n.d.).

Antioksidan Etkileri

Bazı olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen, S. cerevisiae'nin köpeklerin oksidatif durumu üzerindeki etkisini değerlendiren çok az çalışma vardır. 500 mg/gün dozunda SCFP takviyesi, egzersiz ve taşıma stresine maruz kalan köpeklerin serumunda tiyobarbitürik asit reaktif maddesini azalttığı ve toplam antioksidan kapasitesini arttırdığı, oksidatif hasara karşı gelişmiş bir koruma göstermektedir(Varney, Coon, & Norton, 2021). Wilson ve ark. (78) ayrıca SCFP ile beslenen köpeklerde oksidatif stresle ilgili genlerin ekspresyonunu ve belirteçlerini kontrol köpekleriyle karşılaştırılmasında süperoksit dismutaz enziminin başlangıca göre arttığını ve katalazın mRNA ekspresyonunun daha düşük olduğunu gözlemlediler(Yotis et al., n.d.). Ancak aynı yazarların başka bir çalışması SCFP ile beslenen köpeklerin taşıma stresi nedeniyle malondialdehit ve 8-izoprostan düzeylerini artırdığını gösterdiğinden daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir(Wilson et al., 2022). Son olarak, MOS veya SCFP takviyesi (125, 250 ve 500 mg/gün), takviye almayan grupla karşılaştırıldığında eritrositlerde antioksidan indeksler üzerinde herhangi bir etki göstermediği bildirilmektedir(Lin et al., 2019a).

Deri ve Tüy Sağlığı Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalara göre, S. cerevisiae takviyesinin köpeklerin cilt ve tüy sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran sadece iki çalışma bulunmaktadır. Yağlı tüylerle sonuçlanmayan SCFP ile beslenen köpeklerde sebum konsantrasyonlarında başlangıca göre daha yüksek bir değişim eğilimi gözlemlendi(Wilson et al., 2022). Bu çalışmada, takviye alan köpeklerde kulak bölgesinde daha yüksek transepidermal su kaybı (TEWL) da ölçülmüştür; bu muhtemelen cilt bütünlüğünün arttığını gösterir. Ancak arka bölgedeki TEWL kontrol köpeklerinde daha yüksekti ancak bunun örnekleri sırasındaki değişikliklerden kaynaklanabileceğinden düşünülmektedir. Aslında Beloshapka ve ark, köpeklere YCW verildiğinde kuyruk bölgesindeki deri durumu skorunda, deri ve tüy skorlarında hiçbir fark olmadığını öne sürmektedirler(Perini et al., 2023).

SONUÇLAR

Pet hayvanlarının ailenin bir üyesi gibi kabul edilmesiyle evcil hayvan yemi endüstrisinde fonksiyonel bileşenlere olan talebin artmasına yol açtı. Hayvan sahipleri, pet hayvanlarının sağlığı ve sağlıklı yaşam konusunda daha fazla endişe duymaktadırlar. Köpekleri ve kedileri daha sağlıklı olduğu sürece, daha pahalı olduğu anlamına gelse bile, üstün özelliklere sahip bileşiklere para harcamaya isteklidirler. Prebiyotik, probiyotik veya postbiyotik olarak kullanılma potansiyeli olan maya bazlı ürünlerin geniş yelpazesi, hastalıkların başarılı tedavisiyle daha fazla ilişkili hale geldikçe günümüzde büyük ilgi görmektedir. Temel bilimsel bilgilerin insan ve hayvan çalışmalarından elde edildiği gerçeğine dayanarak, bu ürünlerin etki mekanizmasını, dozlarını, güvenliğini ve kullanım olanaklarını daha iyi anlamak için evcil hayvan türlerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Sindirim sistemi muhtemelen araştırmaların merkezi olmayı sürdürürken, bağışıklık sistemi, cilt, sinir sistemi, ağız boşluğu, böbrek, solunum sistemi ve kilo yönetimi alanı da dahil olmak üzere diğer araştırma alanlarında yeni klinik uygulamalar genişlemeye devam edecektir. Biyoteknoloji ve biyoenformatik metodolojilerindeki önemli ve hızlanan ilerlemeler sayesinde yeni araştırmalar, maya ve türevlerinin etki şekline ilişkin mekanik anlayışları daha iyi karakterize edecek ve S. cerevisiae bazlı ürünlerin daha hedef odaklı geliştirilmesine yol açacaktır.

REFERANSLAR

Ali, M. F., Driscoll, C. B., Walters, P. R., Limper, A. H., & Carmona, E. M. (2015). Beta-Glucan Activated Human B-Lymphocytes Participate in Innate Immune Responses by Releasing Pro-inflammatory Cytokines and Stimulating Neutrophil Chemotaxis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 195(11), 5318. Retrieved 21 December 2023 from https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1500559

Ayanwale, B. A., Kpe, M., & Ayanwale, V. A. (2006). The effect of supplementing Saccharomyces cerevisiae in the diets on egg laying and egg quality characteristics of pullets. *International Journal of Poultry Science*, 5(8), 759–763. Retrieved from https://doi.org/10.3923/IJPS.2006.759.763

Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M. de L., Christensen, H., Dusemund, B., Fašmon Durjava, M., … Pizzo, F. (2021). Safety and efficacy of a feed additive consisting of Saccharomyces cerevisiae MUCL 39885 (Biosprint®) for cats and dogs (Prosol S.p.A.). *EFSA Journal*, 19(7), e06699. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2021.6699

Bastos, T. S., Souza, C. M. M., Legendre, H., Richard, N., Pilla, R., Suchodolski, J. S., … Félix, A. P. (2023). Effect of Yeast Saccharomyces cerevisiae as a Probiotic on Diet Digestibility, Fermentative Metabolites, and Composition and Functional Potential of the Fecal Microbiota of Dogs Submitted to an Abrupt Dietary Change. *Microorganisms*, 11(2). Retrieved from https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11020506

Calabrò, S., Musco, N., Roberti, F., Vastolo, A., Coppola, M., Esposito, L., & Cutrignelli, M. I. (2020). Fermentability characteristics of different Saccharomyces cerevisiae cell wall using cat faeces as inoculum. *Ital J Anim Sci*, 19(1), 186–193. Retrieved from https://doi.org/10.1080/1828051x.2019.1710727

Dantas, S., Medeiros, V., Lima Cordeiro, S., Escorel, J., Cavalcanti, C., Mendes Melchuna, K., … Sales, F. (2012). Effects of Purified Saccharomyces cerevisiae (1→3)-β-Glucan on Venous Ulcer Healing. *OPEN ACCESS Int. J. Mol. Sci*, 13, 13. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.3390/ijms13078142

de Oliveira Matheus, L. F., Risolia, L. W., Ernandes, M. C., de Souza, J. M., Oba, P. M., Vendramini, T. H. A., … Brunetto, M. A. (2021). Effects of Saccharomyces cerevisiae cell wall addition on feed digestibility, fecal fermentation and microbiota and immunological parameters in adult cats. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 1–10. Retrieved 19 December 2023

from https://doi.org/10.1186/S12917-021-03049-8/TABLES/6

de Souza Theodoro, S., Putarov, T. C., Tiemi, C., Volpe, L. M., de Oliveira, C. A. F., de Abreu Glória, M. B., & Carciofi, A. C. (2019). Effects of the solubility of yeast cell wall preparations on their potential prebiotic properties in dogs. *PLOS ONE*, 14(11), e0225659. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0225659

Elghandour, M. M. Y., Tan, Z. L., Abu Hafsa, S. H., Adegbeye, M. J., Greiner, R., Ugbogu, E. A., … Salem, A. Z. M. (2020). Saccharomyces cerevisiae as a probiotic feed additive to non and pseudo-ruminant feeding: a review. *Journal of Applied Microbiology*, 128(3), 658–674. Retrieved from https://doi.org/10.1111/JAM.14416

Fan, Z., Bian, Z., Huang, H., Liu, T., Ren, R., Chen, X., … Zhang, L. (2023). Dietary Strategies for Relieving Stress in Pet Dogs and Cats. *Antioxidants 2023, Vol. 12, Page 545*, 12(3), 545. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3390/ANTIOX12030545

Ferreira, I. M. P. L. V. O., Pinho, O., Vieira, E., & Tavarela, J. G. (2010). Brewer's Saccharomyces yeast biomass: characteristics and potential applications. *Trends in Food Science and Technology*, 21(2), 77–84. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2009.10.008

Galip, N., Seyidoglu, N., Serdar, Z., & Savas, N. (n.d.). The Effect of Saccharomyces Cerevisiae and Spirulina Platensis on Glutathione and Leucocytes Count in Rabbits. *J Res Vet Med*, 2019(1), 71–76. Retrieved from https://doi.org/10.30782/uluvfd.422576

Generoso, S. V, Viana, M., Santos, R., Flaviano, •, Martins, S., Machado, J. A. N., … Cardoso, V. N. (n.d.). Saccharomyces cerevisiae strain UFMG 905 protects against bacterial translocation, preserves gut barrier integrity and stimulates the immune system in a murine intestinal obstruction model. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s00203-010-0574-8

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., … Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 14(8), 491–502. Retrieved from https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2017.75

GÜNEŞ, Y., ANLAŞ, C., & DOKUZEYLÜL, B. (2022). Pharmacological and clinical approach to plant based complementary health products in lower urinary system diseases in cats and dogs. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*, 6(3), 116–122. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.30704/HTTP-WWW-JIVS-NET.1150072

Halfen, J., Carpinelli, N., Del Pino, F. A. B., Chapman, J. D., Sharman, E. D., Anderson, J. L., & Osorio, J. S. (2021). Effects of yeast culture supplementation on lactation performance and rumen fermentation profile and microbial abundance in mid-lactation Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 104(11), 11580–11592. Retrieved from https://doi.org/10.3168/JDS.2020-19996

Hassan, S., Poulos, C., Bhatti, J., Rangwani, S., Khan, Z., Mahmoud, A., … Feldman, S. R. (2020). Saccharomyces cerevisiae as a skin physiology, pathology, and treatment model. *Dermatology Online Journal*, 26(11). Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.5070/D32611048118

Heuvelin, E., Lebreton, C., Grangette, C., Pot, B., Cerf-Bensussan, N., & Heyman, M. (2009). Mechanisms Involved in Alleviation of Intestinal Inflammation by Bifidobacterium Breve Soluble Factors. *PLOS ONE*, 4(4), e5184. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0005184

Hwan Kim, J., Young Jung, E., Hee Hong, Y., Hwan Bae, S., Man Kim, J., Ouk Noh, D., … Joo Suh, H. (2012). doi:10.4141/CJAS2011-123. *J. Anim. Sci. Downloaded from Cdnsciencepub*. Retrieved from https://doi.org/10.4141/CJAS2011-123

IS Middelbos, M. G. N. F. G. F. (2007). A dose-response evaluation of spray-dried yeast cell wall supplementation of diets fed to adult dogs: effects on nutrient digestibility, immune indices, and fecal microbial populations. *J Anim Sci*, 85, 3022–3032.

Kim, W. H., & Lillehoj, H. S. (2019). Immunity, immunomodulation, and antibiotic alternatives to maximize the genetic potential of poultry for growth and disease response. *Animal Feed Science and Technology*, 250, 41–50. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.ANIFEEDSCI.2018.09.016

Kiros, T. G., 2, D. L., Derakhshani, H., Petri, R., Trevisi Id, P., D'inca, R., … Van Kessel, A. G. (2019). Effect of live yeast Saccharomyces cerevisiae supplementation on the performance and cecum microbial profile of suckling piglets. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219557

Krumbeck, J. A., Reiter, A. M., Pohl, J. C., Tang, S., Kim, Y. J., Linde, A., … Melgarejo, T. (2021). Characterization of oral microbiota in cats: Novel insights on the potential role of fungi in feline chronic gingivostomatitis. *Pathogens*, 10(7), 904. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10070904/S1

L N Raju, M. V, Anim Res, I. J., Prakash, B., Rama Rao, S., Raju, M., & Sreenivasa Reddy, C. (2018). Effect of supplementing selenized yeast on performance and anti-oxidant responses in Vanaraja and commercial broiler chickens. *Article in Indian Journal of Animal Research*. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.18805/ijar.B-3520

Li, J., Xing, J., Li, D., Xu, W., Zhao, L., Lv, S., & Huang, D. (2005). Effects of β-glucan extracted from Saccharomyces cerevisiae on humoral and cellular immunity in weaned piglets. *Archives of Animal Nutrition*, 59(5), 303–312. Retrieved from https://doi.org/10.1080/17450390500247832

Lin, C. Y., Alexander, C., Steelman, A. J., Warzecha, C. M., De Godoy, M. R. C., & Swanson, K. S. (2019a). Effects of a Saccharomyces cerevisiae fermentation product on fecal characteristics, nutrient digestibility, fecal fermentative end-products, fecal microbial populations, immune function, and diet palatability in adult dogs. *Journal of Animal Science*, 97(4), 1586. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.1093/JAS/SKZ064

Lin, C. Y., Alexander, C., Steelman, A. J., Warzecha, C. M., De Godoy, M. R. C., & Swanson, K. S. (2019b). Effects of a Saccharomyces cerevisiae fermentation product on fecal characteristics, nutrient digestibility, fecal fermentative end-products, fecal microbial populations, immune function, and diet palatability in adult dogs1. *Journal of Animal Science*, 97(4), 1586–1599. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.1093/JAS/SKZ064

Liu, G., Yu, L., Martínez, Y., Ren, W., Ni, H., Abdullah Al-Dhabi, N., … Yin, Y. (2017). Dietary Saccharomyces cerevisiae Cell Wall Extract Supplementation Alleviates Oxidative Stress and Modulates Serum Amino Acids Profiles in Weaned Piglets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.1155/2017/3967439

Martello, E., Perondi, F., Bisanzio, D., Lippi, I., Meineri, G., & Gabriele, V. (2023). Antioxidant Effect of a Dietary Supplement Containing Fermentative S-Acetyl-Glutathione and Silybin in Dogs with Liver Disease. *Veterinary Sciences*, 10(2), 131. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3390/VETSCI10020131/S1

Martins, L., Oh, J., Melgar, A., Harper, M., Wall, E., & Hristov, A. (2023). Effects of phytonutrients and yeast culture supplementation on lactational performance and nutrient use efficiency in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 106, 1746–1756. Retrieved 13 December 2023 from https://doi.org/10.3168/jds.2022-22482

Maturana, M., Castillejos, L., Martin-Orue, S. M., Minel, A., Chetty, O., Felix, A. P., & Adib Lesaux, A. (2023a). Potential benefits of yeast Saccharomyces and their derivatives in dogs and cats: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. Retrieved 13 December 2023 from https://doi.org/10.3389/FVETS.2023.1279506

Maturana, M., Castillejos, L., Martin-Orue, S. M., Minel, A., Chetty, O., Felix, A. P., & Adib Lesaux, A. (2023b). Potential benefits of yeast Saccharomyces and their derivatives in dogs and cats: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3389/FVETS.2023.1279506

Moens, F., Duysburgh, C., van den Abbeele, P., Morera, M., & Marzorati, M. (2019). Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces cerevisiae boulardii exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic Escherichia coli. *Beneficial Microbes*, 10(8), 923–935. Retrieved from https://doi.org/10.3920/BM2019.0064

Moran, C. A., Sarl, A., & Moran, C. A. (n.d.). Functional components of the cell wall of Saccharomyces cerevisiae: applications for yeast glucan and mannan. Retrieved 13 December 2023 from https://www.researchgate.net/publication/336288227

Musco, N., Calabrò, | S, Roberti, | F, Grazioli, | R, Tudisco, | R, Lombardi, | P, & Cutrignelli, | M I. (2018). In vitro evaluation of Saccharomyces cerevisiae cell wall fermentability using a dog model. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 102, 24–30. Retrieved 21 December 2023 from https://doi.org/10.1111/jpn.12864

Ochoa-Álvarez, N. A., Casillas-Hernández, R., Magallón-Barajas, F. J., Ramirez-Orozco, J. M., Carbajal-Millan, E., Ochoa-Álvarez, N. A., … Carbajal-Millan, E. (2021). Protector effect of beta-glucans from shrimp pond-related yeasts in Penaeus vannamei rearing under white spot syndrome virus presence. *Latin American Journal of Aquatic Research*, 49(1), 18–28. Retrieved 13 December 2023 from https://doi.org/10.3856/VOL49-ISSUE1-FULLTEXT-2514

