

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR

3

RECEP AKKAYA



Bütün Yayın Hakları Saklıdır

Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-7799-59-1

1.Baskı

25 Haziran 2022

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 3

Türkçe ve İngilizce yayın hakları Bilgin Kültür Sanat Yayın Dağıtım Pazarlama Ltd. Şti.'e aittir. Fikir ve sanat eserleri yasası gereğince yazılı izin alınmadan kısmen ya da tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Editörler

Recep AKKAYA

Yayımlayan

Engin DEVREZ

Bilgin Kültür Sanat Yayınları

Sertifika No: 20193

Selânik Cd. No: 68/10 06640 Kızılay / Ankara

Telefon: 0 (312) 419 85 67 – Fax: 0 (312) 419 85 68

<https://www.bilginyayinevi.com>



İçindekiler

Mide Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Yöntemler	6
Sinan Cem GÜL	6
Bülent KOCA	6
Murat YILDIRIM	6
Ankilozan Spondilit.....	12
Kemal PAKSOY	12
Kanser İlişkili Venöz Tromboemboli Tedavisinde Yenilikler	20
Ayşen Yaprak ENGİN.....	20
Deniz ŞEREFLİ.....	20
Otorur Pozisyonda Nöroşirürjikal Cerrahi	29
Sedat YAŞIN.....	29
Murat GEYİK	29
Necati ÜÇLER	29
Berna KAYA UĞUR.....	29
Serdal ALBAYRAK.....	29
Diş Hekimliğinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları.....	33
Melek BELEVCİKLİ	33
Deniz Sıla ÖZDEMİR	33
İn-Vitro Fertilizasyon Tedavisinde Kötü Over Yanıtlı Hastaların Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar.....	54
Gizem BEKTAŞ	54
Ayşegül ÖKSÜZOĞLU	54
Olağanüstü Durumlar ve Afetlerde Hemşirelik	65
Dilek HASSOY	65
Duygu YEŞİLFİDAN.....	65
Safiye ÖZVURMAZ.....	65
Ex Olan Hastalarda Aşı Etkinlik Çalışması.....	71
Elife ÖZKAN.....	71
Tıp-2 Diyabetli Bireylerin Bağırsak Eliminasyon Alışkanlıklarının Gastrointestinal Yakınmalara Etkisi.....	79
Emir AVŞAR	79
Aynur TÜREYEN	79
Omaha Sistemi	90
Günce ŞAYLAN	90
Duygu YEŞİLFİDAN.....	90
Safiye ÖZVURMAZ.....	90

Elit Düzey Bayan Atlet ve Kayakçıların Bazı Motorik Özelliklerinin Karşılaştırılması	101
Metin BAYRAM.....	101
Ağrı Dağı ve Spor Turizminin Bölge Ekonomisine Katkısı.....	109
Metin BAYRAM.....	109
Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Koagülasyon Bozuklukları ve Tedavisi.....	122
Gülşah YURTSEVEN	122
Preeklampsiye Yaklaşım	132
Gökhan BOLLUK.....	132
Rektum Kanseri Evrelemesinde ve Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	146
Mehmet Ali İkidağ	146
Kardiyak Cerrahide Anestezi Yaklaşımı.....	157
Mustafa Levent ÇETİN	157
Arteriyel Vasküler Cerrahide Anestezi Yaklaşımı	173
Mustafa Levent ÇETİN	173
Bir Demiyelinizan Hastalık Olan Multipl Sklerozide Beslenme ve Diyet Yaklaşımları	182
Nesibe Çakıcı	182
Öznur Özge Özcan.....	182
Müge Ensari Özay.....	182
Mesut Karahan.....	182
Muhsin Konuk.....	182
Nevzat Tarhan	182
Akciğer Gelişiminde Notch Sinyal Yolağının Rolü	210
Göksel Doğan.....	210
Acil Serviste Travmatik Kanamalı Hastaya Yaklaşım ve Masif Transfüzyon.....	221
Mehmet Göktuğ EFGAN	221
Doğal Kemoterapötikler: Geraniol Ve Limonen	231
Talip ŞAHİN.....	231
Ömer KILIÇ	231
Turgut TAŞKIN.....	231
Restoratif Diş Tedavisi ve Matriks Metalloproteinazlar (MMP)	243
Musa Kazım Üçüncü	243
Kişilik ve Sağlık Kurumlarında Kişilik Kavramı	251
Aslı EKİN	251
Sağlıkta Performans Yönetimi ve Performans Değerlendirme.....	271
Aslı EKİN	271
Astım Tedavisinde Biyolojik Ajanlar.....	295

Engin AYNACI ¹	295
Gökhan KARAKURT ²	295
Status Epileptikus ve Refrakter Status Epileptikus Tedavisi.....	304
Derya Tatlısuluoğlu.....	304
İntrakraniyal Hipertansiyon	311
Derya Tatlısuluoğlu.....	311
Otizm Spektrum Bozukluğunda Güncel Beslenme Yaklaşımları.....	317
Nisa HIZIROĞLU	317
Aliye ÖZENOĞLU.....	317
Gebelikte Kilo Alımı,Sağlıklı Yaşam ve Beslenme.....	338
Elif Külahçı ASLAN.....	338
Özel Gereksinimli Çocuklarda Aile Tutumunun Beslenme Durumu Üzerine Etkisi.....	351
Eda Nur ÇAKIR	351
Aliye ÖZENOĞLU.....	351
Meme Kanseri Radyoterapisinde Güncel Tedavi Yaklaşımları.....	372
Gülçin Ertaş	372
Sitokinlerin Kanser Tedavisinde Kullanımı	384
Fatma SEÇER ÇELİK.....	384

Mide Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Yöntemler

Sinan Cem GÜL¹
Bülent KOCA²
Murat YILDIRIM³

Giriş

Mide kanserinin dünya çapında görülme sıklığı maligniteler arasında 5. sıradadır ve maligniteye bağlı ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır. (Zytoon, El-Atfey, & Hassanein, 2020). Mide kanseri riski erkeklerde kadınlara göre iki ila üç kat fazladır. Mide kanser insidansı yaşamın altıncı ve yedinci dekatında yüksektir ve yaş ile birlikte risk artar (Eusebi & ark. 2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri için 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %31'dir (Rawla & Barsouk 2019).

Mide kanseri teşhisi üst sindirim sistemi endoskopisi ile konur. Gastroskopi biopsi avantajı nedeniyle altın standarttır (Smyth & ark. 2016). Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin önerdiği TNM klasifikasyon sistemi evreleme ve tedavi planında temel role sahiptir (Tablo 1). Mide kanseri tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin etkinlikleri kanıtlanmıştır; bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerekir (Joshi & Badgwell 2021).

Mide kanseri tedavisi, ameliyat öncesi evreleme testlerine göre farklı seçenekler içerir. Mide tümörlerinin evrelemesinde endoskopik ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi önemli yere sahiptir. Endoskopik ultrason (EUS), endoskopik rezeksiyon ve erken evre mide tümörlerinin evrelemesinde faydalıdır. Standart abdomen ve toraks tomografisi çoğu vakada evreleme için yeterlidir ancak belirsiz lezyonlarda daha fazla değerlendirme yapmak için pozitron emisyon tomografisi (PET) düşünülebilir. Peritoneal yıkama ile evreleme laparoskopisi, periton tutulumuna ilişkin görüntüleme kanıtı olmayan hastaların yaklaşık %20'sinde karsinomatozisi tanımladığından kritik bir yere sahiptir (Joshi & Badgwell 2021).

Mide Kanseri Evrelemesinde BT

Mide kanserinden şüphelenilen veya histolojik olarak doğrulanan tüm hastalar kontrastlı BT taraması ile toraks ve abdomenin kesitsel görüntülemesi yapılır. BT avantajları yaygın olarak bulunması, invaziv olmaması ve özellikle hepatik veya adneksiyal metastazlar, asit veya uzak lenf nodu yayılımı değerlendirmek için çok uygun olmasıdır. Dezavantajları ise, peritoneal metastazlar ve 5 mm'den küçük hematogen metastazların, modern BT teknikleri kullanılsa bile sıklıkla tespit edilememesidir (Kim & ark. 2009). BT'si negatif olan hastaların yüzde 20 ila 30'unda intraperitoneal hastalık ya evreleme laparoskopisinde ya da açık eksplorasyonda bulunacaktır (Joshi & Badgwell 2021). BT başarisı Evre 4'te %90'lara ulaşırken, Evre 1 ve 2'de en düşük seviyede kalmaktadır. BT

¹ Dr.Sinan Cem GÜL, TOGÜ Genel Cerrahi, sinancemgul@gmail.com

² Dr.Bülent KOCA, TOGÜ Genel Cerrahi, bulentkoca.md@gmail.com

³ Dr. Murat YILDIRIM TOGÜ Genel Cerrahi, dryildirim40@yahoo.com

T3-T4 ayırımında daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Xie & ark. 2018). Metastatik lenf nod saptanmasında sensitivite BT için %80-78 olarak rapor edilmiştir (Edge & Compton 2010).

Tablo 1. Tümör/Nod/Metastaz (TNM) sınıflaması

T Kategorisi

- **T1a:** Tümör lamina propria veya muskularis mukoza ile sınırlı
- **T1b:** Submukoza tutulumu
- **T2:** Muskularis propria tutulumu (+)
- **T3:** Subserozal doku tutulumu (+)
- **T4a:** Seroza tutulumu (+), komşu organ invazyonu (-)
- **T4b:** Komşu organ invazyonu (+)

N Kategorisi

- **N0:** LN yok
- **N1:** 2 adet bölgesel LN
- **N2:** 3-6 adet bölgesel LN
- **N3a:** 7-15 adet LN
- **N3b:** 15'ten fazla LN

M Kategorisi

- **M0:** Uzak organ / uzak LN tutulumu (-)
- **M1:** Uzak organ / uzak LN tutulumu (+)

- *Evre 1A: T1N0M0*
- *Evre 1B: T1N1M0, T2N0M0*
- *Evre 2A: T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0*

- *Evre 2B: T1N3M0, T2N2M0, T3N2M0*
- *Evre 3A: T2N3M0, T4aN2M0, T3N2M0*
- *Evre 3B: T3N3M0, T4aN2M0, T4bN0M0, T4bN1M0*
- *Evre 4: T ve N bulguları dikkate alınmaksızın M1*

*TNM: tümör, düğüm, metastaz; AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi; UICC: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği. (TNM 8)

Mide Kanseri Evrelemesinde F18-FDG PET-BT

Mide kanserinin evrelendirilmesinde F18-FDG PET/BT giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır (Ajani & ark. 2022). Mide kanseri evrelemesinde yakın tarihli çalışmalarda kullanılan PET-BT'nin %7-16 olguda evre değişikliğine neden olacak bulguları saptaması önemli bir katkıdır (Bosch & ark. 2020).

Primer subsantimetrik lezyonlarda yanlış negatiflik olabilmektedir (Soret, Bacharach & Buvat 2007).Yine T1 lezyonlar T2-4 lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük FDG tutulumu görülmektedir (Mukai, Ishida & Okajima 2006). Histolojik olarak taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tipte mide kanserlerinde FDG afinitesi düşüktür (smyth 2012). Borrmann sınıflaması tip 1 (polipoid) ve Lauren sınıflaması intestinal grubun FDG afinitesi yüksektir (Smyth & ark. 2012).

Lenf nodlarının değerlendirilmesinde D1 lenf nodlarında güçlükler olmasına rağmen D2 ve D3 lenf nodlarının değerlendirilmesinde %90 özgüllüğe sahiptir. PET/BT'nin lenf nodu metastazları için yüksek özgüllüğü göz önüne alındığında, lenfadenektominin kapsamını değiştirmede veya yararsız laparotomileri azaltmada önemli bir rol oynayabilir (Yun 2014).

Mide kanserinde uzak metastaz en sık yerleşim yerleri karaciğer(%48), periton (%32), akciğer(%15), kemiktir (%12) (Riihimäki & ark. 2016). Zhang ve ark.'ın meta-analizine dahil olmuş 8 çalışmada PET-BT'in uzak metastazların saptanmasında hassasiyeti %56, özgüllüğü %97 olarak saptanmıştır (Zhang & ark. 2021). Bosch KD ve ark. yaptığı çalışmada özellikle intestinal tip tümörleri olanlarda, çoğunlukla önceden tanımlanmamış metastazları saptayarak, tedavi stratejisinde değişikliklere yol açan klinik olarak yararlı bir hasta oranında yeni bilgiler sağladığı bildirilmiştir (Bosch & ark. 2020).

Mide Kanseri Evrelemesinde EUS

EUS, endoskopi ve ultrasonografinin bir kombinasyonudur. EUS, pankreas, gastrointestinal (GI) sistem, posterior mediasten ve retroperitondaki kitle lezyonlarını görselleştirmek ve örneklemek için kullanılabilir. Eş zamanlı yapılabilen ince iğne biyopsisi (FNA) histopatolojik tanı için büyük avantaj sağlamaktadır.

EUS, primer mide kanserlerinin invazyon derinliğini değerlendirmek için mevcut en güvenilir yöntemdir ve giderek kullanım sıklığı artmaktadır. EUS'un yaklaşık %80-90'lık bir T evreleme doğruluğu ile mide kanseri invazyonunun derinliğini saptamak için çok yararlı bir tetkik olduğu bildirilmiştir (Puli, Batapati & Bechtold 2008). EUS ayrıca erken mide kanserlerinde endoskopik tedavi yapılabilmesi avantajına sahiptir. Perigastrik metastatik lenf nodlarının (LN) belirlenmesinde BT'den daha üstün olduğu bildirilmektedir (Smyth & ark. 2016). EUS, mediastinal LN

değerlendirilmesi için oldukça duyarlı olduğu ve tanı testi olarak kullanılması önerilmektedir (Puli, Batapati & Bechtold 2008).

Mide Kanseri Evrelemesinde Evreleme Laparoskopisi

Evreleme laparoskopisi mide kanserli hastalarda güvenli ve etkili bir evreleme yöntemidir. Genel anestezi altında bir saat içinde gerçekleştirilen güvenli bir prosedür olarak kabul edilir. Mide kanserinde peritoneal metastaz tanısı veya dışlanması için altın standart kabul edilir. Peritoneal karsinoz varlığının makroskopik olarak belirlenmesine ek olarak, bu, peritonun şüpheli alanlarından ve mevcut olabilecek herhangi bir asit veya periton durulama sıvısından histolojik ve sitolojik numune alınmasını sağlar (Feldbrügge, Wolf & Gronau 2020). Önemli sayıda hastanın gereksiz laparotomileri önler ve neoadjuvan tedavi almasını sağlar (Muntean & ark. 2009).

Güncel S3 kılavuzuna göre, evreleme laparoskopisi neoadjuvan kemoterapi adayı, lokal ileri mide kanseri (cT3, cT4) veya radyolojik veya klinik peritoneal metastaz kanıtı olan tüm hastalarda yapılmalı önerisi bulunmaktadır (Mönig & ark. 2019). Literatürde peritoneal karsinozun saptanması için %74-100'lük bir duyarlılık ve %83-100'lük bir özgüllük tanımlanmıştır (Rau, Königsrainer & Piso 2018).

Yakın zamanda yapılan bir incelemeye göre evreleme laparoskopisinde peritoneal metastaz veya pozitif sitolojiye sahip hastaların oranı tümörün evresine bağlı olarak %7,8 ile %40 arasında olduğu bildirilmekle birlikte; yukarıda belirtilen endikasyonlara kesinlikle uyulması durumunda Japon merkezlerinde %42.7 ile %53.4 arasında tespit oranları bildirilmiştir. Evreleme laparoskopileri bu nedenle sıklıkla terapi şemasında bir değişikliğe yol açar (Fukagawa 2019).

KAYNAKÇA

Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klempner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Feb;20(2):167-192.

Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, Davies AR, Kelly M, Gossage JA, Baker CR. Staging FDG PET-CT changes management in patient with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Apr;47(4):759-767.

Edge, S.B., Compton, C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17, 1471-1474 (2010).

Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;35(9):1495-1502.

Feldbrügge, L., Wolf, V., Gronau, F. et al. Behandlung des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms. *Onkologie* 26, 945–950 (2020).

Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019 Aug 21;3(5):496-505.

Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):264-279.

Kim SJ, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park DJ, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16 or 64 detector row CT in patient under going surgery for gastric cancer. *Radiology.* 2009 Nov; 253(2):407-15.

Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Arends J, Arnold D, Baretton G, Bornschein J, Budach W, Daum S, Dietrich C, Ebert M, Fischbach W, Flentje M, Gockel I, Grenacher L, Haier J, Höcht S, Jakobs R, Jenssen C, Kade B, Kanzler S, Langhorst J, Link H, Lordick F, Lorenz D,

Lorenzen S, Lutz, Messmann H, Meyer HJ, Mönig S, Ott K, Quante M, Röcken C,

Schlattmann P, Schmiegel WH, Schreyer A, Tannapfel A, Thuss-Patience P, Weimann A,

Unverzagt S. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des

Magens und des ösophago-gastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019.

Mukai, K., Ishida, Y., Okajima, K. et al. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 9, 192–196 (2006).

Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, Muntean MV. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009 Jun;18(2):189-95.

Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, et al. Endoscopic ultrasound: its accuracy in evaluating mediastinallymphadenopathy? A meta-analysis and systematic review. 2008.

Rau B, Piso P, Königsrainer A *Peritoneale Tumoren und Metastasen* (2018) Springer, Berlin

Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38.

Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016 Aug 9;7(32):52307-52316.

Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines

Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49.

Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, Shah MA. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer.* 2012 Nov 5;118(22):5481-8.

Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med.* 2007 Jun;48(6):932-45.

Yun M. Imaging of Gastric Cancer Metabolism Using 18 F-FDG PET/CT. *J Gastric Cancer.* 2014 Mar;14(1):1-6. doi: 10.5230/jgc.2014.14.1.1. Epub 2014 Mar 31.

Zhang Z, Zheng B, Chen W, Xiong H, Jiang C. Accuracy of 18F-FDG PET/CT and CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2021 Feb;21(2):164.

Zytoon, A., El-Atfey, S. & Hassanein, SH. Diagnosis of gastric cancer by MDCT gastrography: Diagnostic characteristic and management potential. *Egypt J Radiol Nucl Med* 51, 30 (2020). Xie ZY, Chai RM, Ding GC, Liu Y, Ren K. T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source computed Tomography. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Dec 4;2018:5015202.

Ankilozan Spondilit

Kemal PAKSOY

Tanım

Ankilozan spondilit (AS), spondiloartrit (SpA) grubuna dahil olan kronik immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik olarak genç erkeklerde daha sık görülür. Esas olarak aksiyal iskeleti ve sakroiliak eklemleri etkiler (Chen & et al., 2017). AS kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilir. HLA-B27 hastalık ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmekle beraber diğer genler gelişiminde rol oynar. Özellikle endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 proteini olan ERAP1'in HLA-B alelleri ile etkileşimi ve bunun sonucunda AS geliştirme riskinin artırmaktadır (Reveille, 2006).

Epidemiyoloji

SpA prevalansı ortalama %0.3-1.9'dur. SpA içinde en sık görülen hastalık tipi olan AS'in prevalansı ortalama %0.1-1.4'tür. AS'li hastaların %7-36'sında ailede AS/SpA öyküsü mevcuttur. AS semptomlarının başlaması 3. dekattadır. AS'de erkek/kadın arasındaki ilişki 2-3/1'dir. Kadınlarda AS daha az görülmekte olup daha hafif formda seyretmektedir (3).

Etiyoloji

Genetik bileşen olan HLA-B27, hastalık için majör predispozan faktör olarak tanımlanmıştır. Diğer ilişkili olduğu genler endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1), interlökin 23 reseptörü (IL23R) genleridir. Hala tam olarak etki mekanizması bilinmemektedir. HLA-B27 tarafından prezente edilen endojen peptitleri tanıyan otoreaktif CD8 T hücrelerinin eksternal antijenlerle (bakteriler?) aktive olması şeklinde olabileceği teoriler mevcuttur (Simone , Al Mossawi & Bowness, 2018).

Klinik

Sinsi başlangıçlı, özellikle aksiyal iskeleti (omurga ve sakroiliak eklemler) tutan, omurgada esnekliğin kaybolmasına yol açabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS belde kronik inflamatuvar tipte ağrılara (İBA) neden olur. İBA kriterlerinden; başlama yaşı 40'ın altında, sinsi başlangıçlı, hareketle azalması, istirahatle geçmemesi ve gece ağrısı olması şeklinde 5 kriterden 4'ünün olması tanı koydurucudur (Sieper & et al., 2009). Tablo 1'de mekanik ve inflamatuvar bel ağrısının ayırımı özetlendirildi.

Tablo 1. Enflamatuvar ve mekanik sırt ağrısının özellikleri

	Inflammatory	Mechanical
Semptom başlangıç yaşı	<40 yaş	Yaş değişken
Başlangıç	Sinsi, periyot >3 ay	Değişken
Aktivite	Egzersiz ile iyileşir	Dinlenme ile iyileşir
Sabah sertliği	Ortalama periyot >45 dakika	Hafif ve kısa süreli
İnflamatuvar belirteçler	%50-70 oranında artar	Normal

AS'de kas-iskelet sistemindeki belirtiler dışında tekrarlayıcı ön üveit ataklarına, ağız içerisinde aftlara, çeşitli deri bulgularına, iltihaplı bağırsak hastalıklarına neden olabilir (Smith, 2015).

Hastaların çoğunda ilk baş vuru şikayeti bel ağrısıdır. Diz veya ayak bileklerinde ağrı ve şişlik, özellikle sabahları daha belirgin olan topuk ağrısı gibi belirtilerin varlığı ve göz, deri ve iltihaplı bağırsak hastalıkları bulgularının ortaya çıkması AS tanısı için önemlidir (Golder & Schachna, 2013).

Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri

1. Klinik Kriterler:

- Egzersiz ile düzelen ve istirahat ile geçmeyen 3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve tutukluk.
- Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması.
- Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet için normal değerlere göre azalma.

2. Radyolojik Kriter:

- İki taraflı evre 2-4 veya tek taraflı evre 3-4 sakroiliit.
- Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit tanısı konur (Van der Linden, Valkenburg & Cats, 1984).

Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

ASAS sınıflama kriterleri tablo 2'de özetlendirildi (Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

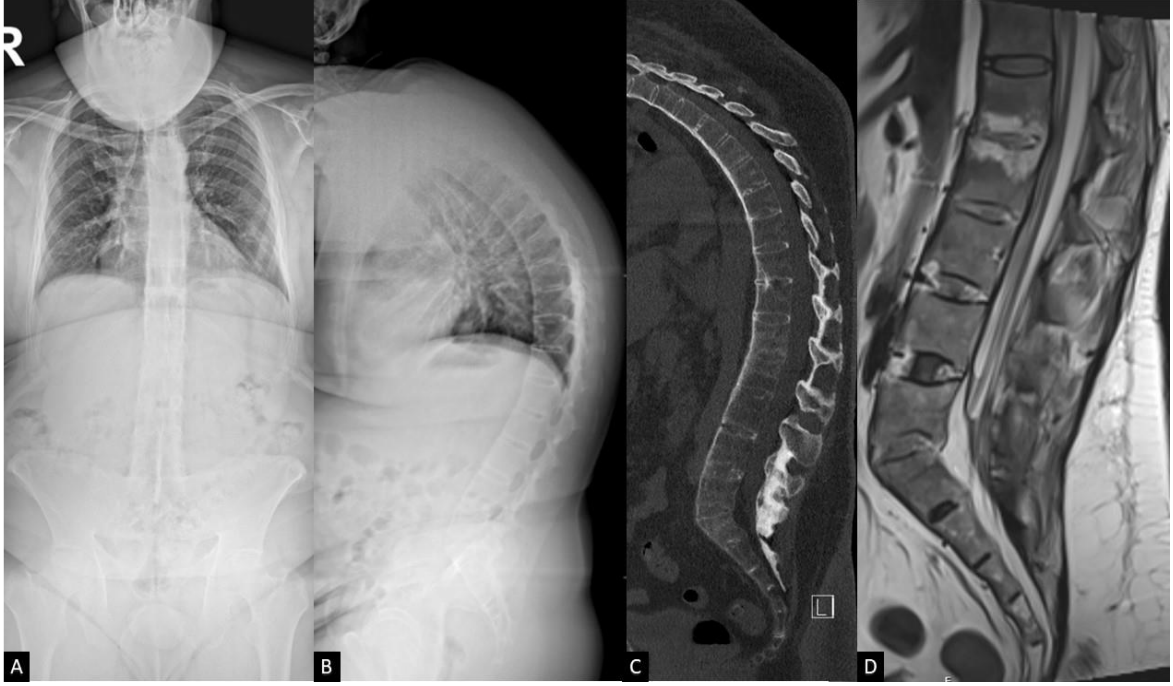
<i>Tablo 2. Spondiloarthritis International Society (ASAS) Sınıflama Kriterleri</i>	
Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda	
Görüntüleme sakroiliit + ≥ 1 SpA bulgusu: SpA bulgusu	HLA-B27 + ≥ 2 SpA bulgusu: Görüntüleme sakroiliit
<ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar bel ağrısı• Artrit• Entezit (topuk)• Üveit• Daktilit• Psöriyazis• Crohn/kolit• NSAİİ'lere iyi yanıt• SpA için aile öyküsü• HLA-B27• CRP yüksekliği	<ul style="list-style-type: none">• MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlı• Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Laboratuvar incelemesi

AS hastalarında ilk bakılacak kan tetkikleri sedim ve CRP olup yarısında pozitiflik vermektedir. Özellikle bu değerler aktif dönemde yüksek olma eğilimindedir. Kuzey Avrupa ve ABD'de AS'li hastaların %90 HLA-B27 testi pozitif olarak saptanmaktadır. Ancak ülkemizdeki AS hastalarının ancak %70-80'i pozitifdir (Braun, Baraliakos & Buehring, 2018).

Radyolojik görüntüleme

Omurga tutulumu ön planda olup vakaların yaklaşık %20'sinde periferik eklemler de etkilenir. Sakroiliak eklemlerin tutulumu tanısaldır. Sakroileit genellikle ilk bulgudur ve tutulum simetrik olup iki taraflıdır. Sakroiliak eklemlerinin iliak tarafında subkondral erozyonlar, skleroz ve proliferasyon görülebilir (Şekil 1A). Omurgada erken spondilit, reaktif sklerozlu vertebral cisimlerin köşelerinde küçük erozyonlarla karakterizedir. Omurganın köşeleri sklerotik olup ön taraf iç bükeyliğini kaybeder ve düz bir görüntü alır. Diffüz sindesmotik ankiloz " bambu omurgası " görünümü verebilir (Şekil 1B). Ön ve arka elemanlarda füzyone alanlar görülür (Şekil 1C). Manyetik rezonans görüntüleme enfeksiyöz olmayan spondilodiskit (Anderson lezyonu) mevcuttur (Şekil 1D) (Braun, Baraliakos & Buehring, 2018)



Şekil 1. A) Skolyoz garfısında sakroileit bulgusu B) Bambu omurga C) Vertebra anterior ve posterior elemanlarda füzyone görünüm D) Anderson lezyonu

Tedavi

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar inflamatuvar sırt ağrısı semptomlarını hafifletir ve üveit atakları üzerinde olumlu etkileri olabilir ve steroidsiz remisyon fırsatı sağlayabilir (Fiorelli, Bhat & Foster, 2010). Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar, AS'de remisyon indüklemeye etkili olan bir ilaç grubudur. Sülfasalazin, prostaglandinlerin sentezini engelleyerek çalışır. Metotreksat bir anti-metabolit olarak kabul edilir ve dihidrofolat redüktazı (DHFR) rekabetçi bir şekilde inhibe ederek çalışır ve sonuçta DNA sentezine müdahale eder (Altan, Bingol, Karakoc & et al., 2001). NSAID'lere, sülfasalazin ve immünosupresan ilaçlara dirençli veya tolere edilemeyen durumlarda veya inflamasyonun arka segmente yayıldığı şiddetli hastalıkta, anti-TNF- α tedavisi endikedir. TNF- α inhibitörleri de dahil olmak üzere biyolojik ajanlar, hastalığın seyrini değiştirdiği ve üveit tekrarlama oranını önemli ölçüde azalttığı gösterildiğinden spondiloartropatilerin tedavisinde devrim yaratmıştır. TNF- α inhibitörleri, dört monoklonal antikordan (adalimumab, sertolizumab, golimumab ve infliximab) ve bir TNF-reseptör füzyon proteininden (etanercept) oluşur. TNF- α 'ya bağlanarak onun lenfosit reseptörlerine bağlanmasını engellerler. Bu nedenle hücresel bağışıklık baskılanır (Greiner, Murphy, Willermain & et al., 2004). Infliximab ve adalimumabın, akut üveit dahil olmak üzere, hastalığın ekstra spinal özelliklerinin tedavisinde biraz daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki ajan, özellikle infliximab, üveit alevlenmelerinin sayısını önemli ölçüde azaltır (Ebrahimiadib, Berijani, Ghahari & et al., 2021).

AS vertebra tutulumu hastalarda tedavi algoritmasında öncelik hasta eğitimidir. Ağrılara yönelik NSAİ ilaçlar ile temel etkili ilaçlar kullanılır. Bu aşamalarda fizyoterapi fayda sağlayabilir. Deformite ön planda hastalara cerrahi tedavi yapılabilir.

Ankilozan Spondilit Hastalarında Cerrahi

AS ile ilişkili deformite normal lomber lordozun düzleşmesine, torasik hiperkifoza ve ciddi vakalarda başın ve servikal omurganın öne translasyonuna neden olabilir. Yeterli konservatif tedaviye rağmen özellikle torakolomber kifoza sahip hastalar rahat bir şekilde oturamaz, ayakta

duramaz veya yatamaz. İleri kifoza olan hastalarda ileriye görmede problem yaşarlar (Van Royen & De Gast, 1999). Ağrı ve kötü kozmetik görünümün yanı sıra ortaya çıkan kifotik deformite hastaların yaklaşık %30'unda ciddi fonksiyonel bozulmaya yol açar. Bu sagittal düzlem dengesizliğinin spinal deformitelerde komşu segment dejenerasyonunu hızlandırır, enerji tüketimini artırır ve kronik ağrıya yol açan kas gerginliğini artırır. Böylece hastalarda günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (Paksoy, 2022). Ayrıca bu hastalarda yatay bakışın kaybı görmeyi etkiler. Bu tarz deformitelerde hastanın omurgasını düzeltici osteotomisi düşünülebilir Spinal osteotominin amacı, hem hastanın dengesini hem de ilerisini görme yeteneğini yeniden sağlamaktır. Ek olarak, müdahale karın iç organlarının alt göğüs kafesi kenarındaki kompresyonunu hafifletmeyi ve diyafram solunumunu iyileştirmeyi amaçlar. AS hastalarında spinal deformite çoğunlukla torasik hiperkifoz ve lomber lordozun düzleşmesinin bir kombinasyonudur. Bu tarz deformitelerde düzeltme planlamasında lomber lordozu kazandıracak osteotomileri yaparak lordoz üzerinden deformiteyi düzeltmektir. Torasik düzeltme kostovertebral eklemlerin ankilozu ile güçlü bir şekilde sınırlandırılır(Omran Hasan & Toorani, 2021). Sagittal veya koronal planda tatmin edici bir denge elde etmek için, sabit deformiteleri olan AS hastalarına genellikle cerrahi önerilir.

Cerrahi

Sagittal veya koronal planda tatmin edici bir denge elde etmek için, sabit deformiteleri olan AS hastalarına genellikle cerrahi önerilir. Omurgada deformiteyi düzeltebilmek için Smith-Peterson osteotomisi (SPO), pedikül çıkarma osteotomisi (PSO) ve vertebral kolon rezeksiyonu (VCR) şeklinde osteotomi teknikleri tarif edilmiştir (Gill, Levin, Burd & et al., 2008). 1945'te Smith-Petersen, otoimmün hastalıkları olan hastalarda kifotik deformitenin tedavisi için kendi osteotomisini (SPO) tanımladı. Posterior kolon osteotomisidir ve torakolomber bölgedeki hafif ila orta dereceli deformitelerin tedavisinde, özellikle birden fazla seviyede yapıldığında güvenli, hızlı ve etkili bir düzeltme aracı olarak kabul edilir (Smith-Petersen, Larson & Aufranc, 1969). Her seviyede yaklaşık 10° düzeltme sunar. Bu osteotomiyi gerçekleştirmenin ön koşulu, hareketli bir ön kolon ve diskidir. Bu nedenle, AS'de olduğu gibi kaynaşmış bir omurga SPO için bir kontrendikasyon olarak kabul edilir (Cho, Bridwell, Lenke & et al., 2005).

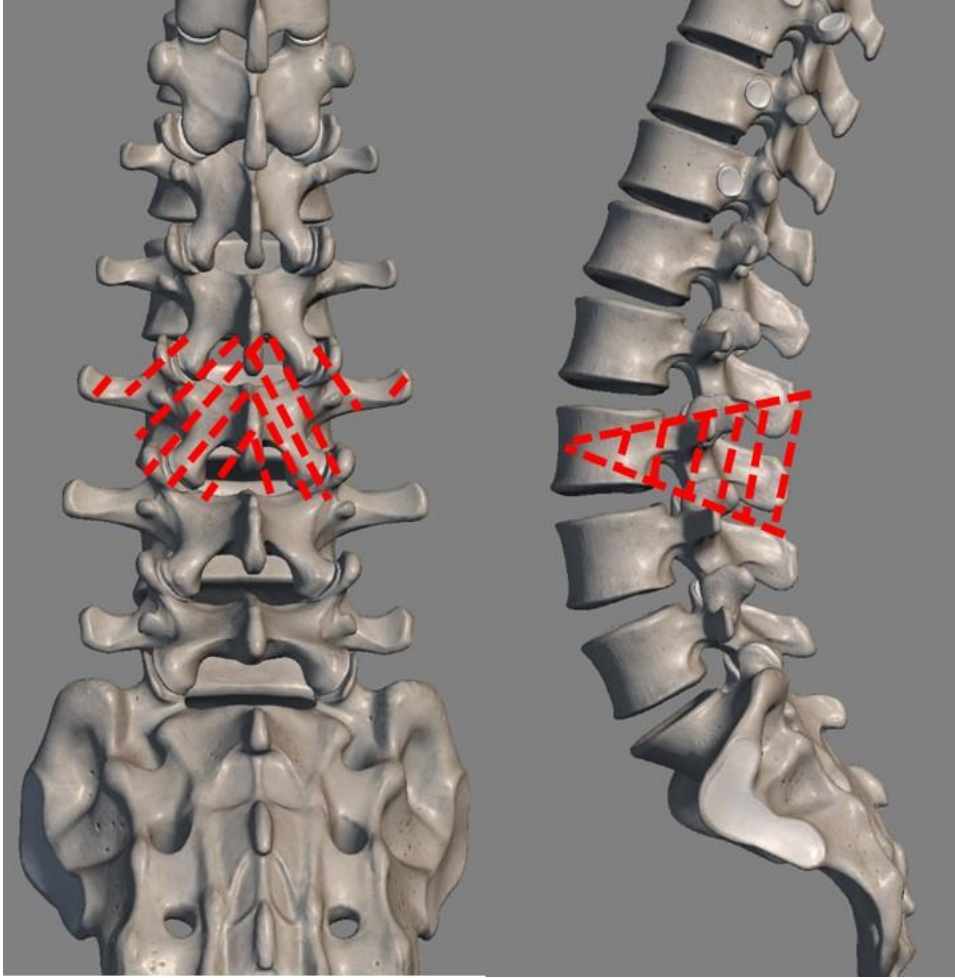
PSO genellikle L2 veya L3 seviyesinde yapılan V şeklinde üç sütunlu bir kapama kama osteotomisidir. Kaynaşmış omurgada deformite düzeltilmesi için güçlü bir yöntem olarak ortaya çıktı. Tek seviyeli osteotomi, tekniğin yeni modifikasyonları ile 30° ve 40° ile 50° arasında önemli bir düzeltme ile sonuçlanabilir. Belirgin pozitif sagittal dengesizliği olan hastalar için idealdir. Ancak vakaların yaklaşık %20'sinde geçici nörolojik defisitler meydana gelir ve önemli kan kaybı bildirilmiştir. Torasik omurgada daha az etkilidir. Lomber omurgada ise PSO daha yüksek komplikasyon oranı ile ilişkilidir (Gao, Wu, Yuan & et al., 2015).

VCR, diğer osteotomilerin mümkün olmadığı karmaşık rijit deformiteler için son çare olarak kullanılır. Esas olarak konjenital kifoz, hemivertebral ve tümör vakalarında kullanılır. En yüksek komplikasyon ve morbidite oranlarına sahip en karmaşık osteotomi olarak kabul edilir (Boachie-Adjei & Bradford, 1991).

Pedikül çıkarma osteotomisi

PSO, posterior elemanların ve pediküllerin çıkarıldığı ve pediküllerin içinden üçgen bir kamanın ya da bir osteotom ile çıkarıldığı bir tekniktir. Osteotomi kapatılarak anterior korteks menteşe olarak kullanılarak posterior omurga kısaltılır (Şekil 2). PSO için ideal adaylar sagittal vertikal aks 12 cm'den fazla sagittal dengesizliği olan hastalarda ve SPO'ları gerçekleştirmeyi engelleyebilecek birden fazla segment üzerinde çevresel füzyonu olan hastalarda kullanılır (Thomassen, 1985).

PSO, en çok deformitenin tepesinde yapılırsa faydalıdır. Orijinal olarak lomber omurgada tanımlanmış olmasına rağmen teknik servikal ve torasik alanlar dahil olmak üzere omurganın konus üzerindeki veya altındaki tüm bölgelerinde kullanılabilir. Arka ve orta kolonlar kısılırken bu osteotomi ön kolonu uzatmaz, anterior kemik defekti oluşturmaz ve daha stabil bir düzeltme sağlar (Dorward & Lenke, 2010).



Şekil 2. L3 vertebra pedikül çıkartma osteotomisi (Kırmızı kesik çizgiler çıkartılan kısım ifade eder)

AS hastalarında lomber omurganın düzeltici osteotomisi, sagittal dengeyi yeniden sağlamak için gereklidir (Qian, Jiang, Qiu & et al., 2013). PSO ve posterior stabilizasyon ile hedeflenen sagittal düzeltmeyi sağlanmış hastanın radyolojik görüntüleri Şekil 3'tedir. Cerrahinin genel hedeflerine ve gereken düzeltme miktarına bağlı olarak birkaç farklı osteotomi şekli kullanılabilir. Zorlukları ve riskleri olmasına rağmen AS hastalarında doğru planlama için Smith-Peterson Osteotomileri gibi arka kolon osteotomilerinden pedikül çıkarma osteotomileri ve vertebral kolon rezeksiyonları gibi daha invaziv üç kolonlu osteotomiler uygulanabilir. Seçilmiş vakalarda tekli PSO yerine iki seviyeli PSO uygulaması yapılabilir. Osteotomi sayısının artışı (Xu, Zhang, Zhao & et al, 2015). Bu osteotomilerle sadece kifotik deformite düzeltilmesi elde edilmez. Özellikle kifozlu AS'li hastalarda pulmoner hacim ve ventilasyon fonksiyonu dahil olmak üzere postoperatif pulmoner fonksiyonlar önemli ölçüde düzelir. Bilinmelidir ki akciğer fonksiyonlarındaki düzelmeye kifoz düzeltmesi ile pozitif bir korelasyona sahiptir (Zhang, Fu, Zhang, Zhang & et al, 2015).



Şekil 3. Cerrahi öncesi (A) ve cerrahi sonrası (B) skolyoz grafisi. Osteotomi sonrası hastanın öne bakış kısıtlılığında azalma mevcut. Cerrahi öncesi (C) ve sonrası (D) tomografide kifotik düzelme

Cerrahi komplikasyonlar

Lokal biyomekanik komplikasyonlar arasında vertebral cisim translasyonu, pedikül fraksiyonu, pedikül vidasının gevşemesi, vida ve rod kırılması, pseudoartroz ve ön korteks kırığı yer aldı. Yüksek anterior kolon geriliminin, osteoporozun ve AS'nin ilerlemesinin osteotomi açmak için çok zor ve tehlikeli olduğu bilinmektedir (Willems, Slot, Anderson & et al., 2005). AS hastalarında PSO'lerin ortalama kaybı ml ile 1400 ml ile 2100 ml arasında olmaktadır. Seviye arttıkça ve cerrahi süre uzadıkça kanama miktarı artmaktadır. Kanama ile mücadelede osteotomiyi kapatma hızı çok önemlidir. Bu nedenle yaşlılarda ve kanama toleransı düşük hastalarda kapatma osteotomisi dikkatle yapılmalıdır. Dural yırtık ve dural yapıda katlantılar kapatma osteotomisinde dikkat edilmesi gereken diğer bir konudur. Dural katlantılar dekompresyon esnasında dural defektlere neden olabilirken aşırı katlanmada kökler üst pedikül lokalizasyonunda yeterli dekompresyon yapılmazsa bası nedeni ile ameliyat sonrası dönemde ağrı hatta defisitlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Zhu, Wang, Qian & et al., 2012).

Kaynaklar:

Altan L, Bingol U, Karakoc Y et al. (2001). Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 30:255–259.

Braun J, Baraliakos X, Buehring B. (2018). Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct;36 Suppl 114(5):35-42. Epub 2018 Oct 1.

Boachie-Adjei O, Bradford DS. (1991). Vertebral column resection and arthrodesis for complex spinal deformities. *J Spinal Disord*. 4:193–202.

Chen B, Li J, He C, et al. (2017). Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep*.15(4):1943–51. 10.3892/mmr.2017.6248.

Cho KJ, Bridwell KH, Lenke LG, et al. (2005). Comparison of Smith-Petersen versus pedicle subtraction osteotomy for the correction of fixed sagittal imbalance. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:2030–2037.

Dorward IG, Lenke LG. (2010). Osteotomies in the posterior-only treatment of complex adult spinal deformity: a comparative review. *Neurosurg Focus*. 28(3):E4. doi: 10.3171/2009.12.FOCUS09259.

Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, et al. (2021). Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res*. Jul 29;16(3):462-469. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9440.

Fiorelli VM, Bhat P, Foster CS. (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 18:116–120.

Reveille JD. (2006). The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 18(4):332–41. 10.1097/01.bor.0000231899.81677.04

Gao R, Wu J, Yuan W, et al. (2015). Modified partial pedicle subtraction osteotomy for the correction of post-traumatic thoracolumbar kyphosis. *Spine J*. 15:2009–2015.

Gill JB, Levin A, Burd T, et al. (2008). Corrective osteotomies in spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. Nov;90(11):2509-20. doi: 10.2106/JBJS.H.00081.

Greiner K, Murphy CC, Willermain F, et al. (2004). Anti-TNF-alpha therapy modulates the phenotype of peripheral blood CD4+ T cells in patients with posterior segment intraocular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:170–176.

Golder V, Schachna L. (2013). Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician*. 2013 Nov;42(11):780-4.

Omran Hasan Y, Toorani B. (2021). Y-Osteotomy for Correction of Residual Postoperative Thoracic Kyphotic Deformity in a Patient With Ankylosing Spondylitis. *Cureus*. Sep 1;13(9):e17633. doi: 10.7759/cureus.17633.

Paksoy K. (2022). The impact of corrective surgery for thoracolumbar kyphotic deformity on health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *J Exp Clin Med* 39(2): 342-346. doi: 10.52142/omujecm.39.2.7.

Qian BP, Jiang J, Qiu Y, et al. (2013). Radiographical predictors for postoperative sagittal imbalance in patients with thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis after lumbar pedicle subtraction osteotomy. *Spine (Phila Pa 1976)*. Dec 15;38(26):E1669-75. doi: 10.1097/BRS.0000000000000021.

Raychaudhuri SP, Deodhar A. (2014). The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. Feb-Mar;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015.

Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. (2018). Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. Aug 1;57(suppl_6):vi4-vi9. doi: 10.1093/rheumatology/key001.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.

Smith JA. (2015). Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. Jan;15(1):489. doi: 10.1007/s11882-014-0489-6.

Smith-Petersen MN, Larson CB, Aufranc OE. (1969). Osteotomy of the spine for correction of flexion deformity in rheumatoid arthritis.. *Clin Orthop Relat Res*. 1969;66:6–9.