Okada, Y., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Komoto, S., Kurihara, C., Kawaguchi, A., … Miura, S. (2009). Anti-inflammatory effects of the genus Bifidobacterium on macrophages by modification of phospho-IκB and SOCS gene expression. *International Journal of Experimental Pathology*, 90(2), 131–140. Retrieved from https://doi.org/10.1111/J.1365-2613.2008.00632.X

Parapouli, M., Vasileiadis, A., Afendra, A.-S., & Hatziloukas, E. (2020). Saccharomyces cerevisiae and its industrial applications. *AIMS*

Microbiology, 6(1), 1–31. Retrieved 13 December 2023 from https://doi.org/10.3934/microbiol.2020001

Patterson, R., Rogiewicz, A., Kiarie, E. G., & Slominski, B. A. (2023a). Yeast derivatives as a source of bioactive components in animal nutrition: A brief review. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1067383. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FVETS.2022.1067383/BIBTEX

Patterson, R., Rogiewicz, A., Kiarie, E. G., & Slominski, B. A. (2023b). Yeast derivatives as a source of bioactive components in animal nutrition: A brief review. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. Retrieved from https://doi.org/10.3389/FVETS.2022.1067383

Perini, M. P., Pedrinelli, V., Marchi, P. H., Henríquez, L. B. F., Zafalon, R. V. A., Vendramini, T. H. A., … Brunetto, M. A. (2023). Potential Effects of Prebiotics on Gastrointestinal and Immunological Modulation in the Feeding of Healthy Dogs: A Review. *Fermentation 2023, Vol. 9, Page 693*, 9(7), 693. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3390/FERMENTATION9070693

Perondi, F., Bisanzio, D., Adami, R., Lippi, I., Meineri, G., Cutrignelli, M. I., … Martello, E. (2023). The effect of a diet supplement containing S-acetyl-glutathione (SAG) and other antioxidant natural ingredients on glutathione peroxidase in healthy dogs: a pilot study. *Italian Journal of Animal Science*, 22(1), 589–593. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.1080/1828051X.2023.2221073

Roy, B. C., & Ray, B. C. (2023). Potentiality of Saccharomyces cerevisiae in replacing antibiotic growth promoters on growth, gut microbiology, histology, and serum antibody titers of commercial broilers. *Journal of Applied Poultry Research*, 32(3), 100352. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.JAPR.2023.100352

Sabbatini, S., Monari, C., Ballet, N., Mosci, P., Decherf, C., Elerin E, F. P., … Vecchiarelli, A. (2018). Saccharomyces cerevisiae-based probiotic as novel anti-microbial agent for therapy of bacterial vaginosis. *Virulence*, 9. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1464362

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., … Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(9), 649–667. Retrieved from https://doi.org/10.1038/S41575-021-00440-6

Sanchez, N. C. B., Broadway, P. R., & Carroll, J. A. (2021). Influence of Yeast

Products on Modulating Metabolism and Immunity in Cattle and Swine. *Animals 2021, Vol. 11, Page 371*, 11(2), 371. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.3390/ANI11020371

Santos, K. de M., Risolia, L. W., Rentas, M. F., Amaral, A. R., Rodrigues, R. B. A., Urrego, M. I. G., … Brunetto, M. A. (2021). Saccharomyces cerevisiae Dehydrated Culture Modulates Fecal Microbiota and Improves Innate Immunity of Adult Dogs. *Fermentation 2022, Vol. 8, Page 2*, 8(1), 2. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3390/FERMENTATION8010002

Silvino Bastos, T., Mariane, C., Souza, M., Gislaine, |, Kaelle, C. B., Quintino Do Nascimento, M., … Félix, P. (2023). O R I G I N A L A R T I C L E Diet supplemented with Saccharomyces cerevisiae from different fermentation media modulates the faecal microbiota and the intestinal fermentative products in dogs. Retrieved 21 December 2023 from https://doi.org/10.1111/jpn.13824

Sinan Aktas, M., Kazim Borku, M., & Ozkanlar, Y. (2007). EFFICACY OF SACCHAROMYCES BOULARDII AS A PROBIOTIC IN DOGS WITH LINCOMYCIN INDUCED DIARRHOEA. *Bull Vet Inst Pulawy*, 51, 365–369.

Stercova, E., Kumprechtova, D., Auclair, E., & Novakova, J. (2016). Effects of live yeast dietary supplementation on nutrient digestibility and fecal microflora in beagle dogs. *Journal of Animal Science*, 94(7), 2909–2918. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.2527/JAS.2016-0584

Strompfová, V., Kubašová, I., Mudroňová, D., Štempelová, · Lucia, Takáčová, M., Gąsowski, · Bartosz, … Maďari, · Aladár. (n.d.). Effect of Hydrolyzed Yeast Administration on Faecal Microbiota, Haematology, Serum Biochemistry and Cellular Immunity in Healthy Dogs. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1, 3. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.1007/s12602-021-09765-9

Sun, H.-Y., & Kim, I.-H. (2019). Dietary Supplementation of Mixed Yeast Culture Derived from Saccharomyces cerevisiae and Kluyveromyces maxianus: Effects on Growth Performance, Nutrient Digestibility, Meat Quality, Blood Parameters, and Gut Health in Broilers. *The Journal of Poultry Science*, 56(2), 140–147. Retrieved 13 December 2023 from https://doi.org/10.2141/JPSA.0180052

Tajul Arifin, K., Ikhwan Shansuddin, N., Abdul Karim, N., & Makpol, S. (2022). Hot Water Extract from Saccharomyces cerevisiae Scavenges DPPH and Reduces Senescence Associated β-Galactosidase (Sa-β-Gal)

in Human Dermal Fibroblasts (Ekstrak Air Panas daripada Saccharomyces cerevisiae Menghimpun DPPH dan Mengurangkan β-Galaktosidase (Sa-β-Gal) Berkait Senesens dalam Fibroblas Dermal Manusia). *Sains Malaysiana*, 51(8), 2415–2424. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.17576/jsm-2022-5108-06

Tanihiro, R., Sakano, K., Oba, S., Nakamura, C., Ohki, K., Hirota, T., … Nakamura, Y. (2020). Effects of Yeast Mannan Which Promotes Beneficial Bacteroides on the Intestinal Environment and Skin Condition: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients 2020, Vol. 12, Page 3673*, 12(12), 3673. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.3390/NU12123673

Tiago, F. C. P., Porto, B. A. A., Ribeiro, N. S., Moreira, L. M. C., Arantes, R. M. E., Vieira, A. T., … Nicoli, J. R. (2015). Effect of Saccharomyces cerevisiae strain UFMG A-905 in experimental model of inflammatory bowel disease. *Https://Doi.Org/10.3920/BM2015.0018*, 6(6), 807–815. Retrieved 19 December 2023 from https://doi.org/10.3920/BM2015.0018

Van den Abbeele, P., Duysburgh, C., Rakebrandt, M., Marzorati, M., & bvba, P. (n.d.). Dried yeast cell walls high in beta-glucan and mannan-oligosaccharides positively affect microbial composition and activity in the canine gastrointestinal tract in vitro. *Journal of Animal Science*, 2020(6), 1–10. Retrieved from https://doi.org/10.1093/jas/skaa173

Varney, J. L., Coon, C. N., & Norton, S. A. (2021). PSV-B-20 Effects of Saccharomyces Cerevisiae Fermentation Product (SCFP) postbiotic in labrador retrievers during exercise and transport stress. *Journal of Animal Science*, 99(Supplement_3), 332–333. Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.1093/JAS/SKAB235.611

Wang, H., Chen, G., Li, X., Zheng, F., & Zeng, X. (2020). Yeast β-glucan, a potential prebiotic, showed a similar probiotic activity to inulin. *Food and Function*, 11(12), 10386–10396. Retrieved from https://doi.org/10.1039/D0FO02224A

Wilson, S. M., Oba, P. M., Koziol, S. A., Applegate, C. C., Soto-Diaz, K., Steelman, A. J., … Swanson, K. S. (2022). Effects of a Saccharomyces cerevisiae fermentation product-supplemented diet on circulating immune cells and oxidative stress markers of dogs. *Journal of Animal Science*, 100(9). Retrieved 22 December 2023 from https://doi.org/10.1093/JAS/SKAC245

Xu, X., Qiao, Y., Peng, Q., Gao, L., & Shi, B. (n.d.). Inhibitory effects of YCW and MOS from Saccharomyces cerevisiae on Escherichia coli and Salmonella pullorum adhesion to Caco-2 cells. Retrieved from

https://doi.org/10.1007/s11515-017-1464-0

Yotis, S., Oba, P. M., Panasevich, M., Norton, S. A., Swanson, K. S., Opetz, D., … de Godoy, M. R. (n.d.). PSXI-6 Effects of a Saccharomyces Cerevisiae Fermentation Product-Supplemented Diet on Circulating Immune Cells and Oxidative Stress Markers of Dogs. Use of Foodomics Analysis to Biochemically Compare Different pet Food Ingredient Categories. *J. Anim. Sci*, 100(S3). Retrieved 21 December 2023 from https://academic.oup.com/jas/article/100/Supplement_3/276/6709861

Zhang, Y., Tan, Y., Zou, Y., Bulat, V., Liborijia, |, Mihic, L., … Goren, A. (2020). Yeast extract demonstrates rapid itch relief in chronic pruritus. *J Cosmet Dermatol*, 19, 2131–2134. Retrieved 20 December 2023 from https://doi.org/10.1111/jocd.13265

Bölüm 37

Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (BRDC) ve Güncel Tanı Teknikleri

Bilge Kaan ÜNAL[1]
Ersoy BAYDAR[2]
Uğur AYDOĞDU[3]

Sığırların Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (BRDC) ve Güncel Tanı Yöntemleri

Sığırların solunum sistemi hastalık kompleksi, buzağının doğumundan yetişkin evreye kadar yaşamın her döneminde karşılaşılan, ciddi ekonomik kayıplara neden olan hastalıkların başında yer almaktadır. Ülkemiz sığır yetiştiriciliği açısından oldukça uygun potansiyele sahip olmasına rağmen, üretim açısından istenen düzeyin gerisinde bulunmaktadır. Hayvansal üretimin istenen düzeyde olmamasının sebepleri arasında hayvanlarda gözlenen enfeksiyonlar, hayvan yetiştiricilerinin yeterince eğitimli olmaması, hayvanlarda bakım şartlarının olumsuz olması, bilinçsiz ve uygun olmayan besleme önemli bir yer tutmaktadır.

Yetiştiricilikte ekonomik kazanç elde edebilmek için sağlıklı hayvan popülasyonlarının varlığı korunarak sağlanmalıdır. Komşu ülkelerden ülkemize kontrolsüz hayvan girişinin olması, farklı bölgelerden gelen hayvanların bir arada tutulması gibi faktörler hayvanlar arasında hastalıkların kolayca yayılmasına ve hastalıklar ile mücadelenin daha da zorlaşmasına neden olmaktadır. Ekonomik kayıpların bu denli yüksek olduğu bu hastalıkta tedavi seçeneklerinin etkinliğide mücadelede önem arz etmektedir. Doğru antibiyotik seçimi, etkili uygulama yolu, yeterli tedavi süresi gibi veriler ışığında başlanacak bir tedavi hastalığın olası kayıplarını azaltmak açısından çok önemlidir. Ayrıca uygun aşılama stratejisi ile hayvanları hastalıklara karşı korumada en az tedavi kadar önem teşkil etmektedir.

Bu derlemenin amacı var olan bilgilere dayanılarak sığır solunum sistemi hastalık kompleksi hakkında çeşitli bilgiler vermektir.

Anahtar Kelimeler: *Sığır, BRDC, pnömoni*

[1] Arş. Gör. Bilge Kaan ÜNAL; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi. bilgekaanu@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7755-9190

[2] Prof. Dr. Ersoy BAYDAR; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi. ersoybaydar@gmail.com ORCID No: 0000-0002-2565-1796

[3] Doç. Dr. Uğur AYDOĞDU; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi. Uguraydogdu17@gmail.com ORCID No:0000-0002-9828-9863

1. GİRİŞ

Sanayileşmiş ülkelerde insanlar günlük kalori ihtiyacının belirli bölümünü hayvansal ürünlerden karşılamakta ve hayvansal protein ihtiyacının karşılanmasında sığır eti ve süt ürünleri ilk sırayı almaktadır (Gardner ve ark., 2004). Gerek ülkemiz gerekse dünya nüfusu yıllar geçtikçe artmakta ve artan refah seviyesine paralel olarak et ve süt tüketimi de yükseliş göstermektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2022 verilerine göre Türkiye'de 16.851.956 sığır bulunmaktadır. 2022 yılında ülkemizde ineklerden üretilen toplam çiğ süt miktarı 718.603 ton olarak belirlenmiştir. 2022 yılında ülkemizde sığırlardan elde edilen kırmızı et miktarı ise 2.191.625 ton olarak bildirilmiştir (TUİK, 2022). Ülkemiz sığır yetiştiriciliği açısından oldukça uygun potansiyele sahip olmasına rağmen, üretim açısından istenen düzeyin gerisinde bulunmaktadır. Hayvansal üretimin istenen düzeyde olmamasının sebepleri arasında hayvanlarda gözlenen enfeksiyonlar, hayvan yetiştiricilerinin yeterince eğitimli olmaması, hayvanların bakım şartlarının kötü olması, bilinçsiz ve uygun olmayan besleme önemli yer tutmaktadır (Gürbüz, 2003; Yılmaz, 2009).

Ülkemizde sığır yetiştiriciliğini olumsuz yönde etkileyen en önemli problemlerin başında solunum sistemi enfeksiyonları gelmektedir. Sığırlarda meydana gelen solunum sistemi enfeksiyonları yemden yararlanmada ve canlı ağırlık artış oranında azalmalara sebep olmakta, şiddetli vakalar ise ölümle sonuçlanabilmektedir. Hastalık periyodu boyunca kullanılan ilaç ve veteriner hekim masrafları ile mezbahalarda kesilen hayvanlarda akciğer lezyonlarına bağlı şekillenen kayıplar, ekonomik zararın boyutlarının daha da büyümesine neden olmaktadır. Ayrıca hastalıklı et ve et ürünleri ile insanlara bulaşan bazı zoonoz hastalıklar için akciğer dokusu kaynak da oluşturabilmektedir (Yılmaz, 2009).

2. SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIK KOMPLEKSİ

Sığırların solunum sistemi hastalık kompleksi (BRDC) ekonomik kayıplara neden olmasından dolayı sığır endüstrisinin en önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. (Griffin, 2010). Her yaşta hayvanda görülmesine rağmen daha çok sütten kesilmiş genç besi danaları hastalığa duyarlıdır. Bunun sebebi sığırların anatomik, immünolojik ve histolojik yönden akciğer gelişiminin 1 yaşına kadar sürmesinden kaynaklanmaktadır (Şentürk, 2011). Sığırlarda, BRD'nin oluşumunda çok sayıda etiyolojik faktör rol oynamaktadır.

2.1. Etiyoloji

Sığırların solunum sistemi hastalığının oluşumunda birçok faktörün ve birkaç farklı patojenin tek başına veya kombine etkisinin olduğu bilinmektedir. Çalışmalar, BRD insidansının büyük ölçüde çevresel stres faktörleri, konakçı ve

çiftliğe özgü faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. Hastalığın oluşumunda yer alan önemli bakteriyel patojenler; *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somnus, Mycoplasma bovis* ve *Trueperella pyogenes* iken, önemli viral patojenler ise; Bovine herpesvirus-1 (BHV-1), Bovine parainfluenza virüs 3 (BPIV3), Bovine respiratory syncytial virüs (BRSV), Bovine viral diyare virüs (BVDV) ve Bovine coronavirus (BoCV)'tür. Çevresel stres faktörleri (ör. sütten kesme, nakil, aşırı kalabalık, kötü hava koşulları, ani iklim değişiklikleri, sıcaklık stresi, bakım ve besleme hataları) ve konakçıya bağlı faktörler (ör. belirli patojenlere duyarlılık, bağışıklığın baskılanması ve pasif bağışıklık) bu ajanlarla birlikte klinik hastalığın oluşumumda hazırlayıcı etmenlerdir (Radostits, ve ark, 2007; Hilton, 2014, Smith ve ark, 2020).

2.2. Çevresel Stres Faktörleri ve Konakçıya Bağlı Nedenler

Transport, BRD'nin meydana gelmesinde temel etiyolojik nedenler arasında yer almaktadır. Transport öncesi, transport sırası ve transport sonrasında meydana gelen stres hastalığın oluşumunda önemli bir faktördür. BRD transportun bir sonucu olarak ortaya çıktığında "Shipping Fever (Nakliye Ateşi)" olarak da tanımlanmaktadır (Taylor ve ark, 2010). Bazı araştırmacılar transport mesafesi ile hastalık morbiditesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Ishizaki ve arkadaşları transportun plazma kortizol seviyelerinde ve bronkoalveolar lavaj sıvısında CD4+ hücrelerinde, artışa neden olduğunu bu durumun ise akciğer hücrelerini ve işlevlerini değiştirerek BRD'ye yol açabileceğini bildirmişlerdir (Ishizaki ve ark, 2005).

İklim ile BRD arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bazı kaynaklar bahar aylarında BRD vakalarının arttığını ileri sürse de ve ani ısı değişimlerinin BRD vakalarını arttığını bildirse de yıllık hava değişimlerinin BRD görülme sıklığını etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Griebel ve ark, 2014).

Barınak koşulları solunum sistemi hastalıklarının görülme sıklığını ve şiddetini önemli düzeyde etkilemektedir. Bu nedenle barınak tasarımında nem ve ortam sıcaklığının optimum düzeyde tutularak solunum sistemi hastalıklarının oluşmasının önüne geçilmesi hedeflenmelidir (Birdane, 2017). Hayvanların ahırlarda sık sık yer değiştirmesi hiyerarşik mücadeleye girmelerine neden olarak hayvanlar arasında yaralanmalara, yem alımında azalmalara bunun sonucunda stresin artmasına yol açarak BRD oluşuma zemin hazırlamaktadır (Duff ve Galyean, 2007). Ayrıca besi amacıyla farklı işletmelerden, çiftliklerden veya pazarlardan getirilen hayvanların aynı padoklara alınması BRD riskini de artırmaktadır (Haley ve ark, 2005; Duff ve Galyean, 2007; Step ve ark, 2008). Beslenmenin yetersiz kaldığı durumlar ise başta immun sistem hücrelerinin

fonksiyonları olmak üzere birçok hücre fonksiyonunda aksamalara neden olmaktadır (Radostits, ve ark, 2007). Bir yaşından küçük sığırlarda BRD insidansının daha oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Joshi ve ark, 2016). Gummow ve Mapham buzağıları ortalama ağırlığın üzerinde ve altında olmak üzere iki gruba ayırmış, ortalama değerden daha hafif olan buzağıların BRD geliştirme olasılığının ortalamadan daha ağır olanlara göre 1,4 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (Gummow ve Mapham, 2000).

2.3. Patojenler

2.3.1. Viral Nedenler

BRD'ye neden olan temel patojenler Bovine herpesvirüs tip 1 (BHV-1, diğer bilinen ismiyle İnfeksiyöz bovine rhinotrakeitis (IBR)), Bovine respiratory sinsityal virüs (BRSV), Bovine viral diyare virüs (BVDV), Bovine parainfluenza virüs tip 3 (PIV-3), Bovine coronavirüs, Alcelaphine herpervirüs tip 1 ve tip 2 (malignant catarrhal fever). Daha az rastlanılan viral patojenler ise Bovine herpesvirüs tip 4 (BHV-4), Bovine adenovirüs, Bovine rhinitis virüs, Bovine reovirüs, Calisivirüs, İnfluenza virüs bildirilmiştir (Smith ve ark, 2020). Tablo 1.'de Ruminantlarda BRD'ye neden olan viral etkenler ve özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Ruminantlarda BRD'ye neden olan viral etkenler

Virüs	Tür	Klinik Bulgular	Patoloji	Teşhis
BHV-1 (IBR)	Sığır	Ateş, depresyon, anoreksi, seröz veya mukopurulent akıntı, hiperemi, öksürük, stridor, keratit, konjuktivit	Konjesyon, fibrinopurulent nasal akıntı, genç buzağılarda pnömoni bulguları	VI, IFA, burun sürüntüleri, dokunun VI, IFA veya IHC
BRSV	Sığır, koyun, keçi	Ateş, depresyon, anoreksi, takipne, burun akıntısı, öksürme, sert bronkoveziküler sesler, kraniyoventral akciğer bölümünde hırıltılı sesler	Kranioventral akciğer lobları sert, koyu kırmızı, akut interstisyel pnömoni ve dorsokaudal amfizem	Nasal sürüntüler IFA veya RT-PCR, akciğerin IFA veya IHC (akut aşama)
PI-3	Sığır, koyun, keçi	BRSV gibi semptomlar ama daha hafif, genellikle asemptomatik	Akciğerin kranioventral kısmı dağınık, sert koyu kırmızı ve sönmüş	VI, IFA, IHC
BVDV	Sığır	Ateş, depresyon, anoreksi, burun akıntısı,	Akciğerin kranioventral kısmı	Kanın PCR, ELISA, VI,

	takipne, öksürük, (ishal, kongenital defektler, abortlar)	dağınık, sert koyu kırmızı ve sönmüş	akciğerin nekropsisi, VI, IFA, IHC

(Smith ve ark, 2020).

2.3.1.1. Bovine Herpes Virüs Tip-1 (BHV-1)

BHV-1, sığırlarda ve mandalarda üst solunum yolu ve genital sistem enfeksiyonlarına yol açan viral bir etkendir. Herpesvirales dizini, *Herpesviridae* ailesi, *Alphaherpesvirinae* alt ailesi, *Varicellovirüs* cinsi içinde sınıflandırılan zarflı, içi boş çokgen şeklinde bulunan çift iplikçi DNA içeren bir virüstür (Muylkens ve ark., 2007; Smith ve ark., 2020). Günümüze kadar izole edilen tüm BHV-1 suşları bir türe ait olup, BHV-1.1, BHV-1.2a ve BHV-1.2b olmak üzere 3 alt tipte sınıflandırılmıştır. Geçmişte BHV-1'in BHV-1.3 alt tipi olarak sınıflandırılan ve nöropatojenik belirtilerle karakterize olan alt tip, sonradan BHV-5 olarak tiplendirilmiştir. BHV-1.1 genellikle solunum sistemi hastalıklarda ve abortlarda, BHV-1.2 ise genital sistem hastalıklarında izole edilmektedir. BHV-1 çevre şartlarına oldukça dayanıklıdır. (Engels ve ark., 1981; Metzler ve ark., 1985; Miller ve ark., 1991).

Doğal koşullarda hastalığın inkübasyon periyodu 10-20 gündür. Hastalık süresince oluşan klinik semptomların şiddeti, etkenin virulansı, hayvanın yaşı ve beraberinde sekonder bakteriyel etkenlerin olup olmadığına göre değişmektedir (Radostits, ve ark, 2007). Buzağılarda yetersiz pasif immunite hastalık semptomlarının daha şiddetli olmasına neden olmaktadır. Hastalık klinik belirtilere göre solunum formu, genital form ve konjuktival (oküler) form olarak sınıflandırılabilir (Yates, 1982; Muylkens ve ark., 2007). Hastalığın konjuktival formu genellikle solunum formu ile birlikte seyretmektedir (Murphy, 1999; Turin ve Russo, 2003). Solunum formu (IBR), subklinik, akut ve şiddetli ağır hastalık tablosu olarak derecelendirilebilir. Mortalite oranı %10 iken morbitite oranı %100'e ulaşmaktadır. Hafif vakalarda klinik belirtiler sınırlı olup, seröz nazal ve oküler akıntılar gözlemlenebilir. Ateş (40,5-42^{o}C), iştahsızlık, solunum sayısında artış, solunum güçlüğü, inatçı bir öksürük, depresyon ve sütçü ırklarda ani süt verimi kaybı ile karakterizedir. Başlangıçta seröz, sonrasında ise mükoprulent çift taraflı burun akıntısı mevcuttur (Radostits, ve ark, 2007). Burun mukozası hiperemik olup, lezyonlar püstüler bir nekrozdan başlayarak kenarları beyaz difterik bir membranla çevrili olan geniş hemorajik ve ülser alanlarına dönüşür (Murphy, 1999). Kabuklar kaldırıldığında hiperemik dokuların varlığı gözlemlenir. Bu nedenden dolayı hastalık "kırmızı burun" olarakta isimlendirilir. Akciğer oskültasyonunda gürültülü, çıtırtılı ve hırıltılı akciğer sesleri duyulmaktadır. Ağır

vakalarda trakeal lümende nekrotik debris birikebilmekte bunun sonucunda trakeal stridor ortaya çıkmaktadır (Muylkens ve ark., 2007).

Düzensiz ve ağızdan soluma, salivasyon ve öksürük yaygındır. Komplike olmamış akut enfeksiyonda hayvanlar hızlı bir şekilde 5-10 gün içinde iyileşmelerine karşın, uzun bir süre virüsü saçarlar (Tikoo ve ark., 1995). Hastalıktan etkilenen hayvanların yaklaşık %10'unda ağırlık kaybının yanında pnömoni sekel olarak kalabilmektedir (Cox ve ark., 1993). Enfeksiyon sonucunda abortlar gelişebilir. Viremiyi takiben, virüs maternal-fötüs bariyerini geçerek ölümlere neden olur. Hastalıkta oküler bulgu olarak sığırlarda tek veya çift taraflı lakrimasyon, fotofobi ve konjuktivitis gözlenir (Muylkens ve ark., 2007). Epifora en karakteristik semptomudur. Genellikle kornea enfeksiyondan etkilenmese de, sekonder bakteriyel etkenler nedeniyle kalıcı kornea hasarına yol açan keratitis ve korneal ülserler meydana gelebilmektedir (Murphy, 1999; Turin ve Russo, 2003)

2.3.1.2. Bovine Respiratory Syncytial Virüs (BRSV)

Bovine Respiratory Syncytial Virüs (BRSV), *Paramyxoviridae* familyasının *Pneumovirinae* alt ailesindeki *Pneumovirüs* cinsine ait, üst ve alt solunum yollarına affinite gösteren zarflı, negatif sarmallı bir RNA virüstür (Lebedev ve ark., 2021). Sığırcılık endüstrisinde BRSV'nin olumsuz etkileri oldukça büyüktür. Yapılan çalışmalarda, sütçü sığırlarda meydana gelen solunum sistemi hastalıklarının %60'dan daha fazlasına BRSV enfeksiyonunun sebep olduğu belirlenmiştir (Baker ve ark., 1986). Besi sığırlarında ise bu oranın %70 den daha fazla olabileceği bildirilmiştir. Hastalığın morbitite oranı %2-3 arasında değişmekte fakat bazı salgınlarda %20'leri bulabildiği de bildirilmektedir (Baker ve ark., 1986).

Hastalık çoğunlukla bir yaşın altındaki sığırlarda ve daha çok kış aylarında yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Şiddetli klinik semptomlar çoğunlukla buzağılarda gözlenirken, nadiren de erişkin sığırlarda görülebilmektedir. BRSV'de bulaşma direkt temas veya damlacık enfeksiyonu şeklinde olmaktadır (Valarcher ve Taylor, 2007). Bir grup hayvanda ani başlayan akut solunum yolu hastalığı BRSV enfeksiyonunu düşündürmektedir. Hastalık daha önce BRSV ile enfekte olmayan hayvanlarda daha şiddetli seyretmektedir. Kuru öksürük, şiddetli dispne, polipne ve bilateral burun akıntısı, 40-42.5 ^{o}C'ye çıkabilen ateş karakteristik bulgular olarak bildirilmektedir (Radostits, ve ark, 2007). Ateş, antibiyotik tedavisine rağmen 3-5 gün yüksek seyretmektedir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmedikçe toksemi bulgusu gözlenmemektedir. İştahsızlık, depresyon, hipersalivasyon diğer klinik bulgular arasında yer almaktadır.

Akciğer oskültasyonunda bronşiyal ve bronkoveziküler seslerde artış, özellikle orta ve dorsokaudal akciğer loblarında çıtırtılı veya hırıltı raller duyulabilmektedir (Radostits ve ark, 2007; Peek ve Divers, 2018; Smith ve ark, 2020). Hastalığın

klinik bulguları erken dönemde fark edilmezse veya hastalık perakut seyrederse ani ölümler görülebilmektedir. Hastalığın ileri safhasında akciğer yırtılmalarını takiben havanın mediastinumdan subkutan dokulara taşınması sonucu subkutan amfizem şekillenebilmektedir. Bazen boyun ya da servikal bölgede subkutan ödemler oluşmaktadır. Şiddetli solunum stresine bağlı olarak buzağılarda su ve yem alımında azalmaya bağlı olarak zayıf bir görünüm tespit edilebilir (Baker ve ark., 1986; Keles ve ark., 1998; Radostits ve Done, 2007; Sarmiento-Silva ve ark., 2012; Sacco ve ark., 2014; Grissett ve ark., 2015).

2.3.1.3. Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV)

Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV), *Flaviviridae* ailesinden *Pestivirus* genusunda yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. BVDV'nin tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı hastalık yapan suşu bulunmaktadır. Bunlarda kendi içinde 11 alt tipe ayrılmaktadır. Hücre kültürlerinde verdikleri tepkiye göre ise sitopatojen (CP) ve non-sitopatojen (NCP) olmak üzere iki farklı biyotipi mevcuttur. NCP biyotipinin persiste enfekte (PI) enfeksiyonların oluşmasında, CP tipi ise öldürücü etkiye sahip Mukozal hastalık (MD) oluşumunda yer aldığı ve persiste enfekte (PI) vakalarda izole edilemediği bildirilmiştir (Murphy, 1999; Ridpath ve ark., 2010). Bu hastalığın doğal konakçısının sığır olduğu bildirilmekle birlikte, keçi, koyun, bizon, geyik, deve, domuz gibi farklı türlerdeki hayvanlarda görülmesi hastalığın prevalansında büyük önem taşımaktadır (Passler ve Walz, 2010). İdrar, uterus sıvıları, plasenta atıkları, alet-ekipmanlar ve PI hayvanlar hastalığın bulaşmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle PI hayvanlar hayatları boyunca tüm vücut sıvıları ile etkeni saçtıkları için sürülerde en önemli bulaş kaynağını oluşturmaktadırlar (Moerman ve ark., 1993).

BVDV'ye duyarlı gebe hayvanlar etkene maruz kaldıklarında gebeliğin sürecine bağlı olarak fötüste farklı etkiler meydana gelmektedir (Kahrs, 2001). Gebeliğin ilk 18 gününde BVDV ile enfeksiyon embriyonun zona pellucida kısmına nüfuz edemediği için embriyoda herhangi bir enfeksiyon görülmez. Kotiledonlar geliştikten sonra, 29 ila 41. günlerde viremi ile doğrudan embriyonik ölüme yol açar ve gebelik oranının düşmesine neden olabilir (Lanyon ve ark., 2014). Gebeliğin 45-125. günlerinde NCP suşu ile enfeksiyon abortlara, 50-100. günlerde enfeksiyon mumifikasyona neden olamaktadır (Smith ve ark, 2020). Gebeliğin 125-175. günlerde enfekte olan fötüste kongenital anomaliler gelişebilmektedir. Gelişen anomaliler arasında serebellar hipoplazi, oküler anormallikler, retina atrofisi, optik nörit, katarakt ve mikroftalmi yer almaktadır (Groom, 2004). Gebeliğin 180. gün ile doğuma kadar ki dönemde enfekte olan fötüste gelişmiş bir immun sistem olduğu için virüs elimine edilebilmekte ancak

bazen abort, erken ve zayıf buzağı doğumları da görülebilmektedir (Radostits ve ark, 2007).

***Akut BVDV*;**

Genellikle subklinik seyretmektedir. Daha önce BVDV ile karşılaşmayan sero-negatif hayvanlarda görülmektedir. Hafif bir ishal, solunum yolu enfeksiyon bulguları, ateş (40-41 ^{o}C) ve iştahsızlık meydana gelmektedir. Şiddetli durumlarda hastalık ani seyreder ve ani ölümler şekillenmektedir (Radostits ve ark, 2007; Smith ve ark, 2020).

***Perakut BVDV*;**

Sık görülen bulgular arasında 42^{o}C'ye kadar ulaşabilen vücut sıcaklığı, aşırı sulu bir dışkı, süt veriminin azalması, konjuktivit, bazen de oral lezyonlar gözlenebilmektedir. Nasal ve göz yaşı akıntısı, respiratorik virüslerin veya bakterilerin çoğalması ile şiddetli solunum sistemi bulguları mevcuttur (Radostits ve ark, 2007).