Thomasen E. (1985). Vertebral osteotomy for correction of kyphosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*. (194):142-52.

Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.

Van Royen BJ, De Gast A. (1999). Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis*. Jul;58(7):399-406. doi: 10.1136/ard.58.7.399.

Willems KF, Slot GH, Anderson PG, et al. (2005). Spinal osteotomy in patients with ankylosing spondylitis: complications during first postoperative year. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:101–107.

Xu H, Zhang Y, Zhao Y, et al. (2015). Radiologic and clinical outcomes comparison between single- and two-level pedicle subtraction osteotomies in correcting ankylosing spondylitis kyphosis. *Spine J*. 1;15(2):290-7. doi: 10.1016/j.spinee.2014.09.014.

Zhang G, Fu J, Zhang Y, Zhang W, et al. (2015). Lung volume change after pedicle subtraction osteotomy in patients with ankylosing spondylitis with thoracolumbar kyphosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15;40(4):233-7. doi: 10.1097/BRS.0000000000000717.

Zhu Z, Wang X, Qian B, et al. (2012). Loss of correction in the treatment of thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis: a comparison between Smith-Petersen osteotomies and pedicle subtraction osteotomy. *J Spinal Disord Tech*. 2012;25:383–390. doi: 10.1097/BSD.0b013e318224b199.

Kanser İlişkili Venöz Tromboemboli Tedavisinde Yenilikler

Ayşen Yaprak ENGİN
Deniz ŞEREFİLİ

Kanser ve Venöz Tromboemboli İlişkisi

Kanser ve tedavisinin trombozla ilişkili olduğu uzun yıllardır birçok çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tüm Venöz tromboemboli(VTE) 'lerin yaklaşık %20-30'u kanser ilişkilidir (Timp, Braekkan, Versteeg, & Cannegieter, 2013) ve kanser ilişkili tromboz %10-20 sıklıkla izlenmektedir(Delluc et al., 2018; Klein et al., 2017). VTE gelişen kanser hastalarında bir çalışmada 6 ayda 40% gibi değerlerde yüksek mortalite görüldüğü gösterilmiştir. (A. Y. Lee et al., 2003)

Kanser İlişkili VTE Tedavisinin Gelişimi

Kanser ilişkili VTE ve kanserde rekürren VTE ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan Prandoni ve ark. (Prandoni et al., 2002) yaptıkları dikkatli gözlem ve değerlendirme sonucunda VTE sonrası antikoagülasyon (Vitamin K antagonisti: VKA) uygulanan hastalarda dahi, kanser olanlarda hem venöz tromboemboli hem de kanama riskinde, kanser olmayan hastalara göre artış görülmüştür (rekürren VTE için 20,7% : 6.8% ve major kanama için 12.4% : 4.9%). Bunun INR(International Normalization Ratio) düzeyi ile ilişkisi olup olmadığı sorusunu yanıtlama amacıyla INR'lerin terapötik düzey üstünde olma oranlarına bakılmış ve kanama öyküsü olan kanserli hastalardaki oranı kanser olmayan grupla benzer saptanmıştır (23.5% : 34.8%). VTE olanlarda ise INR'si yüksek olan olgu oranı, kanser olanlarda olmayanlara göre fazla saptanmıştır (83.3% : 57.6%). Aynı zamanda gerçek hayattaki kanser popülasyonunu iyi yansıtmasıyla da önemlidir; çalışmanın kohortunda metastatik kanser oranı %67, aktif kanser tedavi oranı %78'dir.

Bu çalışma ve benzer çalışmalar (Hutten et al., 2000; Prandoni et al., 2002) sonucunda kanser ilişkili VTE tedavisinde bir tartışma başlamıştır. Uygulanan antikoagülan tedavi olan düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ve varfarin(VKA) tedavisi sorgulanmaya başlanmış ve "Sadece düşük molekül ağırlıklı heparinle sonuçlar iyileştirilebilir mi?" sorusu gündeme gelmiştir. Bu amaçla birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan 2003'te yapılan CLOT çalışmasında dalteparin ile dalteparin+VKA karşılaştırılmış ve 6 ay sonunda rekürren VTE oranı dalteparin grubunda dalteparin+VKA grubuna göre anlamlı şekilde düşük, major kanama ise benzer bulunmuştur. Sonrasında tinzaparin ve enoksaparin rekürren VTE önlemede üstünlüklerini gösterememiştir(Deitcher et al., 2006; Hull et al., 2007). Ancak 2010'da yapılan CANTHANOX çalışmasında enoksaparin+varfarin ile sadece enoksaparin karşılaştırıldığında varfarin kullanımının major kanama riskini artırdığı görülmüştür(p=0.009).(Meyer et al., 2002)

Bunun gibi birçok çalışma ve bunlardan hazırlanan meta-analizler (Deitcher et al., 2006; Hull et al., 2009; Hull et al., 2007; Iorio, Guercini, & Pini, 2003; A. Y. Lee et al., 2003; Lopaciuk et al., 1999; Meyer et al., 2002; Romera et al., 2009; van der Heijden, Hutten, Buller, & Prins, 2002) ışığında kanser ilişkili VTE'nin uzun dönem tedavisinde rekürren VTE'yi önlemede kullanılan ajan değişmiş ve bu durum hemen konuyla ilgili kılavuzlara yansımıştır. (Kearon et al., 2012) ACCP(The American College of Chest Physicians)'nin 9. yayınında alt ekstremitte akut derin ven

trombozu(DVT)'nin uzun dönem tedavisinde kanser varlığında DMAH'lerin Vitamin K antagonist(VKA)'ne tercih edilmesi şeklinde görüş bildirilmiştir. Bunun nedenleri olarak VKA'da artmış rekürren VTE riskini, kanser hastasında INR'nin terapötik aralıkta tutulmasının güç oluşunu, kemoterapötikler veya diğer nedenlerle oral alımı kısıtlanan hastalarda DMAH'nin daha güvenli oluşunu, invaziv girişim veya kanama durumlarında DMAH'nin etki süresini göstermişlerdir. DMAH ile tedavi edilemediği durumlarda VKA'nın Dabigatran veya Rivoraksaban'a (Direkt etkili antikoagülanlar:DEAK) tercih edilmesi şeklinde görüş bildirilmiştir. Bu kılavuzun yayını sırasında bahsedilen yeni tip direkt etkili oral antikoagülanlar(DEAK) faz 3 çalışmalarını tamamlamış ancak postmarketing çalışmaları olmaması nedeniyle bunlarla ilgili güçlü öneri bildirilmediğinden bahsedilmiştir. O sırada Apixaban ve Edoxaban ise faz 3 çalışmalarını yürütmekteydi.

ACCP'nin bu kılavuzundan kısa bir süre sonra bu dört ilacın tüm çalışmaları bitmiştir. (Agnelli et al., 2015; Prins et al., 2013; G. Raskob et al., 2013; Sam Schulman et al., 2013) Bunu takiben bunlarla ilgili meta-analizler yayınlanmaya başlanmıştır ve meta-analizlerin sonucu DEAK'lerin normal popülasyonda rekürren VTE'yi önlemede VKA ile eşdeğer olduğu, major kanama konusunda ise VKA'ya üstün olduğu şeklinde görüş bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar içerisinde kanser hastalarını belirli bir oranda içerse de direkt olarak kanser kökenli DVT'yi hedeflememiş ve bu nedenle o dönemde kanser ilişkili trombozda kabul gören DMAH'lerle değil kanser olmayan grubun tedavisi olan VKA ile karşılaştırılmıştır.

Bu sırada kanser hastalarına yönelik çıkan tek çalışma olan CATCH (A. Y. Y. Lee et al., 2015) çalışması tinzaparinin VKA'ya göre rekürren VTE'yi önlemede üstün olduğunu ancak kanama oranlarının benzer olduğunu göstermiştir. Üstün etkinlik gösteremeyip üstün güvenlik gösteren enoksaparin de, üstün güvenlik gösteremeyip üstün etkinlik gösteren tinzaparin de FDA(The United States Food and Drug Administration)'dan onay alamamıştır ve dalteparin günümüzde hala kanser ilişkili tromboz tedavisinde kendi grubunda tek preparat olmaya devam etmektedir(A. Y. Lee et al., 2003)

Bu gelişmeler ışığında ACCP'den yeni bir güncelleme gelmiş ve kanser olmayan hastalarda DEAK'lerin VKA'ya tercih edilmesini, kanser olanlarda ise DMAH'nin VKA'ya ve DEAK'lere tercih edilmesini önermişlerdir. Açıklama olarak da direkt olarak dalteparin ile DEAK'lerin çalışmasının olmamasını göstermişler.

Akabinde hemen bu çalışmalar dizayn edilmiş ve HOKUSAI VTE (G. E. Raskob, Buller, & Segers, 2018), SELECT-D (Young et al., 2018), ADAM VTE (McBane et al., 2020), CARAVAGGIO (Agnelli et al., 2020) çalışmaları yayınlanmıştır. Arkasından hemen bir güncelleme gelmiştir ki 2021 yılında yayınlanan bu güncellemede hem kanser olan hem kanser olmayan hastaların akut VTE sonrası NOAK'lar ile korunması güçlü olarak kanıt düzeyi orta şeklinde önerilmiştir. (Stevens et al., 2021)

Bu sırada Avrupa Vasküler Cerrahi Derneğinin (ESVS) yayınladığı kılavuzda ise hala DMAH'nin kanser ilişkili VTE'nin ilk tedavisinde güçlü bir şekilde önerilmekte olduğunu, sonrasındaki uzatılmış (3-6 ay) tedavisinde DMAH ve VKA güçlü öneri olarak görmekteyiz. DEAK'ler ise genitoüriner ve gastrointestinal malignitesi olmayan seçilmiş hastalarda ilk ve uzatılmış tedavide kullanılmak üzere önerilmiştir. (Kakkos et al., 2021) Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği tarafından yayınlanan kılavuzda ise hem DMAH'ler hem DOAK'ler kanser ilişkili VTE tedavisinde güçlü şekilde yüksek kanıt düzeyi ile önerilmiştir. (K, 2016)

Bu önerilerin yapılmasını sağlayan çalışmalara baktığımızda genel olarak birçok kırılğan hasta çalışma dışı bırakılmış. Dışlama kriterlerine örnek verecek olursak herhangi bir antikoagülan kullanımı, antiplatelet kullanımı, geçirilmiş VTE, ciddi karaciğer, böbrek veya hematolojik hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, beyin metastazı veya primer beyin tutulumu, ECOG (Eastern

Cooperative Oncology Group) performans durumunun 2'nin üzerinde olması, kanama riskinin artmış olması bazılarıdır. Sitokrom P450 3A4 veya P-glikoprotein indükleyici ve inhibe edicilerinin kullanımı da dışlama kriteridir. Bu kriterlere baktığımızda en fazla VTE'den korunması gereken kesimin dışarıda bırakıldığını görüyoruz. Kanseri ilerledikçe VTE ve major kanama riski artmakta ancak bu çalışmalarda en çok bu hastalar dışlanmıştır. Sadece HOKUSAI_VTE'de kanama riski artmış olan hastalar tabakalandırılmış ve düşük doz ilaç verilmiş. O çalışmada da özellikle gastrointestinal tümörü olan hastalarda olmak üzere edoksaban ile kanama ihtimali yüksek bulunmuş. Hepsinde aynı doz dalteparin kullanılmış olsa da çalışmalar primer sonlanım noktası olarak da birbirinden farklıdır; HOKUSAI – VTE rekürren VTE veya major kanama kompozit sonlanım noktasını alırken SELECT D ve CARAVAGGIO sadece rekürren VTE'yi, ADAM VTE ise sadece major kanamayı almıştır. HOKUSAI-VTE'de kompozit sonlanımda eşdeğer çıkmış ancak özellikle gastrointestinal tümörlerde daha sık major kanama görülmüş (6.9% : 4.0%, HR:1.77). Bu çalışmada dalteparinin diğer çalışmalara göre daha az kanamaya neden olduğundan bahsederek durumu aydınlatmaya çalışmışlardır. Rivoraksaban, dalteparin karşısında rekürren VTE açısından daha avantajlı olmuş (4% : 11%, HR:0.43), kanama açısından fark görülmemiştir (6% : 4%, HR:1.83, SELECT-D). Apiksaban ise dalteparin karşısında major kanama açısından eş güvenlik göstermiş (0% : 1.4%, HR:0), rekürren VTE'yi önlemede ise dalteparine üstün bulunmuştur (0.7% : 6.3%, HR:0.099, ADAM-VTE). Son yayınlanan CARAVAGGIO çalışmasında ise apiksaban, dalteparin ile eş güvenlik (3.8% : 4%, HR:0.82) ve etkinlik (5.6% : 7.9%, HR:0.63) göstermiştir. Bunun dışında bu ilaçların karşılaştırıldığı dalteparinin etkinliği ile ilgili de soru işaretleri mevcuttur. Dalteparinin, heparini takiben varfarin (UFH+VKA) verildiği tedavi ile karşılaştırıldığı çalışmada dalteparin DVT'yi önlerken (%4.16 : %11.01) fatal olmayan (%2.38 : %2.67) ve fatal pulmoner embolide (%1.48 : %2.08) önleyici etkinliğinin UFH+VKA'ya eş olduğu görülmektedir ve sağkalıma etkisi de gösterilememiştir (%39 : %41, p=0.53).

Tedavi Süresi

DVT'nin ilk tedavisinin süresinin ne kadar olması gerektiği tartışma konusu olmuştur. Kalf ven trombozu olan hastalardan oluşan bir RCT'de kontrol grubunda 25% oranında trombüsün ekstansiyonu görülmüştür (Lagerstedt, Olsson, Fagher, Oqvist, & Albrechtsson, 1985), bir RCT'de düşük doz UFH'in etkisiz olduğu gösterilmiş ve ilk 3 ayda 47% rekürrens izlenmiştir, 4-6 hafta ile sınırlandırılan tedavi seçeneklerinde 3 ila 6 ay arası yapılan tedaviye göre artmış rekürren VTE riski görülmüştür. (Levine et al., 1995; "Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society," 1992; S. Schulman et al., 1997) Bu çalışmalar ışığında VTE tedavisinin ilk hafta bittikten sonra uzatılması gerektiğinde hemfikir olunmuştur, ancak ne kadar süreyle olduğu değişen kanıtlara paralel olarak zaman zaman değişmektedir.

Bu süreye karar verirken her zaman mevcut durum göz önünde bulundurulmalıdır. Genel kural olarak rekürren VTE riskindeki azalmanın kanama riskindeki artışa göre önemi ortadan kalkıyorsa veya bu olmasa da hasta kullanmamayı tercih ediyorsa tedavinin sonlandırılması düşünülmeye başlanabilir.

Rekürren VTE riskini etkileyenlerden birinin ilk epizodun tedavi süresi olduğuyula ilgili çalışmaları yukarıda belirtmiştik. Diğerleri de hastanın kendi rekürren VTE'ye yatkınlığı yani kendi risk faktörleridir.

Rekürren VTE riskini öngörmede etkili primer faktörler

Uyarıcı geri dönebilir bir risk faktörü olması, uyarılmamış VTE ve aktif kanser olması VKA'nın kesilmesi sonrası rekürren VTE riskini etkileyen en önemli faktörlerdir.(Baglin,

Luddington, Brown, & Baglin, 2003; Boutitie et al., 2011; Hansson, Sorbo, & Eriksson, 2000; Levine et al., 1995; Prandoni et al., 1996) Eğer VTE cerrahi ile uyarılmış ise cerrahi dışı nedenlerle (östrojen tedavisi, gebelik, travma, 8 saatlik uçuş) olanlara göre çok daha az rekürrens riski taşımaktadır. (Baglin et al., 2003) Antikoagülanın kesilmesinden sonra geçen 1 yıl sonunda cerrahi ile uyarılmış 1% cerrahi dışı uyarılmışlarda 3%, uyarılmamışlarda 10%, 5 yıl sonunda ise sırasıyla 5%, 15% ve 30%'dur. Tedavi kesildiğinde kanser hastalarında yıllık rekürrens riski kabaca 15% kabul edilmektedir. Ancak kanserin ne kadar yayıldığıyla ilgili olarak değişmektedir. Rekürrens riskinin net olarak saptanamamasının bir nedeni de VTE gelişen kanser hastalarının yüksek mortalite oranıdır. (A. Y. Lee et al., 2003) Tedavi süresi belirlenirken bu primer faktörlere göre karar verilmektedir. Bunun dışında DVT distal (izole veya kalf) ise proksimal DVT/PE'ye göre yarı risk taşımaktadır. (Boutitie et al., 2011; Hansson et al., 2000) Eğer bahsedilen atak en az ikinci ise risk ilk атаğa göre iki kat artmıştır. (A. Y. Lee et al., 2003; Palareti et al., 2003)

Bunlar dışında antifosfolipid antikoru 2 kat, kalıtsal trombofili 1.5 kat, erkek cinsi kadına göre 1.6 kat, Asya uyruklu olmak 0.8 kat ve proksimal venlerde rezidü tromboz 1.5 kat rölatif risk artışıyla birlikte. (Baglin et al., 2003; Palareti et al., 2003; Ridker et al., 2003)

Terazinin diğer kefesinde ise kanama riski bulunmaktadır. Kanama için daha önceki çalışmalarla tespit edilmiş risk faktörleri 65 üstü yaş, önceki kanama öyküsü, kanser, metastatik kanser, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, trombositopeni, önceki inme, anemi, anti-platelet tedavi, kötü antikoagülan kontrolü, komorbidite ve düşük fonksiyonel kapasite, yeni cerrahi, sık düşme, alkol kötüye kullanımınıdır. Bu risk faktörlerinden hiç olmaması düşük risk, bir tanesinin olması orta risk ve daha fazlasının olması yüksek risk kabul edilmektedir. Düşük riske kıyasla orta risk 2 kat, yüksek risk ise 8 kat risk artışı ile birlikte. İlk 3 ay en yüksek kanama riskini taşır sonrasında yarı yarıya düşer. (Fang et al., 2011; Lip et al., 2013; Nieto et al., 2010; Shireman et al., 2006; White, Beyth, Zhou, & Romano, 1999)

DEAK'lerin Avantaj ve Handikapları

Kılavuzların önerilerine bakacak olursak bir kez VTE geçiren kanser hastası, aktif kanseri olduğu sürece yani uzunca bir süre uzatılmış tedavi almalıdır. Son kılavuzların direkt etkili oral antikoagülanları önermesiyle bu ilaçların daha yakından tanınması gerekliliği daha belirgin hale gelmiştir. Zira bu ilaçlar öncelikle kemoterapötik ilaçların çoğuyla sitokrom P450 3A4 ve P-glikoprotein inhibisyon ya da indüksiyonu nedeniyle etkileşmektedir. Yine yukarıda anlatıldığı gibi bu ilaçların çalışmalarında kırılğan hasta grupları dışlanmıştır. Bu nedenle ilk çıktıklarında herhangi bir laboratuvar takibi yokmuş gibi lanse edilse de karaciğer, hematolojik veya böbrek fonksiyonları kanser hastalarında sıklıkla etkilenebildiği için mutlaka yakın takip içinde olunmalıdır. Yine kanama riskinin arttığı düşük ağırlıklı hastalar açısından güvenliği net değildir. Sıklıkla yaşlı hasta grubundan oluştuğundan kanser hastalarında antiplatelet veya antikoagülan tedavi sıklıkla endike olabilir ve bu hastalarda ayrıntılı değerlendirme ve dikkatli karar vermek çok önemlidir. Direkt etkili oral antikoagülanların avantajı olarak lanse edilen oral alım kanser hastalarında sıklıkla bozulabilmekte olduğundan ilaç uyumunu kötü etkileyebilir. Bu hastalar Kalp Damar Cerrahisi kliniklerine başvurduklarında henüz ameliyat olmamış olabilir ve mutlaka olası girişim operasyon planı sorgulanmalıdır.

Profilaksi

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kanıt kanser tanısıyla birlikte ek risk faktörü olmaması durumunda tromboprofilaksi başlamayı öneren düzeyde değildir. (K, 2016; Kakkos et al., 2021; Stevens et al., 2021) Çünkü kanser ve tedavisi sırasında kanama da önemli bir risktir ve herkese

tromboprofilaksi yaklaşımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle geleneksel olarak VTE olması halinde tedavi başlanmaktadır.

KAYNAKÇA

Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Munoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., . . . Caravaggio, I. (2020). Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*, *382*(17), 1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103

Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Gallus, A. S., Lee, T. C., Pak, R., . . . Yamabe, T. (2015). Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*, *13*(12), 2187-2191. doi: 10.1111/jth.13153

Baglin, T., Luddington, R., Brown, K., & Baglin, C. (2003). Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, *362*(9383), 523-526. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14111-6

Boutitie, F., Pinede, L., Schulman, S., Agnelli, G., Raskob, G., Julian, J., . . . Kearon, C. (2011). Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*, *342*, d3036. doi: 10.1136/bmj.d3036

Deitcher, S. R., Kessler, C. M., Merli, G., Rigas, J. R., Lyons, R. M., Fareed, J., & Investigators, O. (2006). Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*, *12*(4), 389-396. doi: 10.1177/1076029606293692

Delluc, A., Ianotto, J. C., Tromeur, C., De Moreuil, C., Couturaud, F., Lacut, K., . . . Mottier, D. (2018). Real-world incidence of cancer following a first unprovoked venous thrombosis: Results from the EPIGETBO study. *Thromb Res*, *164*, 79-84. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.151

Fang, M. C., Go, A. S., Chang, Y., Borowsky, L. H., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N., & Singer, D. E. (2011). A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*, *58*(4), 395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031

Hansson, P. O., Sorbo, J., & Eriksson, H. (2000). Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*, *160*(6), 769-774. doi: 10.1001/archinte.160.6.769

Hull, R. D., Pineo, G. F., Brant, R., Liang, J., Cook, R., Solymoss, S., . . . Investigators, L. T. (2009). Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. *Am J Med*, *122*(8), 762-769 e763. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.023

Hull, R. D., Pineo, G. F., Brant, R. F., Mah, A. F., Burke, N., Dear, R., . . . Investigators, L. T. (2007). Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med*, *120*(1), 72-82. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.030

Hutten, B. A., Prins, M. H., Gent, M., Ginsberg, J., Tijssen, J. G., & Buller, H. R. (2000). Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*, *18*(17), 3078-3083. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3078

Iorio, A., Guercini, F., & Pini, M. (2003). Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*, *1*(9), 1906-1913. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00364.x

K, B. (2016). *Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu*: Ege Reklam Basım Sanatları San.Tic. Ltd. Şti, İstanbul.

Kakkos, S. K., Gohel, M., Baekgaard, N., Bauersachs, R., Bellmunt-Montoya, S., Black, S. A., . . . Vega de Ceniga, M. (2021). Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, *61*(1), 9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023

Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., . . . Kahn, S. R. (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301

Klein, A., Shepshelovich, D., Spectre, G., Goldvaser, H., Raanani, P., & Gafter-Gvili, A. (2017). Screening for occult cancer in idiopathic venous thromboembolism - Systemic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, *42*, 74-80. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.007

Lagerstedt, C. I., Olsson, C. G., Fagher, B. O., Oqvist, B. W., & Albrechtsson, U. (1985). Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*, *2*(8454), 515-518. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90459-3

Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., Bowden, C., Kakkar, A. K., Prins, M., . . . Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer, I. (2003). Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*, *349*(2), 146-153. doi: 10.1056/NEJMoa025313

Lee, A. Y. Y., Kamphuisen, P. W., Meyer, G., Bauersachs, R., Janas, M. S., Jarner, M. F., . . . Investigators, C. (2015). Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *314*(7), 677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243

Levine, M. N., Hirsh, J., Gent, M., Turpie, A. G., Weitz, J., Ginsberg, J., . . . et al. (1995). Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, *74*(2), 606-611.

Lip, G. Y., Lin, H. J., Hsu, H. C., Su, T. C., Chen, M. F., Lee, Y. T., & Chien, K. L. (2013). Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*, *168*(3), 1832-1836. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.076

Lopaciuk, S., Bielska-Falda, H., Noszczyk, W., Bielawiec, M., Witkiewicz, W., Filipecki, S., . . . Cencora, A. (1999). Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, *81*(1), 26-31.

McBane, R. D., 2nd, Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., . . . Loprinzi, C. L. (2020). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*, *18*(2), 411-421. doi: 10.1111/jth.14662

Meyer, G., Marjanovic, Z., Valcke, J., Lorcerie, B., Gruel, Y., Solal-Celigny, P., . . . Farge, D. (2002). Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*, *162*(15), 1729-1735. doi: 10.1001/archinte.162.15.1729

Nieto, J. A., Solano, R., Ruiz-Ribo, M. D., Ruiz-Gimenez, N., Prandoni, P., Kearon, C., . . . Riete, I. (2010). Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*, *8*(6), 1216-1222. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x

Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. (1992). *Lancet*, *340*(8824), 873-876.

Palareti, G., Legnani, C., Cosmi, B., Valdres, L., Lunghi, B., Bernardi, F., & Coccheri, S. (2003). Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation*, *108*(3), 313-318. doi: 10.1161/01.CIR.0000079162.69615.0F

Prandoni, P., Lensing, A. W., Cogo, A., Cuppini, S., Villalta, S., Carta, M., . . . Prins, M. H. (1996). The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, *125*(1), 1-7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001

Prandoni, P., Lensing, A. W., Piccioli, A., Bernardi, E., Simioni, P., Girolami, B., . . . Girolami, A. (2002). Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, *100*(10), 3484-3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108

Prins, M. H., Lensing, A. W., Bauersachs, R., van Bellen, B., Bounameaux, H., Brighton, T. A., . . . Investigators, E. (2013). Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*, *11*(1), 21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21

Raskob, G., Buller, H., Prins, M., Segers, A., Shi, M., Schwocho, L., . . . Hokusai, V. T. E. I. (2013). Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study--methodological implications for clinical trials. *J Thromb Haemost*, *11*(7), 1287-1294. doi: 10.1111/jth.12230

Raskob, G. E., Buller, H. R., & Segers, A. (2018). Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, *379*(1), 95-96. doi: 10.1056/NEJMc1806646

Ridker, P. M., Goldhaber, S. Z., Danielson, E., Rosenberg, Y., Eby, C. S., Deitcher, S. R., . . . Investigators, P. (2003). Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, *348*(15), 1425-1434. doi: 10.1056/NEJMoa035029

Romera, A., Cairols, M. A., Vila-Coll, R., Marti, X., Colome, E., Bonell, A., & Lapiedra, O. (2009). A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight

heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 37(3), 349-356. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.030

Schulman, S., Eriksson, H., Goldhaber, S. Z., Kakkar, A., Kearon, C., Schellong, S. M., . . . Friedman, J. (2013). Influence Of Active Cancer On The Efficacy and Safety Of Dabigatran Versus Warfarin For The Treatment Of Acute Venous Thromboembolism: A Pooled Analysis From RE-Cover and RE-Cover II. *Blood*, 122(21), 582-582. doi: 10.1182/blood.V122.21.582.582

Schulman, S., Granqvist, S., Holmstrom, M., Carlsson, A., Lindmarker, P., Nicol, P., . . . Loogna, E. (1997). The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 336(6), 393-398. doi: 10.1056/NEJM199702063360601

Shireman, T. I., Mahnken, J. D., Howard, P. A., Kresowik, T. F., Hou, Q., & Ellerbeck, E. F. (2006). Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*, 130(5), 1390-1396. doi: 10.1378/chest.130.5.1390

Stevens, S. M., Woller, S. C., Kreuziger, L. B., Bounameaux, H., Doerschug, K., Geersing, G. J., . . . Moores, L. K. (2021). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 160(6), e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055

Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H., & Cannegieter, S. C. (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 122(10), 1712-1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121

van der Heijden, J. F., Hutten, B. A., Buller, H. R., & Prins, M. H. (2002). Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD002001. doi: 10.1002/14651858.CD002001

White, R. H., Beyth, R. J., Zhou, H., & Romano, P. S. (1999). Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med*, 107(5), 414-424. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00267-3

Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., . . . Levine, M. (2018). Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*, 36(20), 2017-2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034

Otorur Pozisyonda Nöroşirurjikal Cerrahi

Sedat YAŞIN
Murat GEYİK
Necati ÜÇLER
Berna KAYA UĞUR
Serdal ALBAYRAK

Beyin ve sinir cerrahisi pratiğinde oturur pozisyonda ameliyatlar, posterior fossa ve servikal omurga cerrahisinde patolojik alana ulaşımı kolaylaştırmak, cerrah ve hasta için en rahat pozisyonu sağlaması nedeniyle önemlidir. Bu pozisyonda ameliya yapmak çoğu cerrah ve anestezi ekipleri için alışık olunmayan bir durumdur. Anestezik yönetimde potansiyel komplikasyonlara neden olabilmektedir (2). Bu pozisyonla orta hat patolojilerine maksimum konforlu yaklaşım sağlanabilir, cerebral venöz dekompreyonu düzeltir, kafa içi basıncı (KİB) düşürülür ve cerrahi alandaki kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yer çekimi ile pasif şekilde uzaklaşabilir (2).

Bu pozisyonda uygulanan beyin cerrahisi ameliyatlarında çıkabilecek komplikasyonlar: hemodinamik instabilite, Venöz hava embolisi (VHE)-buna balı paradoksal hava embolisi, pnömosefalus, kuadripleji ve periferik sinir sıkışmalarıdır (3,13).

Her ne kadar oturu pozisyon orta hat lezyonlarında cerraha konfor sağlarsa da, bu pozisyona alternatif olarak pron ve lateral pozisyonlarda cerrah-cerrahi girişim ve hastaya bağlı olarak kullanılabilir (2,13). Hastanın çivili başlıkta uzun süre sabit tutulması nedeniyle kardiyak ve pulmoner değerler mutlaka daha sıkı takip edilmelidir.

İlk oturur pozisyon ameliyatı 1913 yılında De Martel tarafından uygulanmış olsada (7,12), eski mısır, orta asya, ve anadolu uygarlıklarında döneminde yapılan, trepanasyonla yapılan ameliyatları da aslında oturur ve uyanık cerrahi yöntemlerle yapılan beyin ameliyatları olarak ele almamız gerekebilir.

Oturur pozisyon cerrahisinde fizyolojik parametreler

Otur pozisyon cerrahisinde kalp, akciğer ve beynin fizyolojik değerlendirmeleri hızlı ve etkili şekilde yapılmalıdır.

Oturur pozisyonda oluşan kardiyovasküler sistemdeki değişimler ventilasyon tekniğinden etkilenebilirler. 1960'lı yıllarda nitrik oksit-oksijen ajanları ile inhalasyon antesizisi yaygın şekilde kullanılmaktaydı. Yapılan retrospektif çalışmada, otururpozisyonda sitolik basınçta düşme ve daha fazla vazopressor ile müdahale gerekebileceği vurgulanmıştır (9). Oturur pozisyon cerrahisinde kardiyovasküler dengesizlik, arteriyel hipotansiyonun nedeni depresan i.v indüksiyon ve uçucu gazların miyokardiyal kontraktileti etkilemeleri ve intermitten pozitif basınç ventilasyonu sonrası venöz dönüşte olan değişiklikler nedeniyle olabilir (12,9).

Oturur pozisyon cerrahisinde, hipotansiyon hastaya pozisyon verirken, cerrahi sırasında ve uyandırma aşamasından gelişebilir. Bu önemli sorun yapılan çalışmalarda, hastanın ASA skoru, hastanın yaşı, kardiyak ko-morbiditesi, uygulanan cerrahi ve anestezi teknik ile ilişkili bulunmuştur (4).

Oturur pozisyonda erken postoperatif dönem fonksiyonel rezidüel kapasite artarken diğer pozisyonlarda ise hava yolunun kapanmasına ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve buna bağlı arteriyel oksijen seviyesi düşer (12). Oturur pozisyonun avantajları arasında göğüs kafesine ve havayolu ulaşım daha rahattır. Ayrıca, bu pozisyonda havayolu basıncı daha düşüktür (6).

Postoperatif pulmoner disfonksiyon pozisyonla ilişkili olduğu görülmemiştir (4,6). Diğer pozisyonlarla karşılaştırıldığında oturur ve supine pozisyonda solunumsal komplikasyon insidansları benzer bulunmuştur (5). Ayrıca venöz hava embolisi oluşumu pulmoner disfonksiyonla ilişkili bulunmamıştır (5). Postoperatif pulmoner disfonksiyonlar önceden var olan akciğer sorunları ile ilişkili bulunmuştur (15).

Oturur pozisyonda anestezi altında yetersiz serebral perfüzyon önemli ve bilinen bir tehlikeli durumdur. Global serebral kan akımı 45-55 ml/100gr/dakikadır. İstirahatte beyin 3.5ml/100gr/dakika oksijen tüketir. Serebral sirkülasyonun iç kapasitesi serebral kan akımını sağlamak için, direnci düzenleyerek, geniş ortalama arteriyel basınç altında, sabit bir kan akımı sağlar. Normal bireylerde oto-regülasyon yaklaşık 50-130mm Hg'dir. Bu değerlerin üzerinde veya altında serebral kan akımı lineer şekilde serebral perfüzyon basıncına bağlı olur. Serebral perfüzyon basıncı ortalama arteriyel basınç ve ortalama santral venöz basınç arasındaki farkla bulunur. Supin pozisyonda, ortalama arteriyel basınç yaklaşık serebral arteriyel basınç kadardır, serebral venöz basınç intrakraniyel basınç kadardır (10). Dura matter açıldığında intrakraniyel basınç sıfıra düşer, ve ortalama arteriyel basınç sadece serebral perfüzyon basıncı ile hesaplanır. Bununla birlikte cerrahi uyarı lokal intrakraniyel basınç artırabilir ve sonuçta azalmış arteriyel basınçla serebral iskemi gelişebilir. Oturur pozisyonda kalbe göre beyin yukarıda olması nedeniyle arteriyel ve venöz basınç azalır. Arteriyel basıncın kalpten yukarıda her bir santimetrede 0.77mm Hg azaldığı bildirilmiştir (8). Sonuç olarak, oturur pozisyon hastalarında serebral iskemi, azalan perfüzyon basıncı, ve hemodinamik instabilite göz ardı edilebilecek bir durum değildir.

Oturur pozisyonda görülebilecek sık komplikasyonlar ve yönetimi

Venöz hava embolisi

Venöz hava embolisi guatr, ve baş boyun cerrahisi gibi ameliyatlarda başın kalpten daha yüksek olduğu cerrahi pozisyonlarda görülebilen, ciddi bir durumdur. Venöz hava embolisinin gelişmesi için:

- venede hasar oluşması,
- düşük santral venöz basınca bağlı yer çekimi etkisinin olması,
- atmosferik basınca göre negatif i.v basıncın olması,
- ve kötü cerrahi tekniktir.

Cerrahi yaklaşımı kolaylaştırmak ve venöz drenajı artırmak için kafanın daha yukarı kaldırılması işlemleri daha çok beyin cerrahisi ameliyatlarında ihtiyaç duyulan taleplerdir, bu nedenle venöz hava embolisi daha sık şekilde bu bölümde görülür. Kaf ve kalp arası dikey uzaklık 20-65

arasındadır (1). Venöz hava embolisini tespit etmede kullanılan monitörlerin duyarlılığının farklı olması ve hastaların değişik değerlerde klinik vermesi nedeniyle, bununla ilgili sayısal gerçek veriler oluşmamıştır. Prekordiyal Doppler ile insidansı %25-50 arasında değişmektedir (2,14). Transösöfagiel ekokardiografi ile değerlendirmede insidansı %76 gibi yüksek değere çıkmaktadır (11). Venöz hava embolisine neden olan tüm faktörler mümkün olduğunca ortadan kaldırıldığında, oturur pozisyonda beyin cerrahisi açısından oldukça konforlu bir yaklaşım sağlamaktadır.

Pnömoşefalus

Tansiyon pnömoşefalus havanın epidural veya dural boşluklardan girerek beyin herniasyonu veya yaşamı tehdit eden soruna neden olacak kadar kitle etkisi oluşturacak yeterli hacimde içeri girmesidir. Beyin hacminin beyin omurilik sıvısı drenajı, antiödem tedavileri, hiperventilasyon, beyindeki kitlenin çıkarılması gibi nedenlerle oluşabilir. Yer çekimsel olarak oturur pozisyonda beyin omurilik sıvısı boşaltmak ters şekilde çalışan şişe-top mekanizması geliştirir ve tansiyon pnömoşefalus gelişimine neden olabilir.

Nitrosoksid ilk zamanlarda kuvvetli şekilde pnömoşefalus gelişimine neden olduğu düşünülse de, en son değerlendirmelerde neden-sonuç ilişkisi tartışmalı hale gelmiştir.

Makroglossi

Baş-çene arası mesafenin aşırı derecede fleksiyonu ve uzun süre "oral airway" venöz obstrüksiyone ve lenfatik drenajı bozması ile makroglossi gelişebilir. Ameliyat sonrası makroglossi potansiyel olarak obstrüksiyon, hipoksemie ve hiperkapniye neden olabilir. Bebekler özellikle risk altındadırlar. Bebeklerde yüksek anterior larinks, küçük trakeal çap ve göreceli olarak büyük dil makroglossi riskini artırmaktadır.

Değişik stratejiler bu komplikasyonu azalmak için önerilmiştir. Orafaringeal airway hasta pozisyonu tamamlandıktan sonra, ısırma işlemi olmadığında hemen çekilmelidir. Ağız içi dile baskı yapan akokardiyografi ve diğer cihazları mümkün olduğunca ince ve küçük olması sağlanabilir.

Kuadrupleji

Nadir görülen komplikasyonlardandır. Başın fleksiyonu sonrası spinal korda fokal bası nedeniyle olduğu öne sürülmektedir. Anestezisi tamamlanmış hastanın boynunun akut, kontrolsüz hareketi, dejeneratif servikal stenoz, disk durumları olan hastaların entübasyon-cerrahi ve ekstübasyonu sırasında aşırı fleksion-ekstansiyona maruz kalması önerilen mekanizmalardır. Bu tür hastalarda spinal kord monitörle takibi en önemli öneridir.

Oturu pozisyon cerrahisi için kontraendikasyonlar

Ventriküloatriyel şant, sağdan sola kardiyak basıncı olan hastalar, foramen ovale gibi durumları olan hastalarda vasküler hava embolisi riski artmaktadır. Ayağa kalkınca kardiyoasküler ve/veya serebrovasküler hastalık nedeniyle serebral iskemi bulguları olan hastalar da, oturur pozisyon yaklaşımında yetersiz serebral perfüzyon açısından zorluk çıkartabilir. Göreceli kontraendikasyonlar çok ileri yaş, kontrolsüz hipertansiyon ve kronik obstrüktif hava yolu hastalığıdır.

KAYNAKLAR

- 13Albin M. Air embolism. *Anesth Clin N Am* 1993; 11: 1–24
- 1Albin MS, Babinski M, Maroon JC, Jannetta PJ. Anaesthetic management of posterior fossa surgery in the sitting position. *Acta Anaesth Scand* 1976; 20: 117–28
- 2Black S, Cucchiara RF. Tumor surgery. In: Cucchiara RF, Michenfelder JD, eds. *Clinical Neuroanesthesia*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990; 285–308
- 7Black S, Ockert DB, Oliver WC, Cucchiara RK. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. *Anesthesiology* 1988; 69: 49–56
- 9Black S, Ockert DB, Oliver WC, Cucchiara RK. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. *Anesthesiology* 1988; 69: 49–56
- 8Bitte EM, Goebert HW. Anaesthesia for neurosurgery in the sitting position. *Proc Med Surg* 1966; 74: 22–4
- 4De Martel T. Surgical treatment of cerebellar tumours: technical considerations. *Surg Gynecol Obstet* 1930; 52: 381–5
- 12Ganong WF. Dynamics of blood and lymph flow. In: Lange, ed. *Review of Medical Physiology*, Appleton and Lange, Norwalk, CA, 15th Edn. 1991; 542–3
- 6Millar RA. Neurosurgical anaesthesia in the sitting position. *Br J Anaesth* 1972; 44: 495–505
- 11Oh TE. Intracranial hypertension. In: *Intensive Care Manual*, Butterworth–Heinemann, Oxford, 3rd Edn. 1990; 280–1
- 15Papadopoulos G, Kuhly P, Brock M, et al. Venous and paradoxical air embolism in the sitting position. A prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 126: 140–3
- 5Porter JM, Pidgeon C, Cunningham AJ. The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal. *Br J Anaesth*. 1999 Jan;82(1):117-28
- 3Standefer M, Bay JW, Trusso R. The sitting position in neurosurgery: a retrospective analysis of 488 cases. *Neurosurgery* 1984; 14: 649–58
- 14Voorhies RM, Fraser AR, Van Poznak. Prevention of air embolism with positive end expiratory pressure. *Neurosurgery* 1983; 12: 503–6
- 10Young ML, Smith DS, Murtagh F, Vasquez A, Levitt J. Comparison of surgical and anesthetic complications in neurosurgical patients experiencing venous air embolism in the sitting position. *Neurosurgery* 1986; 18: 157–61

Diş Hekimliğinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları

Melek BELEVÇİKLİ
Deniz Sıla ÖZDEMİR

Giriş

Ağız ve diş sağlığının korunmasında pek çok gelişme olmasına rağmen, gelişmekte olan toplumlarda hala en sık görülen enfeksiyöz hastalıkların başında diş çürüğü gelir(J. Featherstone, 2009). Çocukluk çağının en sık görülen ve önlenbilir hastalıklarından biri diş çürüğüdür(Asokan, Geethapriya, & Vijayasankari, 2019). Ağızdaki mikroflora ile konak arasındaki dengenin karyojenik mikroorganizmaların lehine bozulması, bu mikroorganizmaların fermente olabilen karbonhidratlardan ürettikleri organik asidin demineralizasyona sebep olması ve diş sert dokularındaki minerallerin çözünmesiyle diş çürüğü oluşur. Diş sert dokuları üzerindeki pH kritik seviyenin altına düştüğü zaman demineralizasyon başlar(Sezer & Kargül, 2020). Demineralizasyonda, diş dokularındaki hidroksiapatit yapısını oluşturan kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO₄-3) gibi minerallerde kayıplar oluşmaya başlamaktadır. Remineralizasyon ise önleyici tedavi ile restoratif tedavi arasındaki boşluğu kapatabilecek bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Tükürükteki kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) iyonlarının çökmesi ile remineralizasyon süreci başlar, remineralizasyon ile başlangıç lezyonları geri döndürülebilir ve bu durum mineyi daha sağlam bir duruma getirir(Taştan, GÜLER, & AYTAÇ BAL, 2021). Günümüze kadar, diş sert dokularında meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine etki eden etmenlerin ve bu süreçlerin dinamiklerinin anlaşılması sayesinde, özellikle koruyucu diş hekimliği kapsamında birçok uygulama ve materyal ortaya çıkmıştır(Sezer & Kargül, 2020). Son yıllarda diş hekimliği uygulamalarında sağlıklı diş dokularının mümkün olduğunca korunmasını amaçlayan minimal invaziv yaklaşımlar büyük önem kazanmıştır(UYSAL). Bu amaçla yapılan koruyucu uygulamaların amacı, demineralizasyonun oluşmadan engellenmesi veya mevcut demineralize /hipomineralize alanlarda remineralizasyonun sağlanarak diş sert dokularının dayanıklılığının, estetiğinin ve fonksiyonunun iyileştirilmesidir(Asokan et al., 2019).

Florür, mine çürüklerinin remineralizasyonu için en yaygın olarak kullanılan ajandır. florür içeren ajanların klinik uygulamasında, kalsiyum ve fosfat iyonlarının mevcudiyeti mine remineralizasyonu için sınırlayıcı faktördür. Ayrıca yüksek dozlarda florür toksik olabilir ve florozis gibi yan etkiler yaratabilir(Ebrahimi, Mehrabkhani, Ahrari, Parisay, & Jahantigh, 2017). Günümüzde demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanması amacıyla farklı içeriklere sahip ajanların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır(Sezer & Kargül, 2020). Başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu amacıyla kullanılan, çeşitli remineralizasyon ajanları bulunmaktadır(Taştan et al., 2021).

Demineralizasyonu Engelleyici ve Remineralizasyon Sağlayıcı Ajanlar

Üretim yöntemi veya içeriğindeki aktif bileşenin türüne göre, demineralizasyon engelleyici ve remineralizasyon sağlayıcı ajanları 5 ana grupta sınıflandırmak mümkündür; mineral ve iyon teknolojileri, şeker alkoller, bitkisel kaynaklı ürünler, biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ürünler, diğer kalsiyum ve fosfat kaynaklı ürünler.

Mineral Ve İyon Teknolojileri

Flor İyonu

Diş hekimliğinde florun ilk kullanılmaya başlanmasından itibaren, flor (F) koruyucu tedavilerin önemli bir kısmında yer almaktadır ve günümüze kadar diş çürüklerinden korunmak amacıyla geliştirilen sistemik ve topikal birçok yöntemle flor ajanlarından yararlanılmaktadır. (Tenuta & Cury, 2010) Flor (F), halojen ailesinin bir üyesidir ve yüksek elektronegatifliğe sahip bir eser elementtir. Genellikle doğada serbest halde bulunmaz ve bileşikler oluşturarak, flor tuzları (floridler) şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sularda, toprakta, kayalarda, atmosferde, yiyecek ve içeceklerde, bitki ve hayvanlarda ve canlı dokularda bulunan flor bitkilerden en çok çay ve tütünde, hayvansal gıdalar arasında ise en çok balıkta rastlanır. (Everett, 2011; Küçükeşmen & Sönmez, 2008)

Florapatit formu, hidroksiapatite göre çok daha stabildir ve minenin çözünürlüğünü azaltarak, mineyi demineralizasyona karşı daha dirençli hale getirmektedir. Böylece, minenin asitle çözünmeye karşı direnci artmaktadır. Bu şekilde, başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu sağlanmakta olup, yeni diş çürüklerinin oluşumu da engellenmektedir. (Alexander & Ripa, 2000; Dionysopoulos, 2014) Ayrıca F, bakterilerin enzimlerini inhibe etmek suretiyle, glikolitik yoldan asit oluşturmalarını önleyerek plak pH'ını yükseltir. F'nin kalsiyuma olan yüksek afinitesi nedeniyle, fosfat ve proteinlerin hidroksiapatite yapışması önlenmektedir. Bu durum, plak kolonizasyonu ve adezyonunu zorlaştırmaktadır. F, yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etkiye sahiptir. Böylece, diş çürüklerinin oluşumu engellenmektedir. (Alexander & Ripa, 2000; Dionysopoulos, 2014; Newbrun, 2001)

Diş hekimliğindeki en önemli F formları; sodyum fluor (NaF), sodyum monofluorofosfat (NaMFP) ve kalay F'dir (SnF₂). (BULUT, Yıldırım, & Ulukapı) Bu F bileşikleri yıllardır erken çürük lezyonlarının remineralizasyon potansiyelini arttırmak ve demineralizasyonun önlenmesine yardımcı olmak için diş macunlarının içerisine eklenmektedir. (Marinho, Chong, Worthington, & Walsh, 2016; Wong et al., 2010) Vernikler, jeller, solüsyonlar, macunlar, gargaralar ve flor salınım cihazları ile topikal flor uygulamaları yapılabilmektedir. Çürük prevalansı ve fluorozis riski bölgelere göre farklılık gösterir. TPD (Türk Pedodonti Derneği)' ye göre 6 ay-2 yaş arası çocuklar 500 ppm F'li diş macunu ile günde 2 kez sürüntü şeklinde, 2-6 yaş arası çocuklar 1000 + ppm F'li diş macunu ile günde 2 kez yarım bezelye büyüklüğünde, 6 yaş ve üstü çocuklar 1450 ppm F'li diş macunu ile günde 2 kez bezelye büyüklüğünde olacak şekilde dişlerini fırçalamalıdır. (BULUT et al.) Fluoridli diş macunları ulaşılabilirliğin ve uygulamasının kolay olmasıyla ön plana çıkmaktadır. Fluoridli diş macunlarının küçük çocuklar tarafından yutulması riski göz önüne alınmalıdır. Macunun etkili olabilmesi için en az 500 ppm florid içermesi gerekmektedir. (Toumba et al., 2019)

Fiziksel, zihinsel engelli bireylerde, ağız ortamında uzun süreli düşük seviyeli florid bulunmasını sağlayan yavaş florid salınım cihazları tercih edilebilmektedir. NaF, kalay florür (SnF₂) veya asitlenmiş fosfat florür (APF) ile doyurularak hazırlanan floridli diş ipleri, ara yüz çürüklerinin azaltılması için önerilmektedir. (Daloğlu & Güzel, 2018) Topikal florid uygulamalarından biri olan gargaralar, %0,05'lik (230 ppm) düşük potansiyelli NaF günlük; %0,2'lik (900 ppm) yüksek potansiyelli NaF haftalık olarak uygulanmaktadır. Ayrıca dental restoratif materyallere florid ilavesi yapılabilmektedir. Günlük optimal flor dozunun 0,05 mg/kg olduğu belirtilmiştir. (Affairs, 2014)

Flor uygun şekilde kullanıldığında, hem diş çürüklerinin önlenmesinde hem de diş çürüklerini kontrol etmede oldukça güvenli ve etkili bir yöntemdir. (Toumba et al., 2019) Flor çürük başlamasını önlemek için, çürüklere karşı savunmanın ilk hattıdır. (Carey, 2014) Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, diş çürüklerinin şiddetindeki düşüşte F 'un kullanım yaygınlığı önemli bir faktör olmuştur. (Toumba et al., 2019) Ağız içerisinde iyonik formda mevcut bulunan F ' iyonları, biyofilm içinde üretilen asitlerin sebep olduğu mineral kayıplarını, daha az çözünür mineral faz olan

floraapatitlerin çökmesini indükleyerek karşılamaktadır. (J. Cury & Tenuta, 2008; J. A. Cury & Tenuta, 2009; Fejerskov, 2004; Tenuta & Cury, 2010) Flor bunların dışında çürük sürecinin dinamikleri üzerine de etki etmektedir. Günümüzde florun temel etkisinin sürme öncesi mine yapılarına olmadığı, çürüğün ilerlemesine engel olarak lokal etki gösterdiği konusunda fikir birliği vardır. (J. Cury & Tenuta, 2008; J. A. Cury & Tenuta, 2009) Bu nedenle, F⁻'un demineralizasyon-remineralizasyon arasındaki dengeyi kurabilmesi için, doğru yerde (biyofilm sıvısı veya tükürük) ve doğru zamanda (biyofilmin şekere maruz kaldığı sırada ya da biyofilm temizlendikten sonra) bulunması gerekmektedir. (J. Cury & Tenuta, 2008)

Gümüş İyonu

Diş hekimliğinde, 1840' ların başında gümüş bileşikleri süt dişlerindeki çürük insidansının azaltılması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. 1960' larda ise gümüş iyonunun faydalı özelliklerini desteklemek amacıyla florla birlikte kullanılmaya başlanmıştır (Peng, Botelho, & Matinlinna, 2012). Gümüş iyonunun, farklı bileşikler içinde kullanıldığında asidik ortamlarda, diş yapılarındaki çözünürlüğü azalttığı ve remineralizasyona yardımcı olduğu görülmüştür (Nozari, Ajami, Rafiei, & Niazi, 2017; Peng et al., 2012; Scarpelli et al., 2017). Öte yandan, gümüş iyonu içeren gümüş diamin florid gibi ürünler, dişlerde renklenmeye neden olduğu için günümüzde özellikle, anterior dişlerde kullanımı pek önerilmemektedir (Nantanee, Santiwong, Trairatvorakul, Hamba, & Tagami, 2016). Gümüş diamin florürün %38'lik solüsyonunun yılda bir ya da iki defa kullanılmasıyla, demineralizasyonu önleyerek yeni çürük oluşumunu engellediği, mevcut olan aktif çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurduğu, mineral kaybını minimale indirdiği ve karyojenik bakteriler üzerine bakterisit etki gösterdiği bildirilmiştir (Beltrán-Aguilar, 2010; Mei, Li, Chu, Lo, & Samaranayake, 2013; Yee et al., 2009). Gümüş diamin floridın dezavantajlarının yanında nano gümüş floridın bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. Bu bileşik gümüş nanopartikülleri, florid ve kitosandan oluşmaktadır. Gümüşdiamin floridle karşılaştırıldığında renklenmeye sebep olmamakta ve metalik tat oluşturmamaktadır. Bunun yanında antibakteriyel etkisinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Gümüş bileşikleri demineralizasyonu inhibe etme ve remineralizasyonu sağlama konusunda başarılı bulunmuştur (Mei et al., 2013). Melo ve ark., adezivlere ilave edilen gümüş iyonunun plak mikroorganizmalarının canlılığında ve asit üretiminde bağlanma kuvvetini etkilemeksizin azalma sağladığını bildirmişlerdir (Melo et al., 2013). Krämer ve ark., adezivlere %5 oranında gümüş ilavesinin dentin-rezin marjınlarındaki sekonder çürük oluşumunu azalttığını belirtmişlerdir (Krämer et al., 2015).

Demir İyonu

Demir iyonu, tek başına veya flor gibi iyonlarla birlikte kullanıldığında çürük engelleyici etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etkisini, asidik ortamlarda mine çözünürlüğünü azaltması, karyojenik özellikteki Streptococcus mutans üzerinde bakterisit ve bakteriyostatik etki gösterip bu bakterilerin glikoziltransferaz enzim etkinliğini azaltması gibi özellikleriyle sağlamaktadır (Alves, Franco, Sasaki, Buzalaf, & Delbem, 2011). Öte yandan çürük engelleyici ve demineralizasyonu azaltıcı etkinliği bulunan demir iyonunun remineralize edici özelliği bulunmamaktadır (Alves et al., 2011; Ribeiro et al., 2012). Pecharki ve ark. sukroz nedeni ile oluşan demineralizasyonda, demir iyonunun inhibe edici etkinliğini ve bu etkinin oral streptokok formasyonunun baskılanması vasıtasıyla olduğunu belirtmişlerdir (Pecharki et al., 2005). Ayrıca ferrik sülfatla diş yüzeyinin muamele edilmesinin bakterilerin glikoziltransferaz enzimini inhibe ederek yüzeyden mineral kaybını azalttığı da bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Devulapalle & Mooser, 2001; Martinhon et al., 2006). Alves ve ark. 18 mg Fe/ml içeren solüsyonların demineralizasyonun engellenmesinde en başarılı konsantrasyon olduğunu bildirmişlerdir (Alves et al., 2011). Tüm bu çalışma ve bilgilerin ışığında, demir iyonunun, demineralizasyonu engellediği, antibakteriyel özellik gösterdiği, fakat öte yandan remineralizasyona herhangi bir katkı sağlamadığı söylenebilir (Savaş S., 2014). Ayrıca

toksiste, renklenme ve tat bozuklukları gibi istenmeyen etkiler görülebileceği de akıldan çıkarılmamalıdır (Rosalen, Pearson, & Bowen, 1996).

Şeker Alkolleri

Ksilitol

Uzun yıllardır, diş macunu, ilaç, ağız gargarası, jel veya sakız gibi birçok ürünün içerisine dâhil edilen, kayın ağaçlarından elde edilen, ağız florası içindeki bakteriler tarafından metabolize edilemeyen 5 karbonlu bir şeker alkolü olan ksilitolün, birçok çalışmada tükürük *S. mutans* seviyelerinde azalma yaptığı gözlenmiştir (Cardoso et al., 2016; Tuncer, Onen, & Yazici, 2014). Ksilitolün *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus* sayısını azalttığı ancak *Streptococcus mitis* ve *Streptococcus sanguinis* sayısında belirgin bir etki göstermediği rapor edilmiştir (Bahador, Lesan, & Kashi, 2012).

Ksilitol içeren sakız kullanımı hem tükürük akış miktarını arttırmakta hem de bunun sonucunda tükürüğün koruyucu faktörlerini de kuvvetlendirmektedir (Mäkinen, 2010). Ksilitol içerisindeki hidroksil iyonları, tükürük içindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla bağlanarak, tükürük ve ağızdaki kalsiyum seviyesinin belirli bir düzeyde tutulmasına yardımcı olmaktadır (Cardoso et al., 2016; Savaş S., 2014). Yapılan çalışmalar, ksilitol kullanım sıklığının, diş çürüğünü önlemede, kullanım miktarından daha önemli olduğunu göstermektedir (Honkala, Honkala, Shyama, & Al-Mutawa, 2006; Thaweboon, Thaweboon, & Soo-Ampon, 2004). %20 ksilitol içeren verniğin, ticari florid vernikleri kadar, yüzeysel mine remineralizasyonunda etkilidir (Seppä, 2004). Ayrıca mutans streptokokların anneden çocuğa geçişini azaltarak çürük engelleyici etki göstermesi bilinen bir diğer etkinliğidir (Lin et al., 2016; Söderling, Isokangas, Pienihäkkinen, & Tenovu, 2000; Yates & Duane, 2015).

İzomalt

Palatinit olarak da adlandırılan izomalt, şekerleme ve sakızlarda yaygın olarak kullanılan, karyojenik olmayan tatlandırıcı olarak sınıflandırılmıştır. Kalsiyum bağlama özelliğiyle bilinen izomaltın bu etkisi sayesinde, remineralizasyonu artırdığı düşünülmektedir (J. D. Featherstone, Rodgers, & Smith, 1981). Son yapılan çalışmalarda izomaltın, minimum biyofilm eradikasyonu için gereken konsantrasyonunun, ksilitolden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu, biyoofilmin uzaklaştırılması için gereken izomalt miktarının ksilitolden daha fazla olduğu anlamına gelir ki bu da ksilitole göre daha başarısız bir ürün oluşunu göstermektedir (Gargouri, Zmantar, Kammoun, Kechaou, & Ghoul-Mazgar, 2018). Öte yandan, Takatsuka ve ark. izomaltın remineralizasyon sürecinde olumlu etki yaptığını fakat bu etkisini floridle birlikte kullanıldığında gösterdiğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla izomaltın, floridli ürünlere eklenebileceği düşünülebilir (Takatsuka, Exterkate, & ten Cate, 2008).

Sorbitol

Sorbitol tatlandırıcı olarak kullanılan bir diğer şeker alkolüdür (Mäkinen, 2010; Rao & Malhotra, 2011). Sorbitol şekerless sakızlar, pastiller ve bazı ilaçlar gibi birçok şekerless üründe yaygın olarak kullanılan bir tatlandırıcı türüdür (Birkhed, Edwardsson, Kalfas, & Svensäter, 1984). Sorbitol, mutans streptokoklar tarafından fermente edilebilmesine rağmen; sukroz, glikoz ve früktoz gibi diyet şekerleri ile kıyaslandığında üretilen asit oranı anlamlı olarak daha azdır bu nedenle nonkaryojenik şeker olarak adlandırılmaktadır (Birkhed et al., 1984; Mäkinen, 2010) (Hayes & Roberts, 1978). Sorbitolün oral mikroorganizmalar tarafından metabolize edilme süresi sukroz ve fruktoza oranla çok uzun olduğundan plak pH'si düşmez bu nedenle sorbitol ile tatlandırılan

ürünlerin çürük oluşturma riski bulunmaz (Birkhed et al., 1984). Yapılan çalışmalar, sorbitolün remineralizasyon sağlayıcı bir ajan olduğunu fakat bu etkisinin ksilitolden daha az olduğunu göstermektedir (N. C. Gonçalves et al., 2006; Splieth, Alkilzy, Schmitt, Berndt, & Welk, 2009). Demineralizasyonu engellemede, florid, ksilitol ve sorbitolün birlikte kullanıldığı ağız çalkalama ajanlarının demineralizasyonu azalttığı gözlenirse de sadece floridli veya florid, ksilitol ve sorbitolün birlikte kullanıldığı ajanların etkinlikleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (N. C. Gonçalves et al., 2006). Ksilitol, plak pH'sini sorbitole göre daha fazla düşürmektedir (Splieth et al., 2009).

Bitkisel Kaynaklı Ürünler

Kitosan

Kitin, doğada fazla miktarda bulunan amino polisakkariddir. Medikal alanda kullanım için en uygun türev olan kitosan, toksisitesinin bulunmaması, biyolojik uyumlu olması ve kimyasal yapısı nedeniyle öne çıkmaktadır (Demir & Seventekin, 2009). Kitosanın antifungal ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle diş hekimliği alanında kullanılmaktadır (Kumar, 2000; Rabea, Badawy, Stevens, Smaghe, & Steurbaut, 2003; Singla & Chawla, 2001).

Kitosanın, diş çürüğüne ve plak oluşumu karşı korunmada etkili olabildiğini gösteren araştırmalar yer almaktadır. Mukobiyoadesiv özelliği nedeniyle kitosan oral ilaç taşıyıcı sistemler arasında iyi bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Ganza-Gonzalez, Anguiano-Igea, Otero-Espinar, & Mendez, 1999). Kitosan yapısal olarak saf bir polimerdir ve oral jellerin adezyon süresini ve jellerden ilaç salınımını uzatır. Antifungal aktivitesiyle *Candida albicans*'ın insan bukkal hücrelerine adezyonunu inhibe etmektedir. Kitosan mikroküreciklerden oluşan ve klorheksidin diasetat içeren bukkal tabletlerin bukkal kavitede ilaç salınım süresini uzattığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Klorheksidin antimikrobiyal aktivitesini arttırmak amacıyla mikroküreciklere ilave edilmiştir (Mitra & Dey, 2011).

kitosan konsantrasyonu 2,5-5 mg/ mL arasında olan ve 60-90 saniye kitosan içeren solüsyonla temas eden mine örneklerinde mikrosertliğin daha fazla olduğu görülmüştür. Maksimum mineral kaybı inhibisyonunun %81 olduğunu belirlemişlerdir, fosfor kaybının daha az olduğunu ölçmüşlerdir. Ancak kitosanın remineralizasyona çok az etkisi olduğunu görmüşlerdir. Kitosan konsantrasyonu arttıkça kitosanın mineye penetrasyonunun arttığı, penetrasyon miktarının mine-dentin bağlantısına bağlı olduğunu belirlemişlerdir (Arnaud, de Barros Neto, & Diniz, 2010).

Galla Chinensis

Galla chinensis antibakteriyel, antiviral, antioksidan, hepato koruyucu, antidiyabetik, antitrombin, antienflamatuar ve antitümör aktivitesi sergileyen ayrıca çeşitli metalik iyonlar, alkolsüz maddeler veya glikozitler ile birleştiğinde detoksifikasyon özellikleri gösteren bir ilaç olarak araştırılan Çin bitkisidir. (T. Zhang, Chu, & Zhou, 2015) Diş hekimliğinde kullanımı hakkında son yıllarda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. *Galla Chinensis*'in s. mutans büyümesi, glukan sentezi ve agregasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu ve antikaryojenik ajan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. *Galla Chinensis*'in polifenoller aracılığıyla organik matris ile etkileşime girdiği, asit ataklarında kolajen bozulmasını önlediği ve matrisin ayrışmasını engellediği gösterilmiştir. (Tang et al., 2015; T. Zhang et al., 2015)

Yapılan araştırmalar, *G. chinensis*'in, floridden farklı olarak, remineralize edici etkisini, lezyonun yüzeyindeki remineralizasyonu yavaşlatması ve lezyon gövdesine iyon geçişinin sağlanmasıyla gerçekleştirdiğini göstermektedir. (L. Cheng, Li, Hao, & Zhou, 2008; Xie, Li, Zuo, & Zhou, 2005) Remineralizasyon mekanizmasını, floridden farklı olarak, özellikle yüzey altı tabakada

gösteren *G. chinensis* çürük önleyici ve remineralize edici ürün olarak kullanılabilir. Florla birlikte kullanıldığında remineralizasyon etkinliklerinin arttığı gösterilmiştir. (L. Cheng & ten Cate, 2010) nanohidroksi apatit içeren remineralizasyon ajanları ile birlikte kullanımı değerlendirilmiş ve sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. (T. T. Zhang, Guo, Liu, Chu, & Zhou, 2016) Topikal uygulamalarının toksisite açısından güvenilir olduğu belirtilmiştir. (Xiang et al., 2015; T. T. Zhang et al., 2016)

Üzüm çekirdeği ekstresi (Polifenoller)

Antiinflatuar ve antioksidan özelliği olan polifenollerden biri olan proantosiyanid, üzüm çekirdeği ekstresinden, fazla miktarlarda elde edilmektedir. Proantosiyanid, amilaz ve glikoziltransferaz enzimlerini inhibe etme etkisine sahiptir. Glikoziltransferaz enziminin inhibisyonu, mutans streptokoklarının gluklan sentezleyememesi ve böylelikle diş yüzeyine tutunup, akümüle olamaması anlamına gelir ki bu da proantosiyanidin çürük oluşumunu engelleyici özelliğidir (Wu, 2009).

Mirakarimi ve ark. demineralize süt dişlerine üzüm çekirdeği ekstresinin uygulayarak, minenin mikrosertliğinin anlamlı düzeyde arttığını gösterdiler (Lei Cheng, Li, He, & Zhou, 2015). Deneysel olarak oluşturulan kök çürükleri üzerinde, üzüm çekirdeği ekstresi, kazein fosfopeptid ve kalsiyum gliserofosfatın remineralize edici etkinliğine bakıldığında, üzüm çekirdeği ekstresinin diğer iki ürüne göre mineral içeriğini anlamlı düzeyde artırdığı görülmüştür (Jawale, Kamat, Patil, Nanjannawar, & Chopade, 2017).

Oral streptokokların, glikoziltransferaz enzimini inhibe ederek bakterilerin diş yüzeyine adezyonunu engellemesi ile çürük önleyici etkisi gösterilmiştir. Ancak üzüm çekirdeği ekstresinin, yapılan çeşitli çalışmalarda mineral birikimini sağlayarak remineralizasyonu desteklediği kanıtlanmıştır (Benjamin, Sharma, Thomas, & Nainan, 2012).

Teobromin

Beyaz kristal toz olan, suda çözünmeyen Teobromin (3,7dimethy-lxanthine), Theobroma kakao ağacından elde edilen alkaloid bir bileşiktir. (Amaechi et al., 2013) Çikolata ve kakaoda bolca bulunan Teobromin, teofilin ve kafein benzeri bileşikler içermektedir. (Cova, Leta, Mariani, Pantoni, & Pomati, 2019) İsmi kakao bitkisinin Latince ismi olan 'theobromine cacao'dan gelmektedir. Teobromin, diş minesinin sertliğini artırır ve çürüğe daha az duyarlı bir yapı oluşturarak etki göstermektedir. Teobrominin mine yüzeyinin mikro sertliğini, florüre göre büyük ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. (Amaechi et al., 2013; Kargul et al., 2012) Ancak teobromin ve sodyum florürün mine lezyonlarına remineralizasyon etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada teobrominin remineralizasyon etkisinin florürden oldukça az olduğu bildirilmiştir. (Lippert, 2017) Çocuklarda mutans streptokoklarının sayısını ve plak birikimini azaltmada etkili olduğunu, floridle kıyaslanabilecek düzeyde apatit formasyonu sağlayarak remineralizasyonu sağladığını, mine yüzey sertlik değerlerini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur. (Amaechi et al., 2013; Kargul et al., 2012; Srikanth, Shashikiran, & Subba Reddy, 2008)

Dünya genelinde diş macunlarında yaygın olarak kullanılan teobromin floride alternatif olarak önerilen nontoksik bir bileşik olsa da etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Biyoaktif Materyaller ve Nanoteknolojik Ürünler

Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (Novamin/ Biyoaktif Cam)

Diş hekimliğinde alanında kullanımı artan materyallerden biri de biyomateryal ailesinden olan biyoaktif camlardır. Biyoaktif seramikler grubuna ait olan biyoaktif camların spesifik özelliği, yüzey ile dokular arasında bağ oluşumunu sağlayan, 'hidroksikarbonapatit' tabakası oluşturmalarıdır. Bu özelliği ile biyoaktif camlar sert dokulara ve bazen yumuşak dokulara kimyasal olarak bağlanabilmektedir (Andersson & Kangasniemi, 1991).

Nano partiküllerin tükürük ile teması sonrası, hızlı bir şekilde iyon salınımı yaparak; sodyum, kalsiyum ve fosfor salınımını gerçekleştiren biyoaktif camlar, son zamanlarda diş hekimliğinde kullanım alanı bulmuştur. Minedeki hidroksiapatite benzer yapıda hidroksikarbonapatit kristalleri oluşturacak şekilde iyon salınımı yaptığı sonucuna varılmıştır. Bu yapıyı oluştururken plak PO₄-3 ve Ca⁺² düzeyinde önemli artış olmasına rağmen CPP tarafından stabilize edilebilen bu iyonlar diş yüzeyinde kristal forma geçmemekte ve diş taşı oluşturmamaktadır (J. A. Cury & Tenuta, 2009).

Mine yüzeyine yapay çürük oluşturarak kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve biyoaktif camın remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiğinde demineralize dokunun yüzey sertliği biyoaktif cam grubunda CPP-ACP' ye göre önemli miktarda daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar her iki ajanında remineralizasyonda etkili olmasına rağmen biyoaktif camın etkisinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Mehta, Kumari, Jose, & Izadikhah, 2014).

Trikalsiyum silikat

Biyoaktif trikalsiyum silikat(Ca₃SiO₄), mine matrisi üzerinde apatit oluşumunu ve Trikalsiyum silikat macunu, kalsiyum fosfat oluşumunu indükler. Sert dokular üzerinde apatit formasyonu özelliğine sahip olduğu için, demineralizasyonu engelleyen ve remineralizasyonu sağlayan çalışmalara konu olan trikalsiyum silikat, biyoaktif bir materyaldir.(Sezer & Kargül, 2020) Mine yüzeyinde mineral çökeltme, yüksek biyoaktivite ve remineralize edici etki gösterir.

Trikalsiyum silikat çözündüğünde, Si-O gruplarının protonasyonu mine yüzeyini elektronegatif bir hale getirir. Bu silanol(SiOH) gruplarının kalsiyuma bağlı oksijen atomları için stereokimyasal bir eşleşme sağlar ve fizyolojik ortamda hidroksiapatit çökmesine neden olur. Tükürükteki fosfat iyonları, silika (SiO₂)'dan zengin katman aracılığıyla kalsiyuma çekilir ve bir kalsiyum fosfat mineralize katman oluşturur.(Sahai & Anseau, 2005) Azalan yüzey pürüzlülüğü, estetiği ve bakteri yapışmasını engeller.

Remineralizasyon bölgesindeki toplam mineral içeriği, etkilenmemiş sağlam dentinden daha düşük olduğundan, remineralizasyon etkinliğinin sınırlı olduğu bildirilmiştir.(Li et al., 2017) Trikalsiyum silikat, demineralize dişleri onarmak için biyoaktif bir materyal olarak potansiyel bir aday ve diş çürüğünün gelişimini önleyebilen ve aşınmayı engelleyen bir ajandır.

Nanohidroksiapatit

Ağız gargaralarına ve diş macunlarına eklenen nano-hidroksiapatitin çürük lezyonları üzerinde remineralizasyon sağlayıcı etkisi bulunmaktadır (Lv, Zhang, Meng, & Li, 2007; Yamagishi et al., 2005). Nano-hidroksiapatitin sıvı halinin başlangıç çürük lezyonları üzerinde remineralizasyon potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmekle beraber, başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda %10'luk nano-hidroksiapatitin NaF'le karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir (Gao, 2004; Mielen-Błaszczak, Krawczyk, & Pels, 2001). Bu farklılıkların

sebebi; invitro-invivo çalışma olması, kullanılan remineralizasyon ajanının tipi, uygulama süresindeki farklılıklar olabilir.

Kınsun'un, yapay başlangıç çürükleri üzerinde nano-hidroksiapatit, Aminfluorid, Sodyumfluorid ve iyonik kalsiyum içeren diş macunlarını ayrı ayrı uyguladığı çalışmasının sonucunda remineralize mine yüzey yapısının sağlam mine yüzey yapısı ile morfolojik olarak tamamen farklı özellikler taşıdığı ve her materyal grubunun farklı remineralizasyon görüntüleri verdiğini bildirmiştir. Nano-hidroksiapatit grubunda remineralizasyon alanlarının pürüzsüz ve homojen özellikte olduğunu, nano-hidroksiapatit ve Sodyumfluorid içeren diş macunu grubunda ise düzensiz ve pürüzlü bir remineralizasyon yüzeyinin oluştuğunu ve yer yer boşlukların gözlemlendiğini belirtmiştir (Kınsun, 2007).

Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat(CPP-ACP)

Ağırlık olarak %18 kalsiyum ve %30 fosfat içeren CPP-ACP remineralizasyon ajanı olarak ilk kez 1998 yılında kullanılmaya başlamıştır. İnek sütünün içerdiği proteinlerin %78'ini oluşturan 30-300 nm genişliğinde, partiküler bir protein olan kazein; süt, yoğurt, peynir gibi besinlerde doğal olarak bulunur.(Deglaire et al., 2019; Sinfiteli et al., 2017) Kazein fosfopeptid sütteki koruyucu bir faktördür ve kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edildiği bildirilmiştir.(E. C. Reynolds, Riley, & Adamson, 1994) CPP tatsız ve düşük antijeniteye sahiptir. CPP-ACP kompleksinin, çürük engelleyici etkisinin üç mekanizması vardır.(SEZER)

Birincisi, demineralizasyonun engellenmesinde istenen ve ideal mekanizma olarak kompleksin, dental plağın içerisine girerek, plağın kalsiyum ve fosfat seviyesini artırmasıdır. CPP-ACP çözeltisindeki kalsiyum ve fosfat stabil olduğundan, plak pH'ının tamponlanmasına ve böylece plak kalsiyum ve fosfat düzeyi artmasına yardımcı olur. Bu nedenle, yüzeyaltı lezyonlarında kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunun yüksek olmasıyla demineralizasyon engellenir ve remineralizasyon sağlanır.(Farooq, Moheet, Imran, & Farooq, 2013) Plaktaki Ca-P seviyesini 5 kata kadar artırdığı tespit edilmiştir.

İkinci olarak, diş yüzeyinde biriken kompleks, plaktaki serbest kalsiyum ve fosfatı da bağlayarak, diş yüzeyini doymuş hale getirir.(Sezer & Kargül, 2020) CPP-ACP içerisindeki peptitler diş yüzeyine bağlanarak minerallerin çökmesini sağlarlar böylece tübüller tıkanır. (Bartold, 2006) CPP-ACP, başlangıç çürüğünün demineralizasyonu önleyerek ve remineralizasyonunu sağlayarak etki etmektedir ve bu etki de CPP'nin Ca ve P'yi diş yüzeyinde stabilize etme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. CPP-ACP ajan içerisindeki Ca ve P iyonları uygulama sonrası yüzeye çökerek mikrosertlikte artışa sebep olmaktadır. (Taştan et al., 2021)

Son olarak, CPP-ACP kompleksinin, mutans streptokoklarının hücre yüzeylerine bağlanarak, diş üzerinde birikmesini engellediği bilinmektedir.(Salman, ElTekeya, Bakry, Omar, & El Tantawi, 2019) Plak Ca ve P seviyesi ile çürük oluşumu arasında ters bir ilişkinin olması da CPP-ACP'nin, bu mekanizmasının demineralizasyonu önlemede ideal bir mekanizma olduğunu göstermektedir.(E. C. Reynolds, Cai, Shen, & Walker, 2003) Kazein fosfopeptidin pelikül içerisine entegre olarak Strept. Mutans sayısını azaltabilme yeteneği de vardır.(Farooq et al., 2013) CPP-ACP'nin antikaryojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.(Manton et al., 2008; E. C. Reynolds et al., 2008)

Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Florid Fosfat (CPP-ACFP)

Florürlü kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACFP), CPP-ACP ile aynı potansiyele sahiptir, ancak eklenen florürün ek faydaları vardır (Cross, Huq, Stanton, Sum, & Reynolds, 2004). CPP-ACFP kullanımı lezyon içinde fluorapatit oluşturarak yüzey altı lezyonlarını remineralize edecektir (Cochrane, Saranathan, Cai, Cross, & Reynolds, 2008). Bu konsept, normal

günlük ağız hijyeni prosedürüne ek olarak kullanılmak üzere CPP-ACFP içeren sakızlar ve diş kremleri gibi ağız hijyenini destekleyen ürünlerin üretilmesine yol açmıştır. Mine yüzey altı lezyonlarının CPP-ACP kompleksleri tarafından remineralizasyonu çok sayıda laboratuvar, hayvan ve insan in situ deneysel çalışmasında gösterilmiştir (Cochrane et al., 2008; Rahiotis, Vougiouklakis, & Eliades, 2008; E. Reynolds, 1987; Walker et al., 2009). CPP-ACPF'nin kullanımı şimdiye kadar sadece in vitro deneylerde rapor edilmiştir (Cochrane et al., 2008; Cross et al., 2004; Zhao & Cai, 2001).

Trikalsiyum Fosfat

Kalsiyum fosfat, kemik ve diş dokusunda bulunan önemli bir bileşiktir. Trikalsiyum fosfat(TCP)'in iki formu mevcuttur. Bunlar: alfa-trikalsiyum fosfat (α -TCP) ve beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP). β -TCP nadir bir kalsiyum fosfat formudur ve hidroksiapatit oluşumunun öncül bileşimidir.(R. L. Karlinsey, Mackey, Walker, & Frederick, 2010) çalışmalarda genellikle daha fazla çözünürlüğe sahip olan TCP'nin alfa formu kullanılır.(Tavassoli-Hojjati et al., 2014) β -TCP hidroksiapatit formasyonunda öncül olması önemli bir kalsiyum-fosfat sistemi ve mineralize edici bileşenleri ile biyoaktif bir kaynak olmasından kaynaklanmaktadır. (M. Ekambaram, S. N. B. Mohd Said, & C. K. Yiu, 2017) β -TCP kristalli sistemin modifiye edilmesiyle(sodyum lauryl sülfat ile reaksiyon) fonksiyonize β -trikalsiyum fosfat (fTCP) elde edilir. Bu reaksiyon sonucunda organik Ca- PO₄ içerikli bir hibrid tabaka oluşmaktadır. Oluşan hibrit tabaka kalsiyumun iyonik flor ile erken etkileşime girmesini engeller ve düşük miktarlarda dağıtım sistemi görevi görür.(M. Ekambaram et al., 2017; R. Karlinsey & Pfarrer, 2012) Gerekli durumlarda asit atakları karşısında diş dokusuna Ca ve PO₄-3 iyonu salınımı yaparak remineralizasyona katkı sağlar.(Rehder Neto, Maeda, Turssi, & Serra, 2009)

Ortamda flor varlığında kalsiyum-florid bileşiklerinin veya kalsiyum-fosfat bileşiklerinin oluşumu TCP içeren remineralizasyon ürünlerinin kullanımının başlıca sorunudur. Ortamdaki serbest kalsiyum ve flor konsantrasyonunu azaltarak remineralizasyonu engellemektedir. Bu durumun önlenmesi amacıyla TCP, remineralizasyon ajanlarının içinde %1'den düşük oranda kullanılabileceği gibi, titanyumdioksit ya da diğer metal oksitler gibi seramiklerle birleştirilerek de kullanılabilir.

Kendiliğinden Birleşen Peptitler

Anyonik peptitlerin, diş sert dokuları üzerindeki olumlu sonuçları nedeniyle remineralizasyon çalışmalarında kullanılabilir özellikte olduğu düşünülmektedir. Geleneksel remineralizasyon ajanlarından farklı olarak peptitler, diş yüzeyinde iyonların çökmesine olanak veren bir iskelet oluşturmaktadırlar ve oluşan bu iskelet yoluyla mineral depozisyonu sağlanmaktadır. Bu peptit yapılar uygun çevre koşulları sağlandığında spontane bir şekilde beta yaprak yapısında tek boyutlu yapılar oluşturmaktadır ve zamanla bu beta yapraklar fibrilleri ve fiberleri oluşturup bir kenardan diğer kenara kenetlenirler (Vogel et al., 1998). P11-4 peptitleri son dönemlerde mine dokusunun biyomimetik remineralizasyonu amacıyla sıklıkla üzerinde çalışılan ürünlerdir (M. Ekambaram, S. Mohd Said, & C. K. Yiu, 2017). P11-4 peptitlerinin yan zincirlerindeki anyonik gruplar spontan bir şekilde birleşir, lezyonların içine geçerek kalsiyum iyonlarını bulunduğu alana çeker ve HA yapılarını herhangi bir öncüle gerek duymaksızın remineralize eder. Katyonların varlığında ve ortam pH'si 7,4'ten düşük olduğu zaman düşük yoğunluklu halinden nematik sıvı faza dönüşür (Cochrane et al., 2008). Kendiliğinden birleşen peptitlerin bir örneği olan P11-4 molekülünün gösterdiği fiber yapının düşük immünojenik özellikte olduğu ve biyoyumluluklarının yüksek bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Robert L Karlinsey & Mackey, 2009). Diş hekimliğinde biyomimetik remineralizasyon amaçlı kullanılan kendiliğinden birleşen peptitlerin başka tıbbi alanlarda da kullanımı mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, dokular veya organların rejenerasyonunda

doku iskeletleri olarak kullanıldığı zaman yüksek rejeneratif kapasiteye sahip oldukları belirtilmiştir (Robert L Karlinsey & Mackey, 2009). Antibakteriyel nanomateryaller olarak kullanımları da çalışmalarda kendine yer bulmuştur. Negatif yüklü bakteri hücre zarlarına diffüze olabilen peptitlerin göz ardı edilebilir miktarda sitotoksik olduğu ve antibakteriyel bir ürün olarak kullanılabilceği çalışmalarda belirtilmiştir (Elkassas & Arafa, 2014).

Diğer Kalsiyum ve Fosfat Kaynaklı Ürünler

Dikalsiyum Fosfat Dihidrat

Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) florür içeren diş macunlarında, flor komponentinin remineralizasyon özelliğini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. İn-vivo çalışmalara göre DCPD'li diş macunlarının Ca iyon salımı yaptıkları ve bu Ca'un minede oluşmaya başlayan başlangıç lezyonları için remineralizasyonu sağlayabilir nitelikte olduğunu görülmüştür. Plak sıvısındaki etkisi değerlendirildiğindeyse plak sıvısındaki serbest fosfat ve kalsiyum oranını arttırdığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre diş macunlarına dikalsiyum fosfat dihidrat formunda kalsiyum ve fosfat ilavesinin çürük önleyici etkisinin olduğunu göstermektedir (Sullivan et al., 1997). Diş macunu içerisinde DCPD ve florun kombine kullanımında, flor ve DCPD arasında pozitif bir etkileşim olduğunu ve kombine kullanım ile florapatit formasyonunun daha fazla geliştiği görülürken, remineralizasyonun daha hızlı olduğu görülmüştür (Wefel & Harless, 1987). DCPD flor ile olumlu bir etkileşime girerek remineralizasyonun daha hızlı olmasını sağlamaktadır. Tüm bu nedenlerle florlu diş macunları içerisinde DCPD eklenerek etkiyi arttırmak amacıyla kullanılabilir bir materyaldir.

Kalsiyum Fosforil Oligosakkaritleri

Kalsiyum fosfat oligosakkaritlerindeki kalsiyum, patates nişastasının enzimatik hidrolizasyonu ile meydana gelir ve bu kalsiyum çeşitli ürünlerin içerisinde kullanılabilir. (Kitasako et al., 2011) Tanaka ve ark., 1,67'lik kalsiyum fosforilin hidroksiapatitle birlikte, yüzey altı mine lezyonlarının remineralizasyonu için gerekli olan ideal Ca/P oranını sağladığını ve optimal remineralizasyon elde edildiğini bildirmişlerdir.(Tanaka et al., 2013) Remineralizasyon üzerine kalsiyum fosforil içeren sakızların etkilerinin incelendiği çalışmada, bu sakızların ağız ortamındaki serbest Ca oranını yükselttiği ve yüzey altı mine lezyonlarında remineralizasyonu sağladığı görülmüştür.(To-o et al., 2003) Tüm bu bulgulara rağmen günümüzde Kalsiyum fosforil ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Kullanımının yaygınlaşması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalsiyum Karbonat (CaCO₃)

Kalsiyum karbonat (CaCO₃), diş macunlarında aşındırıcı olarak kullanılan alkali ve tamponlayıcı bir maddedir (Forward, 1980). CaCO₃ bazlı diş macunları, üründe çözünür florürü garanti etmek için sodyum monoflorofosfat (MFP ile formüle edilir, diş çürüğünün ilerlemesine engelleyebilir (Ericsson, 1961 #55). Diş macunları %90 civarında MFP/CaCO₃ ile formüle edilmiştir (J. Cury, Simoes, Cury, Gonçalves, & Tabchoury, 2005). MFP, etkili bir çürük kontrol florür ajanı olarak kabul edilir ve CaCO₃ ile kombinasyonu ile çürüklerin azalması sağlanabilir (Narvai, 1999; Volpe, Petrone, Davies, & Proskin, 1995).

Kalsiyum karbonat bazlı diş macunlarının alkali ve tamponlama özellikleri bilinmesine rağmen, CaCO₃'ün nötr pH'daki çözünürlüğü düşüktür (Duke, 1986b; Ignacio, Peres, & Cury, 1999). Bu, CaCO₃'ün dental plak asidojenitesi üzerindeki etkisini sınırlayabilir, ancak Duke'a göre, bu aşındırıcının küçük ve yoğun partikülleri, CaCO₃ bazlı diş macunu ile ön tedaviden sonra birkaç saat diş plağı içinde birikebilir. CaCO₃'ün çözünürlüğü asit varlığında arttığından, şeker

tüketiminden sonra diş plağı pH'ı düştüğünde bu partiküller çözülebilir, bu da plağın karyojenikliğini azaltır ve diş macununun florür etkisini artırır (Duke, 1986a).