***Trombositopeni ve hemorajik form*;**

41-42 ^{o}C'ye kadar yükselebilen vücut sıcaklığı, solunum güçlüğü, epistaksis, tüm mukozalarda hemorajik odaklar ve enjeksiyon bölgesinde kanamalar bu klinik formda gözükmektedir (Campbell, 2004)

***Akut MD formu*;**

Gebeliğin 150. gününden önce NCP suşu ile enfekte olup daha sonra 6 ila 24 ay arası yaş döneminde CP suşu ile enfekte olan sığırlarda bu form görülmektedir. Akut MD'nin klinik bulguları arasında ateş, anoreksi, taşikardi, ağızda bukkal mukozada, damakta erozif ülseratif nekrotik lezyonlar, hipersalivasyon, mukopurulent okülonazal akıntı yer almaktadır. Bu formla etkilenen hayvanlarda 7-10 gün içinde ölüm meydana gelmektedir (Bolin, 1995; Baker, 1995).

***Kronik MD formu*;**

Kronik aralıklı ishal, erozif oral ülserler, kronik timpani, anoreksi, kalıcı nazal ve oküler akıntı, alopesi, kronik topallık görülebilmektedir (Bolin, 1995; Baker, 1995).

2.3.1.4. Bovine Parainfluenza Virüs-3 (PIV-3)

Bovine Parainfluenza Virus-3 (PI-3), *Paramyxoviridae* familyasında bulunun *Respirovirus* genusuna ait, tek zincirli RNA içeren ve zarflı bir virüstür. Başlıca solunum sistemindeki epitelyal hücrelerde replike olmaktadır (Tsai ve Thomson,

1975). PI-3 ılıman iklimlerde daha çok soğuk havanın hâkim olduğu sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon genellikle diğer virüs ve bakterilerle birlikte meydana mix olarak seyretmektedir (Ellis, 2010). Virüs direkt olarak akut enfekte hayvanlardan gözyaşı, burun akıntısı ve salya ile bulaşmaktadır. İndirekt olarak taşıma arabaları, enfekte yem ve ahır malzemeleri ile de nakledilebilir. Sürüye yeni katılmış, subklinik enfekte hayvanlar bulaşmada önemli rol oynar (Lamontagne ve ark., 1985; Grubor ve ark., 2004; Bozkaya, 2006). PI-3 enfeksiyonu komplike olmamış, enfeksiyonda genellikle subklinik seyirlidir, nazal ve konjunktival akıntı dikkati çekmektedir (Aksoy ve Gül, 2016). Fakat çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, olumsuz çevre koşulları ve çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak hastalık salgınları görülebilmektedir (Çabalar ve Şahna, 2000).

Komplike olmamış PI-3 virüs enfeksiyonlarında genellikle subklinik seyretmektedir. Enfeksiyondan sonraki 4-12 gün içinde klinik olarak genellikle ateş, burun akıntısı, depresyon, göz yaşı akıntısı ve kuru öksürük semptomları görülmektedir (Frank ve Marshall, 1973; Tiwari ve ark., 2016). Şiddetli hastalıklarda taşipne, solunum sayısında ve derinliğinde artış, oskültasyonda bronkoveziküler seslerde sertleşme ve artış, yetişkinlerde de subklinik pnömoni bulguları gözlenmektedir. Mortalite %10'a ulaşmaktadır. Hastalığı atlatan hayvanlarda akciğerde kalıcı hasar, verim ve kilo kaybı görülebilir (Dinter ve Morein, 1990; Ellis, 2010). PI-3 virüsünün immunsupresif etkisi nedeniyle özellikle BRSV ve BHV-1 virüslerin, bakteri ve mikoplazma etkenlerinin koenfeksiyonu sonucu komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (Tiwari ve ark., 2016). Bir hayvan PI-3 virüsü ile ilk defa karşılaştığında hem sistemik hem de lokal olarak virüs nötralize eden antikorlar ortaya çıkmaktadır. Serum antikor cevabını baskın olarak IgM ve IgG oluştururken nasal sekresyondaki antikor cevabını ise IgA oluşturmaktadır. Sığırlarda PI-3 virüsüne bağlı hastalık tablosunun ortaya çıkmasında serum antikor düzeyinden çok nasal sekretorik antikor düzeyi önemlidir. Ancak serum antikor düzeyi hastalığın klinik şiddetinin azalmasıyla ilişkilidir. Buzağılardaki PI-3 virüsüne karşı maternal antikor varlığı 10 haftalığa kadar devam eder. Başlangıçta yüksek miktarda maternal antikor alabilmiş buzağılarda ise 19-23 haftalık yaşa kadar maternal antikor bulunmaktadır (Dinter ve Morein, 1990).

2.3.2. Bakteriyel Etkenler

Sığırların BRD hastalığında rol oynayan başlıca bakteriyel etkenler; *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* ve *Trueperella pyogenes'*dir. Tablo 2.1'de Ruminantlarda BRD'ye neden

olan bakteriyel etkenler, klinik ve patolojik özellikleri verilmiştir (Smith ve ark, 2020).

Tablo 2. Ruminantlarda BRD'ye neden olan bakteriyel etkenler

Bakteri	Tür	Klinik Bulgular	Patoloji	Teşhis
Mannheimia haemolytica	Sığır, koyun, keçi	Ateş, depresyon, toksemi belirtileri, takipne, mukoid-mukopurulent akıntı, bronkoveziküler sesler	Kranioventral akciğer lobları sert, koyu, kırmızı ila gri-kahverengi	Hasta hayvanlardan TTA'dan kültür, nekropside lezyonlardan kültür
Pasteurella multocida	Sığır, koyun, keçi	Ateş, depresyon, takipne, mukoid-mukopurulent akıntı, sert bronkoveziküler sesler	Kranioventral loblar sert, koyu kırmızı-mor renkte, irinli eksüdat	Hasta hayvanlardan TTA'dan kültür, nekropside lezyonlardan kültür
Histophilus somni	Sığır, (koyun ve keçilerde yaygın değil)	*P. multocida*'ya benzer, abort, otitis, konjuktivitis, nörolojik belirtiler	*M. haemolytica*'ya benzer fibrinopürülent artrit	Hasta hayvanlardan TTA'dan kültür, nekropside lezyonlardan kültür
Mycoplasma bovis	Sığır	Ateş, depresyon, takipne, öksürük, mukoid-mukopurulent akıntı, tedaviye yanıt vermeyen kronik pnömoni	Kranioventral loblar sönmüş, koyu kırmızı, kazeöz sıvı ile dolu kabarık nodüller (apse)	Hasta hayvanlardan TTA'dan kültür, nekropside lezyonlardan kültür

(Smith ve ark, 2020).

2.3.2.1. Mannheimia haemolytica

M. haemolytica, *Pasteurellaceae* ailesine ait, sporsuz, aerobik, hareketsiz, gram negatif bakteridir (Snyder ve Credille, 2020). *M. haemolytica*'nın 12 serotipi (A1, A2, A5, A6, A7, A8, A9, A12, A13, A14, A16, A17) saptanmıştır (Younan ve Fodor, 1995; Angen ve ark., 1999; Omaleki ve ark., 2012). Sığırların akciğerinden en sık izole edilen *M. haemolytica* tipi A1 serotipidir. A2 serotipi ise daha çok üst

solunum yollarından izole edilmiştir (Smith ve ark., 2020). *M. haemolytica*, nazofarengeal bölgenin mukozal florasında bulunabilen fırsatçı bir patojendir. Stres veya viral enfeksiyonlar, normalde var olan bakteri florasının bozularak savunma mekanizmasını aksamasına yol açmaktadır. Bozulan florada bu etkenler üst solunum yollarında çoğalarak akciğerlere kolonize olmak için göç etmektedirler. *M.haemolytica* akciğerlere yerleştiğinde akciğer savunması sistemi ile etkileşim oluşturarak doku hasarına sebep olmaktadır (Şentürk, 2011).

Klinik olarak enfekte olan hayvanlarda erken dönemde iştahsızlık, depresyon başlıca belirtilerdir (Smith ve ark, 2020). *M. haemolytica* gram negatif bir bakteri olduğu için endotoksin üretmektedir. Bu nedenle klinik olarak ateş (40-42 ^{o}C), taşikardi, taşipne, soluk veya kirli hiperemik mukozalar, hipersalivasyon gibi toksemi bulguları belirlenebilmektedir. *M. haemolytica*'nın ağrılı fibrinöz plörit oluşturması sonucu hayvanlar ön ayaklarını vücudundan uzakta tutarak torasik basıncı ve dolayısıyla ağrıyı azalma çabaları gösterirler (Peek ve Divers, 2018). Akciğer oskültasyonunda kraniyoventral bölgede yaş veya kuru raller ile birlikte sert ve gürültülü bronkoveziküler sesler alınabilmektedir. Hayvanda plörit şekillendiğinde viseral ve parietal plöranın birbirine sürtmesi sonucu sürtünme sesi alınabilmektedir (Peek ve Divers, 2018).

2.3.2.2. Pasteurella multocida

Pasteurellaceae ailesine ait mikroorganizmalar sporsuz, hareketsiz, Gram negatif bakterilerdir. *Pasteurella multocida* 5 kapsüler (A, B, C, D, F) serogruplarına ve 16 somatik serotiplerine sahiptir (Boyce ve Adler, 2000; Czuprynski ve ark., 2004; Dabo ve ark., 2007). En çok izole edilen *P. multocida* A3'dür (Harper ve ark., 2006). *P. multocida*'nın oluşumunda bir kısım predispoze faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler immun sistemi baskılayan stres, iklim ve çevresel olumsuzluklar, yem değişikliği, bozuk ya da küflü yemleme durumları, satış ve nakil sırasındaki koşullar yanında BRD'nin diğer bakteriyel patojenleri yer almaktadır (Boyce ve Adler, 2000; Angen ve ark., 2009)

Pasteurella multocida ile etkilenen buzağılarda etkenin ürettiği endotoksin sonucu mukoidden mukopurulente değişebilen nazal akıntı ile birlikte öksürük, bazı durumlarda depresyon, kalp ve solunum sayısında artış ve yüksek ateş (42^{o}C) gibi semptomlar görülebilmektedir. Solunum yollarında eksudat birikimi sonucu kuru raller ve pulmoner konsolidasyondan dolayı kranioventral akciğer loplarında sert bronkoveziküler sesler mevuttur. *M. haemolytica* ile enfekte buzağılar ile karşılaştırıldığında, *Pasteurella multocida* ile enfekte buzağılarda daha az şiddetli klinik semptomlar görülmekte ve klinik semptomların süresi daha kısa seyretmektedir (Peek ve Divers, 2018; Smith ve ark., 2020).

2.3.2.3. Histophilus somni

H. somni, Pasteurellaceae familyasından gram negatif, kapsülsüz, aerobik bir bakteridir. *H. somni* normal geviş getiren hayvanların genital ve üst solunum yolu mukozasında bulunabilmektedir (Humphrey ve ark, 1982; Czuprynski ve ark, 2004; Ward ve ark, 2006). Hayvanlarda pnömoni ile seyretmesinin yanında septisemi, trombotik meningoensefalit (TME), endometrit, abort, plörit, laringitis, otitis, konjuktivitis, myokarditis, mastitis ve poliartritis gibi semptomlara da neden olabilmektedir (Harris ve Janzen, 1989). Sonbahar-kış aylarında, kalabalık, soğuk ortamlarda ve özellikle 6-12 aylık yaştaki hayvanlarda gözlenmektedir. Enfekte sığırların sekresyonları ve mukozaları enfeksiyonun kaynağını oluşturmaktadır. Bulaşma, solunum yoluyla veya genital sekresyonların direkt kontaminasyonu sonucu gerçekleşmektedir (Smith ve ark., 2020).

Hastalığın solunum sistemi ile ilgili klinik bulguları hafiften şiddetliye kadar değişebilmektedir. Başlıca klinik bulgular arasında ateş (41-42 ^{o}C), taşipne, öksürük, burun akıntısı ve depresyon yer almaktadır. Akciğer oskültasyonunda sertleşmiş ve gürültülü bronkoveziküler sesler bulunmaktadır. Plörit şekillenen vakalarda klinik olarak torasik ağrı bulguları da gözlenebilmekte, hastalığın şiddetli seyrettiği vakalarda ise ölüm de görülebilmektedir (Groom ve Little, 1988; Potgieter ve ark, 1988).

2.3.2.4. Mycoplasma Bovis

Mycoplasma cinsi bakteriler hücre duvarından yoksun, sadece plazma membranı ile çevrili, fakültatif anaerob, genellikle, hareketsiz, sporsuz ve kapsülsüz, belirgin şekli olmayan hücre duvarı olmadığı için gram boyamada gram (-) görünmelerine karşın filogenetik olarak gram pozitif etkenlerdir (Brown ve ark., 2015). *M. bovis* sağlıklı sığırların solunum yollarında fırsat patojen olarak bulunabilmektedir. Buzağılarda oluşan pnömoni bulgularının yaklaşık %50'sini *M. bovis* enfeksiyonları oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarını (sütten kesim öncesi/ sütten kesim sonrası 2-6 aylık besi buzağıları/yetişkin) ve tüm sığır sektörlerini (etçi/sütçü/yetiştirme) etkiler. Diğer bir etken olan *M. dispar* ise sütten kesilmiş buzağıların bireysel barındırmadan grup barındırmaya geçişinden sonra gözlenmektedir (Peek ve Divers, 2018; Smith ve ark., 2020). Hastalığın risk faktörleri arasında farklı kaynaklardan ve yaştan hayvanların birlikte barındırılması, *M.bovis* mastitisli ineklerin bulunması ve bu ineklerin sütlerinin doğrudan buzağılara verilmesi, sıkışık ve havalandırma yetersizliği başta gelmektedir. Bulaşma çoğunlukla doğrudan temas veya aerosol yolla gerçekleşmektedir (Adegyobe ve ark, 1996; Rosenburch, 2005).

M. bovis ile enfekte hayvanlarda ateş, takipne, iştahsızlık, öksürük ve mukopurulent burun akıntısı gibi klinik semptomlar şekillenmektedir (Thomas ve

ark, 1986). Etkilenen genç buzağılarda hastalık vestibular bulgulara (başı eğik tutma, nistagmus ve ataksi), tek veya çift taraflı purulent akıntılı otitise, VII. kraniyal sinir etkilenimine bağlı olarak fasiyal paraliz ve artritise neden olabilir (Walz ve ark, 1997; Maeda ve ark, 2003). Buzağı gruplarında, artiritis ve pnömoninin bir arada bulunduğu bu klinik bulgu "kronik pnömoni poliartritis sendromu" olarak da adlandırılmaktadır (Smith ve ark., 2020).

2.3.2.5. Trueperella pyogenes

Trueperella pyogenes, sığır, koyun, keçi gibi evcil hayvanların üst solunum ve ürogenital yollarında yaşayan kommensal gram pozitif, pleomorfik, basil görünümde, fakültatif anaerobik bir bakteridir. Etken, önceleri *Corynebacterium pyogenes*, sonraları ise *Actynomyces pyogenes* olarak isimlendirilmiştir (Narayanan ve ark., 1998; Billington ve ark., 2001; Silva ve ark., 2008). Aynı zamanda, çeşitli evcil hayvanlarda suppuratif enfeksiyonlardan sorumlu önemli fırsatçı patojendir (Jost ve Billington, 2005). Son zamanlarda ise özellikle yaz aylarında görülen mastitislerin nedeni olan bakteri tekrar sınıflandırılarak Trueperella pyogenes olarak adlandırılmıştır (Zastempowska ve Lassa, 2012). Özellikle tedaviye yanıt alınamayan enfektif pnömonilerde rol oynamaktadır. Bu hastalıkta daha çok *T. Pyogenes* rol oynasa da *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma spp*., *Streptococus spp*., *Staphylacoccus spp*., Actinomycosis, *Mycobacterium spp*. bakterileri ve Aspergillus, Histoplasma gibi mikotik etkenler de aktif görev alabilirler (Welsh ve ark., 2004; Batmaz, 2020). *T. pyogenes* salgıladığı hemolizin ve proteazlarla ilişkili olarak doku nekrozu oluşmaktadır. Oluşan bu doku nekrozu sonucu anaerobik ortam meydana gelmektedir. Dolayısı ile *T. pyogenes* enfeksiyonlarında başta *Fusobacterium necrophorum* olmak üzere diğer anaerobik patojenlerin akciğer enfeksiyonuna katılmaları genellikle kaçınılmaz olmaktadır (Billington ve ark., 1997; Şentürk, 2011). Endojen ve ekzojen stres faktörlerini takiben şekillenen immunsupresyon enfeksiyonu tetikler. Solunum sistemi enfeksiyonlarında görev yapan diğer viral, bakteriyel, mikoplasmal patojenler ile sinerjik etki oluşturur (Srikumaran ve ark., 2007).

Etkilenen hayvanlarda genellikle hafif ve orta derecede değişen beden ısısı artışı (39,5-40,5 °C), özellikle stres altında iken oldukça belirgin bir solunum frekansı artışı (40-100/dakika), inspirasyon ve ekspirasyon sırasında oldukça şiddetli bir solunum güçlüğü mevcuttur. İştahsızlık, öksürük, nasal mukopurulent akıntı ve depresyon tespit edilebilir. Hayvanlarda belirgin kondisyon kaybı, kas zafiyeti, sarkık karın yapısı ve kaba-karışık tüy yapısı mevcuttur. Akciğer oskültasyonunda özelikle kraniyoventral loplarda yaş veya kuru raller, sürtünme sesleri gibi patolojik bronşiyel sesler önemlidir. Steteskop trakea üzerine konulduğunda

(trakeal oskultasyon) trakheadaki yoğun mukopurulent eksudattan dolağı kaba-hırıltılı bir ses alınabilmektedir (Peek ve Divers, 2018; Smith ve ark., 2020).

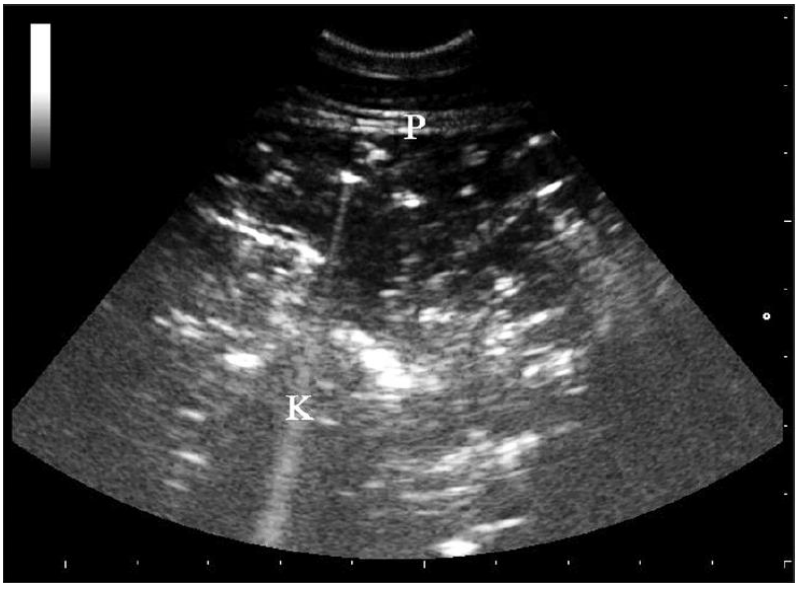
Akciğer paranşiminde bronş ve alveollerde purulent bir yapı gözlenmektedir. Birçok vakada apse odakları mevcuttur. Bu apse odakları kalın kapsül ile sarılmış koyu krema yapısında olup sarı-yeşil renktedir (Peek ve Divers, 2018).

3. SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIK KOMPLEKSİNDE TEŞHİS

BRD' ye bağlı kayıpların azaltılmasına yönelik olarak günümüzde geleneksel ve yenilikçi yöntemler birlikte uygulanmakta, bu doğrultuda fiziksel ve laboratuvar muayenelerden yararlanılarak BRD'nin erken teşhisi amaçlanmaktadır. *Fiziksel muayeneler;* BRD'nin erken belirtileri arasında solunum frekansında artış, ateş, seröz burun akıntısı, hafif depresyon ve iştahsızlık yer almaktadır. *Bakteriyel pnömonilerde* genellikle nemli ve ağrılı öksürük şekillenmektedir. 40 °C ve üzerinde olabilen beden ısısı mevcuttur. Değişen derecelerde dispne, mukopurulent, purulent bir gözyaşı ve burun akıntısı ile birlikte toksemi, depresyon, anoreksi bulguları görülmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ekspiratorik inleme ve şiddetli dispne gözlenebilmektedir (İves ve Richeson, 2015). *Viral pnömonilerde* toksemi, sekonder enfeksiyon olmadığı durumlarda gözlenmemektedir. Ateş, iştahsızlık meydana gelirken şiddetli bir depresyon oluşmamaktadır. Bakteriyel pnömonilere göre daha sık ama kuru bir öksürük mevcuttur. Antibiyotik uygulamalarına cevap alınmamaktadır (Radostits ve ark, 2007).

Erken tedavi, tedavi başarısızlığını önleyen en önemli faktör olduğundan hastalığın erken tanısı prognoz ve tedavi maliyetleri bakımından da önemlidir. Akciğerlerin oskültasyon ve perküsyon muayeneleriyle yapılan tanısal tekniklerin bazı sınırlamaları olsa da günümüzde BRD'nin teşhisinde geleneksel tanı yöntemi olarak kullanım yeri bulmaktadır. Son yıllarda bu muayenelerin belirli bir eğitim ve deneyim gerektirmesinden dolayı akciğerlerde tespit edilen patolojik seslerin kaydedilip dijital ortamda analiz edilmesine yönelik yenilikçi sistemler geliştirilmiştir. X ışını radyografisi akciğer dokusundaki patolojileri ortaya koyan geleneksel yöntemler arasında yer almakta fakat çekim esnasında yüksek oranda radyasyona maruz kalınması, özel ekipmanlara gerek duyulması ve pahalı olması nedenleriyle standart bir teşhis prosedürü olarak kullanılamamaktadır. (Wittek, 2022) Masseau ve arkadaşları solunum sistemi hastalığı bulunan sığırlarda, radyografi ile postmortem bulguları karşılaştırdıkları bir çalışmada torasik lezyonları belirlemede sensitivitesinin yüksek (%94), fakat spesifitesinin düşük olduğunu (%50) belirlemişlerdir (Masseau ve ark., 2008). Akciğer ve plevradaki patolojileri değerlendirmede gün geçtikçe daha fazla kullanım alanı bulan

ultrasonografi ise sadece sürü içindeki hasta hayvanların belirlenmesine yönelik değil aynı zamanda sürü içine yeni ilave edilecek sığırların karıştırma öncesi sağlıklarının değerlendirilmesine ve bu sayede sürünün hastalık öncesinde korunmasına da olanak sağlamaktadır. (Radostits ve ark, 2007; Buczinski ve ark., 2015; Thomas, 2022). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının ultrasonografik muayenesinde plevra ve yüzeysel akciğer parankim görünümü, plevral boşlukta sıvı ve fibrin varlığı, kuyruklu yıldız artefaktı ve konsolidasyon varlığı değerlendirilir (Jung ve Bostedt, 2004). Rabeling ve arkadaşları 5 aylıktan küçük solunun sistemi hastalığı şikayeti olan buzağılarda postmortem makroskobik bulgular ile ultrasonografik bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada ultrasonografinin solunum sistemi lezyonlarını belirlemede sensitivitesitenin %85, spesifitesinin %98 olduğunu bildirmişlerdir (Rabeling ve ark., 1998). Son yıllarda Buczinski ve ark. solunum sistemi hastalığı teşhisinde torasik ultrasonografinin sensitivitesini %79,4 (66,4-90,9), spesifitesini ise %93,9 (88,0- 97,6) olarak bildirmişlerdir (Buczinski ve ark., 2015).



Şekil 1. Bronkopnömonili bir sığırda akciğer konsalidasyonu. Konsalidasyon bölgesinde hiperekoik noktalar (bronkoalveologram), P: plevra, K: kuyruklu yıldız artefaktı (Güzel ve ark, 2017)

Yakın zamanda akciğerlerin içeriden endoskopik ve dışarıdan torakoskopik tanısına yönelik görüntüleme teknikleri de kullanılmaya başlanmış fakat bu cihazların hassas ve pahalılıklarından dolayı kullanımları sınırlı kalmıştır. Buzağılarda BRD'nin erken tanısında Wisconsin Üniversitesi'nde geliştirilen vücut

sıcaklık, göz ve burun akıntısı, öksürük ve kulakların tutuluşu gibi kriterlere yönelik buzağı solunum skorlama sistemi kullanılmaktadır. Yetişkin sığırların klinik skorlamasında ise vücut sıcaklığı, depresyon ve solunumun şiddeti daha ön planda olduğundan dolayı kümülatif klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Yüksek riskli dönemlerde vücut sıcaklığının günlük ölçümünün yapılabilirliği büyük ölçüde çiftliklerin barınma ve bakım sistemine bağlıdır. Tedavi, rektal sıcaklığa bağlı olarak gerçekleştirildiğinden dolayı, tedaviye başlamada besi sığırları için 40-40,3°C ve buzağılar için 39,7°C eşik değerleri önerilmiştir. Vücut sıcaklığının ölçülmesi pratik değilse, erken tanı ve tedavinin başarısı hayvan bakıcılarının iyi gözlem becerisine bağlıdır (Lorenzve ark, 2011; Love ve ark, 2014)

Sürekli olarak hayvanların vücut ısısını ölçen ve solunum hızını ve öksürüğünü sayan fizyolojik durumdan hafif sapmaları dahi teşhis edebilen sistemler de geliştirilmiştir. BRD'li hayvanların erken tespitinde ısı değişiminin kızılötesi teknolojisiyle izlenmesi hayvanlar suluklara her eriştiğinde termografi verileri ile su içme sıklığının ortak analizi BRD riski altındaki hayvanları izlemeye yönelik geleneksel yaklaşımlardan daha hassas, spesifik ve uygun maliyetli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Yine BRD gelişme riski taşıyan hayvanların belirlenmesine yönelik olarak sıcaklığa duyarlı retikülo-ruminal boluslar da kullanılmaktadır. Bu teknoloji, sıcaklığa duyarlı bolus uygulanan hayvanların retiküler sıcaklığının uzaktan ve sürekli olarak kaydedilmesine olanak tanımaktadır. Besi sığırları için beslenme davranışı verilerinin elektronik olarak, kümülatif toplamlar (CUSUM) prosedürleri kullanılarak analiz edilmesi ve hayvanların yem yeme ve su içme davranışlarının radyofrekans teknolojisi kullanılarak kaydedilmesi yöntemleri geleneksel görsel değerlendirme yöntemlerinden önce BRD morbiditesini tahmin etme potansiyeli sunmaktadır. Entansif hayvancılık için yeni yapılan beton ve korumalı ahırlar maalesef biriken gazların kolaylıkla atılmasına imkân verememektedir. Solunum sistemi patojenlerinin yayılımı genellikle damlacık enfeksiyonu yolu ile olduğundan ahırların havası, nemi, ısısı ve temizliği tam anlamıyla yeterli olmalı ve ideal referans değerlerde tutulmalıdır. Bu amaçla belirli frekanslarda bu parametreleri ölçen digital sensörlü ölçüm sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler başta amonyak gazı olmak üzere solunum yollarında irritasyonlara yol açarak patojenlerin yerleşimini ve alt solunum yollarına geçişini kolaylaştıran gazların ortamdaki miktarlarını takip edebilmektedir. (Radostits ve ark, 2007)

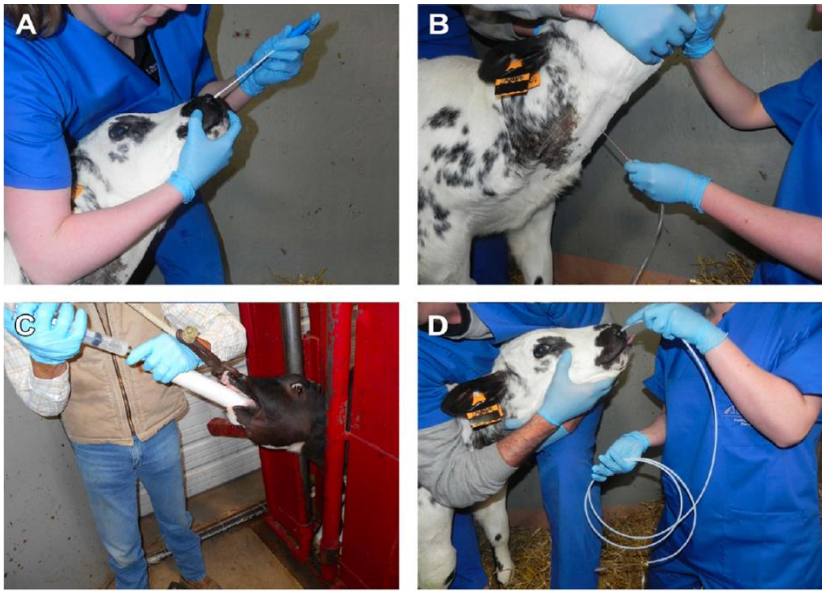
Tablo 3. BRD şüpheli hayvanların skorlama sistemi

Klinik Bulgular	Skor			
	0	1	2	3
Öksürük	Yok	Bazen	Ara sıra spontan öksürük	Tekrarlayan spontan öksürük
Nazal akıntı	Yok	Tek taraflı az miktarda bulanık akıntı	Çift taraflı bulanık veya aşırı mukuslu akıntı	Bol miktarda çift taraflı mukopurulent akıntı
Oküler akıntı	Yok	Az miktarda oküler akıntı	Orta miktarda çift taraflı akıntı	Fazla miktarda oküler akıntı
Kulak ve kafanın tutuluşu	Normal duruş	Kulak veya kafa sallama	Tek taraflı kulak sarkması	Baş eğme veya iki taraflı kulak sarkması
Rektal sıcaklık (^oC)	<38.3	38.3-38.8	38.9-39.4	>39.4

(McGuirk, 2008)

Laboratuvar muayeneleri; BRD için spesifik olmasa da inflamasyona yanıtın değerlendirilmesine yönelik eritrosit ve lökosit sayımları, akut faz proteinlerinin belirlenmesi ile asit-baz durumu, oksijen, karbondioksit, laktat ve bikarbonat durumlarının değerlendirilmesine yönelik kan gazı analizleri yardımcı tanısal muayeneler olarak kullanılmaktadır (Radostits ve ark, 2007). Hematolojik muayene enfeksiyonun bakteriyel veya viral olduğunu aynı zamanda şiddetini göstermektedir. Akut bakteriyel pnömonilerde lökositoz görülürken viral hastalıklarda ve kronik bakteriyel pnömonilerde lökopeni meydana gelebilmektedir. Dehidre ve şiddetli toksemik hayvanlarda hematokrit değer yükselebilmektedir. Sığır solunum sistemi hastalıklarında haptoglobulin, fibrinojen, serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin ölçümünün teşhis ve prognozun belirlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir (Godson ve ark., 1996). BRD'nin sürü içinde yayılımı durumunda enfeksiyöz ajanın belirlenmesi tedavi ve sonrasında aşılama programlarının oluşturulması bakımından da önemlidir. Hastalığa neden olan patojenin/patojenlerin belirlenmesine yönelik numune alımında; derin nazo-farangiyal swab, trake-bronşiyal lavaj (TBL), bronko-alveolar lavaj (BAL) ve çeşitli patolojik yöntemler kullanılmaktadır (Pardon ve Buczinski, 2020). İdeal olan örneklemenin canlı hayvanlarda bronş veya bronşiyollerden yapılmasıdır. Bu yöntemler ile viral ve bakteriyel patojenlerin tespitine yönelik olarak ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), IFA (İndirekt Floresan Antikor), VI (Virus izolasyonu), PS (Çift Seroloji Testi) ve IHC (İmmunohistokimya) testlerinden uygun olanı/olanları kullanılmaktadır (Radostits ve ark, 2007, Lorenz ve ark, 2011). Yüksek özgüllük

ve hassasiyete sahip hızlı test kitleri BRD'nin teşhisinde kullanım alanı sağlamasına rağmen, bu testlerin sonuçları otoliz ve bakteriyel kontaminasyon bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Örnekler mümkün olduğunca hızlı bir şekilde toplanmalı, kontaminasyondan korunmalı ve soğuk zincirde laboratuvara gönderilmelidir (Radostits ve ark, 2007; Smith ve ark., 2020; Pardon ve Buczinski, 2020).