Sodyum Trimetafosfat

Organik bir polifosfat tuzu olan Trimetafosfat (TMP) hidroksiapatite yüksek afinite göstermektedir ve mine yüzeyine kolayca bağlanabilir. Mine yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturarak asit ataklarına karşı yüzeyde meydana gelecek reaksiyonları önler veya geciktirir. Florürle birlikte kullanıldığında yüzeye bağlanan diğer ajanlar gibi florürün etkisini artırır. Bu şekilde demineralizasyonu azalttığı remineralizasyonu olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.(Danelon, Pessan, Neto, de Camargo, & Delbem, 2015; Manarelli, Delbem, Lima, Castilho, & Pessan, 2014; Takeshita, Danelon, Castro, Cunha, & Delbem, 2016) Yapılan çalışmalar, TMP' nin flor içeren vernik, jel ve diş macununa eklenmesinin remineralizasyonu artırabileceğini göstermiştir.(Danelon et al., 2015; Danelon, Takeshita, Sasaki, & Delbem, 2013; Manarelli et al., 2014) Düşük florid konsantrasyonlu ürünlere Sodyum trimetafosfat (STMP) eklenerek, başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin, yüksek florid içerikli ürünlerle benzer hale geldiği bildirilmiştir. (Danelon et al., 2013) STMP eklenmiş düşük konsantrasyonda florid içeren diş macunlarının, standart 1.100 ppm F içeren diş macunlarıyla aynı seviyede remineralizasyon kapasitesi vardır.(Takeshita et al., 2016)

Gonçalves ve ark. %1,5'lik STMP solüsyonunun antiproteolitik etki ederek matriks metalloproteinazlarını inhibe ettiğini bu sayede dentin remineralizasyonu sağladığını belirtmişlerdir.(R. S. Gonçalves, Candia Scaffa, et al., 2018; R. S. Gonçalves, Scaffa, et al., 2018) STMP eklenmiş florid içerikli kompozit rezinlerin eklenmemiş olanlara göre daha yüksek düzeyde remineralizasyon sağladığı bildirilmiştir.(Manarelli, Delbem, Binhardi, & Pessan, 2015; Manarelli et al., 2014)

Kalsiyum Gliserofosfat

Kalsiyum gliserofosfat (CaGP), organik bir fosfattır ve gliserofosforik asidin kalsiyum tuzudur. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın, CaGP, hidroksiapatitin dışındaki tabakalar ile doğrudan temas geçerek, mine ve hidroksiapatitin çözünürlüğünü azaltmaktadır. CaGP kalsiyum ve fosfat kaynağıdır. pH'ı tamponlama etkisinin olması, plak miktarında azalma sağlayarak plaktaki kalsiyum ve fosfat seviyelerini artırması, anti-karyojenik etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu olaylar CaGP'nin etkinliğini açıklamakla birlikte, remineralizasyon sağladığına dair herhangi bir kanıt yoktur.(Lynch & ten Cate, 2006)

Kalsiyum gliserofosfat (CaGP) içeren ajanlar hidroksiapatitin direncini artırarak koruyucu etki gösteren ürünlerdir. Floridle birlikte kullanıldığında etkisinin birikerek arttığı böylece çürük önleyici etkinliğinin de arttığı düşünülmektedir.(Carvalho et al., 2015; Grenby, 1973; Pianotti, Ambrozaitis, & McNamara, 1976; Rezende, Zuim, Carvalho, Córrea, & Bönecker, 2017) Günümüzde, çok sayıda ürünün içerisine CaGP katılarak, remineralizasyon sağlamadaki etkinliğinden yararlanmak amaçlanmaktadır. Kalsiyum gliserofosfat eklenen besinler FDA tarafından güvenli gıda maddesi olarak kabul edilmiştir ve flora iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Affairs, A. D. A. C. o. S. (2014). Fluoride toothpaste use for young children. *J Am Dent Assoc*, 145(2), 190-191.
- Alexander, S. A., & Ripa, L. W. (2000). Effects of self-applied topical fluoride preparations in orthodontic patients. *The Angle Orthodontist*, 70(6), 424-430.
- Alves, K. M. R. P., Franco, K. S., Sasaki, K. T., Buzalaf, M. A. R., & Delbem, A. C. B. (2011). Effect of iron on enamel demineralization and remineralization in vitro. *Archives of oral biology*, 56(11), 1192-1198.
- Amaechi, B. T., Porteous, N. B., Ramalingam, K., Mensinkai, P. K., Ccahuana Vasquez, R. A., Sadeghpour, A., & Nakamoto, T. (2013). Remineralization of Artificial Enamel Lesions by Theobromine. *Caries research*, 47, 399 - 405.
- Andersson, Ö., & Kangasniemi, I. (1991). Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vitro. *Journal of biomedical materials research*, 25(8), 1019-1030.
- Arnaud, T. M. S., de Barros Neto, B., & Diniz, F. B. (2010). Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: an in vitro evaluation. *Journal of dentistry*, 38(11), 848-852.
- Asokan, S., Geethapriya, P., & Vijayasankari, V. (2019). Effect of nonfluoridated remineralizing agents on initial enamel carious lesions: A systematic review. *Indian Journal of Dental Research*, 30(2), 282.
- Bahador, A., Lesan, S., & Kashi, N. (2012). Effect of xylitol on cariogenic and beneficial oral streptococci: a randomized, double-blind crossover trial. *Iran J Microbiol*, 4(2), 75-81.
- Bartold, P. (2006). Dentinal hypersensitivity: a review. *Australian dental journal*, 51(3), 212-218.
- Beltrán-Aguilar, E. D. (2010). Silver diamine fluoride (SDF) may be better than fluoride varnish and no treatment in arresting and preventing cavitated carious lesions. *J Evid Based Dent Pract*, 10(2), 122-124. doi: 10.1016/j.jebdp.2010.02.014
- Benjamin, S., Sharma, R., Thomas, S. S., & Nainan, M. T. (2012). Grape seed extract as a potential remineralizing agent: a comparative in vitro study. *J Contemp Dent Pract*, 13(4), 425-430.
- Birkhed, D., Edwardsson, S., Kalfas, S., & Svensäter, G. (1984). Cariogenicity of sorbitol. *Swed Dent J*, 8(3), 147-154.
- BULUT, M., Yıldırım, S., & Ulukapı, I. Diş Macunları ve Fluor. *Menteş A, editör. Diş Hekimliğinde Fluor*, 1, 42-47.
- Cardoso, C. A., Cassiano, L. P., Costa, E. N., Souza, E. S. C. M., Magalhães, A. C., Grizzo, L. T., . . . Buzalaf, M. A. (2016). Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in situ. *J Dent*, 50, 74-78. doi: 10.1016/j.jdent.2016.03.011
- Carey, C. M. (2014). Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 14, 95-102.
- Carvalho, T. S., Peters, B. G., Rios, D., Magalhães, A. C., Sampaio, F. C., Buzalaf, M. A., & Bönecker, M. J. (2015). Fluoride varnishes with calcium glycerophosphate: fluoride release and

effect on in vitro enamel demineralization. *Braz Oral Res*, 29. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0092

Cheng, L., Li, J., Hao, Y., & Zhou, X. (2008). Effect of compounds of *Galla chinensis* and their combined effects with fluoride on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *J Dent*, 36(5), 369-373. doi: 10.1016/j.jdent.2008.01.011

Cheng, L., Li, J., He, L., & Zhou, X. (2015). Natural products and caries prevention. *Caries Research*, 49(Suppl. 1), 38-45.

Cheng, L., & ten Cate, J. M. (2010). Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *Int J Oral Sci*, 2(1), 15-20. doi: 10.4248/ijos10019

Cochrane, N., Saranathan, S., Cai, F., Cross, K., & Reynolds, E. (2008). Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Research*, 42(2), 88-97.

Cova, I., Leta, V., Mariani, C., Pantoni, L., & Pomati, S. (2019). Exploring cocoa properties: is theobromine a cognitive modulator? *Psychopharmacology (Berl)*, 236(2), 561-572. doi: 10.1007/s00213-019-5172-0

Cross, K., Huq, N., Stanton, D., Sum, M., & Reynolds, E. (2004). NMR studies of a novel calcium, phosphate and fluoride delivery vehicle- α S1-casein (59–79) by stabilized amorphous calcium fluoride phosphate nanocomplexes. *Biomaterials*, 25(20), 5061-5069.

Cury, J., Simoes, G., Cury, A. D. B., Gonçalves, N., & Tabchoury, C. (2005). Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on in situ enamel remineralization. *Caries Research*, 39(3), 255-257.

Cury, J., & Tenuta, L. (2008). How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Advances in dental research*, 20(1), 13-16.

Cury, J. A., & Tenuta, L. M. A. (2009). Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research*, 23, 23-30.

Daloğlu, M., & Güzel, K. G. U. (2018). Remineralizasyon Ajanları. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 24(3), 230-238.

Danelon, M., Pessan, J. P., Neto, F. N., de Camargo, E. R., & Delbem, A. C. (2015). Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: In situ study. *J Dent*, 43(7), 806-813. doi: 10.1016/j.jdent.2015.04.010

Danelon, M., Takeshita, E. M., Sasaki, K. T., & Delbem, A. C. (2013). In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization. *Am J Dent*, 26(1), 15-20.

Deglaire, A., Oliveira, S., Jardin, J., Briard-Bion, V., Kroell, F., Emily, M., . . . Dupont, D. (2019). Impact of human milk pasteurization on the kinetics of peptide release during in vitro dynamic digestion at the preterm newborn stage. *Food Chem*, 281, 294-303. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.12.086

Demir, A., & Seventekin, N. (2009). Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3(2), 92-103.

Devulapalle, K. S., & Mooser, G. (2001). Glucosyltransferase inactivation reduces dental caries. *J Dent Res*, 80(2), 466-469. doi: 10.1177/00220345010800021301

Dionysopoulos, D. (2014). The effect of fluoride-releasing restorative materials on inhibition of secondary caries formation. *Fluoride*, 47(3), 258-265.

Duke, S. (1986a). Effect induced by a chalk-based toothpaste on the pH changes of plaque challenged by a high sugar diet over an 8-hour period. *Caries Research*, 20(4), 381-384.

Duke, S. (1986b). Effect of a chalk-based toothpaste on pH changes in dental plaque in vivo. *Caries Research*, 20(3), 278-283.

Ebrahimi, M., Mehrabkhani, M., Ahrari, F., Parisay, I., & Jahantigh, M. (2017). The effects of three remineralizing agents on regression of white spot lesions in children: A two-week, single-blind, randomized clinical trial. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(5), e641.

Ekambaram, M., Mohd Said, S., & Yiu, C. K. (2017). A review of enamel remineralisation potential of calcium-and phosphate-based remineralisation systems. *Oral Health Prev Dent*, 15(5), 415-420.

Ekambaram, M., Mohd Said, S. N. B., & Yiu, C. K. Y. (2017). A Review of Enamel Remineralisation Potential of Calcium- and Phosphate-based Remineralisation Systems. *Oral Health Prev Dent*, 15(5), 415-420. doi: 10.3290/j.ohpd.a38779

Elkassas, D., & Arafa, A. (2014). Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *Journal of dentistry*, 42(4), 466-474.

Everett, E. (2011). Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *Journal of Dental Research*, 90(5), 552-560.

Farooq, I., Moheet, I. A., Imran, Z., & Farooq, U. (2013). A review of novel dental caries preventive material: Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate (CPP–ACP) complex. *King saud university journal of dental sciences*, 4(2), 47-51.

Featherstone, J. (2009). Remineralization, the natural caries repair process—the need for new approaches. *Advances in dental research*, 21(1), 4-7.

Featherstone, J. D., Rodgers, B. E., & Smith, M. W. (1981). Physicochemical requirements for rapid remineralization of early carious lesions. *Caries Res*, 15(3), 221-235. doi: 10.1159/000260518

Fejerskov, O. (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries research*, 38(3), 182-191.

Forward, G. (1980). Action and interaction of fluoride in dentifrices. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 8(5), 257-266.

Ganza-Gonzalez, A., Anguiano-Igea, S., Otero-Espinar, F., & Mendez, J. B. (1999). Chitosan and chondroitin microspheres for oral-administration controlled release of metoclopramide. *European journal of pharmaceuticals and Biopharmaceutics*, 48(2), 149-155.

Gao, W. (2004). The remineralization research of nano-hydroxyapatite MsD Thesis Sichuan University. *West China College of Stomatology*, 4-11.

Gargouri, W., Zmantar, T., Kammoun, R., Kechaou, N., & Ghouli-Mazgar, S. (2018). Coupling xylitol with remineralizing agents improves tooth protection against demineralization but reduces antibiofilm effect. *Microb Pathog*, *123*, 177-182. doi: 10.1016/j.micpath.2018.06.038

Gonçalves, N. C., Del Bel Cury, A. A., Simões, G. S., Hara, A. T., Rosalen, P. L., & Cury, J. A. (2006). Effect of xylitol:sorbitol on fluoride enamel demineralization reduction in situ. *J Dent*, *34*(9), 662-667. doi: 10.1016/j.jdent.2005.12.008

Gonçalves, R. S., Candia Scaffa, P. M., Giacomini, M. C., Rabelo Buzalaf, M. A., Honório, H. M., & Wang, L. (2018). Use of sodium trimetaphosphate in the inhibition of dentin matrix metalloproteinases and as a remineralizing agent. *J Dent*, *68*, 34-40. doi: 10.1016/j.jdent.2017.10.009

Gonçalves, R. S., Scaffa, P. M. C., Giacomini, M. C., Vidal, C. M. P., Honório, H. M., & Wang, L. (2018). Sodium Trimetaphosphate as a Novel Strategy for Matrix Metalloproteinase Inhibition and Dentin Remineralization. *Caries Res*, *52*(3), 189-198. doi: 10.1159/000484486

Grenby, T. H. (1973). Trials of 3 organic phosphorus-containing compounds as protective agents against dental caries in rats. *J Dent Res*, *52*(3), 454-461. doi: 10.1177/00220345730520031201

Hayes, M., & Roberts, K. (1978). The breakdown of glucose, xylitol and other sugar alcohols by human dental plaque bacteria. *Archives of oral biology*, *23*(6), 445-451.

Honkala, E., Honkala, S., Shyama, M., & Al-Mutawa, S. A. (2006). Field trial on caries prevention with xylitol candies among disabled school students. *Caries Res*, *40*(6), 508-513. doi: 10.1159/000095650

Ignacio, R. F., Peres, P. E. C., & Cury, J. A. (1999). Effect of a fluorated dentifrice containing baking soda on mutans counting, acidogenicity and dental plaque composition. *Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo*, *13*, 43-49.

Jawale, K. D., Kamat, S. B., Patil, J. A., Nanjannawar, G. S., & Chopade, R. V. (2017). Grape seed extract: An innovation in remineralization. *Journal of conservative dentistry: JCD*, *20*(6), 415.

Kargul, B., Özcan, M., Peker, S., Nakamoto, T., Simmons, W. B., & Falster, A. U. (2012). Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health Prev Dent*, *10*(3), 275-282.

Karlinsey, R., & Pfarrer, A. (2012). Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Advances in dental research*, *24*(2), 48-52.

Karlinsey, R. L., & Mackey, A. C. (2009). Solid-state preparation and dental application of an organically modified calcium phosphate. *Journal of materials science*, *44*(1), 346-349.

Karlinsey, R. L., Mackey, A. C., Walker, E. R., & Frederick, K. E. (2010). Surfactant-modified beta-TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *J Mater Sci Mater Med*, *21*(7), 2009-2020. doi: 10.1007/s10856-010-4064-y

Kınsun, S. (2007). *Nano-hidroksiapatit esash materyalların mine remineralizasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti

Kitasako, Y., Tanaka, M., Sadr, A., Hamba, H., Ikeda, M., & Tagami, J. (2011). Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on

remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. *J Dent*, 39(11), 771-779. doi: 10.1016/j.jdent.2011.08.009

Krämer, N., Möhwald, M., Lücker, S., Domann, E., Zorzini, J. I., Rosentritt, M., & Frankenberger, R. (2015). Effect of microparticulate silver addition in dental adhesives on secondary caries in vitro. *Clinical oral investigations*, 19(7), 1673-1681.

Kumar, M. N. R. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and functional polymers*, 46(1), 1-27.

Küçükeşmen, Ç., & Sönmez, H. (2008). Dişhekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3), 43-53.

Li, X., De Munck, J., Yoshihara, K., Pedano, M., Van Landuyt, K., Chen, Z., & Van Meerbeek, B. (2017). Re-mineralizing dentin using an experimental tricalcium silicate cement with biomimetic analogs. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, 33(5), 505-513. doi: 10.1016/j.dental.2017.02.003

Lin, H. K., Fang, C. E., Huang, M. S., Cheng, H. C., Huang, T. W., Chang, H. T., & Tam, K. W. (2016). Effect of maternal use of chewing gums containing xylitol on transmission of mutans streptococci in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Paediatr Dent*, 26(1), 35-44. doi: 10.1111/ipd.12155

Lippert, F. (2017). The effects of fluoride, strontium, theobromine and their combinations on caries lesion rehardening and fluoridation. *Arch Oral Biol*, 80, 217-221. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.022

Lv, K. L., Zhang, J. X., Meng, X. C., & Li, X. Y. (2007). *Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries*. Paper presented at the Key Engineering Materials.

Lynch, R. J., & ten Cate, J. M. (2006). Effect of calcium glycerophosphate on demineralization in an in vitro biofilm model. *Caries Res*, 40(2), 142-147. doi: 10.1159/000091061

Mäkinen, K. K. (2010). Sugar alcohols, caries incidence, and remineralization of caries lesions: a literature review. *Int J Dent*, 2010, 981072. doi: 10.1155/2010/981072

Manarelli, M. M., Delbem, A. C., Binhardi, T. D., & Pessan, J. P. (2015). In situ remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. *Clin Oral Investig*, 19(8), 2141-2146. doi: 10.1007/s00784-015-1492-6

Manarelli, M. M., Delbem, A. C., Lima, T. M., Castilho, F. C., & Pessan, J. P. (2014). In vitro remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. *Caries Res*, 48(4), 299-305. doi: 10.1159/000356308

Manton, D. J., Walker, G. D., Cai, F., Cochrane, N. J., Shen, P., & Reynolds, E. C. (2008). Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. *Int J Paediatr Dent*, 18(4), 284-290. doi: 10.1111/j.1365-263X.2008.00920.x

Marinho, V. C., Chong, L. Y., Worthington, H. V., & Walsh, T. (2016). Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*(7).

Martinhon, C. C., Italiani Fde, M., Padilha Pde, M., Bijella, M. F., Delbem, A. C., & Buzalaf, M. A. (2006). Effect of iron on bovine enamel and on the composition of the dental biofilm formed "in situ". *Arch Oral Biol*, 51(6), 471-475. doi: 10.1016/j.archoralbio.2005.10.003

Mehta, A. B., Kumari, V., Jose, R., & Izadikhah, V. (2014). Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 17(1), 3.

Mei, M. L., Li, Q. L., Chu, C. H., Lo, E. C., & Samaranayake, L. P. (2013). Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 12, 4. doi: 10.1186/1476-0711-12-4

Melo, M. A. S., Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Rodrigues, L. K., & Xu, H. H. (2013). Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dental Materials*, 29(2), 199-210.

Mielnik-Błaszczak, M., Krawczyk, D., & Pels, E. (2001). *The application of synthetic hydroxyapatite in children and adolescents in various clinical cases*. Paper presented at the Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina.

Mitra, A., & Dey, B. (2011). Chitosan microspheres in novel drug delivery systems. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 73(4), 355.

Nantanee, R., Santiwong, B., Trairatvorakul, C., Hamba, H., & Tagami, J. (2016). Silver diamine fluoride and glass ionomer differentially remineralize early caries lesions, in situ. *Clin Oral Investig*, 20(6), 1151-1157. doi: 10.1007/s00784-015-1603-4

Narvai, P. (1999). Decline in dental caries experience in permanent teeth of the Brazilian schoolchildren at the end of the 20th century. *Odontol Soc*, 1, 25-29.

Newbrun, E. (2001). Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective. *Journal of Dental Education*, 65(10), 1078-1083.

Nozari, A., Ajami, S., Rafiei, A., & Niazi, E. (2017). Impact of Nano Hydroxyapatite, Nano Silver Fluoride and Sodium Fluoride Varnish on Primary Teeth Enamel Remineralization: An In Vitro Study. *J Clin Diagn Res*, 11(9), Zc97-zc100. doi: 10.7860/jcdr/2017/30108.10694

Pecharki, G. D., Cury, J. A., Paes Leme, A. F., Tabchoury, C. P., Del Bel Cury, A. A., Rosalen, P. L., & Bowen, W. H. (2005). Effect of sucrose containing iron (II) on dental biofilm and enamel demineralization in situ. *Caries Res*, 39(2), 123-129. doi: 10.1159/000083157

Peng, J. J., Botelho, M. G., & Matinlinna, J. P. (2012). Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *J Dent*, 40(7), 531-541. doi: 10.1016/j.jdent.2012.03.009

Pianotti, R. S., Ambrozaitis, J. D., & McNamara, T. F. (1976). Cariostatic activity of calcium glycerophosphate in hamsters: topical vs dietary administration. *J Dent Res*, 55(6), 1092-1096. doi: 10.1177/00220345760550061501

Rabea, E. I., Badawy, M. E.-T., Stevens, C. V., Smagghe, G., & Steurbaut, W. (2003). Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules*, 4(6), 1457-1465.

Rahiotis, C., Vougiouklakis, G., & Eliades, G. (2008). Characterization of oral films formed in the presence of a CPP-ACP agent: an in situ study. *Journal of dentistry*, 36(4), 272-280.

Rao, A., & Malhotra, N. (2011). The role of remineralizing agents in dentistry: a review. *Compend Contin Educ Dent*, 32(6), 26-33; quiz 34, 36.

Rehder Neto, F. C., Maeda, F. A., Turssi, C. P., & Serra, M. C. (2009). Potential agents to control enamel caries-like lesions. *J Dent*, 37(10), 786-790. doi: 10.1016/j.jdent.2009.06.008

Reynolds, E. (1987). The prevention of sub-surface demineralization of bovine enamel and change in plaque composition by casein in an intra-oral model. *Journal of dental research*, 66(6), 1120-1127.

Reynolds, E. C., Cai, F., Cochrane, N. J., Shen, P., Walker, G. D., Morgan, M. V., & Reynolds, C. (2008). Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res*, 87(4), 344-348. doi: 10.1177/154405910808700420

Reynolds, E. C., Cai, F., Shen, P., & Walker, G. D. (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res*, 82(3), 206-211. doi: 10.1177/154405910308200311

Reynolds, E. C., Riley, P. F., & Adamson, N. J. (1994). A selective precipitation purification procedure for multiple phosphoserine-containing peptides and methods for their identification. *Anal Biochem*, 217(2), 277-284. doi: 10.1006/abio.1994.1119

Rezende, K. M., Zuim, J. P., Carvalho, T. S., Côrrea, M. S., & Bönecker, M. (2017). Can babies oral wipes with fluoride and/or calcium glycerophosphate prevent cariogenic demineralization? An in-vitro study. *Minerva Stomatol*, 66(5), 226-231. doi: 10.23736/s0026-4970.17.04039-0

Ribeiro, C. C., Ccahuana-Vásquez, R. A., Carmo, C. D., Alves, C. M., Leitão, T. J., Vidotti, L. R., & Cury, J. A. (2012). The effect of iron on *Streptococcus mutans* biofilm and on enamel demineralization. *Braz Oral Res*, 26(4), 300-305. doi: 10.1590/s1806-83242012000400003

Rosalen, P. L., Pearson, S. K., & Bowen, W. H. (1996). Effects of copper, iron and fluoride co-crystallized with sugar on caries development and acid formation in deslivated rats. *Arch Oral Biol*, 41(11), 1003-1010. doi: 10.1016/s0003-9969(96)00082-9

Sahai, N., & Anseau, M. (2005). Cyclic silicate active site and stereochemical match for apatite nucleation on pseudowollastonite bioceramic–bone interfaces. *Biomaterials*, 26(29), 5763-5770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.02.037>

Salman, N. R., ElTekeya, M., Bakry, N., Omar, S. S., & El Tantawi, M. (2019). Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. *Acta Odontol Scand*, 77(1), 9-14. doi: 10.1080/00016357.2018.1490967

Savaş S., K. E. (2014). Remineralization agents and caries preventive agents used in dentistry. *J Dent Fac Atatürk Uni.*, 9.

Scarpelli, B. B., Punhagui, M. F., Hoepfner, M. G., Almeida, R. S. C., Juliani, F. A., Guiraldo, R. D., & Berger, S. B. (2017). In Vitro Evaluation of the Remineralizing Potential and Antimicrobial Activity of a Cariostatic Agent with Silver Nanoparticles. *Braz Dent J*, 28(6), 738-743. doi: 10.1590/0103-6440201701365

Seppä, L. (2004). Fluoride varnishes in caries prevention. *Med Princ Pract*, 13(6), 307-311. doi: 10.1159/000080466

SEZER, B. Büyükazı-Kesici Hipomineralizasyonu Görülen Dişlerde Diş Macun ve Kremlerinin Remineralizasyon Etkinliği.

Sezer, B., & Kargül, B. (2020). Çürük Yönetiminde Güncel Remineralizasyon Ajanları. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 26(3), 472-486.

Sinfiteli, P. P., Coutinho, T. C. L., Oliveira, P. R. A., Vasques, W. F., Azevedo, L. M., Pereira, A. M. B., & Tostes, M. A. (2017). Effect of fluoride dentifrice and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate cream with and without fluoride in preventing enamel demineralization in a pH cyclic study. *J Appl Oral Sci*, 25(6), 604-611. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0559

Singla, A., & Chawla, M. (2001). Chitosan: Some pharmaceutical and biological aspects-an update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(8), 1047-1067.

Söderling, E., Isokangas, P., Pienihäkkinen, K., & Tenovuo, J. (2000). Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans streptococci by infants. *J Dent Res*, 79(3), 882-887. doi: 10.1177/00220345000790031601

Splieth, C. H., Alkilzy, M., Schmitt, J., Berndt, C., & Welk, A. (2009). Effect of xylitol and sorbitol on plaque acidogenesis. *Quintessence Int*, 40(4), 279-285.

Srikanth, R. K., Shashikiran, N. D., & Subba Reddy, V. V. (2008). Chocolate mouth rinse: Effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 26(2), 67-70. doi: 10.4103/0970-4388.41619

Sullivan, R., Charig, A., Blake-Haskins, J., Zhang, Y., Miller, S., Strannick, M., . . . Margolis, H. (1997). In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque. *Advances in dental research*, 11(4), 380-387.

Takatsuka, T., Exterkate, R. A., & ten Cate, J. M. (2008). Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. *Clin Oral Investig*, 12(2), 173-177. doi: 10.1007/s00784-007-0155-7

Takeshita, E. M., Danelon, M., Castro, L. P., Cunha, R. F., & Delbem, A. C. (2016). Remineralizing Potential of a Low Fluoride Toothpaste with Sodium Trimetaphosphate: An in situ Study. *Caries Res*, 50(6), 571-578. doi: 10.1159/000449358

Tanaka, T., Kobayashi, T., Takii, H., Kamasaka, H., Ohta, N., Matsuo, T., . . . Kuriki, T. (2013). Optimization of calcium concentration of saliva with phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) for enamel remineralization in vitro. *Arch Oral Biol*, 58(2), 174-180. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.07.004

Tang, B., Yuan, H., Cheng, L., Zhou, X., Huang, X., & Li, J. (2015). Effects of gallic acid on the morphology and growth of hydroxyapatite crystals. *Arch Oral Biol*, 60(1), 167-173. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.011

Taştan, E., GÜLER, E., & AYTAÇ BAL, F. (2021). Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Lazer ve Ozon Tedavisi ile Kombine Kullanımının Başlangıç Çürüklerine Etkisinin İn-Vitro Olarak İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 27(2).

Tavassoli-Hojjati, S., Atai, M., Haghgoo, R., Rahimian-Imam, S., Kameli, S., Ahmaian-Babaki, F., . . . Ahmadyar, M. (2014). Comparison of various concentrations of tricalcium phosphate nanoparticles on mechanical properties and remineralization of fissure sealants. *J Dent (Tebran)*, 11(4), 379-388.

Tenuta, L. M. A., & Cury, J. A. (2010). Fluoride: its role in dentistry. *Brazilian oral research*, 24, 9-17.

Thaweboon, S., Thaweboon, B., & Soo-Ampon, S. (2004). The effect of xylitol chewing gum on mutans streptococci in saliva and dental plaque. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 35(4), 1024-1027.

To-o, K., Kamasaka, H., Nishimura, T., Kuriki, T., Saeki, S., & Nakabou, Y. (2003). Absorbability of calcium from calcium-bound phosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. *Biosci Biotechnol Biochem*, 67(8), 1713-1718. doi: 10.1271/bbb.67.1713

Toumba, K., Twetman, S., Splieth, C., Parnell, C., Van Loveren, C., & Lygidakis, N. (2019). Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 20(6), 507-516.

Tuncer, D., Onen, A., & Yazici, A. R. (2014). Effect of chewing gums with xylitol, sorbitol and xylitol-sorbitol on the remineralization and hardness of initial enamel lesions in situ. *Dent Res J (Isfahan)*, 11(5), 537-543.

UYSAL, S. DERLEME: BAŞLANGIÇ MİNE LEZYONLARININ REMİNERALİZASYONUNDA KULLANILAN AJANLAR.

Vogel, G., Zhang, Z., Carey, C., Ly, A., Chow, L., & Proskin, H. (1998). Composition of plaque and saliva following a sucrose challenge and use of an a-tricalcium-phosphate-containing chewing gum. *Journal of dental research*, 77(3), 518-524.

Volpe, A., Petrone, M., Davies, R., & Proskin, H. (1995). Clinical anticaries efficacy of NaF and SMFP dentifrices: overview and resolution of the scientific controversy. *The Journal of Clinical Dentistry*, 6, 1-28.

Walker, G., Cai, F., Shen, P., Bailey, D., Yuan, Y., Cochrane, N., . . . Reynolds, E. (2009). Consumption of milk with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralizes enamel subsurface lesions in situ. *Australian dental journal*, 54(3), 245-249.

Wefel, J., & Harless, J. (1987). The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro. *Journal of dental research*, 66(11), 1640-1643.

Wong, M. C., Glenny, A. M., Tsang, B. W., Lo, E. C., Worthington, H. V., & Marinho, V. C. (2010). Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children. *Cochrane database of systematic reviews*(1).

Wu, C. D. (2009). Grape products and oral health. *The Journal of nutrition*, 139(9), 1818S-1823S.

Xiang, F., Peng, L., Yin, Z., Jia, R., Hu, Z., Li, Z., . . . Lv, C. (2015). Acute and subchronic toxicity as well as evaluation of safety pharmacology of *Galla chinensis* solution. *J Ethnopharmacol*, 162, 181-190. doi: 10.1016/j.jep.2014.12.021

Xie, Q., Li, J. Y., Zuo, Y. L., & Zhou, X. D. (2005). [The effect of galla chinensis on the growth of cariogenic bacteria in vitro]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 23(1), 82-84.

Yamagishi, K., Onuma, K., Suzuki, T., Okada, F., Tagami, J., Otsuki, M., & Senawangse, P. (2005). A synthetic enamel for rapid tooth repair. *Nature*, 433(7028), 819-819.

Yates, C., & Duane, B. (2015). Maternal xylitol and mutans streptococci transmission. *Evid Based Dent*, 16(2), 41-42. doi: 10.1038/sj.ebd.6401090

Yee, R., Holmgren, C., Mulder, J., Lama, D., Walker, D., & van Palenstein Helderma, W. (2009). Efficacy of silver diamine fluoride for Arresting Caries Treatment. *J Dent Res*, 88(7), 644-647. doi: 10.1177/0022034509338671

Zhang, T., Chu, J., & Zhou, X. (2015). Anti-cariious Effects of Galla chinensis: A Systematic Review. *Phytother Res*, 29(12), 1837-1842. doi: 10.1002/ptr.5444

Zhang, T. T., Guo, H. J., Liu, X. J., Chu, J. P., & Zhou, X. D. (2016). Galla chinensis Compounds Remineralize Enamel Caries Lesions in a Rat Model. *Caries Res*, 50(2), 159-165. doi: 10.1159/000445036

Zhao, Q., & Cai, F. (2001). The remineralization of enamel lesions by casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate in vitro. *Zhonghua kou Qiang yi xue za zhi= Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi= Chinese Journal of Stomatology*, 36(6), 421-423.

İn-Vitro Fertilizasyon Tedavisinde Kötü Over Yanıtlı Hastaların Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar

Gizem BEKTAŞ¹
Ayşegül ÖKSÜZOĞLU²

İnfertilite, modern teknoloji çağında değişen yaşam ve çalışma koşullarıyla birlikte, çocuk isteyen çiftlerin daha ileri yaşlara kaymasıyla bağlantılı olarak son yıllarda gittikçe yaygınlaşan bir patolojidir. İnfertilite alanındaki araştırmalarla birlikte oluşan teknolojik ve bilimsel gelişmelerle birlikte tedavi seçeneklerindeki ilerlemeler daha öncesinde çözümsüz olan durumlarda yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamaktadır. Ancak kötü over yanıtı (POR) hasta grubunun in-vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinde yönetimi klinisyenler için halen zor ve tartışmalıdır. Prevalansını belirlemek zor olsa da % 9-24 arasındadır ve dört hastanın birinin kötü prognozlu olduğunu göstermektedir (Ubaldi & ark., 2014). Ayrıca gebelik oranları yaklaşık %2-4 çok düşüktür (Yılmaz & ark., 2013). Etyopatogenezi komplikedir ve halen net anlaşılammıştır ancak kabul gören faktörler yaş bağımlı over follikül rezervinde azalma, ileri evre endometriozis, kromozal ve genetik değişiklikler, geçirilmiş over cerrahisi, pelvik adezyonlar, metabolizma hastalıkları, toksik otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklardır (Blumenfeld, 2020). Son zamanlarda POR hastalarının yönetiminde en iyi tedavi yaklaşımını araştıran birçok araştırma yapılmaktadır ancak halen ideal tedavi yaklaşımı belirlenmemiştir. POR hasta grubu çok heterojen bir popülasyon olmakla birlikte, POR tanımlamasının net olarak yapılamamış olması da tedavi modalitelerinin karşılaştırılmasını zorlaştırmakta ve ideal tedavi yaklaşımının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Hatta Polyzos. ve ark. 47 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdikleri bir derlemede 41 farklı tanımlama bildirmiştir (Polyzos & Devroey, 2011). Bu yayının üzerine aynı yıl European Society of Human Reproduction ve Embryology (ESHRE) heterojeniteyi azaltmak amacıyla Bologna kriterlerini yayınlamıştır (Ferraretti & ark., 2011).

Bologna kriterlerine göre aşağıdakilerin en az iki tanesi olmalıdır;

- İleri maternal yaş ≥ 40 yaş
- Daha önceki kötü over yanıtı stimulyasyon siklusu ≤ 3 oosit
- Anormal over rezerv testi (antral follikül sayısı (AFC) <7 ya da anti-mullerian hormon (AMH) <1.1 ng/ml)
- İleri maternal yaş ya da anormal over rezerv testi yokluğunda daha önce maksimal stimulyasyona rağmen kötü yanıtı iki siklusun varlığında POR tanısı konur.

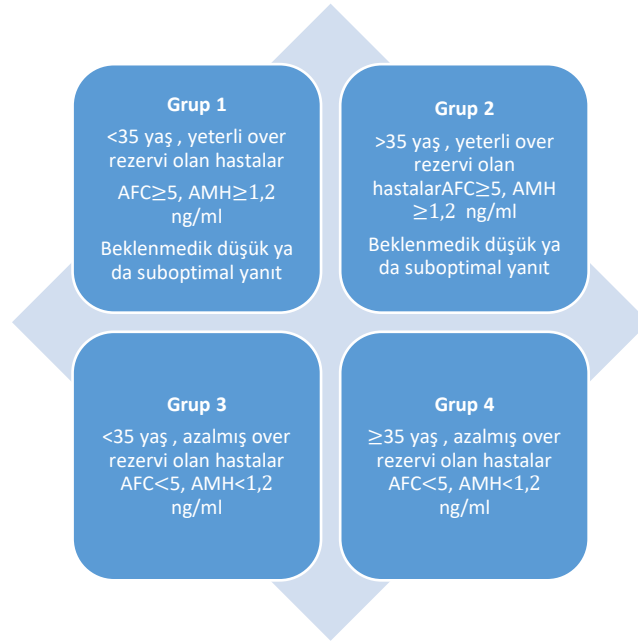
Bologna kriterleri, POR tanımlamasında homojenite sağlanması amacıyla ilk girişim olsa da risk faktörlerinin tanımlanmasında tam net olmadığı ve oosit kalitesi ve diğer faktörleri hesaba

¹ Dr, Medical Park Ankara Hastanesi, drgizemtanrikulu@gmail.com

² Dr, Medical Park Ankara Hastanesi, oksuzoglu@yahoo.com

katmadığından, halen heterojen bir sınıfı tanımladığından ve subgrup popülasyonu içermediğinden, ek olarak da tedavi yaklaşımında yönergeleri olmadığından eleştirilmektedir (Boza & ark., 2018, Frydman, 2011, Bozdağ & ark., 2017). Taze embriyo transfer sikluslarında canlı doğum oranlarını maksimize eden ideal oosit sayısını belirlemeyi hedefleyen birçok çalışma yapılmaktadır; Van der Gaast ve ark.'a (Van der Gaast & ark., 2006) göre bu sayı 13, Verberg ve ark.'a (Verberg & ark., 2009) göre ~10, Fatemi ve ark.'a (Fatemi & ark., 2013) göre ~18, Sunkara ve ark.a göre ise 15'tir (Sunkara & ark., 2011). Bu durumda taze embriyo transfer sikluslarında ideal canlı doğum oranlarına ulaşabilmek için ortalama 10-15 oosit elde edilmesi gerekmektedir. Bologna kriterlerine göre kötü over yanıtı hastalar 3 ve daha az oosit elde edilen hastalardır ancak 4-9 oosit elde edilen sub-optimal yanıtı hastalar sınıflandırmaya dahil edilmemiştir.

Bologna kriterlerinin ilk kez 2012'de tariflenmesi ve eleştirilmesinin ardından 2016'da hem azalmış over rezervi hem de gonadotropinlerle overyan stimülasyona azalmış cevaplı hastaları da içeren POSEIDON sınıflaması tanımlanmıştır (Şekil 1). POSEIDON sınıflaması sadece elde edilen oosit sayısını değil, aynı zamanda yaş bağımlı anopluidi oranını da hesaba katmakta ve eş zamanlı hasta yönetiminde yönergeleriyle de bir kılavuz olmaktadır. POSEIDON sınıflamasının amacı farklı yanıtlardaki hastalarda en az bir öplid embriyo oluşması amacıyla toplanması gereken oosit sayısını elde etmek için ideal stratejinin belirlenmesidir.



Şekil 1- POSEIDON Sınıflaması

POSEIDON sınıflamasına göre grup 1 ve 2 hastalar beklenmedik kötü yanıtı hastalar iken, grup 3 ve 4 azalmış over rezerv testleri olan ve beklenen kötü over yanıtı hasta grubudur. POSEIDON hasta popülasyonunun %55'ini grup 4 (35 yaş ve üzerinde hastalar ve azalmış over rezerv testleri; AMH <1,2 ng/ml, AFC <5) ve %10 Grup 3 (35 yaş altında ancak azalmış over rezerv testleri olan AMH <1,2 ng/ml, AFC <5) hastalardır (Haahr & ark., 2019). Ancak günümüzde toplumsal sosyokültürel değişimlerle birlikte ilk anne olma yaşının artmasıyla kötü over yanıtı hastalarda Grup 4 hasta oranı %74'lere çıkmaktadır (Alsbjerg & ark., 2019).

POSEIDON Grup 3 ve 4 Yönetiminde Tedavi Stratejileri

Hipofiz Supresyon Protokolleri

Overyan folliküller yaklaşık 2-4 aylık bir periyotta matür hale gelirler (McGee & Hsueh, 2000). IVF sikluslarında overyan stimülasyon ile elde edilen matür oosit sayısını artırmak amacıyla, geleneksel olarak bu maturasyon sürecinin son 2 haftasında gelişecek olan antral folliküllerin stimülasyonuna odaklanılmaktadır. Ancak gonadotropinlerle başarılı overyan stimülasyon multiple antral folliküllerin varlığına bağlıdır. Geleneksel overyan stimülasyon öncesinde erken follikül seçiliminin inhibisyonu ve folliküllerin senkronizasyonu özellikle kötü yanıtlı hasta grubunda IVF sonuçlarını iyileştirebilir (McGee & Hsueh, 2000). Sunkara ve ark. 2014'te yaptığı iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmada kısa antagonist protokol ile karşılaştırıldığında uzun GnRH agonist protokol ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bir tane fazla matür oosit elde edildiği bildirilmiştir (Sunkara & ark., 2014). Bu doğrultuda GnRH antagonist sikluslarında menstruasyondan 5 gün önce başlanan günlük estradiol tedavisiyle ya da siklus başlangıcında kısa GnRH antagonist tedavisiyle veya tedavi öncesi oral kontraseptifler/12-14 gün progestinler ile de benzer sonuçlar elde edilebilir (Humaidan & ark., 2019). Ek olarak antagonist protokol daha hasta dostu olup bu zor hasta popülasyonunda tedaviyi bırakma oranlarını azaltabilir. Ancak her hastanın klinik özellikleri (ör; bazal antral follikül sayısı), tedavi geçmişi ve daha önceki stimülasyon sonuçları dikkatle değerlendirilerek stimülasyon protokol seçimi yapılmalıdır (Oehninger, 2011). Örneğin, prematür luteinizasyon ileri yaş (>43 yaş) kadınlarda ve azalmış over rezervi olan kadınlarda daha sıklıkla görülür. Bu tür hastalarda erken ovulasyon triggeri (ör; önde giden follikül 16mm ulaştığında) embriyo sayısı ve kalitesinde iyileşme sağlarken klinik gebelik oranlarında da ilerleme sağlayabilir (Wu & ark., 2015).

Gonadotropin Türü ve Dozu

ESHRE-2020 kontrollü overyan stimülasyon kılavuzuna göre kötü over yanıtlı hastaların yönetiminde gonadotropinlerin birbirine üstünlüğünü gösteren yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (Bosch & ark., 2020). Ek olarak günlük gonadotropin dozunun 300 IU'nin üzerine artırılması, folliküllerin yokluğunu kompanze edemeyeceğinden canlı doğum oranlarını artırmamakta olup önerilmemekle birlikte, zararlı etkileri dahi olabilir (Berkkanoglu & Ozgur, 2010). Aslında 650,000'den fazla siklusun analiz edildiği geniş bir retrospektif çalışmada rekombinant FSH veya üriner FSH ile 300IU'den fazla günlük dozlar ile stimülasyonun canlı doğum oranlarını azalttığı bildirilmiştir. LH aktivitesi FSH reseptör ekspresyonunu artırarak folliküllerin gonadotropin duyarlılığını artırarak follikül seçimi ve gelişimine olumlu etki ederken granuloza hücre apoptozunu da azaltır; bu nedenle özellikle Grup 4 hasta popülasyonunda overyan stimülasyonda FSH+LH kombinasyonunun faydalı etkilerinden dolayı birlikte kullanımı önerilmektedir (Lehert & ark., 2014).

Natürel Siklus IVF/ Mild Stimülasyon

Mild overyan stimülasyon daha az süre ile düşük doz gonadotropinlerin kullanımıyla daha hasta dostu olup daha ekonomik bir tedavi şeklidir. American Society for Reproductive Medicine (ASRM) overyan stimülasyona kötü yanıt vermesi beklenen hasta grubunda yapılan iki tane randomize kontrollü çalışmanın sonuçları doğrultusunda; konvansiyonel gonadotropin protokolleri ile düşük doz gonadotropinlerle (≤ 150 IU/gün) stimülasyonda benzer gebelik oranları elde edildiğinden düşük doz gonadotropin protokollerinin kullanılması için yeterli kanıt olduğunu bildirmiştir. Ek olarak düşük doz gonadotropinlerin klomifen sitrat (CC) ve letrozole gibi oral ajanlarla kombinasyonun da, konvansiyonel stimülasyonlar ile benzer gebelik oranlarından dolayı, kullanılmasını önermektedir (ASRM@asrm.org, 2018). Ancak son zamanlarda yapılan bir meta-

analizde en ekonomik protokol olmasına rağmen CC ile kombine stimülasyonda gebelik şansının en düşük olduğu rapor edilmiştir (Zhang & ark., 2020).

Son yıllarda özellikle kötü over yanıtlı hasta popülasyonunda natürel siklus IVF yaklaşımı da popüler olmaya başlamıştır (Kadoch, Phillips & Bissonnette, 2011). Bu yaklaşımın biyolojik algoritması tek ancak daha kaliteli oosit eldesi ile daha sağlıklı embriyonun daha reseptif endometriuma implantasyonudur. Konvansiyonel protokollerde olduğu gibi yüksek gonadotropin dozları ile stimülasyonun yokluğu; embriyo-endometrium asenkronizasyonuna yol açan erken progesteron yükselmesinin gebelik sonuçları üzerindeki negatif etkisini ortadan kaldırır (Venetis & ark., 2013). Ancak natürel siklus IVF'in potansiyeli sınırlıdır çünkü kadın yaşından bağımsız olarak siklus başına canlı doğum oranları yaklaşık % 2,6'dır (Polyzos & ark., 2011)

Double Stimülasyon (folliküler faz ve luteal faz stimülasyonu)

Kadınlarda antral folliküllerin seçilimi ve büyümesinin altında yatan fizyolojik mekanizmalar halen net olarak aydınlatılmamıştır, ancak menstruel döngüde antral folliküllerin folliküler faz boyunca büyüdüğü ve tek bir follikül kohortunun geliştiği klasik teori; folliküllerin menstruel siklusun herhangi bir döneminde gelişebileceğini gösteren kanıtlar sonucunda ortadan kalkmıştır. Menstruel siklusta multipl follikül kohortunun (folliküler dalgaların) olduğunu gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır (Baerwald, Adams & Pierson, 2012). Sağlıklı kadınlardan oluşan geniş bir popülasyonun incelendiği bir çalışmada interovulatar dönemde 4-5mm'den büyük 4-14 adet follikülü içeren 2 ya da 3 tane folliküler dalga varlığı bildirilmiştir; kadınların %68'inde iki folliküler dalga, kalan %32'sinde ise üç folliküler dalga gösterilmiştir. Bu gelişmeler kontrollü overyan stimülasyonda özellikle kanser hastalarında, kötü over yanıtlı, ileri maternal yaştaki kadınlarda yeni tedavi olasılıklarının önünü açmıştır.