Şekil 2. Sığırlarda solunum sisteminin örneklemesine genel bakış. A-DNS, B-TTW, C- Ağız yoluyla yapılan BAL, D-Nazal yol ile yapılan BAL (Ollivett ve Buczinski, 2016)

BRD'ye bağlı ölüm olaylarında hayvanlara nekropsi yapılması hastalığın makroskobik ve mikroskobik tanısının konulması açısından önemlidir (Radostits ve Done, 2007). IBR'de konjesyon, nazal akıntılarda, larenks ve trakeada fibrinopurulent eksudat görülürken BRSV'de kranioventral akciğer loblarında kollaps, sert ve koyu kırmızı renk değişimi meydana gelmektedir. BVDV ve PI-3 enfeksiyonlarının nekropsi bulgularında ise kranioventral loblar sönmüş, sert ve koyu kırmızı renkte görülmektedir. Bakteriyel hastalıklardan *M. haemolytica'*nın nekropsi bulgularında kraniventral loblarda sert, koyu kırmızıdan gri-kahverengiye değişen renk değişiklikleri bulunmaktadır. Plöra üzerinde fibrin mevcuttur. *P. multocida*'da ise kranioventral loblarda sert, koyu kırmızıdan mora kadar değişen alanlar mevcuttur. *H.somni*'de nekropside pulmoner bulgular, fibropurulent bronkopnömoni ile karakterizedir. Bununla birlikte akciğerin posterior tarafı ödemli ve lastik kıvamında olabilir (Radostits & Done, 2007). Bu etkenin nekropsi

bulgularında *P. multocida*'ya bağlı akut pasturellozis'deki lezyonlara benzemektedir (Griffin, 2012; Smith ve ark., 2020). *M.bovis*'de akciğerlerde fibrinöz pnömoni ve fibrinöz plöropnomöni dikkati çekmektedir. Kraniyoventral akciğerin loplarında koyu kırmızı, konsolidasyon alanları mevcuttur. Çapı 0,5 ila 1-2 santimetre arasında değişen beyazdan sarıya yüksek, sert nodüller şekillenmektedir (Thomas ve ark, 1986; Clark, 2005). Fakat bu lezyonlar her zaman kraniyoventral akciğer loplarında kümelenme şeklinde görülmemektedir. Bu nodüller apse gibi görünebilmekte, ancak kazeöz nekroz odakları ince fibrinöz doku ile sınırlandırılmıştır (Hermeyer ve ark, 2012).

4. SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ KOMPLEKSİNDE TEDAVİ

BRD, dünya çapında birçok araştırmacının üzerinde çalıştığı, sığırlarda en çok teşhis edilen ve ölümlerle sonuçlanan çok etmenli hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Hastalığın multi-faktöriyel oluşu göz önünde bulundurulduğunda teşhisi, tedavisi, idaresi ve koruma tedbirlerinin alınması, etkenin veya çevresel stres faktörlerinin ortaya konulması açısından önemlidir (Larson ve Step, 2012). Hastalığa yakalanan hayvanlarda tedavi masrafları yanında günlük canlı ağırlık artışına, süt verimine negatif etkisi ve vaka kayıpları hastalık kompleksinin en önemli zararları arasında sayılmaktadır. Sığırlarda BRD'den korunmada immun sistemin güçlendirilmesi önemli rol oynamaktadır. Bunun için sağlıklı besleme, düzenli aşılama ve stres faktörlerinin minimize edilmesi, biyogüvenlik kuralları, düzenli ve yeterli havalandırma sağlanması önem arz etmektedir (Gorden ve Plummer, 2010). Pnömoninin gelişmesi sonucu akciğerde meydana gelen nekrotik odaklar antibiyotiklerin etkisini kısıtlayabilmektedir. Reenfeksiyon veya persiste enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle tedavide başarı, etkenin virülensine, tedavinin etkinliği ve meydana gelen lezyonun şiddetine bağlıdır (Jim ve ark, 1992).

BRD vakası ile karşılaşıldığında öncelikli olarak yapılması gereken hasta ve sağlıklı hayvanların ayrılarak hasta hayvanların klinik ve gerekli olduğu durumlarda laboratuvar muayenelerinin yapılarak hastalık teşhisinin koyulması olmalıdır. Patofizyolojik (hastalık mekanizmaları) açıdan bakıldığında, BRD için herhangi bir tedavinin başarısını belirleyen üç temel yaklaşım vardır: üst solunum yolu viral enfeksiyonlarını takiben akciğerlerde kolonize olan fırsatçı ikincil bakterilerin büyümesini ve çoğalmasını kısıtlamak; enfeksiyonlar karşısında hem doğuştan gelen hem de kazanılmış immünolojik savunma mekanizmalarını desteklemek ve etkilenen buzağılara beslenme ve iyileşmeleri için uygun ortamı sağlamak (Gibbs, 2001; Apley, 2015).

4.1. Antibiyotik Tedavisi

Bakteriyel enfeksiyonlarda spesifik antibiyotiklerin kullanılması tedavi başarısını direkt olarak etkilemektedir. BRD'nin oluşumunda birçok bakteriyel patojenin yer alması, seçilecek antibiyotiğin neden olan patojene uygun olmasını, uygulama dozu ve şekline göre yeterli konsantrasyona ulaşabilmesini ve yeterli süre uygulanmasını gerektirmektedir. Bu amaçla BRD' ye neden olan bakteriyel patojenlere karşı tedavide Makrolidler, Amfenikoller, Tetrasiklinler, Florokinolonlar ve Betalaktamlar sıklıkla kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin seçimi tecrübe, klinik muayene ve yapılan analiz sonuçlarına göre değişmektedir. Tedavide kısa etkili veya uzun etkili antibiyotikler tercih edilebilmektedir. (Güreli, 2009; Peek ve Divers, 2018). Apley ve arkadaşları BRD'li hayvanlarda tulatromisin ile yedinci, onuncu ve on dördüncü günlerde tedavi sonrası klinik tabloları karşılaştırmış ve tedavideki başarı oranları sırasıyla %85, %85 ve %88 olarak belirlemişlerdir (Apley, 2015). Miller ve arkadaşları buzağılarda metaflaktik amaçlı olarak üç gruba sırasıyla 2,49 mg/kg tulatromisin, 13,20 mg/kg tilmikosin fosfat ve 6 mg/kg gamitromisin kullanmış, çalışma sonucunda tulatromisin grubunda diğer gruplara oranla günlük canlı ağırlık artışında belirgin bir artış ve morbidite oranının da azalış olduğu belirlenmiştir (Miller ve ark., 2017). Joshi ve arkadaşları BRD'li buzağılarda 1 mg/kg ceftifour sodyum'u bir gruba kas içi, diğer gruba nebülizasyon yoluyla uygulamış, mortalite oranı ve hematolojik parametrelerin normal referans sınırlara dönme süresinin nebülizasyon uygulanan grupta kas içi uygulanan gruba göre belirgin derecede kısaldığını saptamışlardır (Joshi ve ark., 2017).

4.2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların (NSAID) Kullanımı

BRD'nin patolojik sonuçlarından biri de gram negatif bakteriler tarafından salınan endotoksinler ve vücudun bu duruma tepki olarak sitokin salgılaması sonucu akciğerlerde meydana gelen hasarlardır. Bu reaksiyonların sonucunda BRD'nin klinik semptomları olan; ateş, depresyon, iştahsızlık ve anormal solunum fonksiyonları şekillenmektedir. Bu durumda inflamasyon, ateş, ağrı ve endotekseminin sağaltımı amacıyla nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAIDs) antibiyotiklerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla Ketoprofen, Fluniksin meglumin, Meloksikam ve Tolfenamik asit gibi NSAİİ'lardan yararlanılmaktadır (Radostits ve ark, 2007). Flunixin meglumine 1,1-2,2 mg/kg dozunda 12 saat arayla veya tek doz olarak intramuskuler (İM) veya intravenöz (İV) kullanılabilmektedir (Elitok, 2004). Asetil salisilik asit NSAID ilaçlar arasında en güvenilir olanlardan biridir. Erişkin sığırlarda 100 mg/kg dozunda, 15-35 g 12 saat ara ile veya 15-35 g günde iki kez tercih edilmektedir (Peek ve Divers, 2018). Meloksikam 0,5 mg/kg dozda 12 saat ara ile uygulanabilmektedir (Friton ve

ark, 2005). Güzel ve arkadaşları BRD'li buzağılarda tulatromisin, tulatromisin-fluniksin meglumine (günde bir kez, üç uygulama) ve tulatromisin-diklofenak sodyum (ilk gün tek uygulama) ilaç uygulamalarını karşılaştırmış ve BRD semptomlarının (rektal ısı, solunum sayısı, klinik indeks skoru) tulatromisin-diklofenak sodyum verilen grupta daha erken baskılandığını tespit etmişlerdir (Güzel ve ark., 2010).

4.3. Diğer Destekleyici Tedaviler

Sığırlarda meydana gelen öksürüğü baskılamak için amonyum klorür kullanılmaktadır. Patojen etkenlerin organizmada yarattığı patofizyolojik etkiler sonucu açığa çıkan histamin ve histamine bağlı şekillenen bronkospazmın giderilmesi için antihistaminikler kullanılmaktadır. Tripelenamine hidroklorid 1 mg/kg dozda günde iki veya üç kez subkutan (SC)-kullanılabilmektedir (Peek ve Divers, 2018). Mepiramin maleat 1,1 mg/kg dozda 6-12 saat arayla uygulanabilmektedir. Bazı araştırmacılara göre immun sistemi baskılama özellikleri ve bazı viral hastalıkların nükslerine neden olabilmeleri nedeniyle kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalıdır (Radostits ve ark, 2007). Fakat trakeal ödem gibi spesifik durumlarda deksametazon 5-25 mg/kg İV veya İM ve isoprefluprednon asetat 10-20 mg/kg dozda kullanımı önerilmektedir (Friton ve ark, 2005; Vehbi, 2018).

Bronkodilatatör ilaçlar bronşları genişleterek hayvanın solunumunun rahatlatılması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla teofilin, aminofilin veya klenbuterol kullanılabilmektedir (McKenna ve ark, 1989). Klenbuterol sığırlarda sıklıkla kullanılan bir bronkodilatatördür (Radostits ve ark, 2007). Kardiyak etkilerinin diğer bronkodilatatörlere göre az olmasından dolayı tercih edilmektedir. Sığırlarda klenbuterol 0,8 µg/kg dozda İM, İV ve ağızdan (PO) günde iki kez kullanılabilmektedir. (Elliot ve ark., 1995). Yine bronkodilatatör amaçla atropin 2,2 mg/45 kg dozunda İM veya SC günde iki kez kullanılabilmekte fakat bronşlardaki sekresyonu ve sürfektan sekresyonunu azaltması gibi yan etkilerinden dolayı çok fazla tercih edilmemektedir (Radostits ve ark, 2007). Solunum yollarında oluşan sekresyonun dışarı atılmasını kolaylaştırmada mukolitikler sıklıkla kullanılmaktadır. N-asetil sistein, 0,25-0,4 mg/kg/gün dozunda PO veya İM yolla kullanılmaktadır (Güneş, 2018). BRD'li hayvanlarda organizmanın patojenlerle mücadele edebilmesini kolaylaştırmak için immun modülatör ilaçlardan da yararlanılmaktadır. Bu amaçla levamizol 2,5 mg/kg dozda İM veya SC ve inaktive edilmiş parapoxvirüs ovis (zylexis) ilk iki gün ve 1 hafta sonra tek doz olarak uygulanmaktadır (Radostits ve ark, 2007).

5. SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIK KOMPLEKSİNDE KORUNMA

Herhangi bir hastalık kontrol programında olduğu gibi, BRD kontrolü de bazı faktörlerin dikkatli bir şekilde ele alınmasına odaklanılarak gerçekleştirilebilir. Bunlar;

(i) Hastalık direncinde artış,

- Buzağıların yeterli kolostrum almaları sağlanmalıdır.

Pasif Transfer Yetmezliği (PTY)'nin Belirlenmesi; Ruminantlarda plasentanın yapısı nedeniyle immunoglobulinlerin anneden kan yoluyla buzağıya geçişi minimum düzeyde olmakta, yeni doğan buzağılar hipo ya da agammaglobulinemik olarak doğdukları için en kısa sürede kolostrum almaları gerekmektedir. Yeterli kolostral immunoglobulin G (IgG) almayan veya absorbe etmeyen buzağılarda PTY ortaya çıkmaktadır. Geleneksel olarak doğum sonrası 24 ve 48.ci saatlerde kan IgG seviyesi 1000 mg/dl'den az olan buzağılar PTY olarak değerlendirilmektedir. Pasif transfer yetmezliğine sahip buzağılar enfeksiyöz hastalıklara karşı korunamadıkları için başta ishal ve BRD olmak üzere hastalıklara daha çok yakalanmaktadır.

- BRD'de yer alan viral ve bakteriyel patojenlere karşı entegre aşılama programlarının uygulanması bu patojenlerle mücadelede zorunludur.
- Buzağılar için kaliteli beslenme programlarının oluşturulması ve bu programlara mineral ve vitamin takviyelerinin yapılması gerekmektedir.
- Yönetim uygulamalarının (boynuz köreltme, kastrasyon, sütten kesme, karıştırma, aşı ve ilaç uygulamaları v.s.) getirdiği stresler azaltılmalıdır.

(ii) BRD patojenlerine maruz kalma oranında azalma:

- Sürüde BRD vakalarının ortaya çıkması durumunda hasta hayvanların sürüden izolasyonunun yapılması, bakıcılar ve çiftlik ekipmanlarının hastalığının yayılımına neden olmaması amacıyla hasta ve sağlıklı hayvanlara ortak temaslarının engellenmesi gerekmektedir.
- Enfekte hayvanların sürüye girme riskine yönelik olarak satış sonrası (mümkünse satış öncesi) laboratuvar testleri, karantina, aşılama, metafilaksi veya tedavi uygulamalarının yapılması, sağlıklı olduğu kesinleşen hayvanların sürüye dahil edilmesi gerekir.
- Yalnızca sağlıklı ya da bilinen işletmelerdeki sürülerden hayvanların satın alınmasına dikkat edilmelidir.
- Hayvan pazarları/panayırları gibi yerlerden hayvan satın almaktan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.
- Yalnızca etkili bir aşılama programı uygulanan sürülerden hayvanların satın alınması gerekir.

- Gebe annelere yavru sağlığını tehdit eden *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somnus*, IBR, BVD, BRS ve PI3 gibi patojenlere karşı aşılar gebeliğin 7. ayında yapılmalı ve 3 hafta sonra tekrarlanmalıdır (Aşılama ile anne kanında bu antijenlere karşı antikor oluşur ve kolostruma geçer. Buzağılar kolostrumu tükettiklerinde, kolostrum içindeki antikorlar buzağı kanına geçerek buzağıları solunum yolu hastalıklarına karşı 2 ay süreyle korumaktadır) (Urban ve Grooms, 2012; Statham, 2018; AHDB, 2018; Batmaz, 2021).

BRD'ye karşı korunmada modifiye canlı (MLV) ve inaktif ölü aşılar (KV) kullanılmaktadır (Theurer ve ark., 2015). Genel olarak, MLV aşıları hümoral ve hücre aracılı bağışıklığı uzun süre stimüle ederken, klinik koruma sağlamak için daha az miktarda doz uygulanması gerekmektedir (Endsley ve ark., 2004; Ellis ve ark., 2014; Mahan ve ark., 2016). Bunun aksine, KV aşıları güçlü hümoral tepkilere neden olur, ancak bağışıklığı daha kısa süre stimüle ederken, koruma sağlamak için 21 gün arayla en az 2 doz uygulanması gerekmektedir (Ridpath ve ark, 2010). Sütten kesme dönemi öncesinde buzağılar genel yetiştirme uygulamaları gereği çiftliklerde birçok stres faktörüne maruz kalmakta ve maruz kalınan her bir stres faktörü buzağının yeterince gelişmemiş immun sisteminde baskıya ve sonrasında patojenlere karşı yetersiz immun yanıt oluşturmasına neden olmaktadır. Ayrıca buzağıların maternal antikor varlığında parenteral yolla aşılanmaları da anneden köken alan nötralize edici antikor varlığında aşı antijenlerinin inhibisyonuna ve yine sınırlı bağışıklık yanıtı oluşturmalarına neden olmaktadır. Bu nedenlerle aşı endüstrisi, maternal antikorların mukozaya sınırlı geçişi ve mukozal bariyerin patojenlere karşı ilk savunma hattı olması nedeniyle genç buzağıların mukozal yolla bağışıklanması çalışmalarına yönelmiş ve maternal antikor varlığında mukozal (intranazal) yolla uygulanan modifiye canlı viral (MLV) BRD aşıların, paranteral uygulanan ölü veya canlı aşılardan daha etkili koruma sağladığını ve maternal antikorlar karşısında başlangıçta mukozal immun yanıtın ve sonrasında sistemik immun yanıtın uyarıldığını kanıtlamışlardır. Gelecekte mukozal bağışıklığın daha fazla yetiştirici tarafından öneminin anlaşılması ve mukozal bağışıklığın prime-boost aşılama stratejisine entegre edilmesiyle özellikle neonatal buzağı ölümlerinin en önemli sebeplerinden biri olan BRD ile mücadelede daha fazla yol katedilmiş olacaktır (Baydar, 2022). Sütten kesim zamanında besi danalarının sadece MLV aşılarıyla ya da MLV aşılarıyla birlikte *Mannheimia haemolytica* ve *Pasteurella multocida*'nın toksoid aşılarının beraber kullanılmasının inaktif aşılara kıyasla BRD' ye bağlı morbidite ve mortalite oranını düşürdüğü bildirilmiştir (Chamorro ve Palomares, 2020).

Maternal antikorlar karşısında intranazal olarak MLV BRSV ve/veya BHV-1 aşısı ile aşılanan buzağılarda parenteral aşılamaya kıyasla daha yüksek mukozal ve

spesifik bağışıklık bildirilmiştir. (Kimman ve ark., 1989; Vangeel ve ark., 2007; Ellis ve ark., 2013). 468 adet buzağının kullanıldığı bir saha çalışmasında, IN veya subkutan aşının kullanıldığı MLV içeren 2 farklı aşılama protokolünün 8 ila 12 haftalık yaştaki buzağılarda BRD riski üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise IN aşı uygulaması sonucu, ultrasonografik muayenede akciğer konsolidasyonunda azalma ve buzağıların gelişiminde önemli bir ilerleme tespit edilmiştir (Ollivett ve ark, 2018).

6. SONUÇ

Sığır yetiştiriciliğinde solunum sistemi hastalıkları çok önemli bir sorun teşkil etmektedir. Hastalığın etiyolojisi iyi bilinip genç buzağıların doğumundan itibaren yeterli kolostrum alması sağlanarak sürü bazında iyi bir bağışıklık oluşturmak amaçlanmalıdır. Ekonomik kayıpların yüksek olduğu bu hastalık kompleksinde geleneksel ve/veya yenilikçi teşhis yöntemlerinden yararlanılması tedaviye zaman geçirmeden etkene uygun bir ilaç ile başlanılması klinik iyileşme açısından önem teşkil etmektedir. Hastalık çıkan sürülerde etkene yönelik antibiyotik kullanımına dikkat edilmesi gerekmektedir. BRD ile mücadelede kullanılacak olan antibiyotiklerin solunum sistemi enfeksiyöz etkenlerine karşı etkili olmasının yanında akciğerlerdeki konsantrasyonlarını yeterli sürede devam ettirebilmesi, yan etkisinin az olması ve yasal arınma sürelerinin de kısa olması gerekmektedir. Ayrıca uygulanacak solunum sistemine yönelik aşılama programları ile BRD insidansını azaltmak amaçlanmalıdır.

REFERANSLAR

Adegboye DS, Halbur PG, Nutsch RG, et al: Mycoplasma bovis-associated pneumonia and arthritis complicated with pyogranulomatous tenosynovitis in calves, J Am Vet Med Assoc 209:647–649, 1996.

Agriculture and Horticulture Development (AHDB) (2018). Better management of Bovine Respiratory Diseases (BRD/pneumonia). https://projectblue.blob.core.windows.net/media/Default/Imported%20Publication%20Docs/Better-management-of-bovine-respiratory-disease-BRD-pneumonia.pdf adresinden 21 aralık 2023 tarihinde alınmıştır.

Aksoy, Gürbüz., ve Gül, Y. (2016). *Geviş getiren hayvanların iç hastalıkları* (4. baskı). Medipres Yayıncılık.

Angen, Ø., Mutters, R., Caugant, D. A., Olsen, J. E., ve Bisgaard, M. (1999). Taxonomic relationships of the [Pasteurella] haemolytica complex as evaluated by DNA-DNA hybridizations and 16S rRNA sequencing with proposal of Mannheimia haemolytica gen. Nov., comb, nov., Mannheimia granulomatis comb. Nov., Mannheimia glucosida sp. Nov., Mannheimia ruminalis sp. Nov. And Mannheimia varigena sp. Nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *49*(1), 67-86. https://doi.org/10.1099/00207713-49-1-67

Apley, M. D. (2015). Treatment of calves with bovine respiratory disease: duration of therapy and posttreatment intervals. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *31*(3), 441-453.

Baker JC: The clinical manifestations of bovine viral diarrhea infection, Vet Clin North Am Food Anim Pract 11:425–445, 1995

Baker, J. C., Ames, T. R., ve Markham, R. J. (1986). Seroepizootiologic study of bovine respiratory syncytial virus in a dairy herd. *American Journal of Veterinary Research*, *47*(2), 240-245.

Batmaz, H. (2020). *Sığırların İç Hastalıkları- Semptomdan Tanıya, Tanıdan Sağaltıma*. Özsan Maatbası.

Batmaz, H. (2021). Sığırlarda Sürü Sağlığı ve Yönetimi. (2. Bs). Alfa aktüel.

Baydar, E. (2022). Buzağıların Solunum Sistemi Hastalıklığı (BRD)'ndan Korumada Yeni Bir Aşılama Stratejisi: Heterolog Prime-Boost Aşılama. Hayvan Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar.

Billington, S. J., Jost, B. H., Cuevas, W. A., Bright, K. R., ve Songer, J. G. (1997). The Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes hemolysin, pyolysin, is a novel member of the thiol-activated cytolysin family. *Journal of Bacteriology*, *179*(19), 6100-6106. https://doi.org/10.1128/jb.179.19.6100-6106.1997

Billington, S. J., Songer, J. G., ve Jost, B. H. (2001). Molecular characterization of

the pore-forming toxin, pyolysin, a major virulence determinant of Arcanobacterium pyogenes. *Veterinary Microbiology*, *82*(3), 261-274. https://doi.org/10.1016/s0378-1135(01)00373-x

Birdane FM. (2017). Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıklarının Sağaltımında Başarısızlığın Nedenleri. Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci Intern Med-Special Topics. 3(2):126-31.

Bolin, S.R. (1995). The pathogenesis of mucosal disease, Vet Clin North Am Food Anim Pract 11:489–500.

Booker, C. W., Abutarbush, S. M., Morley, P. S., Jim, G. K., Pittman, T. J., Schunicht, O. C., Perrett, T., Wildman, B. K., Fenton, R. K., Guichon, P. T., ve Janzen, E. D. (2008). Microbiological and histopathological findings in cases of fatal bovine respiratory disease of feedlot cattle in Western Canada. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, *49*(5), 473-481.

Boyce, J. D., ve Adler, B. (2000). The Capsule Is a Virulence Determinant in the Pathogenesis of Pasteurella multocida M1404 (B:2). *Infection and Immunity*, *68*(6), 3463-3468. https://doi.org/10.1128/IAI.68.6.3463-3468.2000

Bozkaya, E. (2006). Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinovirüsler. *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):248-253.

Brown, D. R., May, M., Bradbury, J. M., Balish, M. F., Calcutt, M. J., Glass, J. I., Tasker, S., Messick, J. B., Johansson, K., ve Neimark, H. (2015). Mycoplasma. Içinde W. B. Whitman, F. Rainey, P. Kämpfer, M. Trujillo, J. Chun, P. DeVos, B. Hedlund, ve S. Dedysh (Ed.), *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (1. bs, ss. 1-71). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118960608.gbm01263

Buczinski, S., L Ollivett, T., ve Dendukuri, N. (2015). Bayesian estimation of the accuracy of the calf respiratory scoring chart and ultrasonography for the diagnosis of bovine respiratory disease in pre- weaned dairy calves. *Preventive Veterinary Medicine*, *119*(3-4), 227-231. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.02.018

Campbell, J.R. (2004). Effect of bovine viral diarrhea virus in the feedlot. Vet Clin North Am Food Anim Pract. Mar;20(1):39-50. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.003. PMID: 15062473; PMCID: PMC7119114.

Chamorro, M. F., Walz, P. H., Haines, D. M., Passler, T., Earleywine, T., Palomares, R. A., Riddell, K. P., Galik, P., Zhang, Y., ve Givens, M. D. (2014). Comparison of levels and duration of detection of antibodies to bovine viral diarrhea virus 1, bovine viral diarrhea virus 2, bovine respiratory syncytial virus, bovine herpesvirus 1, and bovine parainfluenza virus 3 in calves fed maternal colostrum or a colostrum-replacement product. *Canadian Journal*

of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire, *78*(2), 81-88.

Clark, E. (2005). Mycoplasma bovis—unique features, pathogenesis and lesions update, Proc Am Assoc Bov Pract 38:63.

Cox, G. J., Zamb, T. J., ve Babiuk, L. A. (1993). Bovine herpesvirus 1: Immune responses in mice and cattle injected with plasmid DNA. *Journal of Virology*, *67*(9), 5664-5667. https://doi.org/10.1128/jvi.67.9.5664-5667.1993

Czuprynski CJ, Leite F , Sylte M, Kuckleburg, C., Schultz, R., Inzana, T., Behling-Kelly, E., Corbeil, L. (2004). Complexities of the pathogenesis of Mannheimia haemolytica and Haemophilus somnus infections: challenges and potential opportunities for prevention?, Anim Health Res Rev 5:277–282.

Çabalar, M., ve Şahna, K. C. (2000). Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Süt sığırlarında Parainfluenza virus-3, bovine herpes virus-1 ve respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının seroepidemiyolojisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* , 11 (2) , 101-105 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/yyuvfd/issue/13751/166564

Dabo, S. M., Taylor, J. D., ve Confer, A. W. (2007). *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Animal Health Research Reviews*, *8*(2), 129-150. https://doi.org/10.1017/S1466252307001399

Dinter, Z., ve Morein, B. (Ed.). (1990). *Virus infections of ruminants*. Elsevier Science ; Distributors for the United States and Canada, Elsevier Science Pub. Co.

Duff, G.C., Galyean, M.L (2007). Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. J Anim Sci. 85:823-40.

Dungworth, D.C. (1985). The respiratory system. In: Jubb KVF, Kennedy PC and Palmer N (eds) Pathology of Domestic Animals, Orlando, FL: Academic Press, pp. 448–489.

Elliot, C. T., McCaughey, W. J., Crooks, S. R., McEvoy, J. D., ve Kennedy, D. G. (1995). Residues of clenbuterol in cattle receiving therapeutic doses: Implications for differentiating between legal and illegal use. *The Veterinary Quarterly*, *17*(3), 100-102.https://doi.org/10.1080/01652176.1995.9694542

Ellis, J. A. (2010). Bovine Parainfluenza-3 Virus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *26*(3), 575-593. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.08.002

Ellis, J. A., Gow, S. P., Mahan, S., ve Leyh, R. (2013). Duration of immunity to experimental infection with bovine respiratory syncytial virus following intranasal vaccination of young passively immune calves. *Journal of the*

American Veterinary Medical Association, *243*(11), 1602-1608. https://doi.org/10.2460/javma.243.11.1602

Endsley, J. J., Ridpath, J. F., Neill, J. D., Sandbulte, M. R., ve Roth, J. A. (2004). Induction of T lymphocytes specific for bovine viral diarrhea virus in calves with maternal antibody. *Viral Immunology*, *17*(1), 13-23. https://doi.org/10.1089/088282404322875421

Engels, M., Steck, F., and Wyler, R. (1981). Comparison of the genomes of infectious bovine rhinotracheitis and infectious pustular vulvovaginitis virus strains by restriction endonuclease analysis. *Archives of Virology*, *67*(2), 169-174. https://doi.org/10.1007/BF01318601

Frank, G., ve Marshall, R. (1973). *Parainfluenza-3 virus infection of cattle. 163*, 858-860.

Friton, G. M., Cajal, C., ve Ramirez-Romero, R. (2005). Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Veterinary record*, *156*(25), 809-811.

Gagea MI, Bateman KG, van Dreumel T, McEwen BJ, Carman S, Archambault M, Shanahan RA ve Caswell JL (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 18: 18–28.

Gardner, G., Assadourian, E., and Sarin, R. (2004). *Dünyanın durumu 2004: Sürdürülebilir toplum için Worldwatch Enstitüsü raporu (özel konu: Tüketim toplumu)*. TEMA vakfı yayınları.

Gibbs, A. (2001). Practical approach to the control of pneumonia in housed calves. *In Practice*, *23*(1), 32-39.

Gorden, P. J., ve Plummer, P. (2010). Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, *26*(2), 243-259. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.03.004

Griebel, P., Hill, K., ve Stookey, J. (2014). How stress alters immune responses during respiratory infection. *Animal health research reviews*, *15*(2), 161–165. https://doi.org/10.1017/S1466252314000280

Griffin, D. (2012). Field Necropsy of Cattle and Diagnostic Sample Submission. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *28*(3), 391-405. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.07.006

Griffin, D., Chengappa, M. M., Kuszak, J., ve McVey, D. S. (2010). Bacterial Pathogens of the Bovine Respiratory Disease Complex. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *26*(2), 381-394. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.04.004

Grissett, G. P., White, B. J., ve Larson, R. L. (2015). Structured Literature Review of

Responses of Cattle to Viral and Bacterial Pathogens Causing Bovine Respiratory Disease Complex. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(3), 770-780. https://doi.org/10.1111/jvim.12597

Grissett, G. P., White, B. J., ve Larson, R. L. (2015). Structured Literature Review of Responses of Cattle to Viral and Bacterial Pathogens Causing Bovine Respiratory Disease Complex. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(3), 770-780. https://doi.org/10.1111/jvim.12597

Groom, S.C., Little, P.B. (1988). Effects of vaccination of calves against induced Haemophilus somnus pneumonia, Am J Vet Res 49:793–800.

Grooms D. L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, *20*(1), 5–19. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2003.11.006

Grubor, B., Gallup, J. M., Meyerholz, D. K., Crouch, E. C., Evans, R. B., Brogden, K. A., Lehmkuhl, H. D., ve Ackermann, M. R. (2004). Enhanced Surfactant Protein and Defensin mRNA Levels and Reduced Viral Replication during Parainfluenza Virus Type 3 Pneumonia in Neonatal Lambs. *Clinical and Vaccine Immunology*, *11*(3), 599-607. https://doi.org/10.1128/CDLI.11.3.599-607.2004

Gummow, B., ve Mapham, P. H. (2000). A stochastic partial-budget analysis of an experimental Pasteurella haemolytica feedlot vaccine trial. *Preventive veterinary medicine*, *43*(1), 29–42. https://doi.org/10.1016/s0167-5877(99)00071-9

Güneş, V. (2018). Buzağı solunum sistemi hastalıkları. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, *58*(3), 35-40

Gürbüz A. (2003). Sığır ve Koyunlara Ait Pnömonili Akciğerlerden *Pasteurella haemolytica*'nın İzolasyonu, Biyotiplendirilmesi ve Antibiyotiklere Olan Duyarlılıklarının Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Kars: Kafkas Üniversitesi.

Güreli, H. (2009). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, *80*(3), 29-33

Güzel, M., Karakurum, M., Durgut, R., ve Mamak, N. (2010). Clinical efficacy of diclofenac sodium and flunixin meglumine as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease of calves: PRODUCTION ANIMALS. *Australian Veterinary Journal*, *88*(6), 236-239. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2010.00575.x

Güzel, M., Özcan, Ü., Mamak, N., ve Tütüncü, M. (2017). Sığırlarda Solunum Sisteminin Ultrasonografi Muayenesi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics*. 2017;3(2):191-6

Haley, D.B., Bailey, D.W., Stookey, J.M. (2005). The effects of weaning beef calves in two stages on their behavior and growth rate. J Anim Sci. 83:2205-14.

Harper, M., Boyce, J. D., ve Adler, B. (2006). Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur. *FEMS Microbiology Letters*, *265*(1), 1-10. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00442.x

Harris, F.W., Janzen, E.D. (1989) The Haemophilus somnus disease complex (Hemophilosis): a review, Can Vet J 30:816–822.