Folliküler faz ve luteal faz stimülasyonunun birlikte kullanımını ilk kez 2013 yılında Xu ve Li tarafından 41 yaşında kötü over yanıtlı bir kadında bildirilmiştir (Xu & Li, 2013). Double stimülasyonun primer hedefi kötü over yanıtlı hasta grupları olsa da fertilité prezervasyonunda da hastalar faydalanabilmektedir. Double stimülasyonun amacı tek bir menstruel siklusta daha fazla oosit elde edilmesidir. Kuang ve ark. 38 kötü over yanıtlı hastada 'Shanghai Protokolü' olarak adlandırdıkları double stimülasyon protokolünü bildirmişlerdir; Shanghai Protokolünde siklusun 3. Gününde 25mg/gün CC başlanmakta ve trigger gününe kadar devam etmektedir; ek olarak letrozole 2,5mg/gün siklusun 3-6.günleri arasında kullanılmakta ve siklusun 6. Gününde 150 IU insan menopozal gonadotropini (hMG) gün aşırı başlanmaktadır. 0,6 gr İbuprofen trigger günü ve ertesi günü kullanılmaktadır. Oosit pick-up (OPU)ertesi günü 2-8mm arasında en az iki tane follikül var ise luteal faz stimülasyonu letrozole ve 225 IU hMG ile başlanmaktadır. Prematür ovulasyondan korunmak için medroksiprogesteron asetat ve ibuprofen kullanılmaktadır. Folliküler faz ve luteal faz stimülasyonunun her ikisinde de final oosit maturasyonu amacıyla GnRH-agonistleri kullanılmaktadır. Shanghai protokolü ile bu çalışmada folliküler faz stimülasyonundan ortalama 1.7 ± 1.0 ; luteal faz stimülasyonundan ise 3.5 ± 3.2 oosit elde edilmiştir ($p=0,001$). 38 hastanın %68,4'ü 1-6 arasında klivaj embriyosu dondurulmuş ve 21 hastada 23 dondurulmuş embriyo transfer siklusu ile 11 devam eden gebelik (%47,8) elde edilmiştir (Kuang & ark., 2014). 2016 yılında 51 kötü over yanıtlı hastada double stimülasyon ile folliküler faz ve luteal faz stimülasyonundan elde edilen oositlerin kompetansı araştırılmış ve metafaz 2(M2) oosit sayısı, fertilizasyon oranı, blastulasyon oranı ve öploidi oranları benzer bulunmuştur (Ubaldi & ark., 2016). Bu çalışmada dikkat çeken önemli nokta ise double stimülasyon ile tek bir overyan siklusta bir öploidi embriyo elde etme oranı standart folliküler faz stimülasyonu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%42'den %70'e artış)(Ubaldi & ark., 2016). Bugüne kadarki veriler luteal faz stimülasyonundan elde edilen oositlerin yeterliliğini ortaya koymuştur ancak henüz maliyet etkinlik analizi yapılmadığından maliyet etkinlik analizine ihtiyaç vardır.

Alternatif hormon ilaçları ve nutrisyonel takviye kullanımı

İnfertil hastaların büyük çoğunluğu IVF sonuçlarını iyileştirmek, anksiyete ve stres düzeylerini azaltmak ve genel sağlığını desteklemek amacıyla alternatif ek tedavi ilaçları ve besin takviyeleri kullanmaktadır. Bu şekilde kendilerini de tedavi sürecinin içinde ve kontrolünde olduklarını hissetmektedirler ancak bugüne kadar kötü overyan yanıtlı hastaların IVF sonuçlarını iyileştirmede etkinliği kanıtlanmış bir ek tedavi yöntemi yoktur.

Androjenler

Folikül gelişiminde androjenlerin rolü birçok hayvan çalışmasında araştırılmıştır. 25 yıl öncesinde androjenlerin follikül atrezisini artırdığına ve polikistik over sendromunda gözlenen kötü oosit kalitesinden dolayı normal follikülogenez için zararlı olduğu düşünülmeye rağmen androjenlerin follikülogenez sürecinde kritik rolü mevcuttur. Androjenlerin granuloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonunu indükleyerek folliküler büyümeyi desteklediği ve FSH etkilerini artırarak östrojen biosentezini stimule ettiği ve IGF-1 sistemi üzerinden pre-antral ve antral follikül seçilimi ve büyümesini artırabildiği düşünülmektedir. IVF tedavisi öncesi testosteron ve dihidroepiandrosteron (DHEA) kullanımını araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Yeung & ark., 2016, Zhang & ark., 2016). Birkaç kohort ve vaka-kontrol çalışması kötü over yanıtlı hasta grubunda IVF sonuçlarında iyileşme bildirirse de iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalarda stimülasyona yanıtta ve over rezerv testlerinde düzelme ortaya koyamamıştır (Yeung & ark., 2013). Sonuç olarak kötü over yanıtlı hasta grubunda androjenlerin kullanım dozu, süresi ve IVF sonuçları üzerindeki etkisine dair halen yeterli kanıt yoktur.

Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu supplementasyonu üremeye yardımcı tedavi modellerinde, polikistik over sendromu, kötü over yanıtlı hasta grubu, kötü embriyo ve oosit kalitesi gibi çeşitli klinik senaryolarda araştırılmıştır (Regan & ark., 2018, Duffy & ark., 2010). Tüm dünyada birçok IVF merkezinde yaygın olarak kullanılan adjuvan tedavilerden biridir ve hayvan çalışmalarında gözlenen olumlu etkilerinden dolayı kullanılmaktadır (Drakopoulos & ark., 2016). Büyüme hormonu insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentezi üzerinden erken follikülogenez, oosit maturasyonu ve embriyogenez üzerinde etkili olmaktadır (Kim & Accili, 2002, Hull & Harvey, 2001). Bugüne kadar olan kanıtlar büyüme hormonunun kötü over yanıtlı hasta grubunda elde edilen oosit sayısını artırdığına yönelik olsa da son zamanlarda yapılan çift kör-plasebo kontrollü randomize çalışmada 130 kötü over yanıtlı hastada büyüme hormonu takviyesi alan ve almayan kontrol grubu arasında elde edilen oosit sayıları arasında fark bulunamamıştır (Norman & ark., 2019). Ek olarak son zamanlarda yapılan bir meta-analizde de büyüme hormonu supplementasyonu ile kötü over yanıtlı hasta grubunda klinik gebelik oranlarında iyileşme bildirilmesine rağmen canlı doğum oranları, devam eden gebelik oranları ve abortus oranlarında bir iyileşme bildirilememiştir (Cozzolino & ark., 2020). Sonuç olarak büyüme hormonu kullanımının kötü over yanıtlı hasta grubunda olumlu etkilerini ortaya koyan ve optimal kullanım süresi ve dozunu belirleyen iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antioksidanlar

Kötü over yanıtlı hasta grubunda oksidan stres ve mitokondriyal disfonksiyon en çok araştırılan olası mekanizmalardandır (Van Blerkom, 2011). Mitokondri oositlerde en çok bulunan organellerden biridir ve erken evre embriyolar reaktif oksijen radikallerinin (ROS) ve oksijen metabolizmasının son ürünlerinin yaklaşık %90'ını üretir ve antioksidan mekanizmalar yoluyla ROS'u inaktif duruma getirir (Nickel, Kohlhaas & Maack, 2014). Birçok fizyolojik süreç sonrasında mitokondride yüksek düzeylere ulaşan ROS oksidan stresi artırır ve mitokondriyal disfonksiyona

yol açar. Bunun sonucunda da yaş bağımlı değişikliklere benzer olarak DNA ve hücre içi oksidatif hasar ortaya çıkar. Bu sebeple de reproduktif sonuçlarda iyileşme sağlamak amacıyla antioksidan takviyesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir RCT; 169 POSEIDON Grup 3 hasta popülasyonunda overyan stimülasyon öncesinde 60 gün boyunca ko-enzim Q10 kullanımının, kullanılan gonadotropin dozunu azalttığını ve elde edilen oosit sayısını artırdığını bildirmiştir (Xu & ark, 2018). Ancak bu bulguların desteklenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

POSEIDON Grup 1 ve 2 Yönetiminde Tedavi Stratejileri

Normogonadotropik ve over rezerv testleri iyi olan ancak konvansiyonel overyan stimülasyona beklenmedik azalmış (<4 oosit) ya da sub-optimal (4-9 oosit) yanıt veren kadınlar bu gruba dahil edilmektedir. ≤35 yaş kadınlar grup 1, >35 yaş kadınlar grup 2 içerisindedir. Bu grup hastalarda daha yüksek dozlarda gonadotropinlere (>3000IU) ve daha uzun stimülasyon süresine (>10gün) ihtiyaç duyulmaktadır (Alviggi & ark., 2013). Bu beklenmedik kötü/sub-optimal yanıt mekanizması için bugüne kadar birçok açıklama yapılmış olsa da en çok üzerinde durulan teori; bu hastaların gonadotropin genlerinde ya da reseptörlerinde tek nükleotid polimorfizmleri olabileceğidir. Aynı mekanizma ile LH geninin varyant β subunitesine sahip kadınlar da yüksek dozlarda stimülasyona ihtiyaç duyabilir ve overyan stimülasyona azalmış sensitivite gösterebilir. Beklenmedik kötü overyan yanıtın diğer sebepleri; başlangıç gonadotropin dozunun düşük olması, asenkron follikül gelişimi, oosit toplanması sırasında ve final oosit maturasyonu sürecindeki teknik sorunlardır (Romanski & ark., 2019).

Overyan yanıtın en önemli belirleyicilerinden biri trigger günü 16-22mm arasındaki follikül sayısının antral follikül sayısına oranı ile hesaplanan folliküler yanıt oranıdır (FORT) (Gallot & ark., 2012). Düşük FORT (<%50); AMH/AFC'a dayanarak gonadotropin stimülasyonu ile beklenenden daha az preovulatuvar follikül üreten hasta grubudur. Overyan stimülasyona hiporesponsif yanıt veren kadınların prevalansını tam olarak belirlemek zor olsa da yaklaşık %40-45'tir. Prevalansının yüksek olması normal over rezervine sahip önemli sayıda kadının IVF tedavisinde azalmış yanıt verebileceğinin altını çizmektedir (Conforti & ark., 2019).

POSEIDON Grup 1-2 hastaların yönetimi belirgin bir diagnostik ve terapötik yaklaşım gerektirir. Bu hasta grubunda optimal terapötik yaklaşımı belirleyen kanıtlar henüz yetersiz ve retrospektif çalışmalardan elde edilmiş olsa da hedef elde edilen oosit sayısını artırmak ve öplid embriyo elde etme olasılığını artırarak gebelik şansının artırılmasıdır (Drakopoulos & ark., 2016, Polyzos & ark., 2018, Drakopoulos & ark., 2019). Beklenmedik azalmış/sub-optimal over yanıtının arkasındaki ana problem oosit veriminin over rezervi ile uyumlu olmamasıdır. Bu durumda elde edilen oosit sayısını artırmak amacıyla daha potent gonadotropin formülasyonu kullanılmalıdır. Rekombinant FSH'nin üriner FSH ile karşılaştırıldığında daha çok oosit elde edilmesini sağladığını gösteren birçok RCT ve meta-analiz mevcuttur. Bu nedenle POSEIDON Grup 1-2 hastalarda rekombinant FSH tercih edilebilir. Düşük FORT'un önlenmesinde FSH gonadotropin dozunun artırılması ve LH aktivitesinin eklenmesi etkili olabilir. Overyan stimülasyona beklenmedik kötü yanıt veren hastalarda LH aktivitesinin eklenmesi ile oosit sayısında ve gebelik oranlarında artma bildirilmiştir (Papaleo & ark., 2014, Conforti & ark., 2019). Devam eden stimülasyon siklusunu kurtarmak amacıyla midfolliküler fazda 2:1 oranında FSH:LH eklenmesi önerilmektedir (Conforti & ark., 2019). LH aktivitesi granuloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonunu artırarak ve endojen androjen düzeylerini düzelterek overyan yanıtı iyileştirmektedir (Weil & ark., 1999). Ek olarak asenkron follikül gelişimine bağlı düşük FORT meydana geldiğinde follikül senkronizasyonu amacıyla oral östrojenler, kontraseptifler veya progestinler overyan stimülasyon öncesinde oosit kompetansını bozmadan follikül senkronizasyonu amacıyla kullanılabilir (Cakmak & ark., 2014, Pabuccu, Caglar & Pabuccu, 2015).

Sonuç

Üremeye yardımcı tedavilerde kötü overyan yanıt hem fertilité uzmanı hem de hastanın kendisi için zorlayıcı bir durumdur. Klinisyenler uzun yıllardır bu durumla baş etmeye çalışmakta, bu heterojen popülasyonun standart tanı kriterlerinin oluşturulması için bir araya gelmekte ve bu doğrultuda karşılaştırılabilir yeni tedavi seçenekleri denenmektedir. Önemli ölçüde ilerleme kaydedilmiş olsa da halen kötü overyan yanıtı hastaların optimal tedavi yönetimi belirlenebilmiş değildir ve kanıta dayalı önerilerde bulunabilmesi için büyük örneklemlerle karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Alsbjerg, B. & Haahr, T. & Elbaek, HO. & Laursen, R. & Povlsen, BB. & Humaidan, P. (2019). Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna criteria poor ovarian responders a case series. *Reprod Biomed Online*, 38(5):677-82.

ASRM@asrm.org PCotASfRMEa. (2018). Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertil Steril*, 109(6):993-9.

Baerwald, AR. & Adams, GP. & Pierson, RA. (2003). A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril*, 80(1):116-22.

Baerwald, AR. & Adams, GP. & Pierson, RA. (2012). Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*, 18(1):73-91.

Berkkanoglu, M. & Ozgur, K. (2010). What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril*, 94(2):662-5.

Blumenfeld, Z. (2020). What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11:192.

Bosch, E. & Broer, S. & Griesinger, G. & Grynberg, M. & Humaidan, P. et al. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*, (2):hoaa009.

Boza, A. & Oguz, SY. & Misirlioglu, S. & Yakin, K. & Urman, B. (2018). Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril*, 109(1):104-9.e2.

Bozdag, G. & Polat, M. & Yarali, I. & Yarali, H. (2017). Live birth rates in various subgroups of poor ovarian responders fulfilling the Bologna criteria. *Reprod Biomed Online*, 34(6):639-44.

Cakmak, H. & Tran, ND. & Zamah, AM. & Cedars, MI. & Rosen, MP. (2014). A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders. *Fertil Steril*, 101(5):1308-14.

Conforti, A. & Esteves, SC. & Cimadomo, D. & Vaiarelli, A. & Di Rella, F. & Ubaldi, FM. et al. (2019). Management of Women With an Unexpected Low Ovarian Response to Gonadotropin. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10:387.

Conforti, A. & Esteves, SC. & Di Rella, F. & Strina, I. & De Rosa P. & Fiorenza, A. et al. (2019). The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 17(1):18.

Conforti, A. & Esteves, SC. & Picarelli, S. & Iorio, G. & Rania, E. & Zullo, F. et al. (2019). Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med*, 61(1):24-9.

Cozzolino, M. & Cecchino, GN. & Troiano, G. & Romanelli, C. (2020). Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 114(1):97-109.

Drakopoulos, P. & Errázuriz, J. & Santos-Ribeiro, S. & Tournaye, H. & Vaiarelli, A. & Pluchino, N. et al. (2019). Cumulative live birth rates in in-vitro fertilization. *Minerva Ginecol*, 71(3):207-10.

Drakopoulos, P. & Pluchino, N. & Bischof, P. & Cantero, P. & Meyer, P. & Chardonnens, D. (2016). Effect of Growth Hormone on Endometrial Thickness and Fertility Outcome in the Treatment of Women with Panhypopituitarism: A Case Report. *J Reprod Med*, 61(1-2):78-82.

Duffy, JM. & Ahmad, G. & Mohiyiddeen, L. & Nardo, LG. & Watson, A. (2010). Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD000099.

Fatemi, HM. & Doody, K. & Griesinger, G. & Witjes, H. & Mannaerts, B. (2013). High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. *Hum Reprod*, 28(2):442-52.

Ferraretti, AP. & La Marca, A. & Fauser, BC. & Tarlatzis, B. Nargund, G. & Gianaroli, L. et al. (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 26(7):1616-24.

Fischer, R. & Nakano, FY. & Roque, M. & Bento, FC. & Baukloh, V. & Esteves, SC. (2019) A quality management approach to controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology: the "Fischer protocol". *Panminerva Med*, 61(1):11-23.

Frydman, R. (2011). Poor responders: still a problem. *Fertil Steril*, 96(5):1057.

Gallot, V. & Berwanger da Silva, AL. & Genro, V. & Grynberg, M. & Frydman, N. & Fanchin, R. (2012). Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Hum Reprod*, 27(4):1066-72.

Haahr, T. & Dosouto, C. & Alviggi, C. & Esteves, SC. & Humaidan, P. (2019). Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10:614.

Hull, KL. & Harvey, S. (2001). Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol*, 168(1):1-23.

Humaidan, P. & La Marca, A. & Alviggi, C. & Esteves, SC. & Haahr, T. (2019). Future Perspectives of POSEIDON Stratification for Clinical Practice and Research. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10:439.

Kadoch, IJ. & Phillips, SJ. & Bissonnette, F. (2011). Modified natural-cycle in vitro fertilization should be considered as the first approach in young poor responders. *Fertil Steril*, 96(5):1066-8.

Kim, JJ. & Accili, D. (2002). Signalling through IGF-I and insulin receptors: where is the specificity? *Growth Horm IGF Res*, 12(2):84-90.

Kuang, Y. & Chen, Q. & Hong, Q. & Lyu, Q. & Ai, A. & Fu, Y. et al. (2014). Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*, 29(6):684-91.

Lehert, P. & Kolibianakis, EM. & Venetis, CA. & Schertz, J. & Saunders, H. & Arriagada, P. et al. (2014). Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant

luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 12:17.

McGee, EA. & Hsueh, AJ. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev*, 21(2):200-14.

Norman, RJ. & Alvino, H. & Hull, LM. & Mol, BW. & Hart, RJ. & Kelly, TL. et al. (2019). Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. *Reprod Biomed Online* 38(6):908-15.

Oehninger, S. (2011). Poor responders in in vitro fertilization (IVF) therapy: the challenge continues. *Facts Views Vis Obgyn*, 3(2):101-8.

Pabuccu, EG. & Caglar, GS. & Pabuccu, R. (2015). Estrogen or anti-estrogen for Bologna poor responders? *Gynecol Endocrinol*, 31(12):955-8.

Papaleo, E. & Vanni, VS. & Viganò, P. & La Marca, A. & Pagliardini, L. & Vitrano, R. et al. (2014). Recombinant LH administration in subsequent cycle after "unexpected" poor response to recombinant FSH monotherapy. *Gynecol Endocrinol*, 30(11):813-6.

Polyzos, NP. & Devroey, P. (2011). A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*, 96(5):1058-61.e7.

Polyzos, NP. & Drakopoulos, P. & Parra, J. & Pellicer, A. & Santos-Ribeiro, S. & Tournaye, H. et al. (2018). Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for invitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil Steril*, 110(4):661-70.e1.

Regan, SLP. & Knight, PG. & Yovich, JL. & Arfuso, F. & Dharmarajan, A. (2018). Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertil Steril*, 110(7):1298-310.

Romanski, PA. & Farland, LV. & Tsen, LC. & Ginsburg, ES. & Lewis, EI. (2019). Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril*, 111(2):294-301.e1.

Sunkara, SK. & Rittenberg, V. & Raine-Fenning, N. & Bhattacharya, S. & Zamora, J. & Coomarasamy, A. (2011). Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*, 26(7):1768-74.

Ubaldi, F. & Vaiarelli, A. & D'Anna, R. & Rienzi, L. (2014). Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int*, 14:352098.

Ubaldi, FM. & Capalbo, A. & Vaiarelli, A. & Cimadomo, D. & Colamaria, S. & Alviggi, C. et al. (2016). Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril*, 105(6):1488-95.e1.

Van, Blerkom J. (2011). Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence. *Mitochondrion*, 11(5):797-813.

Van der Gaast, MH. & Eijkemans, MJ. & Van der Net, JB. De Boer, EJ. & Burger, CW. & Van Leeuwen, FE. et al. (2006). Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online*, 13(4):476-80.

Venetis, CA. & Kolibianakis, EM. & Bosdou, JK. & Tarlatzis, BC. (2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*, 19(5):433-57.

Verberg, MF. & Eijkemans, MJ. & Macklon, NS. & Heijnen, EM. & Baart, EB. & Hohmann, FP. et al. (2009). The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 15(1):5-12.

Weil, S. & Vendola, K. & Zhou, J. & Bondy, CA. (1999). Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(8):2951-6.

Wu, YG. & Barad, DH. & Kushnir, VA. & Lazzaroni, E. & Wang, Q. & Albertini, DF. et al. (2015). Aging-related premature luteinization of granulosa cells is avoided by early oocyte retrieval. *J Endocrinol*, 226(3):167-80.

Xu, B. & Li, Y. (2013). Flexible ovarian stimulation in a poor responder: a case report and literature review. *Reprod Biomed Online*, 26(4):378-83.

Xu, Y. & Nisenblat, V. & Lu, C. & Li, R. & Qiao, J. & Zhen, X. et al. (2018). Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*, 16(1):29.

Yeung, T. & Chai, J. & Li, R. & Lee, V. & Ho, PC. & Ng, E. (2016). A double-blind randomised controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve markers, ovarian response and number of oocytes in anticipated normal ovarian responders. *BJOG*, 123(7):1097-105.

Yeung, TW. & Li, RH. & Lee, VC. & Ho, PC. & Ng, EH. (2013). A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(1):380-8.

Yilmaz, N. & Uygur, D. & Inal, H. & Gorkem, U. & Cicek, N. & Mollamahmutoglu, L. (2013). Dehydroepiandrosterone supplementation improves predictive markers for diminished ovarian reserve: serum AMH, inhibin B and antral follicle count. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 169(2), 257-60.

Zhang, M. & Niu, W. & Wang, Y. & Xu, J. & Bao, X. & Wang, L. et al. (2016). Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 33(8):981-91.

Zhang, Y. & Zhang, C. & Shu, J. & Guo, J. & Chang, HM. & Leung, PCK. et al. (2020). Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 26(2):247-63.

Olağanüstü Durumlar ve Afetlerde Hemşirelik

Dilek HASSOY¹
Duygu YEŞİLFİDAN²
Safiye ÖZVURMAZ³

GİRİŞ

Olağandışı durum; olağanın dışına çıkan, sıra dışı, gündelik hayatı ve düzeni geçici ya da kalıcı olarak değiştiren hatta toplumsal düzenin bozulmasına, kesintiye uğramasına ve işlevlerini yerine getirememesine neden olan ani değişiklik olarak tanımlanabilir. Bu beklenmedik ve alışıla gelmedik durum can ve mal kayıplarına neden olabileceği gibi, etkilenen insanların temel ihtiyaçlarını karşılamakta zorlanmalarına da neden olabilir. Olağanüstü durumun neden olduğu karmaşa ve kaos, negatif etkilenmenin yaygınlığı ve etkili bir şekilde yanıt verilememiş olması olağanüstü durumun afet olarak nitelendirilmesine yol açar (TDK, 2022; WHO, 2021). Çok çeşitli tehlikelerden kaynaklanabilen olağanüstü durumlar doğrudan ve dolaylı etkileri nedeniyle insanların hayatlarını etkileyebilir, ülkelerin sağlık sistemleri üzerinde uzun süreli etkiler bırakabilir ve çoğunlukla ekonomik yapılarına zarar verebilirler (WHO, 2021).

Birleşmiş Milletler, afeti; yerel müdahale kapasitesini aşan ve dış yardım gerektiren insan, malzeme veya çevre açısından yaygın kayıplara neden olan, toplumun işleyişinde ciddi bir bozulma olarak tanımlar. Toplumun kendi imkanları ile çözemeyeceği sorunlara yol açan, ulusal düzeyde ya da uluslararası platformda yardım edilmesine ihtiyaç oluşturan durumlar olarak da tanımlanabilen afet, ani biçimde ortaya çıkabileceği gibi uzun bir süre içinde de meydana gelebilir. Afetler toplumdaki insanları etkilemesinin yanı sıra çevreyi, doğal yaşamı, altyapı unsurlarını ve ekonomiyi tahrip edebilir. Bir doğal ya da insan kaynaklı olağanüstü olayın afet olarak algılanması da çoğu zaman bu tahribatın boyutuna bağlı olabilmektedir (United Nations, 2009). Örneğin; 6 şiddetinde bir deprem Japonya'da hasar yapmayan sıradan bir yer hareketi olarak kayda geçerken, ülkemizde yıkıma sebep olabilmekte ve bu yıkım sonrası da afet niteliği kazanabilmektedir.

İnsanlar ve toplumlar tarih boyunca afetlerle çeşitli şekillerde baş etmeye çalışmışlardır. Adak adama, dua ve tören düzenleme, kahinlere danışma gibi pek çok uygulamayla afetlerden korunmaya, etkilerini azaltmaya çalıştıklarına dair arkeolojik kanıtlara rastlanmaktadır (Mandıracı, 2020). Tarih boyunca insanların ve toplumların yaşantısını kesintiye uğratan, toplumsal ve ekonomik yapıya zarar veren afetler, günümüzdeki bilimsel ve teknolojik ilerlemelere rağmen ağır hasarlar verebilmektedir (Iqbal, Perez & Barthelemy, 2021).

Doğa kaynaklı, insan kaynaklı ve teknolojik kaynaklı olabilen olağanüstü olayların bir takım ortak özellikleri vardır. Öncelikle çok büyük oranda aniden gelişirler ve kısa sürede tepki vermek gerekir. Normal yaşam şartlarına göre düzenlenmiş olan tıbbi, sosyal ve ekonomik kaynakları yetersiz bırakırlar. Bu yetersiz kalma durumundan dolayı, olağanüstü olayın etkisini azaltmak

¹ Uzman Hemşire, Torbalı Devlet Hastanesi, dihassoy09@gmail.com

² Arş.Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, duygu.yesilfidan@hotmail.com

³ Doç.Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, sozvurmaz@hotmail.com

amacıyla bu kaynakların etkin şekilde kullanılması gerekir. Ortaya çıkan olağanüstü durumdan etkilenen kişilere ya da ortama ulaşmak, destek sağlamak zor ve aynı zamanda tehlikeli olabilmektedir. Etkilenen insanlar veya çevre için kısa ve uzun vadede oldukça karmaşık sorunlara sebep olabileceğinden dolayı pek çok bilim disiplininin çok yönlü müdahalesine ihtiyaç duyulabilmektedir (Saçaklıoğlu ve Sarıkaya, 2002; Thobaity, Plummer & Williams, 2017).

Afetin etkisinde belirleyici rol oynayan; tehlikenin kendisi, toplumun mevcut kaynakları ve kapasitesi kadar önemli bir diğer faktör de meydana geldiği toplumdaki kırılganlık durumudur. Toplumsal kırılganlık özellikle nüfus artışının yüksek olduğu, zayıf ekonomik yapıda olan, alt yapı yetersizlikleri olan, gelişmekte olan ülkelerde afetlerle baş etmeyi güçleştirir ve daha büyük sonuçlara maruz kalmaları söz konusu olmaktadır (Songwathana & Timalisina, 2021).

Afet Türleri

Ulusal ve uluslararası literatürde, afetin birçok alanı kapsamasından kaynaklı farklı tanımları ve sınıflandırması bulunmaktadır. Çoğunlukla sınıflandırmalar olağanüstü durumları oluş nedenlerine göre iki başlık altında toplar; doğa kaynaklı afetler grubunda; jeolojik/jeofiziksel, meteorolojik, hidrolojik, klimatolojik, biyolojik ve dünya dışı afetler yer alırken, teknolojik/insan kaynaklı afetler grubunda; endüstriyel kazalar ve ulaşım kazaları bulunmaktadır (Em-dat, 2021). Ülkemiz "küresel risk yönetim endeksi" ne göre insani krizler ve afetler bakımından yüksek riskli ülkeler grubunda olduğu tespit edilmiştir (Afad, 2020).

Doğa kaynaklı afetler: Bu grupta toplanan olağanüstü durumlar doğanın kendi içinde meydana gelen hareket, durum ya da tepkiler neticesinde oluştuğu için doğal kaynaklı afetler olarak adlandırılır. Çoğu zaman öngörülemezler ve çevresel, ekonomik, ekolojik gibi birden çok olumsuz durum yaratan olaylardır. Biyolojik, jeolojik, hidrolojik, meteorolojik ve iklimsel karakterli yıkıcı olaylar doğa ile ilişkili oldukları için birer "doğal" afettir. Doğal kaynaklı afetler; altı tür altında gruplandırılmıştır. Jeolojik/jeofiziksel grubunda; depremler, volkan faaliyetleri ve kütle hareketleri yer alır. Kütle hareketleri altında; çığ, toprak kayması, kaya düşmesi ve çökme durumları bulunmaktadır. Ülkemizde doğal kaynaklı afetler kategorisinden en sık deprem yaşanmaktadır. Afad afet istatistiklerine göre 2019 yılında 5 ve üzeri şiddette 184 deprem meydana gelmiştir bu da 2019 yılındaki tüm depremlerin yaklaşık binde 8'ine karşılık gelmektedir. Depremden sonra heyelan/kaya düşmesi ülkemizde başta Karadeniz bölgesi olmak üzere, Doğu Anadolu ve Orta Anadolu bölgelerinde sıklıkla yaşanmaktadır. Meteorolojik grubu; fırtına, aşırı sıcaklar ve sis kaynaklı olaylardan oluşur. Hidrolojik grubu; sel, heyelan ve dalga olaylarını gruplamaktadır. Klimatolojik olaylar grubu; kuraklık, buzul gölü patlamaları ve büyük yangınlardır. Biyolojik doğal afetler; epidemik, böcek istilası ve hayvan kazaları olaylarını gruplamıştır. Dünya dışı doğal olaylar denilince; havada infilak ve uzay kaynaklı afetleri gruplanmaktadır (Afad, 2020; Em-dat, 2021).

İnsan kaynaklı afetler: İnsanların çeşitli nedenlerle doğa üzerindeki olumsuz etkisinin artması sonucunda meydana gelen afetler insan kaynaklı afetlerdir. Günümüzde teknolojinin hızla artması ve nüfus artışına bağlı plansız yapılaşma, siyasi sorunlar, anlaşmazlıklar ve buna bağlı olarak gelişen savaşlar gibi insan kaynaklı faktörler afetlerle sonuçlanabilmektedir (Çelik, 2020). İnsanların bilinçsiz ve dikkatsiz davranışları, eğitim eksikliği, doğal kaynakların tahribi, bu konuda önlemlerin yeterli alınmaması gibi nedenlerden dolayı insan kaynaklı afetler oluşmaktadır. İnsan kaynaklı afetlerin sayısı oldukça fazladır. Savaşlar, terör olayları, göçler, ülkelerin iç çatışmaları küresel afetler olarak değerlendirilebilir. Asit yağmurları, ayaklanma, grev, boykot, ateşli silahlar sonucu çıkan çatışmalar ise toplumsal afet olarak sıralanabilir (Em-dat, 2021).

Afet Yönetimi

Afet yönetiminde hedef, olağanüstü durumun yıkıcı etkilerinin en aza indirgenmesi, manevi ve ekonomik kayıpların mümkün olduğu kadar azaltılması üzerine temellendirilmiştir. Literatürde olağanüstü durumların öncesinde, sonrasında ve olay anında yapılması gerekenleri modelleyen çeşitli süreçler mevcuttur (Iqbal, Perez & Barthelemy, 2021).

Afet yönetiminde yaygın kullanılan modellere göre afet öncesi; önleme yani hazırlık ve zararın azaltılması basamağı bulunmaktadır. Önleme ve azaltma aşaması; risk analizi, bina stoklarının güçlendirilmesi, tehlikeli bölgelerin haritalanması, alt yapı çalışmaları, kaynak düzenlemeleri gibi nispeten teknik faaliyetleri içerir. Afete hazırlık aşamasında; erken uyarı sistemleri, afet anında yapılacakların planlaması, eğitimleri ve tatbikatları sayılabilir. Afet meydana geldikten sonra müdahale aşaması yer almaktadır. Bu aşamada acil arama kurtarma faaliyetleri, afet bölgesine acil insani yardım, hasar tespit çalışmaları gelmektedir. Kurtarma aşaması; mümkün olan en kısa sürede bölgenin normalleşmesi için yapılması gerekenlerdir. Enkaz temizleme, mali yardım, gıda desteği, güvenlik, yeniden yapılanma, rehabilitasyon çalışmaları bu aşamada gerçekleştirilen iyileştirme faaliyetleridir. (Iqbal, Perez & Barthelemy, 2021).

Afetler çok farklı tiplerde müdahaleler gerektiren, çok yönlü yanıt verilmesi ihtiyacı doğuran durumlardır. Modern afet yönetimi bir döngü olarak düşünülmeli her aşamasındaki değerlendirmelerle ileriye dönük planlar, bilgiler güncellenmelidir (Sawalha, 2020).

Olağanüstü Durumlar, Afet ve Hemşirelik

Olağanüstü durumların yıkıcı etkilerini azaltmak üzere yapılan afet planlaması ve afet anında ve sonrasında yapılacak her türlü çalışma çeşitli disiplinlerin bir arada çalışmasını gerektirmektedir. Bu disiplinler arasında hemşirelik dinamik bir rol üstlenebilir ve yardım kaynaklarını birbirine bağlayarak afete yapılan müdahalelerin etkisini arttırabilir (Thobaity, Plummer & Williams, 2017).

Tarihsel süreçte savaşlar nedeniyle ortaya çıkan bakım ihtiyacı, savaş alanlarında yaralılara yönelik fiziksel, psikolojik ve sosyal bütüncül bakım modern hemşireliğin yanı sıra afet hemşireliğinin de ilk adımları olarak değerlendirilebilir. Afet hemşireliği; bilgi, beceri ve mesleki deneyimlerini olağanüstü durumlarda afetin neden olduğu fiziksel, sosyal ve psikolojik zararları azaltmak amacıyla uygulayan hemşirelik branşı olarak tanımlanmaktadır (Chapman & Arbon, 2008).

Sağlık profesyonelleri arasında en kalabalık grubu oluşturan hemşireler çalışma düzeni olarak acil durumlara, sistematik çalışmaya, triaj uygulamalarına, bakım önceliklerini belirleyerek çalışmaya alıştırlar. Bu becerileriyle afet yönetiminin her aşamasında kritik rol oynarlar (Thobaity, Plummer & Williams, 2017). Uluslararası Hemşirelik Konseyi (ICN) afet hemşireliğinin önemine sıklıkla vurgu yapmaktadır. Afet hemşireliği yetkinliğinin alanlarını; hazırlık ve planlama, iletişim, olay yönetim, güvenlik, değerlendirme, müdahale, kurtarma ile hukuk ve etik olmak üzere sekiz alanda belirlemiştir (ICN, 2021). Afet hemşiresinin afetin safhalarına göre hemşirelik sürecini planlamalıdır. Önleme ve azaltma safhasında; afet oluşmadan planlama ve politika geliştirme çalışmalarına katılmalı, gelişebilecek afetin risklerini azaltma, hastalıkların önlenmesi, sağlığın geliştirilmesi ve desteklenmesi alanlarında çalışmalar yapmalıdır. Afet hazırlık aşamasında disiplinlerarası iletişim, eğitim ve hazırlıklar ile hukuki uygulama, etik uygulama ve hesap verebilirlik yeterliliklerini tamamlamalıdır. Afet anında; afete uğrayan toplumun bakımı, birey ve ailelerin bakımı, psikolojik bakım, savunmasız bireylere bakım vermelidir. Afet sonrası dönemde iyileşme ve rehabilitasyon çalışmalarına devam etmeli, uzun süreli bireysel, aile odaklı ve toplum odaklı gelişebilecek negatif durumlarda hemşirelik uygulamalarına devam etmelidir (Kalanlar ve Kubilay, 2015).

Ülkemizde afet hemşireliğinin görevleri ile ilgili henüz net bir tanımlama yapılmamış olup 2010 yılında yayınlanan Hemşirelik Yönetmeliği'nde başhemşirenin görevleri başlığında olağanüstü durumda afet planları dahilinde yapılması gerekenler kısaca tanımlanmıştır. Aile sağlığı uygulamalarının tanımlandığı "Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği"nde de olağanüstü durumlarda görev alması gerektiğine değinilmiştir. Görev ve yetkilendirme alanında var olan eksiklik hemşirelerin eğitim programlarında da kendini hissettirmektedir. Afet hemşireliği programlarının ülkemizde ihtiyaç duyulduğu düzeyde olmadığı konuyla ilgili yapılan araştırmalarda sıklıkla bildirilmiştir (Hemşirelik Yönetmeliği, 2010; Kalanlar ve Kubilay, 2015; Taşkiran ve Baykal, 2017).

Olağanüstü durumlara hazırlık aşamasında hemşireler; geçmiş dönemlerde yaşanan afetlerden yola çıkarak gereksinimleri belirlemeli, gerekli olabilecek müdahaleler için diğer kuruluşlarla iletişim halinde olmalı, toplumda afetten etkilenecek savunmasız kişi ya da grupların boyutunu, ihtiyaçlarını ve önceliklerini belirlemeli, afet oluşmadan önce toplumun ve kırılgan grupların güçlendirilmesi için planlamalar yapmalı eksik gördüğü alanlarda eğitim, aşılama vb. faaliyetleri gerçekleştirmelidir. Afet epidemiyolojisi, triaj, acil müdahaleler konusunda kendi gelişimine yönelik bilgilerini güncel tutmalıdır (Bektaş Akpınar ve Aşkın Ceran, 2020; Kalanlar ve Kubilay, 2015).

Olağanüstü durum anında; olağanüstü durumun etkisini azaltmak, afet boyutunu azaltmak için önceden planlanmış şekilde ve yeni durumun gerekliliklerine göre acil müdahale, triyaj, bakım ve tedavi faaliyetlerinde görev almalıdır. Olağanüstü durum hava, su, toprak kirlenmesine neden oluyorsa izolasyon ihtiyaçlarını tespit etmeli, bölgede sanitasyon ihtiyaç ve durumlarını yakından gözlemlemeli, rehberlik etmelidir. Geçici barınma alanları oluşturulduysa bu bölgede sanitasyon, atıkların kontrolü, koruyucu hizmetler, psikolojik destek, gıda ve beslenme yönetimi gibi ihtiyaç olan alanlarda hemşirelik sürecinin yardımıyla hizmet verir (Bektaş Akpınar ve Aşkın Ceran, 2020; Kalanlar ve Kubilay, 2015).

Olağanüstü durumun yaratabileceği afetin etkilerini azaltabilmek için hemşireler önemli bir güçtür.

KAYNAKÇA

Afad (2020). Afet İstatistikleri. (08/05/2022 tarihinde <https://www.afad.gov.tr/afet-istatistikleri> adresinden ulaşılmıştır.)

Bektaş Akpınar, N. ve Aşkın Ceran, M. (2020). Afetlerle ilgili güncel yaklaşımlar ve afet hemşiresinin rol ve sorumlulukları. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1 (1), 28-40.

Chapman, K. & Arbon, P. (2008). Are nurses ready? Disaster preparedness in the acute setting, *Australas Emerg Nurs J.*, 11 (3), 135-4.

Çelik, İ. H., Usta, G., Yılmaz, G. ve Yakupoğlu, M. (2020). Türkiye’de yaşanan teknolojik afetler (2000-2020) üzerine bir değerlendirme. *Artvin Çoruh Üniversitesi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*, 6(2), 49-57.

Em-dat, (2021). The international disasters database, General Classification. (06/05/2022 tarihinde <https://www.emdat.be/classification> adresinden ulaşıldı.)

Hemşirelik Yönetmeliği, (2010). (09/05/2022 tarihinde <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100308-4.htm> 71 adersinden ulaşılmıştır.)

Iqbal, U., Perez, P. & Barthelemy, J. (2021). A process-driven and need-oriented framework for review of technological contributions to disaster management. *Heliyon*, 7, e08405. Doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08405

Kalanlar, B. ve Kubilay, G. (2015). Afetlerde toplum sağlığının korunmasında önemli bir kavram: afet hemşireliği. *F. N. Hem. Derg*, 1 (23), 57-65.

Mandıracı, E. (2020). Asur Devleti’nde doğal afetler ve doğal afet algısı. *Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 1 (22), 99-116. Doi: 10.26468/trakyasobed.524554

Saçaklıoğlu, F. ve Sarıkaya, Ö. (2002). Olağandışı durumlarla ilgili temel kavramlar. Ali Osman Karababa (Ed.), *Olağandışı durumlarda sağlık hizmetleri sağlık çalışanının el kitabı* (11-20). Ankara: TTB yayınları

Sawalha, I. H. (2020). A contemporary perspective on the disaster management cycle. *The Journal of Futures Studies, Strategic Thinking and Policy*, 4(22), 469-482. Doi:10.1108/FS-11-2019-0097

Songwathana, P. & Timalisina, R. (2021). Disaster preparedness among nurses of developing countries: An integrative review. *International Emergency Nursing*, 55, 100955. Doi.org/10.1016/j.ienj.2020.100955

Taşkıran, G. ve Baykal, Ü. (2017). Afetler ve Türkiye’de hemşirelerin afetlere hazır olma durumları: Literatür inceleme. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetim Dergisi*, 4 (2). Doi:10.5222/SHYD.2017.079

Türk Dil Kurumu (2022). (06/06/2022 tarihinde <https://sozluk.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır.)

Thobaity, A., Plummer, V. & Williams, B. (2017). What are the most common domains of the core competencies of disaster nursing? A scoping review. *International Emergency Nursing*, 31, 64-71. Doi:/10.1016/j.ienj.2016.10.003

Uluslararası Hemşirelik Konseyi (ICN), (2019). Afet hemşireliği sürüm 2.0'daki temel yetkinlikler. (05/05/2022 tarihinde https://www.icn.ch/sites/default/files/inline-files/ICN_Disaster-Comp-Report_WEB.pdf adresinden ulaşılmıştır.)

United Nations (2009). International Strategy for Disaster Reduction terminology on disaster risk reduction. UNISDR. (04/05/2022 tarihinde www.unisdr.org/files/7817_UNISDRTerminologyEnglish.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Who (2021). (06/06/2022 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037182> adresinden ulaşılmıştır.)

Ex Olan Hastalarda Aşı Etkinlik Çalışması

Elife ÖZKAN

GİRİŞ

Ülkemizi ve tüm dünya ülkelerini etkileyen (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) SARS-COV-2 pandemisi için tüm ülkeler teakkuzda olmasına rağmen yaklaşık 3 yıldır pandemi kontrol altına alınamamıştır.

Pandemi ile savaşta her ülke değişik tedavi protokolleri uygulamakla birlikte ilk sırada antiviraller ve genelde semptomatik ve destek tedavileri uygulanmaktadır. Ancak virüse karşı direkt etkili kabul görmüş bir tedavi protokolü yoktur. Bu yüzden Covid-19 ((Şiddetli Akut Solunum Sendromu) SARS-COV-2) pandemisinin önüne geçmek için tüm dünya sağlık otoriteleri bağışıklama gücü en etkin olan aşının pandemide kesin çözüm konusunda hemfikirlerdir. Şimdi tüm dünyada virüsün yeni mutasyonlarıyla uğraşırken üretilen aşılarda da tüm varyantlara etkin olması mümkün olmamaktadır.

Bununla birlikte aşı olmayı istemeyenlerin varlığı nedeni ile istenilen aşı oranına ulaşma olasılığında düşmektedir.

Aslında nüfus sürü bağışıklığı, bu pandeminin yayılmasını engelleme potansiyeline sahiptir. Bazı otoriteler bu hedefe ulaşmak için aşılama gereken nüfus yüzdesinin %67 olduğu tahmin edilmektedir (Vashishtha ve Kumar 2020) ancak bu orana ulaşmadan yapılan aşının etkinliği azalarak çıkan yeni mutasyona savunmasız hale gelmektedirler. Tüm ülkelerde aşılama yapılmayan bir grupta aşı olanlara da yeni varyant yayılımı için kaynak olmaktadır. (3)

Bazı kaynaklar doğrultusunda geçmiş pandemiler de göz önünde bulundurularak salgının uzun vadeli dinamiklerinin, toplumda sürü bağışıklığı doğal yoldan hastalığı geçirerek yada aşılama yöntemi ile oluşması ancak beş yıl içinde olmasını beklenmektedir (3,4).

Tarihte üretilen aşılarda üretimi ve kabulü için yıllar gerekmiştir. Ancak pandemi döneminde bir yıl içerisinde yüzlerce aşı ortaya çıktı. Geniş kitlelerde (üçüncü faz) uygulanabilen 11 aşından dördü öne çıkmıştır. (3,4)

Bu dört aşının ortak özelliği, diğer aşılara göre daha yeni teknolojilerle geliştirilmiş olmaları. Özellikle BioNTech ve Moderna aşılarda, onaylanması ile RNA (Ribonükleik Asid) teknolojisi kullanılan ilk aşılarda olarak tarihe geçmiştir.

Aşı üretim teknikleri:

1. İnaktif Aşılarda

- Klasik yöntemlerle üretilir.
- etken olan virüs etkisiz hale getirilerek vücuda zararsız olup bağışıklık sağlanır
- etkinlik süreleri uzundur.

- canlı olmayan virüs içerdiği için daha güvenlidir.
- saklama koşulları (2-8°C'de) kolaydır. Özel ısı gerektirmez.
- Sinovac ve türkiyede üretilen türkovac bu grup aşılarıdandır.

•2.Viral Vektör Aşılar

- Aşıların içindeki virüslere canlı ancak güçsüzleştirildiklerinden hastalık yapamazlar.
- Saklama koşulları 2-8°C arasında, normal dolaplarda saklanabilir.
- Aşıda yeni tekniklerdendir.

3.Mesajcı RNA (mRNA) Aşıları

- mRNA vücudumuzda üretilen protein sentezinde rol alır.

● Deneysel üretilen bu mRNA'lar insana verilerek kendi mRNA'sı gibi davranış sergiler ve virüse karşı savaşır. Ve vücuttan işlem bitince atılır.

● Bu yöntem aslında kanser ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılan immuno terapi yöntemi ile uygulanırken virüse karşı benzer prensiple üretilerek oluşmuştur (4).

- Bu aşıların dezavantajı saklama koşullarıdır(-20 -70°C'de),
- Biontech/Pfizer, Moderna aşıları bu sınıfa girmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı aldığı kararlar doğrultusunda aşılama planlaması Türkiye Cumhuriyeti Sağlık bakanlığı Covid-19 aşısı bilgilendirme platformu "Aşı Uygulanacak Grup Sıralaması" sekmesindeki tabloya göre gruplandırılmış ve öncelikli gruplara göre tarih belirlenerek aşılama başlatılmıştır. (1,2)

Aşıların ne kadar süre hastalığa karşı koruduğuna dair bir bilgi yoktur. Uzmanlar henüz net bir süreden bahsetmenin mümkün olmadığını altını çizirken ilaç üreticilerinin gerçekleştirdiği klinik deneyler, aşıların koruyuculuk süresine dair bilgiler mevcuttur. Son olarak 6 Nisan'da Moderna'nın bilim dergisi New England Journal of Medicine'e gönderdiği yazıda, iki doz aşısını alan kişilerde, aşının yüksek seviye koruyuculuğunun 6 aya kadar çıktığı bildirilmişti. Şirketin yürüttüğü araştırmaya katılan toplam 900 kişinin 6 ay önce iki doz aşılarını oldukları ve yüzde 90'ından fazlasının Covid-19'a yakalanmadığı ifade edildi. Moderna daha önce aşının etkinlik oranının yüzde 94,5 olduğunu duyurmuştu. Son açıklanan veriler, aşının etkinliğinin 6 ayda yüzde 4 ila 5 oranında bir kayba uğradığına işaret ediyor. Nisan tarihinde, BioNTech iş birliğiyle üretilen Covid-19 aşılarının koruyuculuğuna dair bir açıklama yapan şirket, 46 bin kişinin verisinin izlendiğini ve ikinci dozun uygulanmasından itibaren 6 ay sonra aşının koruyuculuk seviyesinin yüzde 91,3. Ayrıca aşıların ağır vakalara karşı koruma etkisinin de 6 ay sonra yüzde 95 seviyesinde olduğunu bildirdi. Pfizer ve BioNTech Şubat ayından beri de üçüncü doz aşı uygulamasıyla varyantlara karşı da koruma sağlanıp sağlanamayacağını test edilmiştir. (3,5,8,9,10)

Moderna'nın ve Pfizer/BioNTech aşıları için yorumlar 6 ay için yapılmıştır. Bunun nedeni ise aşı çalışmalarının 8 ay önce başlaması ve bu firmaların geliştirdikleri aşıların klinik denemelerde elde edilen ilk sonuçlarını Kasım 2020'de açıklamış olmasıdır. Türkiye dahil 18 ülkede uygulanan Sinovac ürünü CoronaVac ile ilgili de şirketin CEO'su Yin Weidong'dan gelen açıklamalara göre

aşının, ikinci doz uygulandıktan sonraki iki ay boyunca yüzde 80-90 aralığında koruma sağladığını ancak aşı olan kişilerdeki antikorların zamanla azaldığını söyledi.

Ülkemizde kullanılan 2 aşının koruyuculuk süreleri Sinovac için 2 ay BioNTech için 2. Dozlardan sonra 6 ay olduğu aşı üreticileri çalışmaları sonuçları baz alınarak çalışma planlanmıştır. Aşıların takibi Sağlık Bakanlığı ATS (Aşı Takip Sistemi) tarafından izlenmektedir. (1)

Ancak ülkemizde de diğer tüm ülkelerde olduğu gibi aşılama rağmen ve aşısızlar ve değişen virüs varyantları nedeni ile pandemi kontrol altına hala alınamamaktadır.

Materyal ve Metod:

Ülkemizde 14 Ocak 2021 tarihinde inaktif Sinovac aşısı ile aşılama süreci başlamıştır. Yaklaşık 3 ay sonra da 12 Nisan 2021 tarihinde (haberci RNA) mRNA Alman aşısı BioNTech aşıları uygulanmaya başlamıştır. Her iki aşının teknik olarak bağışıklık sağlamış olduğu süreçler baz alınarak bu tarihler arası ex olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu bağlamda 1.05.2021-31.12.2021 tarihleri arasında hastanemiz Covid19 servis ve yoğun bakımda ex olan hastaların listesi (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) HBYS'den listelenmiştir

Hastaların yaş ve kronik hastalık bilgisi (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) HBYS'den elde edilmiş verilerdir. Hastaların aşı bilgileri de Sağlık Bakanlığı ATS sisteminden alınmıştır. Aşı olup olmadığı çeşitleri sayısı ve son yapılan aşının tarihi üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Toplam bu tarihler arasında Covid19 yoğun bakım ve Covid19 servisinde 76 hasta ex olmuştur.

İstatistiksel verilerde bu tarih aralığında ex olan hastalarda:

- Aşı uygulama tarihi ve ex arasında bağlantı
- Aşı olanlar ile olmayanlar ve hangi aşıları olanların karşılaştırılması
- Aşıların etkinliklerinin kendi aralarındaki ex olma durumuna göre karşılaştırması
- 65 yaş altı ex olanlarda kronik hastalık sorgusu
- Ex olanların yaş ve aşı durumuna göre karşılaştırılması
- Ex olanların yaş ve kronik hastalık varlığına göre karşılaştırılması analizleri yapılmıştır.

Tablo: Betimsel İstatistikler

	n	Minimum	Maximum	Ort.	ss
Yaş	76	36,00	95,00	73,70	11,85
Aşı ile Ex olma arasındaki süre (gün)	48	11,00	254,00	107,42	63,01

Analiz sonucuna göre katılımcıların yaş ortalaması 73,70 ve aşı ile ex olma arasındaki süre 107,42 gün olarak elde edilmiştir.

Tablo: Aşı Olma Durumuna Yönelik Dağılım

	n	%
Aşı oldu mu?		
Oldu	48	63,2
Olmadı	28	36,8
Toplam	76	100,0

Araştırmaya dahil olan 76 kişinin %63,2'si aşı olduğu, %36,8'inin ise aşı olmadığı gözlemlenmiştir.

Tablo: Aşı Türüne Yönelik Dağılım

		Aşı oldu	
		n	%
Sinovac oldu mu?	Oldu	5	10,4
Biontech oldu mu?	Oldu	48	100
Sinovac aşı sayısı	1 aşı oldu	4	8,3
	2 aşı oldu	1	2,1
Biontech aşı sayısı	1 aşı oldu	4	8,3
	2 aşı oldu	28	58,3
	3 aşı oldu	16	33,3
Toplam aşı sayısı	1 aşı oldu	4	8,3
	2 aşı oldu	23	47,9
	3 aşı oldu	20	41,7
	4 aşı oldu	1	2,1

Aşı olan bireylerin tercih ettiği aşı türüne göre dağılımları incelendiğinde; tamamı Biontech aşısı olan bireylerin %10,4'ü aynı zamanda Sinovac aşısı olduğu gözlemlenirken Biontech aşısı olan bireylerin %58,3'ü 2 aşı olduğu, Sinovac aşısı olan bireylerin %8,3'ü ise 1 aşı olduğu gözlemlenmektedir. Araştırmaya katılan bireylerin %47,9'u toplamda 2 aşı olmuştur.

Tablo: Aşı Olma Durumunun Yaş Değişkenine Göre Dağılımı

		Aşı oldu mu?					
		Oldu		Olmadı		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Yaş Grupları	65 yaşından küçük	11	22,9	5	17,9	16	21,1
	66-75 yaş arası	19	39,6	9	32,1	28	36,8
	76-85 yaş arası	11	22,9	9	32,1	20	26,3
	86 yaşından büyük	7	14,6	5	17,9	12	15,8

Aşı olma durumunun yaş değişkenine göre dağılımı incelendiğinde; aşı olan bireylerin %39,6'sı 66-75 yaş arasında olduğu gözlemlenirken; aşı olmayan bireylerin %32,1'i 66-75 yaş arasında ve yine %32,1'i 76-85 yaş arasında olduğu gözlemlenmektedir.

Tablo: Aşı ile Ex Olma Arasındaki Sürenin İlgili Değişkenler Bakımından Farklılık Gösterme Analizi

		Aşı ile Ex olma arasındaki süre (gün)					Test İstatistiği	P
		Minimum	Maximum	Ort.	ss	Medyan		
Yaş Grupları	65 yaşından küçük	15,0	207,0	101,0	66,9	115,0	1,268^a	0,737
	66-75 yaş arası	17,0	254,0	120,4	61,2	128,0		
	76-85 yaş arası	11,0	210,0	97,6	60,9	112,0		
	86 yaşından büyük	11,0	189,0	97,6	72,9	124,0		
Sinovac oldu mu?	Olmadı	11,0	254,0	110,3	63,0	121,0	-0,726^b	0,468
	Oldu	17,0	157,0	82,4	64,5	66,0		
Sinovac aşı sayısı	Olmadı	11,0	254,0	110,3	63,0	121,0	-0,726^b	0,468
	1 aşı oldu	17,0	157,0	82,4	64,5	66,0		
Biontech aşı sayısı	1 aşı oldu	11,0	57,0	26,0	21,7	18,0	15,631^a	0,000*
	2 aşı oldu	17,0	254,0	134,1	59,7	149,5		

	3 aşı oldu	14,0	141,0	81,1	45,6	86,0		
	1 aşı oldu	11,0	57,0	26,0	21,7	18,0		
Toplam aşı sayısı	2 aşı oldu	17,0	254,0	145,3	53,7	155,0	18,982^a	0,000*
	3 aşı oldu	14,0	157,0	81,4	48,9	73,0		

a=Kruskal Wallis Test

b=Mann Whitney Test*p<0,05

Aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin yaş grubu bakımından farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi amacıyla yapılan Kruskal Wallis sonuçları tabloda verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin yaş grubu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin, bireyin Sinovac aşısı olması bakımından farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi amacıyla yapılan Mann Whitney sonuçları tabloda verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin, bireyin Sinovac aşısı olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin olunan Biontech aşı sayısı bakımından farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi amacıyla yapılan Kruskal Wallis sonuçları tabloda verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin olunan Biontech aşı sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ortalama puanlara göre 2 aşı olma puanı 1 aşı olma puanına göre daha yüksektir.

Aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin olunan toplam aşı sayısı bakımından farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi amacıyla yapılan Kruskal Wallis sonuçları tabloda verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin olunan toplam aşı sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ortalama puanlara göre 2 aşı olma puanı 1 aşı olma puanına göre daha yüksektir.

SONUÇ

Dünyada yapılan aşılardan ön plana çıkan 2 aşı inaktif Sinovac ve (haberci RNA) mRNA aşı Biontec ülkemizde pandeminin başından itibaren uygulanan aşılardır. Uygulamalar Sağlık Bakanlığının yönergeleri doğrultusunda yapılmıştır. (1,2)

Ülkemizde İnactiv sinovac aşısı ile önce sağlık personeli ve 65 yaş üstü risk grup olmak üzere 14 Ocak tarihinde aşılamaya başlamıştır. Yaklaşık 3 ay sonra da 12 Nisan 2021 tarihinde mRNA Alman aşısı BioNTech aşıları uygulanmaya başlamıştır.

Aşı etkinlikleri ile ilgili biontec çalışmaları çok uluslu, plasebo kontrollü, gözlemci-körsüz, pivotal etkililik çalışmasında, plasebo veya BNT162b2'den 21 gün arayla iki doz almak üzere 16 yaşında veya daha büyük kişileri İki dozluk BNT162b2 uygulanmıştır 16 yaş ve üzeri kişilerde Covid-19'a karşı %95 koruma sağlamıştır. Devam eden 2 ay boyunca güvenlik açısından diğer viral aşılarınkine benzer etkiler tespit edilmiştir. (6)

Bu iki aşı da vücutta yeterli bağışıklığı sağlaması için 3-4 hafta arayla ikişer doz uygulamalıdır. Bunun sebebi, ilk dozun uygulanmasından sonra geçen sürede azalan antikor miktarını, ikinci doz ile belli bir seviyenin üzerine çıkarmaktır. (4,5,6)

Hastalar için başlangıçtan sonra farklı zamanlarda antikor oluşumları ve yapılan tahlillerinin tanı değeri yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir (7,8).

Aşı etkinliği 2. dozdan 15 gün sonra başladığı düşünülerek Mayıs ayından itibaren ex olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda değerlendirmeler aşağıdaki gibi sonuçlanmıştır.

Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin yaş grubu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin, bireyin Sinovac aşısı olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Ancak Biontec aşısı sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ortalama puanlara göre 2 aşı olma puanı 1 aşı olma puanına göre daha yüksektir. Analiz sonuçlarına göre aşı ile ex olma durumu arasındaki sürenin olunan toplam aşı sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Ortalama puanlara göre 2 aşı olma puanı 1 aşı olma puanına göre daha yüksektir.

Sonuç olarak (haberci RNA) mRNA aşısının etkinliği yaştan bağımsız yapılan doz sayısına bağlı olarak ex oranlarını azaltma yönünde etkindir.

Yapılan analiz yakın tarihi kapsadığı için özellikle mRNA aşısı uygulananlar hatırlatma dozlarını uygun zamanlarda yaptırırsa oluşan antikorlar Covid19 mevcut varyantlarına da etkindir diyebiliriz Bu yüzden aşı tüm dünya ülkeleri için bu hastalığın eradikasyonunda şarttır.

Kaynaklar

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Aşı Takip Sistemi (2020)
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid-19 aşısı bilgilendirme platformu (2020)
3. Vipin M. Vashishtha&Puneet Kumar Development of SARS-CoV-2 vaccines: challenges, risks, and the way forward Received 21 Jul 2020, <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.184552>
4. Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, MD, Science 29 Mayıs 2020:Cilt. 368, Sayı 6494, s. 945-946 DOI: 10.1126 / science.abb 8923
5. Lindsey R Baden 1, Hana M El Sahly 1, Brandon Essink 1, Karen Kotloff 1, Sharon Frey 1, Rick Novak 1, David Diemert 1, Stephen Bir Spector 1, Nadine Rouphael 1, C Engl J Med. 'mRNA-1273 SARS-CoV-2 Aşısının Etkinliği ve Güvenliği' 2021 Şubat 4; 384 (5): 403-416. doi: 10.1056 / NEJMoa2035389. Epub 2020 30 Aralık.
6. Fernando P Polac 1, Stephen J Thomas 1, Nicholas Kitchin 1, Judith Absolon 1, Engl J Med, Uğur Şahin 1. "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine" 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10.
7. Barney S. Graham 'Hızlı COVID-19 aşısı geliştirme' Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü,
Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, MD, Science 29 Mayıs 2020:Cilt. 368, Sayı 6494, s. 945-946 DOI:
8. Xiangyu Chen, Ren Li, Zhiwei Pan, Chunfang Qian, Yang Yang, Renrong You 'İnsan monoklonal antikoları, SARS-CoV-2 spike proteininin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanmasını bloke eder' 17, sayfaları 647- 649 (2020)
9. Lindsey R Baden 1, Hana M El Sahly 1, Brandon Essink 1, Karen Kotloff 1, Sharon Frey 1, Rick Novak1, David Diemert 1, Stephen Bir Spector 1, Nadine Rouphael 1, C Engl J Med. 'mRNA-1273 SARSCoV-2 Aşısının Etkinliği ve Güvenliği' 2021 Şubat 4; 384 (5): 403-416. doi: 10.1056 / NEJMoa2035389.Epub 2020 30 Aralık
10. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M et al.; mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Nov 12;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.

Tip-2 Diyabetli Bireylerin Bağırsak Eliminasyon Alışkanlıklarının Gastrointestinal Yakınmalara Etkisi

Emir AVŞAR¹
Aynur TÜREYEN²

Giriş

Diabetes mellitus, kanda glukoz seviyesinin yükselmesi ile karakterize, sürekli tıbbi bakım gerektiren, gittikçe artan sayıda insanı etkileyen, kompleks ve kronik bir tablodur (American Diabetes Association, 2018; International Diabetes Federation, 2017; Zawada, Moszak, Skrzypczak, & Grzymislawski, 2018). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) verilerine göre, 2017 yılında dünya genelinde 18-99 yaş arası yaklaşık 451 milyon diyabetlinin bulunduğu ve diyabetli tüm bireylerin yaklaşık yarısının tanısının konulmadığı tahmin edilmektedir (Cho, ve diğerleri, 2018). Diyabetli birey sayısının 2045 yılına kadar ise yaklaşık 693 milyona çıkması beklenmektedir. Yine IDF 2017 verilerine göre ülkemiz, yaklaşık 6,7 milyon ile en yüksek diyabetli birey sayısı olan üçüncü ülkedir (International Diabetes Federation, 2017).

Diyabetli bireylerde poliüri, noktüri, polidipsi, polifaji ya da iştahsızlık, yorgunluk ve ağız kuruluğu gibi semptomlar sık görülür iken; kaşıntı, mantar enfeksiyonları, görmede bulanıklık ve kilo kayıpları gibi belirtiler daha seyrek görülmektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018). Kan glukoz düzeyinin uzun süreli kontrol altına alınamaması ile karakterize olarak, ortaya birtakım diyabete bağlı komplikasyonlar çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır (Tüzün, 2015). Yapılan son çalışmalarda ise tip-2 diyabetin yeni ortaya çıkan bir komplikasyonu olarak Alzheimer hastalığı gösterilmektedir (Simó, Ciudin, Simó-Servat, & Hernández, 2017). Gastrointestinal bozukluklar da diyabetin sık görülen komplikasyonlarından ve yaygın olmalarına rağmen çoğu sağlık profesyoneli tarafından yeterince bilinmemektedir (Careyva & Stello, 2016; Krishnan, Babu, Walker, Walker, & Pappachan, 2013). Alt ve üst gastrointestinal semptomlardan muzdarip birçok tip-2 diyabetli bireyde en belirgin bozukluklar gastroparezi, diyare ve konstipasyondur. Kan glukoz seviyesinin uzun bir süre boyunca kontrol altına alınamaması nöropatiye neden olarak vagus siniri hasarına yol açabilir ve bu da diyabetik gastroparezi ile sonuçlanabilir (Koch, Shope, & Camilleri, 2018 ; Nompleggi, Bell, Blackburn, & Bistran, 1989). Yine yüksek kan glukoz seviyesi diyabetik nöropatiye neden olarak sindirim sistemi hareketliliğini kontrol eden sinirlerin harabiyeti ile kronik konstipasyona ya da diyare krizlerine yol açarak bağırsak boşaltımını olumsuz yönde etkileyebilir (Prasad & Abraham, 2017). Sadece hastalıklar değil, bağırsak boşaltım alışkanlıkları da boşaltımı etkileyen unsurlardır. Örneğin; yapılan bir çalışmada, boşaltım esnasında pozisyonun defekasyona etkisine bakılmıştır. Çömelme pozisyonunda boşaltımını yapanlarda, tam bir bağırsak boşalma hissinin olduğu ve defekasyonun daha hızlı/kolay olduğu saptanırken, klozette boşaltımını yapanlarda ise daha zor olduğu görülmüştür (Palit, Lunniss, & Scott, 2012). Diyabetle bağlantılı diğer başlıca gastroenterolojik şikayetler karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik ve gastroözofageal reflüdür (Zawada, Moszak, Skrzypczak, & Grzymislawski, 2018). Bu semptomlar genellikle oral antidiyabetik ilaçların yan etkileri olarak rapor edilmiştir; fakat yapılan çalışmalarda, oral

¹ Arş. Gör, Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, emir.avsar@hotmail.com

² Prof. Dr, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, aynur.esen.ege@hotmail.com

antidiyabetik kullanımının diyare ve fekal inkontinans dışındaki gastrointestinal semptomlarla ilişkili olmadığı saptanmıştır (Bytzer, Talley, Jones, & Horowitz, 2001).

Hemşirelik literatüründe tip-2 diyabetli bireylerin bağırsak eliminasyon alışkanlıkları ile gastrointestinal yakınmalarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla tip-2 diyabetli bireylerin bağırsak eliminasyon alışkanlıklarının gastrointestinal yakınmalara etkisini incelemek amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen veriler, tip-2 diyabetli bireylerde görülen alt ve üst gastrointestinal bulguların sağlık profesyonellerince daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak ve bu bulgulara yönelik hemşirelik tanıları olan “Gastrointestinal Doku Perfüzyonunda Etkisizlik Riski”, “Gastrointestinal Disfonksiyon Komplikasyonu Riski” gibi hemşirelik tanılarının diyabetli bireylerde daha kapsamlı incelenmesine ve kolobratif problemlerde hemşirelik girişimlerinin ayrıntılı olarak planlanabilmesine katkıda bulunacaktır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma, Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi'nin Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve diyabet hemşiresinin sisteminde kayıtlı olan Tip-2 diyabetli bireylerle yürütülmüş olup, veriler Ağustos 2020 – Ekim 2020 tarihleri arasında online toplanmıştır. Araştırmanın evrenini, Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi'nin Endokrinoloji Polikliniği'ne 3 ay süresince takip ve tedavi amaçlı başvuran 126 tip-2 diyabetli birey oluşturmuştur. Polikliniğe başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 103 hasta, araştırmanın örneklemini oluşturmuştur. Araştırmanın örneklem büyüklüğü G*Power V3.1.9.2 analizi ile yapılarak belirlenmiştir. Verilerin toplanmasında “Birey Tanılama Formu”, “Bağırsak Boşaltım Alışkanlığını Değerlendirme Formu” ve Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği” kullanılmıştır. Veri toplama araçları dijital ortama aktarılmış olup, formları ve ölçeği içeren bağlantı linki mobil uygulama üzerinden araştırmanın örneklemine dahil olan Tip-2 diyabetli bireylerle paylaşılmış ve telefon ile de ulaşılarak doldurmaları sağlanmıştır.

Birey Tanılama Formu: Bu form; ilgili literatür taranarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş olup, örnekleme dahil olan bireylerin sosyo-demografik özellikleri ve hastalığa ilişkin özellikler olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. Sosyo-demografik özellikleri içeren bölüm 7 sorudan (cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, ekonomik durum), hastalığa ilişkin özellikleri içeren bölüm de ise 8 sorudan (yıl olarak diyabetin süresi, tedavi şekli, varsa mevcut diğer kronik hastalıkları, alkol, sigara kullanma durumu, fiziksel aktivite yapma durumu, diyabet eğitimi alıp almadığı, diyetisyen eşliğinde diyet tedavisi alma durumu) oluşmuş olup, toplamda 15 soru yer almaktadır.

Bağırsak Boşaltım Alışkanlığını Değerlendirme Formu: Bu form; ilgili literatür taranarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Form, bağırsak boşaltım alışkanlığını değerlendirmeye yönelik 12 sorudan oluşmaktadır. İlk 11 soruda bireyin bağırsak boşaltım sıklığını, tuvalete aynı saatlerde çıkma/çıkma durumu, tuvalette kalma süresini, fekal inkontinansı, kullandığı tuvalet şeklini, tuvalete gitmeden önce yaptığı rahatlatıcı alışkanlıkları, kullandığı tuvaletin türünü, defekasyonu kolaylaştırmak için masaj uygulayıp/uygulamadığını, tuvalete gitmeyi erteleme durumunu, boşaltım sonrası gaitasını gözlemlene ve defekasyon sonrası bağırsaklarını yeterince boşalmış hissetme durumunu saptamaya yönelik sorulardır. 12.soru ise 9 alt maddeden oluşmuştur ve bireyin kendisi için uygun olanları işaretleyebilmesi adına kutucuklar eklenmiş olup; genellikle boşaltımını ıkınarak sağlayıp sağlamadığı, kendi evi dışındaki yerlerde defekasyon ihtiyacını giderebilme durumu, klozet kullanacağı zaman ayaklarının altına yükseltmek için aparat koyma durumu, sabahları uyandığında aç karnına ılık su içme alışkanlığı, büyük boşaltım ihtiyacının geldiğini hissetme durumu, defekasyon esnasındaki ağrı durumu, gaitayı çıkarmak için tuvalet kağıdı

ya da parmağını kullanma durumu, bağırsak eliminasyon alışkanlığını düzene koymak için sık sık bitkisel çay içme durumu ve konstipasyon ya da diyare yapması nedeniyle bazı ilaçlarını bırakma durumu sorgulanmıştır.

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ): Bu ölçek, gastrointestinal sistem bozukluklarında sıklıkla görülen semptomları değerlendirmek üzere 1998 yılında Revicki, Wood, Wiklund ve Crawley ve tarafından geliştirilmiş olup, ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 2017 yılında Nuray Turan, Türkinaz Atabek Aştı ve Nurten Kaya tarafından yapılmıştır. GSDÖ'de; bireyin son bir haftada gastrointestinal sorunlar yönünden kendini nasıl hissettiğini belirlemek için, bireyin geçen hafta boyunca gastrointestinal sorunları hakkında ne hissettiği, nasıl hissettiği sorgulanır. Ölçek, faktör analizi temelinde 5 alt boyut ve 15 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin 5 alt boyutu; Diyare, Hazımsızlık, Konstipasyon, Karın Ağrısı ve Reflü semptomlarını içermektedir. Ölçekte yer alan ve karışık olarak yerleştirilmiş olan 11,12 ve 14. sorular diyareye; 6,7,8 ve 9. sorular hazımsızlığa; 10,13 ve 15. sorular konstipasyona; 1,4 ve 5. sorular karın ağrısına; 2 ve 3. sorular ise reflüye yönelik sorulardır. Ölçek maddeleri ise bireyin “hiç rahatsızlık hissetmemesi”nden “çok şiddetli rahatsızlık hissetmesi”ne doğru olumludan olumsuz 7 dereceden oluşan cevap seçeneklerine sahip bir Likert ölçeğidir. GSDÖ'den alınan yüksek puanlar semptomların daha şiddetli olduğunu göstermektedir (Revicki, Wood, Wiklund, & Crawley, 1998 ; Turan, Aştı, & Kaya, 2017; Ertürk, 2019).

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın istatistikleri IBM-SPSS V25 ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları istatistik analizler öncesinde değerlendirilerek parametrik ya da non-parametrik testlerden uygun olanları kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve % değerleri ve sürekli değişkenler medyanın [minimum-maksimum] değerleriyle sunulmuştur. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Post-hoc karşılaştırmalarda Dunn testi ile ikili gruplar arasındaki anlamlılıklar değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirmesinde istatistik anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Gerekli İzinler: Araştırmanın uygulanabilirliği açısından Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (TAEK)'nden onay alınmıştır. Çalışmanın yürütülebilmesi için Yeditepe Üniversitesi Rektörlüğü ve Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Endokrinoloji bölümünden kurum izni alınmıştır. “Bilgilendirilmiş Olur Formu” online platforma aktarılarak; araştırmaya katılan her bireye çalışmanın amaçları, yöntemleri ve hedeflerinin açıklanmış olduğu link paylaşılıp, katılmayı onaylamaları durumunda ölçek ve anket sorularına ulaşılabilmiş ve çalışmaya katılabilmişlerdir. Ulaşılan tüm katılımcılar onay vermiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan bireylerin %52,4'ü kadın ve %47,6'sı erkektir. Yaş grubuna göre dağılımlar değerlendirildiğinde %6,8'i 35 yaş altında, %12,6'sı 35-44 yaş aralığında, %36,9'u 45-54 yaş aralığında ve %43,7'si 55 yaş ve üzerindedir. Beden kitle indekslerine göre ise bireylerin %38,8'i normal kilolu, %27,2'si kilolu ve %34'ü obezdir. Medeni durumlarına göre bireylerin dağılımı değerlendirildiğinde %81,6'sı evli, %7,8'i bekar, %1'i okur yazar değil, %27,2'si ilköğretim mezunu ve %71,8'i lise ve üzeri eğitim düzeyine sahiptir. Bireylerin %40,8'i çalışıyor, %19,4'ünün gelir < gider, %64,1'inin gelir = gider ve %16,5'inin gelir > gider olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Bireylerin diyabette geçirdikleri süre değerlendirildiğinde; %24,3'ü 4 yıldan az, %27,2'si 5-9 yıl arasında, %22,3'ü 10-14 yıl arasında, %15,5'i 15-19 yıl arasında ve %10,7'si 20 yıl veya üstünde

diyabet hastasıdır. Tedavi şekillerine göre bireylerdeki dağılım değerlendirildiğinde; %53,4'ü metformin, %11,7'si sülfonilüre, %9,7'si SGLT-2, %16,5'i DPP-4 inhibitörü, %32'si İnsulin + Oral antidiyabetik ilaç kullanmaktadır.

Tablo 1. Bireylere Ait Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	n	%
Cinsiyet		
Kadın	54	52,4
Erkek	49	47,6
Yaş Grubu		
<35	7	6,8
35-44	13	12,6
45-54	38	36,9
≥55	45	43,7
Beden kitle indeksi		
<25 (normal)	40	38,8
25-30 (kilolu)	28	27,2
>30 (obez)	35	34,0
Medeni durum		
Evli	84	81,5
Bekar	8	7,8
Boşanmış/Dul	11	10,7
Eğitim durumu		
Okur-yazar değil	1	1,0
İlk/ortaokul	28	27,2
Lise ve üzeri	74	71,8
Çalışma durumu		
Çalışıyor	42	40,8
Çalışmıyor	61	59,2
Ekonomik durum		
Gelir < Gider	20	19,4
Gelir ≡ Gider	66	64,1
Gelir > Gider	17	16,5
Total	103	100,0

Bireylerin %35,9'unun kronik rahatsızlığı yokken, %33'ünün hipertansiyonu, %6,8'inin kronik kalp yetmezliği, %1,9'unun kronik böbrek yetmezliği ve %22,3'ünün dislipidemisi mevcuttur. Bireylerin %20,4'ünün makrovasküler ve %79,6'sının mikrovasküler diyabet komplikasyonu bulunmaktadır. Bireylerin %20,4'ü alkol ve %28,2'si sigara tüketmektedir. Fiziksel egzersiz yapma durumları değerlendirildiğinde; %43,7'si haftada en az 3 gün ve 30-45 dk ve %27,2'si haftada 3 günden az ve 30 dakikadan az egzersiz yapmaktadır. Bireylerin %45,6'sı diyabet eğitimi alırken, %22,3'ü danışman eşliğinde diyet tedavisi almaktadır.

Bireylerin %24,3'ü günde 1 kereden fazla, %59,2'si hergün günde 1 kere, %8,7'si gün aşırı, %6,8'i her 3-4 günde bir, %1'i her 5-6 günde 1 kere bağırsak boşaltımı yapmaktadır. Bireylerin %45,6'sı 5dk'den az, %43,7'si 5-10 dk, %6,8'i 10 dk 'den fazla ve %3,9'u oldukça uzun süre tuvalette kalmaktadır. Genellikle tuvalet şekilleri sorulduğunda; %11,7'si kabız gibi zor, %4,9'u her zaman ishal gibi ve %63,1'i normal, %20,4'ü sık sık değiştiğini bildirmiştir. Bireylerin %38,8'i genellikle ıkınarak boşaltımını sağladığını, %4,9'u büyük boşaltımını yaparken ağrı hissettiğini ve %5,8'i büyük boşaltım esnasında dışkıyı çıkarmak için sıklıkla parmak ya da tuvalet kağıdı kullandığını belirtmiştir.

Bireylerin %65'i tuvalete genellikle aynı saatte çıktığını, %5,8'i büyük boşaltım hissi geldiği zaman tuvalete gitmeyi ertelediğini, %21,4'ü ise bazen ertelediğini bildirmiştir. Bireylerin %1,9'u büyük boşaltım geldiğinde hissetmediğini, %5,8'i ise fekal inkontinans problemi olduğunu bildirmiştir. Bireylerin %74,8'i büyük boşaltım ihtiyacını giderebilmek için mutlaka klozet, %25,2'si mutlaka alaturka kullanmaktadır. Bireylerin %45,6'sı kendi evinden başka bir yerde büyük tuvalet ihtiyacını karşılayamadığını, %7,8'i büyük tuvaletini klozette yapacağı zaman ayaklarının altına yüksek bir aparat koyduğunu bildirmiştir.

Bireylerin "Büyük boşaltım için tuvalete girmeden önce herhangi bir alışkanlığınız var mı?" sorusuna verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde; %5,8'i su içtiğini, %2,9'u zeytinyağı içtiğini, %8,7'si sigara içtiğini, %1'i biraz yürüdüğünü bildirmiştir. Bireylerin "Tuvalette karnınızın alt kısmına büyük boşaltımınızı kolaylaştırmak için masaj yapıyor musunuz?" sorusuna verdikleri yanıt değerlendirildiğinde %5,8'i evet, %72,8'i hayır ve %21,4'ü bazen yanıtını vermiştir. %28,2'si sabahları uyandığında aç karnına ılık su içtiğini, %5,8'i bağırsak boşaltım alışkanlığını düzene sokmak için bitkisel çayları sık tükettiğini ve %6,8'i bazı kullandığım ilaçlar kabızlık ya da ishal yaptığı için zaman zaman bu ilaçları kullanmayı kestiğini bildirmiştir.

Bireylerin %45,6'sı "Bağırsak boşaltımı sonrası dışkınızı renk, kıvam ve şekil açısından gözlemler misiniz?" sorusuna evet yanıtını verirken, %33'ü bazen gözlemlemektedir. Bireylerin %65'i büyük boşaltımını yaptıktan sonra bağırsaklarınızı tamamen boşalmış hissetmekte, %21,4'ü ise kısmen boşalmış hissetmektedir.

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği'ne ait tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmeler Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre araştırmaya katılan bireylerin karın ağrısı alt boyutu ortalama puanı $5,2 \pm 2,88$ ve medyanı 4[3-16], konstipasyon alt boyutu ağrı ortalaması $6,01 \pm 4,08$ ve medyanı 4[3-21], hazımsızlık alt boyutu skor ortalaması $8,37 \pm 4,53$ ve medyanı 7[4-26], diyare alt boyutu skor ortalaması $5,47 \pm 3,77$ ve medyanı 4[3-21] ve reflü alt boyutu ağrı ortalaması $3,59 \pm 2,32$ ve medyanı 2[2-11] olarak elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeğine Ait Tanımlayıcı Bulgular

Alt Boyutlar	$\bar{X} \pm SS$	\tilde{X} [min – maks]
Karın ağrısı	$5,2 \pm 2,88$	4[3-16]
Konstipasyon	$6,01 \pm 4,08$	4[3-21]
Hazımsızlık	$8,37 \pm 4,53$	7[4-26]
Diyare	$5,47 \pm 3,77$	4[3-21]
Reflü	$3,59 \pm 2,32$	2[2-11]

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği'ne ait alt boyutların bireylerin hastalığa ilişkin özelliklerine göre değerlendirilmesi Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre; araştırmaya katılan

bireylerin diyabet süresine göre ölçek alt boyutlarının medyanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Alkol kullanımına göre konstipasyon alt boyutunda grupların medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,038$). Alkol kullanan bireylerin konstipasyon alt boyutunda aldıkları skor medyanı kullanmayan bireylerin medyanından yüksek saptanmıştır (Şekil 1). Sigara kullanımına göre ölçek alt boyutlarının medyanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Fiziksel egzersiz yapma durumuna göre ölçek alt boyutlarının medyanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği'ne Ait Alt Boyutların Bireylerin Hastalığa İlişkin Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Hastalığa ilişkin özellikleri	Ölçeğe ait alt boyutlar	Karın ağrısı	Konstipasyon	Hazımsızlık	Diyare	Reflü
		\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]
Diyabet süresi (yıl)						
<4		4[3-13]	3[3-10]	6[4-15]	4[3-21]	2[2-8]
5-9		5[3-16]	4[3-21]	8[4-22]	3[3-10]	3[2-10]
10-14		3[3-16]	5[3-18]	6[4-21]	4[3-13]	3[2-11]
15-19		4,5[3-10]	5,5[3-18]	7[4-26]	4,5[3-11]	2[2-10]
≥20		4[3-9]	4[3-17]	7[4-14]	4[3-21]	2[2-9]
Test istatistiği;		KW=4,859	KW=6,799	KW=1,319	KW=2,293	KW=4,512
p değeri		p=0,302	p=0,147	p=0,858	p=0,682	p=0,341
Alkol kullanımı						
Evet		5[3-16]	6[3-21]	8[4-22]	5[3-13]	3[2-11]
Hayır		4[3-16]	4[3-19]	7[4-26]	3,5[3-21]	2[2-10]
Test istatistiği;		U=800	U=614 p=0,038	U=734	U=705	U=656
p değeri		p=0,604		p=0,295	p=0,177	p=0,066
Sigara kullanımı						
Evet		4[3-16]	4[3-21]	6[4-22]	4[3-21]	2[2-10]
Hayır		4[3-16]	4[3-18]	7[4-26]	4[3-21]	2[2-11]
Test istatistiği;		U=969,5	U=1027,5	U=987,5	U=939	U=1052,5
p değeri		p=0,430	p=0,732	p=0,528	p=0,299	p=0,869
Fiziksel egzersiz yapıyor musunuz?						
Haftada en az 3 gün ve 30-45 dk		4[3-16]	4[3-18]	7[4-26]	4[3-21]	2[2-9]
Haftada 3 günden az ve 30 dk da az		4[3-16]	4,5[3-21]	7[4-22]	4[3-12]	3[2-11]
Hiç yapmıyorum		3,5[3-10]	5[3-13]	6[4-15]	3[3-21]	2[2-10]
Test istatistiği;		KW=0,581	KW=1,343	KW=2,086	KW=0,772	KW=5,446
p değeri		p=0,748	p=0,511	p=0,352	p=0,680	p=0,066
KW: Kruskal Wallis test istatistiği, U: Mann Whitney U test istatistiği, p<0,05 Anlamlılık düzeyi						

Bireylerin boşaltım alışkanlıklarına göre ölçek alt boyut medyanlarının gruplara göre karşılaştırması Tablo 3'te sunulmuştur. Buna göre tuvalette kalma süresi medyanlarına göre karın ağrısı ($p=0,023$), konstipasyon ($p=0,002$), diyare ($p=0,008$) ve reflü ($p=0,022$) alt boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Post-hoc karşılaştırmalar yapıldığında; karın ağrısı alt boyutunda <5 dk ve oldukça uzun ikilisi arasında anlamlı ($p=0,018$) fark saptanmıştır. Tuvalette kalma süresi uzun olan bireylerin karın ağrısı skor medyanı <5 dk kalan bireylerin medyanından yüksek saptanmıştır. Konstipasyon alt boyutunda ikili karşılaştırmalar yapıldığında <5 dk ve oldukça uzun ($p=0,002$) ve 5-10 dk ve >10 dk ($p=0,009$) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tuvalette oldukça uzun kalan hastaların konstipasyon skor medyanları yüksek saptanmıştır. Diyare alt boyutunda <5 dk ve oldukça uzun ($p=0,043$) ikilisi arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tuvalette uzun kalan bireylerin diyare skor medyanları yüksektir. Reflü alt boyutunda ikililer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer boşaltım alışkanlıklarına göre ölçek alt boyutlarının medyanları arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tartışma

Uzun süreli alkol tüketiminin kronik pankreatit yoluyla diyabete neden olabileceği iyi bilinmektedir. Tip-2 diyabetli bireylerle yapılan bir çalışmada kronik alkol alımının, alkol tüketmeyenlere kıyasla daha yüksek HbA1c ve bozulmuş glisemik kontrole sebebiyet verdiği saptanmıştır (Pietraszek, Gregersen, & Hermansen, 2010). Aynı zamanda alkolün bağırsak hareketliliğini azalttığı ve dolayısıyla konstipasyona yol açtığı bilinmektedir. Mekanizma olarak da alkolün, bağırsaktaki kas tabakası ve vagus siniri üzerindeki toksik etkisinden dolayı olduğu düşünülmektedir (Stermer, 2002). Çalışmamızda; alkol kullanan tip-2 diyabetli bireylerin konstipasyon alt boyutunda aldıkları skor medyanı, alkol kullanmayan bireylerin medyanından yüksek ve anlamlı ($p = 0.038$) bulunmuştur (Tablo 3). Bu bağlamda elde etmiş olduğumuz veriler, literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Tuvalette kalış süresinin uzaması, zorlu bir defekasyon sürecini ve dolayısıyla da konstipasyonu beraberinde getirmektedir (Giuliani, ve diğerleri, 2020). Literatürde, konstipasyonun non-farmakolojik yönetiminde tuvalette kalma süresinin 5-10 dk ile sınırlandırılması gerektiği vurgulanmaktadır (Hayat, Dugum, & Garg, 2017). Bu sürenin uzamasının, defekasyonda zorlanma ve konstipasyonun yanı sıra kronik olarak devam etmesi durumunda hemoroid gelişimine yol açtığı belirtilmiştir (Giuliani, ve diğerleri, 2020). Ancak tuvalette kalma süresinin hazımsızlık, karın ağrısı ve reflü gibi gastrointestinal yakınmalara etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Lynch ve arkadaşlarının (2001) genel popülasyonda fekal inkontinans ve konstipasyon görülme durumunu inceledikleri prevalans çalışmasında; katılımcıların %92'sinin tuvalette 15 dakikadan az süre geçirdiği, %7'sinin 15-30 dakika arasında, %1'inin ise 30 dakikadan daha fazla süre tuvalette kaldığı saptanmıştır (Lynch, Dobbs, Keating, & Frizelle, 2001). Bizim çalışmamızda ise tip-2 diyabetli bireylerin %90'a yakınının tuvalette kalma süresinin 15 dakikadan az olduğu, %3,9'unun ise oldukça uzun süre kaldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla tip-2 diyabetli bireyler ile genel popülasyonun tuvalette harcadıkları zaman arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Aynı zamanda çalışmamızda, tuvalette kalma süresi ile karın ağrısı ($p=0.023$), konstipasyon ($p=0.002$), diyare ($p=0.008$) ve reflü ($p=0.022$) görülmesi arasında anlamlı bir ilişki görülürken, hazımsızlık ($p=0.381$) alt boyutuyla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4). Post-hoc karşılaştırmalar yapıldığında ise tuvalette kalma süresi arttıkça konstipasyon skor medyanlarının arttığı görülmüştür. Bu bağlamda elde ettiğimiz veriler, literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Tablo 4. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeğine Ait Alt Boyutların Bazı Bağırsak Boşaltım Alışkanlıklarına Göre Değerlendirilmesi

Ölçeğe ait alt boyutlar	Karın ağrısı	Konstipasyon	Hazımsızlık	Diyare	Reflü
	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]	\bar{X} [min – maks]
Bağırsak boşaltım alışkanlıkları					
Tuvalette kalma süresi					
<5 dk	4[3-16]	4[3-18]	6[4-21]	3[3-13]	2[2-9]
5-10 dk	4[3-13]	5[3-17]	7[4-21]	4[3-21]	3[2-11]
>10 dk	5[3-11]	6[4-17]	7[4-22]	5[3-10]	4[2-8]
Oldukça uzun	9[7-10]	18,5[17-21]	8,5[7-26]	7,5[6-10]	5,5[2-10]
Test istatistiği; p değeri	KW=9,567 p=0,023	KW=14,735 p=0,002	KW=3,07 p=0,381	KW=11,96 p=0,008	KW=9,585 p=0,022
Büyük boşaltım için tuvalete girmeden önce herhangi bir alışkanlığınız var mı?					
Yok	4[3-16]	4[3-18]	7[4-26]	4[3-12]	2[2-11]
Diğer	4,5[3-7]	9[3-17]	7[5-14]	4,5[3-9]	2[2-8]
Sigara içmek	8[3-11]	8[4-21]	8[4-22]	8[3-21]	5[2-10]
Su ya da zeytinyağı içmek	5[3-13]	5[3-18]	8[5-19]	6[3-21]	2[2-9]
Test istatistiği; p değeri	KW=2,627 p=0,269	KW=5,219 p=0,074	KW=0,205 p=0,903	KW=2,197 p=0,333	KW=1,778 p=0,411
Büyük boşaltım ihtiyacınızı giderebilmek için hangi tip tuvaleti kullanıyorsunuz ?					
Mutlaka alaturka	4[3-11]	4[3-18]	7[4-19]	5,5[3-13]	2,5[2-9]
Mutlaka klozet	4[3-16]	4[3-21]	7[4-26]	4[3-21]	2[2-11]
Test istatistiği; p değeri	U=957,5 p=0,731	U=963 p=0,767	U=1000,5 p=0,997	U=815 p=0,135	U=947,5 p=0,657
Büyük boşaltım hissi geldiği zaman tuvalete gitmeyi erteliyor musunuz?					
Evet	6,5[3-9]	10,5[3-21]	8,5[4-15]	6,5[3-21]	4,5[2-10]
Hayır	4[3-16]	4[3-18]	7[4-22]	4[3-21]	2[2-10]
Bazen	5[3-10]	4[3-18]	7,5[4-26]	3,5[3-12]	2[2-11]
Test istatistiği; p değeri	KW=3,215 p=0,200	KW=1,526 p=0,466	KW=2,013 p=0,366	KW=1,646 p=0,439	KW=1,826 p=0,401

Defekasyon insan yaşamının önemli bir parçasıdır ve defekasyon sırasındaki vücut pozisyonu, defekasyon sürecini etkileyen bir faktördür (Takano & Sands, 2016). Literatürdeki raporlar, çömelme pozisyonunun oturma pozisyonuna istinaden defekasyon sürecini kolaylaştırıldığı vurgulanmıştır (Sikirov, 2003 ; Rad, 2002). Bu raporlardan yola çıkarak bizim kültürümüze uyarlandığında, alaturka tuvalet kullanımının klozet kullanımına göre defekasyon kolaylığı açısından daha uygun olduğu söylenebilir. 2003 yılında üç farklı vücut pozisyonunun defekasyon süreci üzerine etkisine bakıldığı bir çalışmada; çömelme pozisyonunda yapılan defekasyonun oturma ve

yarı oturma pozisyonunda yapılmasına göre belirgin bir şekilde daha az ıkınma ve daha iyi bağırsak boşalma hissiyle sonuçlandığı belirtilmiştir (Sikirov, 2003). Takano ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada ise defekasyon sürecinde öne doğru eğik postür ile tanımlanan “Düşünen Adam Heykeli” pozisyonunda durmanın, daha yüksek rektal basınç ve daha düşük anal basınçlara neden olarak kolay bir defekasyon sağladığı belirtilmiştir (Takano & Sands, 2016). Çalışmamızda katılımcıların kullandıkları tuvalet tipi (alaturka/klozet) ve dolayısıyla aldıkları pozisyon ile gastrointestinal yakınmaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4). Rad ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada, oturma pozisyonundan çömelme pozisyonuna geçmenin bağırsak boşaltım alışkanlıklarında ani değişimler yapabileceği ve bunun da tam bağırsak boşaltımının sağlanamamasına neden olabileceği bildirilmiştir (Rad, 2002). Bu bağlamda sonuçların literatürle uyumlu çıkmaması; çalışmamıza katılan bireylerin ne kadar süredir bu tip tuvaletlerde boşaltım ihtiyaçlarını giderdiği, kısa süre içinde tuvalet türünde değişiklik yapılması, son zamanlarda stresli bir dönemde olunması gibi gastrointestinal yakınmalarını etkileyecek diğer faktörlerin bilinmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç ve Öneriler

Tip-2 diyabetli bireylerin bağırsak eliminasyon alışkanlıklarının gastrointestinal yakınmalara etkisini incelemek amacıyla yapılan bu araştırmanın sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde; bireylerin yaşının, defekasyon ihtiyacını gidermede kullandığı tuvalet tipinin, bağırsak eliminasyon ihtiyacı geldiğinde erteleme durumunun, defekasyonu kolaylaştıracak bazı alışkanlıklarının, diyabet yılının ve beden kitle indeksinin gastrointestinal yakınmaları etkilemediği; alkol kullanmanın ve tuvalette kalma süresinin ise bazı gastrointestinal yakınmalar üzerinde etkili olduğu sonucu bulunmuştur.