Hermeyer K, Buchenau I, Thomasmeyer, A., Baum, B., Spergser, J., Rosengarten, R., Hewicker-Trautwein, M. (2012). Chronic pneumonia in calves after experimental infection with Mycoplasma bovis strain 1067: characterization of lung pathology, persistence of variable surface protein antigens and local immune response, Acta Vet Scand 54:9.

Hilton, W. M. (2014). BRD in 2014: Where have we been, where are we now, and where do we want to go? *Animal Health Research Reviews*, *15*(2), 120-122. https://doi.org/10.1017/S1466252314000115

Humphrey, J.D., Little, P.B., Barnum, D.A., Doig, P.A., Stephens, L.R., Thorsen, J. (1982). Occurrence of "Haemophilus somnus" in bovine semen and in the prepuce of bulls and steers, Can J Comp Med 46:215–217.

Ishizaki, H., Hanafusa, Y., & Kariya, Y. (2005). Influence of truck-transportation on the function of bronchoalveolar lavage fluid cells in cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, *105*(1-2), 67–74. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.12.015

Ives, S. E., ve Richeson, J. T. (2015). Use of Antimicrobial Metaphylaxis for the Control of Bovine Respiratory Disease in High-Risk Cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, *31*(3), 341–v. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2015.05.008

Jim, G.K., Booker, C.W., Guichon, P.T. (1992).A comparison of trimethoprim-sulfadoxine and ceftiofur sodium for the treatment of respiratory disease in feedlot calves. Can Vet J. Apr;33(4):245-50. PMID: 17423983.

Joshi, V., Gupta, V.K., Dimri, U., Vinodh Kumar, O.R., Sharma, D.K., Bhanuprakash, A.G. (2017). Assessment of nebulisation of sodium ceftiofur in the treatment of calves naturally infected with bovine respiratory disease. Trop Anim Health Prod. DOI 10.1007/s11250-016-1219-y

Joshi, V., Gupta, V. K., Kumar, O. R., Pruthvishree, B. S., Dimri, U., ve Alam, S. (2016). Bovine respiratory disease-an updated review. 86-93.

Jost, B. H., ve Billington, S. J. (2005). Arcanobacterium pyogenes: Molecular pathogenesis of an animal opportunist. *Antonie Van Leeuwenhoek*, *88*(2), 87-102. https://doi.org/10.1007/s10482-005-2316-5

Kahrs, R. F. (2001). *Viral diseases of cattle* (second edition). Iowa State University

Press.

Keles, I., Woldehiwet, Z., and Murray, R. D. (1998). Replication of bovine respiratory syncytial virus in bovine and ovine peripheral blood lymphocytes and monocytes and monocytic cell lines. *Veterinary Microbiology*, *61*(4), 237-248. https://doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00184-9

Kimman, T. G., Westenbrink, F., and Straver, P. J. (1989). Priming for local and systemic antibody memory responses to bovine respiratory syncytial virus: Effect of amount of virus, virus replication, route of administration and maternal antibodies. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *22*(2), 145-160. https://doi.org/10.1016/0165-2427(89)90057-3

Lamontagne, L., Descôteaux, J. P., ve Roy, R. (1985). Epizootiological survey of parainfluenza-3, reovirus-3, respiratory syncytial and infectious bovine rhinotracheitis viral antibodies in sheep and goat flocks in Quebec. *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee*, *49*(4), 424-428.

Lanyon, S. R., Hill, F. I., Reichel, M. P., ve Brownlie, J. (2014). Bovine viral diarrhoea: Pathogenesis and diagnosis. *The Veterinary Journal*, *199*(2), 201-209. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.024

Larson, R. L., ve Step, D. L. (2012). Evidence-based effectiveness of vaccination against Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, and Histophilus somni in feedlot cattle for mitigating the incidence and effect of bovine respiratory disease complex. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, *28*(1), 97-106, 106e1-7, ix. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2011.12.005

Lebedev, M., McEligot, H. A., Mutua, V. N., Walsh, P., Carvallo Chaigneau, F. R., ve Gershwin, L. J. (2021). Analysis of lung transcriptome in calves infected with Bovine Respiratory Syncytial Virus and treated with antiviral and/or cyclooxygenase inhibitor. *PloS One*, *16*(2), e0246695. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246695

Maeda, T., Shibahara, T., Kimura, K., Wada, Y., Sato, K., Imada, Y., Ishiwaka, Y., Kadota, K., (2003). Mycoplasma bovis-associated suppurative otitis media and pneumonia in bull calves, J Comp Pathol 129:100–110.

Mahan, S. M., Sobecki, B., Johnson, J., Oien, N. L., Meinert, T. R., Verhelle, S., Mattern, S. J., Bowersock, T. L., ve Leyh, R. D. (2016). Efficacy of intranasal vaccination with a multivalent vaccine containing temperature-sensitive modified-live bovine herpesvirus type 1 for protection of seronegative and seropositive calves against respiratory disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *248*(11), 1280-1286. https://doi.org/10.2460/javma.248.11.1280

Masseau, I., Fecteau, G., Breton, L., Hélie, P., Beauregard, G., ve Blond, L. (2008). Radiographic detection of thoracic lesions in adult cows: A retrospective study of 42 cases (1995-2002). *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, *49*(3), 261-267.

McGuirk, S. M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, *24*(1), 139-153. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.10.003

McKenna DJ, Koritz GD, Neff-Davis CA, Langston VC, Berger LL. (1989). Field trial of theophylline in cattle with respiratory tract disease. J Am Vet Med Assoc.195(5):603-5.

Metzler, A. E., Matile, H., Gassmann, U., Engels, M., ve Wyler, R. (1985). European isolates of bovine herpesvirus 1: A comparison of restriction endonuclease sites, polypeptides, and reactivity with monoclonal antibodies. *Archives of Virology*, *85*(1-2), 57-69. https://doi.org/10.1007/BF01317006

Miller, T., Hubbert, M.E., Schwandt, E.F., Thomson, D.U., Reinhardt, C.D. (2017). Differences in Efficacy Between Gamithromycin, Tilmicosin, and Tulathromycin as Metaphylactic Treatments in High-Risk Calves for Bovine Respiratory Dis- ease. Kansas Agricultural Experiment Station Research Reports.3(1):1-4.

Miller, J. M., Whetstone, C. A., ve Van der Maaten, M. J. (1991). Abortifacient property of bovine herpesvirus type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *American Journal of Veterinary Research*, *52*(3), 458-461.

Moerman, A., Straver, P., De Jong, M., Quak, J., Baanvinger, T., ve Van Oirschot, J. (1993). A long-term epidemiological study of bovine viral diarrhoea infections in a large herd of dairy cattle. *Veterinary Record*, *132*(25), 622-626. https://doi.org/10.1136/vr.132.25.622

Mosier DA (1997). Bacterial pneumonia. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 13: 483–493.

Murphy, F. A. (1999). *Veterinary virology* (third edition). Academic Press.

Muylkens, B., Thiry, J., Kirten, P., Schynts, F., ve Thiry, E. (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research*, *38*(2), 181-209. https://doi.org/10.1051/vetres:2006059

Narayanan, S., Nagaraja, T. G., Wallace, N., Staats, J., Chengappa, M. M., ve Oberst, R. D. (1998). Biochemical and ribotypic comparison of Actinomyces pyogenes and A pyogenes-like organisms from liver abscesses, ruminal wall, and ruminal contents of cattle. *American Journal of Veterinary Research*, *59*(3), 271-276.

Ollivett, T. L., ve Buczinski, S. (2016). On-Farm Use of Ultrasonography for Bovine

Respiratory Disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *32*(1), 19-35. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2015.09.001

Ollivett, T. L., Leslie, K. E., Duffield, T. F., Nydam, D. V., Hewson, J., Caswell, J., Dunn, P., ve Kelton, D. F. (2018). Field trial to evaluate the effect of an intranasal respiratory vaccine protocol on calf health, ultrasonographic lung consolidation, and growth in Holstein dairy calves. *Journal of Dairy Science*, *101*(9), 8159-8168. https://doi.org/10.3168/jds.2017-14271

Omaleki, L., Browning, G. F., Allen, J. L., ve Barber, S. R. (2012). Molecular epidemiology of Mannheimia haemolytica and Mannheimia glucosid associated with ovine mastitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *24*(4), 730-734. https://doi.org/10.1177/1040638712448186

Pardon, B., ve Buczinski, S. (2020). Bovine Respiratory Disease Diagnosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *36*(2), 425-444. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2020.03.005

Passler, T., ve Walz, P. H. (2010). Bovine viral diarrhea virus infections in heterologous species. *Animal Health Research Reviews*, *11*(2), 191-205. https://doi.org/10.1017/S1466252309990065

Peek, S. F., ve Divers, T. J. (2018). *Rebhun's diseases of dairy cattle* (Third edition). Elsevier.

Pinchak, W.E., Tolleson, D.R., McCloy, M., Hunt, L. J., Gill, R. J., Ansley, R. J., Bevers, S. J. (2004). Morbidity effects on productivity and profitability of stocker cattle grazing in the Southern Plains. *J Anim Sci.* 82:2773–2779

Potgieter, L.N., Helman, RG., Greene, W., Breider, M. A., Thurber, E. T., Peetz, R.H. (1988). Experimental bovine respiratory tract disease with Haemophilus somnus, Vet Pathol 25:124–130.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10th ed. London, Philadelphia, Saunders; 2007.

Ribble, C.S., Meek, A.H., Shewen, P.E., Jim, G.K., Guichon, P.T. (1995). Effect of transportation on fatal fibrinous pneumonia and shrinkage in calves arriving at a large feedlot. *J Am Vet Med Assoc.* 207:612–615

Ridpath, J. F., Dominowski, P., Mannan, R., Yancey, R., Jackson, J. A., Taylor, L., Mediratta, S., Eversole, R., Mackenzie, C. D., ve Neill, J. D. (2010). Evaluation of three experimental bovine viral diarrhea virus killed vaccines adjuvanted with combinations of Quil A cholesterol and dimethyldioctadecylammonium (DDA) bromide. *Veterinary Research Communications*, *34*(8), 691-702. https://doi.org/10.1007/s11259-010-9442-x

Rosenbusch, R.F. (2005). Transmission of Mycoplasma bovis and the syndromes that result in beef and dairy cattle, Proc Am Assoc Bov Pract 38:1.

Sacco, R. E., McGill, J. L., Pillatzki, A. E., Palmer, M. V., ve Ackermann, M. R. (2014). Respiratory Syncytial Virus Infection in Cattle. *Veterinary Pathology*, *51*(2), 427-436. https://doi.org/10.1177/0300985813501341

Sarmiento-Silva, R., Nakamura-Lopez, Y., ve Vaughan, G. (2012). Epidemiology, Molecular Epidemiology and Evolution of Bovine Respiratory Syncytial Virus. *Viruses*, *4*(12), 3452-3467. https://doi.org/10.3390/v4123452

Silva, E., Gaivão, M., Leitão, S., Jost, B. H., Carneiro, C., Vilela, C. L., Lopes da Costa, L., ve Mateus, L. (2008). Genomic characterization of Arcanobacterium pyogenes isolates recovered from the uterus of dairy cows with normal puerperium or clinical metritis. *Veterinary Microbiology*, *132*(1-2), 111-118. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.04.033

Smith, B. P., Van Metre, D. C., ve Pusterla, N. (Ed.). (2020). *Large animal internal medicine* (Sixth edition). Elsevier.

Snyder, E., ve Credille, B. (2020). Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida in Bovine Respiratory Disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *36*(2), 253-268. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2020.02.001

Srikumaran, S., Kelling, C. L., ve Ambagala, A. (2007). Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Animal Health Research Reviews*, *8*(2), 215-229. https://doi.org/10.1017/S1466252307001326

Statham, J. (2018). Respiratory disease in cattle—a practical approach. *Livestock*, *23*(5), 206-213.

Step, D, L., Krehbiel, C.R., DePra, H.A., Cranston, J.J., Fulton, R.W., Kirkpatrick JG., Gill, D. R., Payton, M. E., Montelongo M. A., Confer, A.W. (2008). Effects of commingling beef calves from different sources and weaning protocols during a forty- two-day receiving period on performance and bovine respiratory disease. J Anim Sci. 86:3146-58.

Şentürk, S. (2011). *Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları*. Özhan Matbaası.

Taylor, J.D., Fulton, R.W., Lehenbauer, T.W., Step, D.L., Confer, A.W. (2010). The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? Can Vet J. Oct;51(10):1095-102. PMID: 21197200.

Tegtmeier, C., Uttenthal, A., Friis, N.F., Jensen, N.E. ve Jensen, H.E. (1999). Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from Danish calves. Zentralblatt fur Veterinarmedizin B 46: 693–700.

Theurer, M. E., Larson, R. L., ve White, B. J. (2015). Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhea virus, bovine respiratory syncytial

virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *246*(1), 126-142. https://doi.org/10.2460/javma.246.1.126

Thomas LH, Howard CJ, Stott EJ, et al. (1986). Mycoplasma bovis infection in gnotobiotic calves and combined infection with respiratory syncytial virus, Vet Pathol 23:571–578.

Tikoo, S. K., Campos, M., ve Babiuk, L. A. (1995). Bovine Herpesvirus 1 (Bhv-1(: Biology, Pathogenesis, and Control. Içinde *Advances in Virus Research* (C. 45, ss. 191-223). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0065-3527(08)60061-5

Tiwari, K., Cornish, C., Gamble, B., Thomas, D., ve Sharma, R. N. (2016). Seroprevalence of Bovine Parainfluenza Virus Type 3 (bPI-3V) in Ruminants from Grenada. *Open Journal of Veterinary Medicine*, *06*(02), 23-27. https://doi.org/10.4236/ojvm.2016.62004

Tsai, K. S., ve Thomson, R. G. (1975). Bovine parainfluenza type 3 virus infection: Ultrastructural aspects of viral pathogenesis in the bovine respiratory tract. *Infection and Immunity*, *11*(4), 783-803. https://doi.org/10.1128/iai.11.4.783-803.1975

Turin, L., ve Russo, S. (2003). BHV-1 infection in cattle: An update. *CABI Reviews*, *2003*. https://doi.org/10.1079/cabireviews20033125970

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (2022). Hayvansal üretim istatistikleri. https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=tarim-111&dil=1 adresinden 5 haziran 2023 tarihinde alınmıştır.

Urban-Chmiel, R., ve Grooms, D. L. (2012). Prevention and control of bovine respiratory disease. *J. Livest. Sci*, *3*(1), 27-36.

Valarcher, J. F., ve Taylor, G. (2007). Bovine respiratory syncytial virus infection. *Veterinary Research*, *38*(2), 153-180. https://doi.org/10.1051/vetres:2006053

Vangeel, I., Antonis, A. F. G., Fluess, M., Riegler, L., Peters, A. R., ve Harmeyer, S. S. (2007). Efficacy of a modified live intranasal bovine respiratory syncytial virus vaccine in 3-week-old calves experimentally challenged with BRSV. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, *174*(3), 627-635. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.10.013

Walz, P.H., Mullaney, T.P., Render, J.A., Walker, R. D., Mosser, T., Baker J. C. (1997). Otitis media in preweaned Holstein dairy calves in Michigan due to Mycoplasma bovis, J Vet Diagn Invest 9:250–254.

Ward AC, Weiser GC, Anderson BC, et al (2006). Haemophilus somnus (Histophilus somni) in bighorn sheep, Can J Vet Res 70:34–42.

Welsh, R. D., Dye, L. B., Payton, M. E., ve Confer, A. W. (2004). Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994--2002. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official*

Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, *16*(5), 426-431. https://doi.org/10.1177/104063870401600510

Wittek T. (2022). Sığır Solunum Hastalıklarında Klasik, Yardımcı ve Modern Tanı Yöntemleri. 7. Ulusal & 3. Uluslararası Sürü Sağlığı ve Yönetimi Kongresi. Kongre Sunu Kitabı.

Yates, W. D. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee*, *46*(3), 225-263.

Yılmaz R. (2009). Sığırlarda *Mycoplasma bovis* Pnömonilerinde Histopatolojik İmmunohistokimyasal Bulgular. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi.

Younan, M., ve Fodor, L. (1995). Characterisation of a new Pasteurella haemolytica serotype (A17). *Research in Veterinary Science*, *58*(1), 98. https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90097-7

Zastempowska, E., ve Lassa, H. (2012). Genotypic characterization and evaluation of an antibiotic resistance of Trueperella pyogenes (Arcanobacterium pyogenes) isolated from milk of dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Microbiology*, *161*(1-2), 153-158. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.07.018