Çalışmanın sonuçları doğrultusunda;

- Tuvalette kalma süresinin artmasının konstipasyon, karın ağrısı, reflü ve diyare gibi gastrointestinal yakınmaların görülme durumunun ve şiddetinin artırması nedeniyle, diyabetli bireylere tuvalette kalma sürelerini olabildiğince minimum sürede (5-10 dk) tutmaları konusunda bilgi verilmesi,
- Alkol kullanımının konstipasyona neden olabileceği ve özellikle bağırsak boşaltım problemi yaşayan diyabetli bireylerin alkol tüketiminden uzak durmaları konusunda bilgilendirilmesi,
- Uzman diyabet hemşireleri tarafından, Tip-2 diyabetli bireylerin yaşadığı gastrointestinal yakınmalar ve bağırsak eliminasyon alışkanlıkları ile ilişkileri konusunda hem diyabetli bireylerin hem de diyabetli bireylere bakım veren hemşirelerin ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmesi,
- Diyabetli bireylerin bakım sürecini planlamak için hastadan veri toplama aşamasında, hastanın gastrointestinal yakınmalarının da önemle ve özenle sorgulanması,
- Diyabetli bireylerin bakım süreci planlanırken “Gastrointestinal Doku Perfüzyonunda Etkisizlik Riski”, “Gastrointestinal Disfonksiyon Komplikasyonu Riski” gibi gastrointestinal sisteme yönelik özellikli hemşirelik tanılarına ve kollebratif problemlerde planlanabilecek hemşirelik girişimlerine de yer verilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

American Diabetes Association. (2018). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(1), 13-27. doi:https://doi.org/10.2337/dc18-S002

Bytzer, P., Talley, N. J., Leemon, M., Young, L. J., Jones, M. P., & Horowitz, M. (2001). Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus : a population-based survey of 15 000 adults . *Archives of internal medicine*, 161(16), 1989-1996.

Careyva, B., & Stello, B. (2016). Diabetes Mellitus : Management of Gastrointestinal Complications. *American Academy of Family Physicians*, 94(12), 980-986.

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023

Ertürk Melda (2019). Kronik Böbrek Yetmezlikli Hemodiyaliz Hastalarının Gastrointestinal Semptomlarının, Yaşam Kalite Düzeylerinin Ve Hipoalbuminemi Durumlarının Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Giuliani, A., Romano, L., Lazzarin , G., Maffione, F., Valiyeva, S., Schietroma, M., & Carlesi, F. (2020). Relationship between haemorrhoidal grade and toilet habits. *Annali Italiani di Chirurgia*, 9.

Hayat, U., Dugum, M., & Garg, S. (2017). Chronic constipation: update on management. *Cleve Clin J Med*, 84(5), 397-408.

International Diabetes Federation. (2017). What is diabetes ? IDF Diabetes Atlas 8th Edition, 16.

Koch, T. R., Shope, T. R., & Camilleri, M. (2018). Current and future impact of clinical gastrointestinal research on patient care in diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 9(11), 180-189.

Krishnan, B., Babu, S., Walker, J., Walker, A. B., & Pappachan, J. M. (2013). Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 4(3), 51-63.

Lynch, A. C., Dobbs, B. R., Keating, J., & Frizelle, F. A. (2001). The prevalence of faecal incontinence and constipation in a general New Zealand population; a postal survey. *New Zealand medical journal*, 114(1142), 474.

Nompleggi, D., Bell, S. J., Blackburn, G. L., & Bistrrian, B. R. (1989). Overview of gastrointestinal disorders due to diabetes mellitus: emphasis on nutritional support. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 13(1), 84-91.

Palit, S., Lunniss, P. J., & Scott, S. M. (2012). The physiology of human defecation. *Digestive diseases and sciences*, 57(6), 1445-1464.

Pietraszek, A., Gregersen, S., & Hermansen, K. (2010). Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(5), 366-375.

Prasad, V., & Abraham, P. (2017). Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian Journal of Gastroenterology*, 36(1), 11-22.

Rad, S. (2002). Impact of ethnic habits on defecographic measurements. *ARCHIVES OF IRANIAN MEDICINE*, 5(2), 115-117.

Revicki, D. A., Wood, M., Wiklund, I., & Crawley, J. (1997). Reliability and validity of the gastrointestinal symptom rating scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Quality of life research*, 7(1), 75-83.

Sikirov, D. (2003). Comparison of Straining During Defecation in Three Positions: Results and Implications for Human Health. *Digestive diseases and sciences*, 48(7), 1201-1205.

Simó, R., Ciudín, A., Simó-Servat, O., & Hernández, C. (2017). Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes—The diabetologist's perspective. *Acta Diabetologica*, 54(5), 417-424. doi:10.1007/s00592-017-0970-5

Stermer, E. (2002). Alcohol Consumption and the Gastrointestinal Tract. *IMAJ-RAMAT GAN*, 4(3), 200-202.

Takano, S., & Sands, D. R. (2016). Influence of body posture on defecation: a prospective study of “The Thinker” position. *Techniques in coloproctology*, 20(2), 117-121.

Turan, N., Aştı, T. A., & Kaya, N. (2017). Reliability and Validity of the Turkish Version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale. *Gastroenterology Nursing*, 40(1), 47-55.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı , Tedavi ve İzlem Kılavuzu* (10. Baskı b.). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Tüzün, D. (2015). Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları. *KSU Tıp Fak Der*, 10(2), 32-36.

Zawada, A. E., Moszak, M., Skrzypczak, D., & Grzymislawski, M. (2018). Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(4), 567-572.

Omaha Sistemi

Günce ŞAYLAN¹
Duygu YEŞİLFİDAN²
Safiye ÖZVURMAZ³

GİRİŞ

Hemşirelik mesleği profesyonel hasta bakım uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Hemşirelik uygulamaları; bakımı alan kişinin kişisel özelliklerini anlamayı, hemşirelik rollerini kullanarak hasta bakımına katılmayı, iyi ilişkiler kurmayı, karar verme ve gerektiğinde otoriteyi kullanmayı, sistematik bir yol izlemeyi ifade eder. Hemşirelikle ilgili gelişmeler, yol gösterici modellerin (sistemlerin) geliştirilmesini ve kullanılmasını sağlamıştır (Ay, 2008). Bu modellerin geliştirilmesindeki amaç, hemşireliğin daha iyi uygulanmasını sağlamaktır. Özel bakım alanlarına ve bakıma gereksinimi olan insanlara göre farklı modeller geliştirilmiştir (Clark & Lang, 1992; Henry & Mead, 1997). Bu modellerin kullanım sıklığı ve şekli ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Modellerin birbirlerine göre avantajlı ya da avantajlı olmayan tarafları olabilmektedir. Önemli olan seçilen sistemin uygulanabilirliğinin yüksek olup hemşireler tarafından benimsenmesidir (Freng, 2015).

Modeller hemşireliğin sağlık ve hastalık durumunu anlamalarını ve bu kavramlara özgü kuram ve modellerin analizinin yapılmasını kolaylaştırır. Hemşirelerin hasta bakımında sistematik bir yolu izlemelerine yardımcı bulunur (Fawcett 2005; Grant, Kinney & Davis 1993).

Örneğin;

- Hemşireliğe destek sağlayan unsurlar neler?
- Hemşire insan olarak sağlığı, hastalığı ve insanları nasıl algılıyor?
- Hemşireliğin sağlık ve hastalıkla ilgili geliştirdiği rolleri var mı?
- Sağlık/bakım gereksinimlerini neye göre belirliyoruz?
- Hemşireliğin yapmak istedikleri neler?
- Hemşirenin bilimsel bilgisi nasıl gelişir?
- Hemşireliğin sınırları nerede başlar ve biter? (McEvven & Wills 2000).

¹ Uzman Hemşire, Denizli Devlet Hastanesi, guncesaylaan@gmail.com

² Arş.Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, duygu.yesilfidan@hotmail.com

³ Doç.Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, sozvurmaz@hotmail.com

Bu soruların cevabı hemşirelerin sunduğu sağlık bakımının kalitesini arttırmada son derece önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hemşirelik sürecini benimseyen ve kullanan hemşirelere fizyolojik, psikolojik ve sosyal gereksinimlere dayalı bir yol kullanmaları gerektiğini belirtmiştir. Uluslararası Hemşireler Birliği (ICN), hemşirelerin sağlık kalitesini arttırabilmesi için önerdiği şey hemşirelik için geliştirilmiş modellerin kullanılması gerektiğidir. Hemşirelik mesleğini yaparken kullanılabilirliği yüksek modellerden biri de Omaha Sistemi'dir. Bölümümüzün bundan sonraki kısmında Omaha Sistemi hakkında ayrıntılı bilgiler verilecektir. Hemşirelik uygulamalarında Omaha Sistemi'nin yerleştirilmesi için Omaha Sistemi'nin doğru anlaşılması, neden sık kullanıldığının bilinmesi, yararlarının fark edilmesi gerekmektedir (Topaz, Golfenshtein & Bowles, 2014).

OMAHA SİSTEMİ NEDİR?

“Omaha Sistemi” Amerika'daki hemşireler tarafından geliştirilmiş olup hemşirenin hasta için koyduğu tanıları, bu tanıları yönelik girişimleri ve girişimler sonucundaki bakım çıktılarını ele ala bir sistem olarak tanımlanmaktadır. Omaha Sistemi, öncelikle Amerika'daki çalışan hemşireler tarafından kullanılmaya başlanmış olup 12 adet sınıflama grubu oluşturulmuştur (Bovles, 2005; Seçginli & ark., 2014). Omaha Sistemi'nin kullanılması hemşirelerin sağlık bakımını yürütürken sistemli bir yol izlemesinin yanında sağlık bakım verileri için düzenli bir kayıt oluşturulmasını sağlamaktadır (Martin & Scheet 1992).

OMAHA NEDEN SIK KULLANILMAKTADIR?

Dünyada birçok ülkede Omaha Sistemi'nin kullanımı ve yaygınlığı artış göstermektedir. Bu ülkelerin sağlık sistemine göre değerlendirildiğinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin yer aldığı söylenebilir. Omaha Sistemi'ni kullanan bazı ülkeler; Çin, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri, Türkiye, Hollanda ve İngiltere'dir. Omaha Sistemi'nin hastanelerin bilgisayar programlarına kurulumu oldukça basittir (Garvin & ark., 2008).

- Açık bir sistem olması
- Hemşirelere kullanım kolaylığı sağlaması
- Hemşirelik uygulamalarında sistemli yol oluşturması
- Eğitimde kaliteyi arttırması
- Araştırmalarda kolaylık sağlaması
- Farklı anabilim dalları ile değerlendirme imkânı oluşturması
- Omaha Sistemi'nin farklı ülkelerde uygulanmış ve test edilmiş olması
- Sağlık hizmetinde bilir kişiler tarafından kullanımının teşvik edilmesi Omaha Sistemi'nin kullanımını arttırmaktadır (Bovles, 2005; Garvin & ark., 2008; Seçginli & ark., 2014).

Kullanımı için sadece dijital ortam gerekli değildir. Bu sistem hemşireler tarafından manuel şekilde de kullanılabilir (Martin 2005). Yapılan çeşitli araştırmalarda Omaha Sistemi'nin kullanımının her alanda uygun olduğu belirtmektedir. Omaha Sistemi hasta veya sağlıklı bireyin sağlık bakımına ihtiyacının hızla belirlenmesini sağlamaktadır. Belirlenen sağlık problemine yönelik hemşirelik girişiminin uygunluğu anında belirlenebilmektedir. Girişimlerin sonucunda elde edilen

sağlık bakım sonuçları hemşire tarafından gözlenmekte ve test edilmektedir (McEvven & Wills 2000; Yılmaz & ark., 2018).

ÜLKEMİZDE OMAHANIN KULLANIM ALANLARI

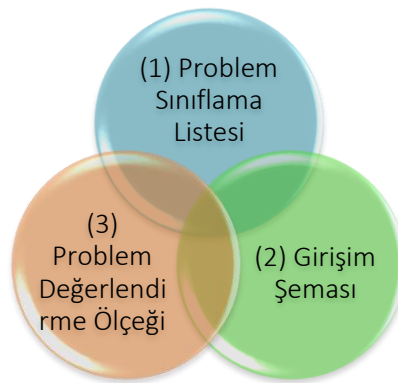
Türkiye’de Omaha Sistemi’nin kullanım alanları çok değişkenlik gösterebilmektedir. Omaha Sistemi’nin sağlık sistemi içerisinde kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu yaygınlığın asıl sebebi Omaha Sistemi’nin basit, anlaşılır ve her alana uyarlanabilir olmasıdır. Omaha Sisteminin ülkemiz için kullanım alanları şu şekildedir:

- Evde Bakım Uygulaması
- Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri
- Yaşlıya Bakım
- Taburculuk Eğitimi
- İş Sağlığı Hemşireliği
- Okul Sağlığı Uygulamaları (Erdoğan, 2000).

Kullanım alanlarına bakıldığında Omaha Sistemi’nin sadece halk sağlığında yoğun kullanıldığı sonucuna ulaşılabilir ancak son yapılmış çalışmalar Omaha Sistemi’nin toplumun her kesiminde uygulandığını ve her hasta grubuna göre kullanılabileceğini göstermektedir (Taşçene & ark., 2017).

OMAHA SİSTEMİNİN BİLEŞENLERİ

Omaha Sistemi’nin uygulama basamakları 3 adımdan oluşmaktadır. Bunlar: problem sınıflama listesi, girişim şeması ve problem değerlendirme ölçeğinden oluşmaktadır (Şekil 1). Omaha Sistemi uygulanırken her bir basamağın birbiri ile bağlantılı olduğu unutulmamalıdır. Hasta bakımı Omaha Sistemi’ne göre önce problem belirlenerek yola çıkılmaktadır. Bireyin sağlık problemi belirlendikten sonra bu probleme özgü hemşirelik girişimleri sıralanmalıdır. Bu girişimler hemşirenin mesleki tecrübesi, mesleğindeki yeterlilik algısı, kültürel özellikleri, etik ve ahlaki değerlerine bağlılığı gibi değişkenlerden etkilenebilmektedir. Bireyin ihtiyacına göre girişim yapıldıktan sonra bu girişimin ne kadar etkili olduğu problem değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmelidir (Erdoğan, 2000; McEvven & Wills 2000; Karahan & Erdoğan, 2019).



Şekil 1. Omaha Sistemi’nin Üç Ana Bileşeni

1.Problem Sınıflama Listesi

Problemin belirlenmesinde en önemli özellik problemle kimin karşı karşıya kaldığıdır. Problem sınıflanırken problemi yaşayanın birey mi aile mi toplum mu olduğuna karar verilerek harekete geçilmesi önemlidir. Problem sınıflaması kısaca tanımlamak gerekirse kişilerin, bir ailenin ya da bir grubun olası sağlık sorunlarının yer aldığı problem listeleridir (Martin & Scheet, 1992; Şahin & Erdemir, 2016) (Şekil 2).

Şekil 2. Sağlık Problemleri (42 tane)



Belirlenen problem için semptomlar açıkça belirtilmiştir. Bu semptomlar belirlenmiş olan problem için kendi içerisinde 3'e ayrılmasına yardımcı olacaktır. Omaha Sistemi'nde belirlenen problem o anda bulunuyorsa 'aktif problem', Eğer semptomlar devam ettikçe problem ortaya çıkacaksa 'olası problem' ve birey tamamen sağlıklı ve sağlığını geliştirmek için problem belirlenmişse de buna 'sağlığı geliştirme' denilmektedir (Westra, Solomon & Ashley 2006; İskender & Kaplan, 2019).

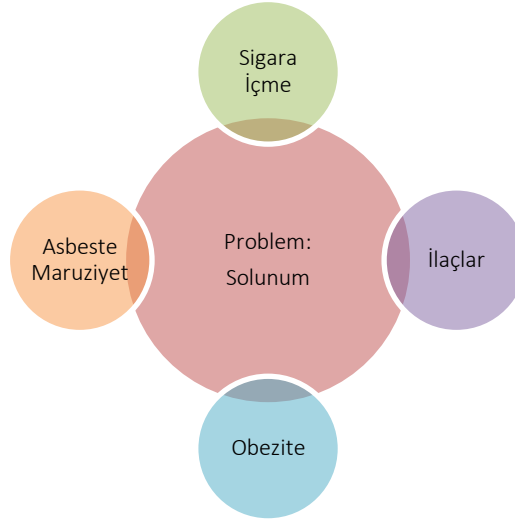
- **Aktüel Problem**

Aktüel sorun bireyde ailede veya toplumda o an için bulunan aktif sağlık sorunları olarak tanımlanmaktadır. Aktüel sorun o anda var olması sebebiyle girişimlerinin hemen planlanarak uygulanması son derece önemlidir. Aktüel sorunun tespit edilmesi Omaha Sistemi'nin ilk basamağını oluşturmaktadır. Eğer aktüel sorun doğru tespit edilemezse süreç tamamıyla yanlış başlamış ve bitirilmiş olacaktır (Martin & Scheet, 1992; Altınar & ark., 2019).

- **Potansiyel Problem**

Olası problem olarak da tanımlanan potansiyel problem kişilerde hastalık semptomlarının olmadığı ancak gelecek zaman içerisinde sağlık probleminin ortaya çıkabileceğini bize gösteren problem türüdür. Potansiyel problem Omaha Sistemi'ne göre belirlenirken, her bir problemin ortaya çıkmasına yol açabilecek risk davranışları belirtilmiştir (Erdoğan 2000).

Örnek:



Şekil 3. Örnek Potansiyel Problem (Erdoğan, 2000)

- **Sağlığı Geliştirme**

Problem ortaya çıkmamış ve ortaya çıkması için etkenlerin olmadığı durumlarda mevcut sağlık durumu için tanımlanmış problem sınıfı 'sağlığı geliştirme' olarak tanımlanmıştır. (Martin & Scheet, 1992). Birey aile veya toplumda mevcut sağlık durumunu korumak ve geliştirmek için problem sınıflama listesine göre girişimler belirlenebilmektedir. Sağlığı geliştirme kavramı 21. Yüzyılda daha fazla kullanılan ve gündemde olan konulardan biridir. Sağlığı geliştirme kişilerin sağlıkları için sorumluluk almaları ve sağlık bakımlarına katılmaları açısından son derece önemlidir. Omaha Sistemi'ne göre sağlığı geliştirmek için planlanan girişimler çeşitlilik göstermektedir. Girişimler kendi arasında 4'e ayrılmaktadır. Bunlar eğitim, rehberlik ve danışmanlık hizmetleri, tedavi ve işlem basamağı ve vaka yönetim/sürveyans'tır. Bu girişimlere yönelik 75 tane hedef belirlenmiştir (Erdoğan, 2000; Martin & Scheet, 1992; Çetin & Aslan, 2019) (Şekil 4).

Sisteme göre, belirlenen problemler için planlanacak girişimler Girişim Şemasında; dört kategoride ve 75 hedef ile tanımlanmıştır.



Şekil 4. 75 Hedef Davranış (Erdoğan 2000)

2. Girişim Şeması

Sisteme, seçilen girişim kategorisi, hedefi ve girişim hakkında daha ileri bilgi veren "Bireye özel bilgiler" girilir. Girişimler sistematik bir şekilde uygulanmaya başlanılır. Bu girişimlerin gerçekçi ve uygulanabilir olması son derece önemlidir. Uygulanabilirliği yüksek her bir girişimin sağlık çıktısı daha hızlı olabilmektedir. Girişimlerin hangi kategoride bulunduğu tespit edilip planlama yapılması faydalı olacaktır (Kömür & Erdoğan, 2016).

3. Problem Değerlendirme Ölçeği

Problem sınıflama listesinden belirlenen her bir probleme özgü girişimlerde bulunulduktan sonra problemin değerlendirildiği son basamak olan problem değerlendirme basamağı gelmektedir. Problem değerlendirilirken problemin hangi düzeyde gerçekleştiği son derece önemlidir. Bir problem zihinsel süreçler baz alınarak değerlendiriliyorsa 'bilgi', eğer problem davranışa yansıyor ve davranıştaki değişiklik değerlendirilebiliyorsa 'davranış' son olarak da durağan bir hal değerlendiriliyorsa 'durum' olarak sınıflanmaktadır. Değerlendirme 5'li likert ölçek kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 5). Puanın artması bir davranışın istendik yönde olumlu şekilde değiştiğini bize göstermektedir (Westra, Solomon & Ashley, 2006; Erdoğan & ark., 2016). 1 puan davranışın istendik yönde olmadığını yani yetersizliğini bize göstermektedir. 5 puan ise bir davranışın yeterliliklerinin en yüksek düzeyde olduğunu bize göstermektedir (Erdoğan, 2000).



Şekil 5. Problem Değerlendirme Ölçeğinin 3 Bileşeni (Erdoğan 2000)

OMAHA SİSTEMİNİN YARARLARI

Hemşirelik mesleği bilimsel temellerini oluştururken farklı bilimlerden faydalanır aynı zamanda farklı bilimlere ışık tutar. Omaha Sistemi hemşirelerin bilimsel temellerini oluştururken farklı disiplinlerden faydalanmasına yardımcı olur. Uluslararası ortamda hemşireler arasında ortak bir dil oluşmasında Omaha Sistemi kullanılmaktadır. Hemşireler bireye aileye ve topluma sağlık hizmeti sunarken onların verdikleri sağlık bakımının sistematikleşmesinde son derece etkilidir. Verilen hemşirelik hizmetleri Omaha Sistemi sayesinde diğer ülkelerle karşılaştırma imkânı oluşmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler sağlık sistemlerini birbirine göre değiştirip iyileştirebilmektedir (McEvvén & Wills 2000; Yılmaz & ark., 2018).

Omaha Sistemi sayesinde verilen sağlık hizmeti bir kalıp oluşturularak genel bir değerlendirme yapılmasına yardımcı olabilmektedir. Bu sayede hemşireler arasında ortak bir dil oluşturulmuş olmaktadır. Bu durum da bakım kalitesinin artmasına yardımcı olmaktadır. Omaha

Sistemi sayesinde hastalar için belirlenen bakım ihtiyaçları daha görünür hale gelebilmektedir. Hastanın bakım ihtiyacına yönelik hemşireler daha sistemli ve düzenli çalışma planlarını oluşturmaktadır. İhtiyacı olunan sağlık durumu hasta lehine olumlu olabilmektedir. Hemşirenin bu sayede harcadığı zaman ve emek azalmakta hemşirelerin motivasyonları artabilmektedir. Hemşirelik mesleki birikiminin verileri sistemli bir şekilde kayıt altına alınmış olur. Verilen sağlık bakımı görünür hale gelir. Kaydedilen veriler daha sonraki yıllarda kullanılmak üzere kanıt değeri oluşturmaktadır. Kaydedilen veriler sağlık politika yapıcılara yol gösterici olmaktadır. Sağlık politikaları hastaların yararına ve hemşirelerin yeterliliklerine uygun olarak planlanabilmektedir (Taşçene & ark., 2017).

OMAHA SİSTEMİNİN HER ÜLKEDE KULLANILABİLİR OLMASI İÇİN YAPILMASI GEREKENLER

Uluslararası Omaha Sistemi her ülkede ve her hemşirelik hizmet alanında kullanılabilir olduğunu kanıtlayan henüz literatür çalışmaları çoğunlukta değildir. Omaha Sistemi'nin akredite edildiği, yoğun olarak kullanıldığı hemşirelik çalışma alanları bulunmakla birlikte bazı hastalık tanıları için kullanılabilir olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Literatür çalışmaları Omaha Sisteminin önerilen kriterlerinin iyice anlaşılmasının kullanılabilirliğini de arttırdığını göstermektedir (Martin & Scheet, 1992; Şahin & Erdemir, 2016).

Hemşirelik sınıflama sistemi olan Omaha Sistemi'nin anlaşılır eksiklerinin belirlenerek bu yönlerde girişimde bulunulması son derece önemlidir. Hemşirelik tanılarının tedavileri, girişimleri, bakımın sonuçlarını ele alan çalışmalar kanıt düzeyi yüksek çalışmalarla desteklenerek literatüre katkıda bulunulmalıdır. Bakımın sonuçlarını değerlendiren araç ve gereçler belirlenmeli daha geniş hasta popülasyonunda uygulanmalıdır. Sınırları belirlenmiş, çok kez denenmiş, geniş hasta popülasyonunda uygulanabilen sade, basit ve anlaşılır hemşirelik bakım modelleri son derece önemlidir. Bu sebeple Omaha Sistemi'nin toplumlar tarafından daha fazla kabul edilebilir olması anlaşılır olup olmadığı ile birebir ilişkilidir. Modellerin kullanılması özellikle Omaha Sistemi'nin yaygın şekilde kullanılmaya başlaması hemşirelerin bakım kalitelerini arttırmaya yardımcı olmaktadır. İnsanların hastalıklarını sağlığa doğru yaklaştırırken, bireyin kendinin ve çevresinin bakıma katılmasına destekleyici olmaktadır. Bireyin sadece hasta olması ile ilgilenmeyen Omaha Sistemi toplumların sağlıklı halini korumada ve geliştirmede kullanılacak bir modeldir. Sağlık politika uygulayıcıları ve karar vericileri sağlık hizmetlerinde Omaha Sistemi'nin kullanılmasında adım atmalı ve teşvik edici olmalıdır (İskender & Kaplan, 2019).

OMAHA MODELİ KULLANILARAK YAPILMIŞ LİTERATÜRDEKİ ÇALIŞMALAR

Literatür çalışmaları incelendiğinde Omaha Sistemi'nin hemşireliğin her türlü bakım alanında kullanıldığı görülmektedir. Özellikle halk sağlığı, çocuk sağlığı ve hastalıkları, kadın doğum, cerrahi alan hemşireliği ve ruh sağlığı ve hastalıkları anabilim dallarında kullanıldığı görülmektedir. Omaha Sistemi'nin sadece hastalıklara tanı koymaya değil mevcut sağlığı korumayı da içine alan kapsamlı alanı onun her alanda kullanılmasına yarar sağlamıştır.

Karahan ve Erdoğan (2019) yaptıkları kolorektal kanseri olan hastaların cerrahi alan enfeksiyonunu önlemeye yönelik Omaha Sistemi'ni kullandıkları görülmektedir. Çalışma grubu 30 hastadan oluşturulmuş ve Omaha Sistemi'ne dayalı T-NN programına hastalar alınmıştır. Omaha Sistemi'ne dayanarak hastaların kolorektal kansere bağlı cerrahi alan enfeksiyonunun önlenmesi daha kolay olduğu görülmüştür.

Bu çalışma sonucunda hemşirelerin ortak dil oluşturması ve Omaha Sistemi'ni kullanmaları hemşirelik bakımının kalitesini arttırdığı görülmüştür. Literatüre yapılacak kanıta dayalı çalışmaların yapılması önerilmiştir (Karahan & Erdoğan, 2019).

Coşansu ve ark. (2014) akut bakım gereksinimi olan 30 çocukla yaptıkları çalışmada en sık tanımlanan problemlerde azalma ve bakım sonuçlarında iyileşme sağlanmıştır (Coşansu & ark., 2014). Bir Huzurevinde Yaşayan Yaşlıların Sağlık Gereksinimleri, Hemşirelik Girişimleri ve Sonuçlarının Belirlenmesinde Omaha Sistemi'nin Kullanılabilirliği'ni ölçen 2012 yılında yapılmış bir çalışmada Omaha Sistemi'nin yaşlıların bakımına yönelik kullanılabilir olduğu ortaya konulmuştur. Bunun yanında Omaha Sistemi'nde diğer başlığı altında tanımlanan belirti ve bulgular bölümüne çeşitli bulgular (gözde kızarıklık, kaşıntı, ağız içinde yara vb.) eklenmiştir (Kulakçı & Emiroğlu, 2012). Çetin ve Arslan'ın (2019) jinekoloji ve perinatoloji hastalarının bakımında Omaha Sistemi'ni kullandıkları çalışmada 60 tane hasta çalışma grubuna alınmıştır. Çalışma sonucunda Omaha Sistemi'nin kadın sağlığı ve hastalıkları çalışma grubunda kullanılmasının çok faydalı olduğu belirtilmiştir (Çetin & Arslan, 2019).

Aktaş ve ark. (2022) 'Omaha Sistemi'ni Çerçeve Olarak Kullanan El Egzaması Olan Kuaför Çıracılarında İş Sağlığı Hemşireliği Müdahalelerinin ve Sonuçlarının Tanımlanması' amacıyla yaptıkları çalışmada değerlendirme amacıyla elektronik kayıt sistemi kullanılmıştır. Toplamda 15 vaka çalışma örneğine dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda Omaha Sistemi'nin iş sağlığı alanında da kullanılabilir olduğu ortaya koyulmuştur (Aktaş & ark., 2022).

Wei ve ark. (2019) yeni teşhis edilen diyabetli hastalar için Omaha Sistemi kullanılarak verilen hasta eğitiminin yararlarını ortaya koymak için yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 6. ayda, müdahale grubundaki kan şekeri seviyeleri, yaşam kalitesi ve diyabet bilgisi, kontrol grubundakilerden daha iyi olduğu saptanmıştır (Wei & ark., 2019).

Ardıç ve ark. (2018) Kentsel Suriyeli göçmenlerin sağlık sorunlarının belirlenmesinde Omaha Sistemi'nin kullanılması adlı çalışmada sağlık ve sosyal sorunlar, kentsel alanlarda yaşayan Suriyeli göçmenlerin ortak sorunu olduğu belirtilmiştir. Omaha Sistemi Problem Sınıflandırma Listesi, halk sağlığı hemşireleri tarafından göçmenlerin karşılaştıkları sağlık sorunlarının belirlenmesinde bir araç olarak kullanılabilir olduğu saptanmıştır (Ardıç & ark., 2018).

HIV/AIDS hastalarında hemşirelik uygulamasının Omaha Sistemi elektronik tabanlı bilgilendirme programı ile değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada en sık teşhis edilen beş problem ağız sağlığı (%27.2), sinir-kas-iskelet sistemi (%20.2), bulaşıcı/bulaşıcı durum (%19.4), cilt durumu (%13.2) ve dolaşım (%5.7) idi. Sorunları çözmek için toplam 4409 hemşirelik girişimi uygulanmış ve müdahalelerin yaklaşık %74'ü sürveyansta kategorize edilmiştir. Hedefler arasında %68'den fazla (3.026) fiziksel belirtiler/semptomlar belirtilmiştir. Sonuç olarak Omaha Sistemi'nin klinik uygulanışını doğrulanmıştır (Ornek & Ardiç, 2019).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemşireliğin adı o zamanlarda henüz tam konmamış olsa da insan var olduğu günden bugüne kadar 'meslek' olarak geçmişe sahiptir. Hemşireler insanlık için vazgeçilmez bir gruba oluşturmaktadır. Sağlık bakım sistemi içerisinde sayıları azımsanmayacak bu sağlık ordusunun, hastalarına bakım verirken sistematik bir yol izlemesi kaçınılmaz olmuştur. Bu sistematik yol sağlayıcılardan biri de Omaha Sistemi'dir. Bu sistem sağlık ve hastalık durumunun ikisine de odaklanması sebebiyle son derece kapsamlıdır. Kapsamı tüm hasta grubuna uyarlanabilir olmasından gelmektedir. Yapılmış çalışmalar da göstermiştir ki Omaha Sistemi, sağlık sistemine pilot uygulamaları yapılarak sağlık sistemi içerisine uyarlandığında işlerliği çok yüksek olan bir

programdır. Amerikan Hemşireler Birliği; hemşirelerin bakım kalitesinin önemi ve ulusal düzeyde bakımın standardize edilmesinin önemli olduğunu altını çizmektedir. Bu sebeple bu standardizasyonu sağlamanın belki de en önemli yolu sistematik programların ülkelerin sağlık sistemine yerleştirilmesi ile çözülebilecek bir durumdur. Omaha Sistemi'nin sağlık sisteminin içerisinde alt yapısının oluşturularak uygulanmaya başlaması hemşireler arasında ortak dil ve yol oluşmasını sağlayacaktır. Bu sistemi konu alan deneysel ve randomize kontrollü çalışmaların çoğaltılması ve uygulama için harekete geçilmesi son derece önemlidir.

KAYNAKÇA

- Ay, F. (2008). Uluslararası Alanda Kullanılan Hemşirelik Tanıları Ve Uygulamaları Sınıflandırma Sistemleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28, 555- 61.
- Altuner, M. & Secginli, M. & Michelle, M. & Karen, A. (2019). Method Development for Describing Content of Multitasked Interventions Using the Omaha System Research and Theory for Nursing Practice, Vol 33 Issue 2.
- Bowles, KH. (2005). Use of the Omaha System in research. In: Martin KS.ed. The Omaha System: a key to practice, documentation, and information management. 2nd edn. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 105–33
- Clark, J. & Lang, N. (1992). Nursing's Next Advance: An internal classification for nursing practisc. /nt. *Nurs. Rev.* 39 (4), 109.
- Erdoğan, S. (2000). *Omaha Sistemi Halk Sağlığı Hemşireliği Uygulama Rehberi*. İstanbul: ABOFSET Basın, Yayın Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi.
- Fawcett J. (2005). Contemporary Nursing Knowledge Analysis and Evoulation of Nursing Models and Theories. 2th ed. Philadelphia: *Fa Davis Company*, 364-437.
- Feng, RC. & Chang, PRN. (2015). Usability Of The Clinical Care Classification System For Representing Nursing Practice According To Specialty. *Comput. Inform. Nurs*, (33)10, 448-55.
- Garvin, JH. & Martin, KS. & Stassen, DL. (2008). The Omaha System. Coded data that describe patient care. *J AHIMA*, 79, 9-44.
- Seçginli, S. & Kayaoğlu, S. & Erdoğan, S. (2014). Doğrudan Gözetimli Tüberküloz Tedavisi Yönetiminde Omaha Sistemi'nin Kullanımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17:4.
- Martin, KS. (2005) The Omaha System: A key to practice, documentation, and information management Reprinted 2nd Ed. Omaha, NE, USA: *Health Connections Press*, 3-133.
- Martin, KS. & Scheet, NJ. (1992). The Omaha System: applications for community health nursing. Philadelphia, PA: Saunders.
- McEven, M. & Wills, EM. (2000). Theoretical Basis for Nursing. Application of Theory in Nursing Practice. 2th ed. *Philedelphia*, 24-49.
- Grant, JS. & Kinney, MR. & Davis, LL. (1993). Using Conceptual Frameworks of Models to Guide Nursing Research. *J Neurosci Nurs*, 25(1), 52-6.
- Gür, K. & Ergün, A. & Yıldız, A. & Kadioğlu, H. & Erol, S. & Kolaç, N. (2008). Bir ilköğretim okulunda Omaha problem sınıflandırma listesine göre öğrencilerin sağlık problemleri. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 10(3), 1-14.
- Henry, S. & Mead, C.N. (1997). Nursing Classification System: Necessary But Not Sufficient For Representing "What Nurscs Do• For İncusia İn Computer-Based Patıent Rccords System. *J. Am. Med. İn/orm Assoc*, 4 (3), 222.

İşçi, F. & Esin, NM. (2009). Bir işyerindeki is sağlığı hemşireliği girişimlerinin Omaha Hemşirelik Girişim Şeması ile değerlendirilmesi. *DEUHYO ED*, 2 (2), 39-55.

İskender, Ö. & Kaplan, S. (2019). Uluslararası Hemşirelik Sınıflandırma Sistemleri. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 2(2), 1-10.

Karahan, A. & Erdoğan, S. (2019). Kolorektal Kanser Hastalarında Cerrahi Alan Enfeksiyonunu Önleyen Hemşirelik Bakımının Omaha Sistemi ile Raporlandırılması. *FNJN Florence Nightingale Journal of Nursing*, 27(1), 38-47.

Kömür, A. & Erdoğan, S. (2016). Kolorektal Cerrahi Hastaların Taburculuk Sürecinde Cerrahi Alan Enfeksiyon Kontrolü ve Hemşirelik Bilişim Sistemi İle Raporlandırılması. Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Kulakcı, H. & Emiroğlu, ON. (2011). Huzurevinde yaşayan yaşlıların bakımında Omaha Sistemi'nin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi. *DEUHYO ED*, 4 (1), 25-33.

Martin, KS. Scheet, NJ. (1992). The Omaha System: applications for community health nursing. Philadelphia, PA: Saunders.

Şahin, A. & Erdemir F. (2016). Hemşirelikte Ortak Dil ve Uluslararası Hemşirelik Terminolojileri, *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics*, 2(1), 27-36.

Taşçene, K. & Koçoğlu, D. & Akın, B. (2017). Tarımda Çalışan Bir Grup Kadın İşçinin Omaha Sistemi'ne Göre Sağlık Problemlerinin Belirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3),148-155

Topaz, M, Golfenshtein, N. & Bowles K. (2014). The Omaha System: A Systematic Review Of The Recent Literature. *J Am Med Inform Assoc*, 21,163–170.

Yılmaz, İ. & Özden, D. & Arslan, G. (2018). Trakeostomisi Olan Bir Yoğun Bakım Hastasının Omaha Sınıflama Sistemi'ne Göre İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* , 10(2), 160-8.

Westra, BL. & Solomon, D. & Ashley, DM. (2006). Use Of The Omaha System Data To Validate Medicare Required Outcomes İn Home Care. *J Healthc Inf Manag*, 20, 88–94.

Elit Düzey Bayan Atlet ve Kayakçıların Bazı Motorik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Metin BAYRAM

Giriş

Dünyada atletizmin ve kayağın giderek popülerlik kazandığı bu dönemde bu iki spor dalıyla ilgili çalışmalar fiziksel ve fizyolojik olarak performans etkilerinin ortaya çıkartılması nedeniyle yapılan bu çalışma ülkemizdeki sporcuların performanslarının geliştirilmesi ve uluslararası alanda başarı kazanmaları açısından önem arz etmektedir.

Literatüre bakıldığında değişik spor dallarındaki sporcuların vücut yapılarında büyük farklılıklar ortaya koymaktadır. Uygun vücut tipinin sportif performansta önemli bir rol oynadığı ise bilinen bir gerçektir. Akyol, H. (2016). yapmış olduğu Birçok çalışmada, elit sporcuların müsabaka sırasındaki performanslarının, motorik özellikleri ve antropometrik ölçümleri gibi özellikleri ile ilişkisinin aranması yoluna gidilmiştir. (Zorba, 1995; Şenel, 1998).

Literatüre bakıldığında Koç, H. (2010). Yaptığı çalışmada takımlar arasında denge, esneklik, kol hareket hızı ve sürat hentbolcular lehine, dikey sıçrama ise basketbolcular lehine anlamlı olduğu tespit etmişlerdir. Sporcuların Vücut yağı, sağlık kriteri olma yanında, fiziksel performansta optimal verime ulaşmak için önemli bir belirleyicidir. Behdari, (2016). Düzenli egzersizin vücut kompozisyonunda değişikliklere neden olduğu ve vücut yağ miktarında azalma, kan trigliserid ve kolesterol değerlerinde düşüşe neden olduğu saptanmıştır. Genç, A. (2019) bilim ve teknoloji alanında son yıllarda meydana gelen hızlı gelişmeler spor bilimlerini de en üst düzeyde etkileyerek bu biliminde gelişmesine katkı sunmuştur. Son dönemlerde sporcuların elde ettiği üst düzey başarıların temelinde gelişen bilimlerin birbirlerine katkı sunarak sporcuların daha verimli ve başarılı olmalarını sağlamıştır. Bu bilim alanları ise tıp alanında, antrenman bilimi alanında, fizyolojik ve psikolojik alanlarında, yetenek seçimi alanında ve malzeme bilimi alanındaki gelişmelerden oluşmaktadır. Uzun süren hazırlık dönemlerinin bilimsel periyotlarının planlanması, müsabaka döneminin en verimli şekilde geçirilmesi ve hedeflenen başarının elde edilmesini sağlamak ve müsabaka sonrası en hızlı şekilde toparlanarak ve bir sonraki hedefe odaklanmak bu alanlardaki gelişmelerin kullanılmasının ortak bir sonucudur. Bayram, M. (2016). Bilimsel ve teknolojik açıdan elde edilmiş yeni bilgilerin hazırlık, yarışma ve yarışma sonrası dönemlerde kullanılması sporcuların en üst düzeyde performanslarına ulaşmalarına yardımcı olmaktadır. Bayram, M. (2011). Araştırmamıza konu olan Atlet ve Kayak branşlarındaki sporcuların birçok ortak özellikleri bulunmaktadır. Dayanıklılık, çabukluk, kuvvet gibi temel motorik özellikler sporcuların başarısında en önemli özelliktir. Bayram, M. (2016). Bedensel yapının özelliği uygulanan spor dalına uygun olmadıkça performansın tam olarak ortaya konması da mümkün değildir. Açıkada, (1990). Antrenman bilimindeki gelişmeler ile birlikte artan antrenman kalitesinin performans da yansıdığı düşünülmektedir. Temel motorik özelliklerin gelişimi teknik ve taktik olgularının uygulanmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Kaynar, Ö. (2018). Sporcuların performanslarındaki değişimleri anlayabilmek için, hem genetik hem de çevresel faktörler ayrı ayrı ele alınmalı, genetik ile çevresel faktörler arasındaki ilişki detaylı incelenmesi gerektiği aşikârdır. (Bahat, H. B. (2019).

MATERYAL ve YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı; milli takım düzeyinde kayak ve atletizm sporu yapan bayan sporcuların fiziksel özellikleriyle ilgili düzeylerini belirlemek üzere araştırılmıştır. Araştırmada betimsel tarama yöntemi kullanılmıştır. Çalışmanın evrenini 2016–2017 sezonunda Ağrı’da kayak ve atletizm sporu yapan sporcular oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini Ağrı, illinde kayak ve atletizm sporu yapan farklı özelliklerde olan 8 bayan kayakçı 7 bayan atlet sporcu olmak üzere toplam 15 örnek birey oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklem gurubunu belirlemede ise Ağrı’da milli takım düzeyinde spor yapan bireylerden oluşturulmuştur.

Araştırmada Uygulanan Testler

Yapılan ölçümlerde kullanılan malzemeler sporculara testlerden önce teorik olarak anlatılmış ve uygulamalı olarak gösterilmiştir. Bütün sporcular malzemelerin kullanılması hakkında bilgilendirildikten sonra ölçümler yapılmıştır. Her sporcu için verilerin kaydedileceği kişisel veri formu hazırlanmış ve veriler bu forma kaydedilmiştir.

Bayanlar dayanıklılık ve çabukluk testi ölçmek için el kronometresi, tabanca ve atletizm pisti kullanıldı, esneklik testi için holtain marka esneklik sehpaı kullanıldı, pençe kuvveti testi için japan marka handgrip.ölçme aleti, sırt kuvveti testi için sport expert marka bacak-sırt dinamometresi, kullanıldı, anaerobik güç ölçümü ise bisiklet ergometresinde yapıldı. reaksiyon zamanı ölçümü ve elin ışığa karşı reaksiyon zamanının ölçülmesi için new test reaksiyon aleti kullanıldı, vücut kompozisyonu testi için biyoelektrik impedans analiz sistemi ile belirlendi. boy ve ağırlık ölçümünde dijital tartı-boy ölçer kullanıldı.

Verilerin Analizi

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik olarak; Araştırmaya katılan iki gurubun fiziksel özelliklerini karşılaştırmak için Independent sample t- testi kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde anlamlılık seviyesi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi. Analizler için SPSS 20 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Tablo 1: Kayak ve atletizm sporu yapan sporcuların yaş, boy ve kilo ortalamaları

	Kadın/Brans	N	X	Ss	T	P
Yaş	Kayak Kadın	8	15,000	,53452	,812	,432
	Atletizm kadın	7	12,857	,48795		
Boy	Kayak Kadın	8	161,8750	5,96268	-,972	,359
	Atletizm kadın	7	164,0000	1,52753		
Kilo	Kayak Kadın	8	56,7500	6,08863	3,303	,012*
	Atletizm kadın	7	49,5714	,78680		

Tablo 1:kayak ve atletizm sporu yapan bayan bireylerin yaş, boy uzunluk ve kilo ortalamaları arasındaki ilişki $p<,05$ anlamlılık düzeyinde göre incelendiğinde, yaş ve boy uzunluk ortalamaları arasında anlamlı farklılık çıkmamıştır. Bireylerin kilo ortalamaları arasında ($p:;012<,050$) anlamlılık düzeyinde anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Kayak yapan bayan sporcuların kilo ortalamalarının atletizm sporu yapan bayan sporculardan yüksek olduğu gözlenmektedir.

Tablo 2. Bayan atlet ve kayakçıların dayanıklılık, çabukluk (sn),wingate güç testi ve çabukluk parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın/Branş	N	X	Ss	T	P
Dayanıklılık 800mt	Kayak Kadın	8	199,5000	42,20359	3,440	,010*
	Atletizm kadın	7	147,4286	6,72947		
Wingate anaerobik güç testi (30sn)	Kayak Kadın	8	416,0650	60,41745	2,093	,058
	Atletizm kadın	7	362,0814	38,21999		
50mt Çabukluk testi (sn)	Kayak Kadın	8	7,6800	,32045	,035	,973
	Atletizm kadın	7	7,6871	,45324		

Tablo 2.Araştırmaya katılan sporcuların maksimal wingate anaerobik güç testi (30sn) ve 50mt çabukluk testi (sn) arasındaki ilişki $p<,05$ göre incelendiğinde ortalamalar arasında anlamlı farklılık çıkmamıştır. Dayanıklılık ortalamaları arasında ($p:;010<,050$) göre anlamlılık düzeyinde farklılık olduğu bulunmuştur. Dayanıklılık dışında anlamlı fark olmamasına rağmen, kayak sporu yapan bayanların maksimal wingate ortalamaları ve 50mt çabukluk testi sonuçları atletizm yapan sporculardan yüksek, atletizm sporu yapan bireylerin dayanıklılık (800mt) ortalamalarının ise kayak sporu yapan bireylerden yüksek olduğu sonucu gözlenmektedir.(wingate anaerobik güç testi maksimal değeri yüksek olan daha başarılı, dayanıklılık ve çabukluk testinde zamanı az olan daha başarılıdır).

Tablo 3: Bayan Atlet ve kayakçıların pençe ve sırt kuvveti karşılaştırmaları

	Kadın/Branş	N	X	Ss	T	P
Pençe Kuvveti Sağ (kg)	Kayak Kadın	8	29,2125	4,92122	1,63 9	,142
	Atletizm kadın	7	26,0571	2,17934		
Pençe Kuvveti Sol (kg)	Kayak Kadın	8	29,8500	3,46658	1,97 5	,075
	Atletizm kadın	7	25,4143	4,97943		
Sırt Kuvveti (kg)	Kayak Kadın	8	108,625 0	1,06066	4,74 5	,001 *
Sırt Kuvveti (kg)	Atletizm kadın	7	105	1,05065	4,64 4	,085

Tablo 3.Sporcuların sağ ve sol pençe kuvveti ortalamaları arasında $p < ,05$ anlamlılık düzeyinde incelendiğinde farklılık olmadığı, sırt kuvveti ortalamaları arasında ($p: ,001 < ,050$) kayak sporcuları lehine anlamlı düzeyde farklılık olduğu bulunmuştur.

Tablo 4: Bayan Atlet ve Bayan Kayakçı sporcuların vücut yağ oranları, yağsız kütle, yağsız kuru kütle, vücut sıvısı karşılaştırma

	Kadın/Branş	N	X	Ss	T	P
Vücut yağı oranı (%)	Kayak Kadın	8	25,1000	4,80208	1,844	,092
	Atletizm kadın	7	21,5000	2,54755		
Vücut Yağı (kg)	Kayak Kadın	8	13,7625	2,69917	2,557	,029*
	Atletizm kadın	7	11,0714	1,17433		
Yağsız Kütle (kg)	Kayak Kadın	8	41,8375	4,85620	1,585	,148
	Atletizm kadın	7	38,9286	1,71631		
Yağsız Kuru Kütle (kg)	Kayak Kadın	8	13,0875	1,88864	2,342	,040*
	Atletizm kadın	7	11,3143	,94415		
Vücut Sıvı %	Kayak Kadın	8	50,3500	3,56130	-3,169	,007*
	Atletizm kadın	7	55,6857	2,95659		
Vücut Sıvı Miktarı (lt)	Kayak Kadın	8	28,3875	2,96669	,534	,624
Vücut Sıvı Miktarı (lt)	Atletizm Kadın	7	28,4976	2,97776	,538	,725

Tablo 4.Sporcuların Vücut yağı (kg) ($p: ,029 < ,050$), yağsız kuru kütle (kg) ($p: ,040 < ,050$), ve vücut sıvı % ($p: ,007 < ,050$), ortalamaları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiş ancak diğer parametrelerde fark görülmemiştir.

Tablo 5: Bayan Atlet ve Bayan Kayakçıların Esneklik ve Reaksiyon ölçümleri

	Kadın/Branş	N	X	Ss	T	P
Esneklik (cm)	Kayak Kadın	8	30,1250	1,72689	1,878	,087
	Atletizm kadın	7	32,1429	2,34013		
Reaksiyon Sağ (st)	Kayak Kadın	8	16,1250	2,53194	1,364	,206
	Atletizm kadın	7	18,8571	4,74091		
Reaksiyon Sol (st)	Kayak Kadın	8	17,2500	4,62138	-,331	,746
	Atletizm kadın	7	18,0000	4,16333		
Reaksiyon Ses (st)	Kayak Kadın	8	16,2500	5,44453	-,552	,593
	Atletizm kadın	7	17,4286	2,43975		

Tablo 5. Sporcuların Esneklik ve Reaksiyon ölçümleri arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen kayak sporu yapan kadın bireylerin reaksiyon sağ ve sol el reaksiyon ses ortalamalarının atletizm sporu yapan kadın bireylerden yüksek olduğu, atletizm sporu yapan kadın bireyler esnekliklerinin kayak sporu yapan kadın bireylerden yüksek olduğu gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Fiziksel özellikleri bakımından birbirine yakın olan Bayan Atlet ile Kayakçıların bazı motorik özelliklerini karşılaştırmak amacıyla yapılan bu çalışma sonucunda farklılıkların olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde, Atletizm ile Kayakçıların motorik özellikler yönünden benzerlikler ve farklılıklar gösterdiği gözlemlendi.

Atletizm ve Kayak Sporunda performansın belirlenmesinde önemi kriterlerden biride fiziksel uygunluktur. (Metin, B., & 2015). Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, sporcu seçiminde ve gelişiminde gerekli olan antropometrik ön şartların içerisinde yer almaktadır (Sevim ve ark, 1993). Anatomik yapısı belli bir spor dalı için uygun olmayan bir kişiye uygulanacak yoğun antrenman ve egzersiz, o kişiyi şampiyonluğa götürmeye yetmeyecektir (Behdari, R., & 2016). Her insanın vücudunda fiziksel aktifite düzeyine bağlı olarak farklılık gösteren vücut yağ dokusu, insan vücudunun yapısal bir bölümdür.(McArdle, 1991Yağ dokusu inaktifdir ve performansı olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Antrenman tipine bağlı olarak yağ düzeyi azalır (Akgün,1993). Bu açıklama elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir. Antrenmanlarda yüklenme öğelerinin sporcuya göre ayarlanmasına bağlı olarak vücut yağ yüzdesinin daha düşük olacağı fikrini ortaya koymaktadır. Çalışmaya katılan Atlet ve Kayakçıların aynı yaş grubunda olmasına bağlı olarak fiziksel özelliklerin benzerlik göstermesi yapılan çalışmayı doğrulanmaktadır. Yapılan Çalışmada Sporcuların motorik özelliklere bakıldığında iki grup

arasında, Kilo,Dayanıklılık,Vücut Yağ oranları,esneklik, Atletler lehine, Reaksiyon,Sağ ve sol pençe kuvveti,Sırt kuvveti,50mt çabukluk testi sonuçlarının Bayan Kayakçıların lehine anlamlı olduğu tespit edildi. 13.37 ($\pm 0,74$ yaş) ortalamasına sahip erkek basketbolcularda esneklik değerini spor kulübündeki deneklerde $20,31 \pm 3,99$ cm spor okulundaki deneklerde ise $19,66 \pm 4,41$ cm olarak bulmuşlardır (Yörükoğlu, Koz, 2007). Bu çalışmada elde edilen bulgular Yörükoğlu ve Koz'un bulgularında görüldüğü gibi aynı yaş gurubundaki deneklerde esneklik değerleri aynı düzeyde olduğu görülmektedir. Esneklik, sporcunun kas ve eklem aracılığı ile mümkün olan bir genişlik içinde bütün yönlere serbestçe hareket etme özelliğidir. Kasların yeterince esnek olmaması, eklem hareketliliğini önler. (Çakmakçı, 2002). Sunulan çalışmada sporcuların dayanıklılık ve çabukluk ortalamaları arasında ($p:0,10 < 0,050$) göre Kayakçıların 50mt çabukluk testi atletizm sporu yapan bireylerden yüksek, olduğu atletizm sporu yapanların ise dayanıklılık (800mt) ortalamalarının kayak sporu yapan bireylerden yüksek olduğu gözlenmektedir, Yörükoğlu ve koz $13,37 \pm 0,74$ yaş ortalamasına sahip erkek basketbolcularda sürat değerini spor kulübündeki deneklerde $3,30$ sn olarak spor okulundaki deneklerde ise $3,23$ sn olarak bulmuşlardır. (Yörükoğlu, Koz, 2007). Elde edilen değerlerin bizim bulgularımızdan daha iyi olduğu görülmektedir. (Sevim, 2006; Günay ve Ark Bayan Atlet ve Kayak sporcularının el pençe kuvveti değerleri arasındaki farkın anlamlı çıkması, her iki branştaki sporcuların farklı türden antrenman yapılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. 12-14 yaş grubu erkek öğrencilerde el kavrama kuvveti $18,38 \pm 3,67$ kg olarak bulmuştur (Baydil, 2006). Yapılan çalışmada bayan kayakçı sporcuların antrenmanlarda sürekli kayak sopasını sert bir şekilde tutarak çalışma yapmasına bağlı olarak el kavrama kuvvetinin geliştiğini göstermektedir.

Uyarının başlama zamanı ile tepkinin başladığı zaman aralığında geçen süre olarak tanımlanan reaksiyon zamanı (Tamer,1995) değerleri, çalışmamızda branşlar arasında benzerlik göstermektedir.

Atletizm ve kayakçılarda reaksiyon zamanı değerlerinin anlamlı çıkması, her iki branştaki sporcuların içerik olarak benzer ancak uygulamada ayrı antrenman programlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fox ve arkadaşlarının performansı yüksek sporcuların reaksiyon zamanının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (Fox ve ark,1999). More ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, başarılı sporcuların reaksiyon zamanının diğerlerine göre daha kısa olduğunu fakat farkın performans düzeyleriyle direkt bağlantılı olmadığını belirtmişlerdir (More ve ark, 1992). Bompa'ya göre reaksiyon zamanı düzenli antrenmanlarla geliştirilebilir (Bompa, 1998). Ancak uluslararası çalışmalarda elde edilen sonuçlar istenen düzeyde değildir. (Bayram,ve ark.2011).

Sonuç olarak Sporcuların Fiziksel özelliklerine bakıldığında Bayan Atlet ve Kayak sporcularının bazı motorik özelliklerinin farklı olduğu görüldü. Yapılan çalışmadaki motorik özelliklerin benzerlik göstermemesi, çalışmamıza katılan Atlet ve Kayakçıların antrenman programlarının içerik olarak benzer ancak yüklenme şiddeti ve antrenman içeriği olarak atletlerin daha yoğun oldukları düşünülmektedir

Sporcuların uluslararası yarışmalarda başarı elde etmeleri için antrenman ve yarışma dönemlerinde bu yeniliklerden faydalanmaları bir zorunluluktur

KAYNAKÇA

Akyol, H., Bayram, M., Bayraktar, G., & Tozoğlu, E. (2016). Observation Of Food Habits And Awareness Level Of Students Studying At The School Of Physical Education And Sports. *Turkish Journal Of Sport And Exercise*, 18(3), 31–38.

Bayram, M., Göktepe, M., Özkan, A., Günay, M., & Bezci, Ş. (2016). Correlations Between Different Methods Of Vertical Jump And Static Balance Parameters In Athletes. *Turkish Journal Of Sport And Exercise*, 18(1), 147–152.

Koç, H., & Aslan, C. S. (2010). Erkek Hentbol Ve Voleybol Sporcularının Seçilmiş Fiziksel Ve Motorik Özelliklerinin Karşılaştırılması . *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilim Dergisi*, 12(3), 227–231.)

Behdari, R., Zorba, E., Göktepe, M., & Bayram, M. (2016). 9 12 Yaş Masa Tenisçilerin Vücut Kompozisyonu Antropometrik Ve Somatotip Özelliklerinin Belirlenmesi. *Sportif Bakış Spor Ve Eğitim Bilimleri Dergisi*, 3(1), 61–69.

Genç, A., & Bilici, M. F. (2019). Dayanıklılık Antrenmanının Kadın Kayaklı Koşu Sporcularının Bazı Serum Lipit Düzeyleri Üzerindeki Etkisi. *Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 21(4), 69–74.

Bayram, M., Demirel, N., & Şam, C. T. (2016). Dayanıklılık Sporunu Yapan Elit Düzeydeki Bayan Ve Erkek Atletler İle Bayan Ve Erkek Kayaklı Koşucuların Bazı Kan Parametrelerindeki Değişimin İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 18(1), 27–36.

Bayram, M., Akkuş, E., Şıktar, E., & Öztürk, D. (2011). Uzun Mesafe Koşan Atletlerde İklimsel Antrenman Programının Performansa Etkisi. *Atatürk Üniversitesi, Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 13(4), 50–61.

Bayram, M., Demirel, N., & Şam, C. T. , (2016). Dayanıklılık Sporunu Yapan Elit Düzeydeki Bayan Ve Erkek Atletler İle Bayan Ve Erkek Kayaklı Koşucularının Bazı Kan Parametrelerindeki Değişimin İncelenmesi. *Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi* , Vol.18, 26-37.

Açıkada, C., Ergen, E. *Bilim Ve Spor*, Büro Tek Ofset Matbaacılık, Ankara, 1990.

Kaynar, Ö., Seyhan, S., & Bilici, M. F. (2018). Güreşçilerde Sportif Başarıyı Olumsuz Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 20(1), 54-59.

Bahat, H. B., Sezgin Kapıcı, C. S., Tuna, G., Kaynar, Ö., Bilici, M. F., & Ulucan, K. (2019). Yüzücü Ve Kayaklı Koşucularda Katekol-O-Metiltransferaz (Comt) Rs4680 Polimorfizminin Araştırılması.

Metin, B., Göktepe, M., Demirel, N., Şam, C. T., & Serin, E. (2015). Yüksek İrtifada Antrenman Yapan Güreş Ve Haltercilerin Bazı Kan Parametreleri Açısından Karşılaştırılması. *Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 17(4), 51-60.

Sevim Y., Savaş S. *Sporda Yetenek Seçimi. Bilim Ve Teknik Dergisi*, 785-788, 1993

Behdari, R., Zorba, E., Göktepe, M., & Bayram, M. (2016). 9-12 Yaş Masa Tenisçilerin Vücut Kompozisyonu, Antropometrik Ve Somatotip Özelliklerinin Belirlenmesi. *Sportif Bakış: Spor Ve Eğitim Bilimleri Dergisi*, 3(1), 61-69.

McArdle, Wd. Exercise Physiology Energy Nutrition And Human Performance Lea And Fetsiper, Philadelphia, 85-86, 1991

Akgün, N.Egzersiz Fizyolojisi, 4. Baskı, Ege Üniversitesi, Matbaası, 2, 258-260, 1993.

Yörükoğlu, U., Koz, M. Spor Okulu Çalışmaları ile Basketbol Antrenmanlarının 10-13 Yaş Grubu Erkek Çocukların Fiziksel, Fizyolojik Ve Antropometrik Özelliklerine Etkisi, *Sportmetre Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi* 2007, Cilt: V, Sayı: 2 79 – 83, 2007.

Yorukoglu, U., & Koz, M. (2007). Spor Okulu Calismalari Ile Basketbol

Antrenmanlarının 10-13 Yas Grubu Erkek Cocukların Fiziksel. *Fizyolojik Ve Antropometrik Özelliklerine Etkisi, Au Sportmetre Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 2, 79-83.

Çakmakçı, O. (2002). *Türkiye Ve Gürcistan A Milli Boks Takımlarının Seçilmiş Fiziksel Özelliklerinin Karşılaştırılması* (Doctoral Dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Günay, M., Tamer, K., & Cicioğlu, İ. (2006). Spor Fizyolojisi Ve Performans Ölçümleri. *Ankara: Baran Ofset*.

Baydil, B. (2006) Eurofit Testleri İle 12-14 Yaş Grubu Erkek Öğrencilerin Fiziksel Uygunluk Normlarının Araştırılması(Kastamonu İli Örneği)Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi (Kefad) Cilt 7, Sayı 2, 79-87

Tamer K. Sporda Fiziksel - Fizyolojik Performansın Ölçülmesi Ve Değerlendirilmesi. *Türkerler Kitabevi. Ankara,1995*.

Fox El, Bowers Rw, Foss Lm. Beden Eğitimi Ve Sporun Fizyolojik Temelleri, Bağırhan Yayınevi, Ankara, S 15, 1999.

More, A., Komi, P.V, Gregor, R.J. Biomechancis Of Sprint Running. Department Of Biology Of Physical Activity, University Of Jyvaskyla, Finland. P 32, 1992.

Bompa, To. Antrenman Kuramı Ve Yöntemi. Bağırhan Yayınevi Ankara 1998, S. 443,1998.

Zorba, E. Ve Ziyagil, Ma (1995). Vücut Kompozisyonu Ve Ölçüm Metotları. *Erek Ofset, Trabzon*, 252-82.

Şenel, Ö., Atalay, N. Ve Çolakoğlu, Ff (1998). Türk Milli Badminton Takımının Antropometrik, Vücut Kompozisyonu Ve Bazı Performans Özellikleri. *Gazî Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 3 (2), 15-20

Bayram, M., & Şıktar, E. (2011). Doğu Anadolu Bölgesinde görev yapan atletizm antrenörlerinin görüşlerine göre atletizm sorunları.

Ağrı Dağı ve Spor Turizminin Bölge Ekonomisine Katkısı

Metin BAYRAM

Giriş

Bu çalışmanın amacı, gelişen bir turizm aktivitesi olarak dağ turizminin ve spor turizminin önemine dikkat çekmek ve Ağrı'ya dağ turizmi ve spor turizmi için gelecek olan yerli ve yabancı turistlerin düşünceleri doğrultusunda bölge turizminin gelişmesinin önündeki engelleri tespit etmek, bunlara dikkat çekmek ve bu konuda farkındalık yaratmaktır. Ayrıca Ağrı dağında yüksek irtifa kamp merkezinin yapılması ile yeterli tanıtım ve amaca uygun yatırımların yapılması halinde yaz aylarında yurt içinden ve dışından sporcuların antrenman için Ağrı'ya gelerek Ağrı Dağı'nda 3200m' de yapılacak olan kamp eğitim merkezinde yüksek irtifa antrenmanı yapılması sonucu bölge ekonomisine ciddi bir girdi sağlanacaktır.

1. Dünya Savaşı sırasında farklı devletler kontrolüne geçen Ağrı'nın 1923-1932 yıllarında sınırları belirlenmiş, dağın tamamının Türkiye sınırları içerisinde kaldığı 1926-1930 yıllarında Ağrı Dağı'nda yaşanan isyanlar nedeniyle faaliyetleri yapılamamış, 1930'dan sonra faaliyetleri sürdürülmüş, 1990 yılında terör olayları nedeniyle tırmanışların yasaklandığı görülmüştür." 1998 yılında ise bu yasağın kaldırıldığı görülmüştür. 1.Derece Askeri Yasaklı Bölge kapsamında bulunan Küçük ve Büyük Ağrı Dağı'nın Bakanlar Kurulu kararı ile 2000 yılı Nisan ayında 2. Derece Askeri Bölge kapsamına alındığı görülmektedir. 2004 yılında Milli Park ilan edilen Ağrı 2017 yılında Bakanlar Kurulu'nun, 27 Aralık 2016 tarih ve 2016/9675 sayılı kararı ile 1 Ocak – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında tekrar 'Geçici Askeri Güvenlik Bölgesi' olarak ilan edildi ve bu bölgelerde her ne sebeple olursa olsun makamların izni olmadıkça girilemeyeceği kararı alındığı görülmektedir.

Spor faaliyetleri ile turizmin ve spor turizmi adı altında aynı olarak anlamda yapılan faaliyetler söz konusu gelirlerini önemli boyutlara çalışmanın, konu hakkında özellikle bazı daha önce yapılan çalışmaların olmadıkları da dikkate alındığında çalışmalara yol gösterici nitelikte Araştırma öncelikle spor turizmi ve gibi ilgili literatürdeki kavramları araştırmanın ilgi sahasını oluşturan Ağrı Dağı mevcut spor turizmi yapabilecek özet envanterini okuyuculara sunmayı hedeflemektedir.



Şekil 1: Metin Bayram, Baykal Karataş

birçok faaliyeti iç içedir değerlendirilebilir. Bu bölgenin turizm ulaştırabilmektedir Bu Ağrı Dağı ve spor turizmi fazla kapsamlı sonradan gelecek olacağı düşünülmüştür. sporun turizme katkısı özetledikten sonra,

Spor geniş anlamda turizmi destekleyen bir unsurdur. Uzun süreli organizasyonlar ve yarışmalarla ülkeler büyük dövizler elde etmenin yanında, ülkenin siyasi, kültürel, ekonomik açıdan ve tanıtımı açısından reklamını yaparak spor çevresinde spor hareketlerinden faydalanırlar. (Gürsoy, 2016:45). Her kesimden insan, ortak zevkleri doğrultusunda bir araya gelirler ve ortak uğraşılarda bulunurlar. Spor, insan yaşamının önemli bir parçası, bir tutkusu haline gelmektedir. Bu nedenle ülke ekonomilerinde 2. büyük güç olmasına şaşırılmamak lazımdır. Modern toplumların yaşamının önemli bir parçası olan turizm için de spor son yıllarda çok önemli bir yere gelmiştir. Bu ilişki sporun insan ve toplum yaşamında önemli bir yer almaya başlaması ve turizm sektörünün bundan

faydalanmak istemesiyle ortaya çıkmıştır. Bugün turizm içinde spor çok çeşitli formlarda kendini göstermektedir (URL 1). Dağlar, dünyadaki başlıca turizm kaynaklarından biridir ve turizm, dağlık alanlarda hızla gelişen bir olgudur. Şüphesiz ki bu durum, dağlık alanlardaki nüfusun yarısından fazlasının yoksulluk içinde yaşadığı And Dağları, Himalaya'lar ve Afrika'daki dağlık alanlardaki toplumlar için son derece önemlidir. Çünkü turizm, bu marjinal alanlardaki yerel ekonomiye katkı sağlamakta, bu da doğrudan ulusal ekonomiye yansımaktadır. Dağcılığa dayalı turizm için büyük yatırımlar gerekmemektedir. Dağ turizmindeki sermaye, dağın ve doğanın kendisidir.

Turizm sayesinde gerçekleşen altyapı yatırımları ile turistlerin ihtiyacı karşılanırken, ev sahibi toplumun da yaşam kalitesi artmaktadır. Ancak, turizmin her çeşidinde olduğu gibi, dağlık alanlardaki turizm, plansız bir şekilde gelişir, sürdürülebilir bir anlayışla yönetilmezse, bunun doğal çevre üzerinde ağır bir bedelinin olması kaçınılmazdır (Swarbrooke, 1999:183). Ağrı Dağı Türkiye'nin sınırları içerisindeki en yüksek dağdır. Ağrı ilinin Doğubayazıt ilçesinde bulunan dağın yüksekliği 5.137 metredir. Ararat, Kuh-i Nuh, Cebel ül Haris isimleriyle de anılan Ağrı Dağı 4000 metreye kadar bazalt, sonraki yüksekliklerde andezit lavlarından oluşmuş volkanik bir dağdır. Ağrı Dağı'nda yapılan dağcılık ve tırmanma faaliyetleri dönem dönem çeşitli güvenlik nedenlerinden dolayı kesintiye uğramaktadır.

1.Dünya Savaşı sırasında farklı devletler kontrolüne geçen Ağrı Dağı'nın Rusya, İran ve Türkiye arasında paylaşılmasının söz konusu olduğu ancak 1923-1932 yıllarında sınırların belirlenmesiyle tamamının Türkiye sınırları içerisinde kaldığı görülmektedir. 1926-1930 yılları arasında Ağrı Dağı'nda yaşanan isyanlar nedeniyle dağcılık ve tırmanış faaliyetleri yapılmamıştır. (Özütğ, 2018:151). 1857 yılında kulübü kurulmuş, bunu 1862'de İsviçre ve İtalya, 1869 yılında Fransa Dağcılık Kulüpleri izlemiştir. yaşadıkları çevreye yakın yerlerde rekreasyonel etkinlik olduğu gibi, aynı şekilde uzak bölgelere ya da ülkelere tırmanışın niteliğine göre kimi zaman aylarca kalmasını gerektiren bir (Somuncu, 2004:21). Türkiye'nin en Dağı, 5165 metrelik rakımı ile sporunun gelişmesine katkı sağlayan en önemli dağlardandır. Zirvesi dört mevsim boyunca erimeyen kar ve buzul ile kaplı, volkanik bir dağ olan Ağrı Dağı, çeşitli efsanelere konu olmuştur



Şekil 2. 09.09. 2020 Ağrı Dağı

Ağrı Dağı, tarih boyunca çeşitli uluslarca “*Ararat, Küb-i Nuh, Cebel-el Haris*” Selçuklular da ise **Eğri Dağ** diye adlandırılmıştır. Bazı kaynaklar Ararat adının Nuh öncesinden geldiğini öne sürer. Ararat adına ilk olarak Tevrat'ta rastlanır. Tevrat'ta Nuh'un Gemisi'nin, Ararat'ta oturduğu yazılır. Buna karşılık Sümerlerin Gılgamış Destanı'nda 5000 yıl önceki bir tufandan söz edilerek, Nuh'un Gemisi'nin Cudi Dağı'na oturduğu anlatılır. Nuh'un Gemisi, birçok kişinin Ağrı Dağı'na tırmanarak, araştırma yapmasına sebep olmuştur.

1950'li yıllarda havadan çekilen görüntülerde gemiye benzer şekilde oluşan kaya şekilleri bu inancı kuvvetlendirmiştir. Dağın zirvesine ilk olarak 9 Ekim 1829 yılında Rus Frederic Parrot tırmanmıştır. O tarihten itibaren araştırma ve spor amaçlı birçok tırmanış gerçekleşmiştir. Ülkemizde ise İlk kış dağ tırmanışı 21 Şubat 1970 yılında, eski dağcılık federasyonu başkanı Bozkurt Ergör öncülüğünde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Ağrı Dağı tırmanışları için yabancı uyruklu katılımcılardan vize alımı esnasında 50\$'lık bir ücret alınmaktadır ancak resmiyette belirlenmiş giriş ücretlendirmeleri olmasına rağmen, uygulamada ve denetimdeki zayıflıklar sebebi ile bu ücretlerin alınmadığı bilgisini paylaşmışlardır. (Tanrısever vd., 2018:19). 1930'dan sonra farklı dönemlerde faaliyetlerin sürdürüldüğü, 1990 yılında ise tekrar terör olayları nedeniyle dağa tırmanışın

yasaklandığı görülmektedir. 1998 yılında bir grup profesyonel dağcının talepleriyle bu yasağın kaldırıldığı görülmektedir. 1.Derece Askeri Yasaklı Bölge kapsamında bulunan Küçük ve Büyük



Şekil 3: Metin Bayram

Dağcılık bir kültürdür, yaşam biçimidir, bir araçtır.

Amaç ne olursa olsun spor uluslararası örgütlerin ortaya koyduğu evrensel doğrular ile her kesimin faydalandığı bir zenginliktir.

Ağrı'da spor tarihi halkevlerinin büyük çaba gösterdiği 1935 yılında spor kulüplerinin kurulmasıyla başlamıştır ve bu dönemde birçok spor Branşının yanında kayak ve dağcılık gibi spor dallarında da ilde çeşitli yarışmalar düzenlenmiştir.

Ağrı'da ilk defa faaliyet gösteren kulüp Karaköse Gençlik Spor Kulübü'dür daha sonraki yıllarda Kayak İhtisas Kulüpleri adıyla çeşitli kulüpler kurulmuştur. 1945 yıllarında Ağrı'da kurulan kulüpler düzenli olmasa da kayak, dağcılık ve diğer spor branşlarında da faaliyetler yürütmüştür. Ağrı Dağı eteklerinde yılın dört mevsimi erimeyen kar bulunmakta ancak bazı kaynaklarda belirtildiği gibi bölgede ne kayak sporu ne de tenis sporunun yapıldığı ile ilgili bilgilere ulaşılmamıştır.

Bugün modern dağcılık malzemeleri ve teknolojik olanaklar sağlık ile ilgili gelişmeler, önlemler dağcılık ile ilgili riskleri azaltarak ilgi ve başarı oranını artırmaya devam etmektedir. Yakın zamana kadar harita ve pusula yardımı ile yapılan dağcılık faaliyetlerinde bugün detaylı haritalar, uydu görüntüleri ve GPS (küresel konumlandırma sistemi) kullanılmaktadır. Dağcılar, yüksek rakımlarda bilgisayar kullanabilmekte ve teknolojik destekle hayati önem taşıyan hava raporlarına anında erişmekte, kaza ve hastalıklarda helikopter destekli arama ve kurtarma ekiplerinden yardım alabilmektedirler. (Johnston ve Edwards,1994:459). Bu nedenle dağcılıkla ilgili sporlar, günümüzde dünyanın her köşesinde milyonlarca insan tarafından benimsenmeye başlamıştır. Dağcılık ve dağ sporları bir yaşam tarzını ifade etmektedir. (URL 3). Turizm faaliyetini tanımlarken dikkat edilecek diğer bir unsur ise faaliyetlerin bir hizmet ve tüketim niteliği taşımasıdır. Turistin tüketici olarak bulunduğu yer, çalıştığı ve sürekli olarak yaşadığı yerden farklıdır. Yani turist genel anlamıyla zevk için gittiği yerde geçici olarak kalacak ve belirli bir süre sonra ikametgahına geri dönecektir. O halde, turizmle ilgili bir tanımlanma yaparken aşağıdaki unsurları dikkate almak gerekir. (Sezgin, 2001). Örnek: Doğu Anadolu Bölgesi'nde kış mevsimi sıcaklık ortalamaları oldukça düşüktür. Aralık, ocak, şubat ayı sıcaklık ortalamaları temel alındığında, bölgenin ortalama sıcaklık değerleri (Erzurum, Ağrı ve Sarıkamış gibi merkezlerde), 0 ile -20° arasında değişmektedir. (URL 4). Kış mevsiminde, bölgeye yoğun kar yağışının yağması ve sıcaklıkların çoğunlukla sıfır derecenin altında seyretmesi, kış sporları için uygun koşullar oluşturmaktadır.

Alp disiplini kayak yarışmaları için 3000 metreden, Kuzey disiplini (kayaklı koşu) için fazla meyilli olmayan %10-15 meyilli arazide 1500 m ile 1600 m yükseltinin altında yapılan pistin 1/3 düzlük 3/1 çıkış (rampa) 1/3 inişli olan dairesel bir alan içerisinde yapılır. Bu koşulları sağlayan her yerde kayaklı koşu pistleri yapılır. Pistler yarışma mesafesine göre en az 2500 m uzunluğunda 25 m genişliğinde açılır. Karın kuru olması yani ayaz yemesi diğer bir değişle hava sıcaklığının -10

derecenin üzerinde olması hem kayağın daha iyi kayılmasını sağlar hem de her zaman sporcuların iyi performans göstermek için istemiş olduğu bir hava sıcaklığıdır.

Ağrı Dağın da yüksek irtifa kamp merkezinin yapılması ile sporcularımızın performansının artırılmasının yanı sıra, yeterli tanıtım ve amaca uygun yatırımların yapılması halinde yurt dışından da sporcuların Antrenman için ülkemizdeki yüksek irtifa merkezlerini tercih etmesi sonucu ciddi bir döviz girdisi sağlanmasında hedeflenebilir. Ayrıca, Ağrı Dağın da tur rotalarının yeniden oluşturulması ile turizm hareketliliği artacaktır. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de sporun yaygınlaşması ve elit sporcuların yetiştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu sürecin başarılı yönetilmesi, iyi bir tesis alt yapısının geliştirilmesi ile mümkündür. Ağrı Dağın da yüksek irtifa kamp merkezinin yapılması ile sporcularımızın performansının artırılmasının yanı sıra, yeterli tanıtım ve amaca uygun yatırımların yapılması halinde yurt dışından da sporcuların Antrenman için ülkemizdeki yüksek irtifa merkezlerini tercih etmesi sonucu ciddi bir döviz girdisi sağlanmasında düşünebilirsiniz. Ağrı Dağı'na tırmanış sürecinde bölgede yaşanan terör olaylarından kaynaklanan olumsuz güvenlik imajı nedeniyle, uluslararası seyahat acenteleri Ağrı Dağı'na düzenlemek istedikleri turları çoğunlukla güvence altına almamaktadır. Bu da Ağrı Dağı'na olan turistik talebi sınırlandıran en önemli nedenler arasındadır. Bu nedenle güvenliğin sağlanması öncelikli konular arasında olmalıdır. (Bayram vd., 2019:13).



Şekil 4: Ağrı dağı 4200mt
2.kamp, (Andezit lavları)

Ayrıca güvenliği sağlama yetkisinin Genel Kurmay Başkanlığına bağlı askeri birimler yerine Doğubayazıt İlçe Jandarma Komutanlığına bağlanması tırmanış işlemlerini daha kolaylaştıracaktır. (Kaya, 2016:229). Ağrı Dağı çıkışlarında Doğubayazıt'ta mevcut alan kılavuzu belgesine sahip kısıtlı sayıda dağcı bulunmasına rağmen bölgeye gelen yerli ve yabancı turistlere rehberlik hizmeti sunacak olan yöre insanının, Dağcılık Federasyonuna bağlı rehberler mi, yoksa Milli Parklar Genel Müdürlüğünden aldığı belge ile Alan Kılavuzluğu hizmeti sunanlardan mı olması konusunda yürürlükteki mevzuatlarda net bir ifade yoktur. Örneğin, geçen yıllarda Dağcılık Federasyona ait rehberler yerine bölge rehberleri öncülüğünde Ağrı Dağı'na çıkışlar yapılmış ancak daha sonra belgesi olan rehberlerin Ağrı Dağı'na çıkmalarının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. (Bayram vd., 2019:13). Dağcılık Federasyonu, bölgedeki yerel rehberler ve dağcılık sporunu aktif olarak sürdüren dağcılar arasında oluşturulabilmiş bir fikir birliği olamamasından dolayı, büyük bir çıkar ve anlayış çatışması yaşanmaktadır. Ağrı Dağı, Dağcılık Federasyonuna, Türk dağcılarına, bölgedeki yerel rehberlere hatta yerel yönetim unsurlarına bırakılamayacak kadar önemli ve büyük bir milli servettir. Bölge Rehberlerinin ders, kurs görmüş, dağcılık konusunda teknik bilgiye sahip olması gerektiği, bu nedenle gerek hali hazırda bu işi yapanların gerekse bu işe talip olanların belirli bir yeterliliği kazandıracak eğitim programlarına devam etmeleri sağlanmalıdır. Ağrı Dağı'nın dünya turizm pazarındaki imajının güçlendirilmesi, Ağrı Dağı'nı ziyaret etmemiş kişilerde merak uyandırılması, ziyaret etmiş olanlarda tekrar gelme isteğini tetikleme, hedef kitleye Ağrı Dağı'nı ziyaret etmenin prestij unsuru olduğunun düşündürülmesi ve ona değer katacağına inanması gibi farklı ve etkili bir tanıtım tasarlanmalıdır. (Kaya, 2016:217). Yüksek dağlık alanlarda yaşayan ve ekonomik kaynakları yetersiz toplumlar açısından turizm bir şans olarak değerlendirilebilir. Gerçekten de kıt kaynaklara sahip olan geri kalmış ya da gelişmekte olan ülkelerde, turizmin sağladığı ekonomik yarar belirgin bir şekilde görülmektedir. (Swarbrooke,1999:183).

Dağ turizminin, gerçekleştiği ekonomiye, yerel ekonomik ürünlerin katkısının yanı sıra küresel ölçekte bulunmaktadır. Dağcılık, giysi, kamp malzemeleri olmak üzere çok sayıda ve gerektiren bir aktivitedir. Milyonlarca etkinliklerle ilgili malzeme üretiminde ise doğmuştur. (Somuncu,2004:21). Doğu kışları çok soğuk geçen karasal iklimin bir bölgemizdir. Bölgenin iklimi üzerinde yanı sıra bölgesel hava kütleleri etkili yöresel iklim tiplerinin ortaya mesafede büyük yükselti farkı oluşturan etkisi vardır. (Özgen, Sibiry'a Termik Yüksek Basınç sisteminin Anadolu Bölgesi'nde yoğun kar yağışı ve yerde kalması kış sporları için ideal doğal ortamlar oluşturmaktadır. Türkiye'de Uludağ, Kartal Kaya, Palandöken ve kısmen de Erciyes dağlarında kış sporları turizm merkezleri gelişim göstermektedirler. Doğu Anadolu Bölgesi'nde; iklimatik ve morfografik yapı, kış sporları için uygun koşullar sunmasına rağmen, ekonomik yatırım ve planlanma faaliyetlerinin yetersizliğinden dolayı kış sporları turizmi istenilen (Türkiye Turizm Stratejisi

Bölgenin birçok ilinde profesyonel kayak merkezleri yer çoğunluğu ekonomik gerekli hizmeti verememektedir. konusunda bilinçli politikaların düzenli kış sporları merkezleri ekonomiye alternatif kaynaklar Bölgedeki mevcut kış turizm Kars, Erzincan ve Bitlis'tir. Kış sporları için uygun alanlara sahip olan Doğu Anadolu Bölgesi'nin diğer illeri ise Ardahan, Bingöl, Van, Hakkâri, Ağrı, Muş, Elazığ ve Tunceli'dir. (Özgen, 2010:1438).

Ağrı, kendi efsanelerini ve ona atfedilen kutsal kitaplarda adı geçen, Eski Ahit'in Tekvin Babı'nda Nuh'un Gemisi'ne binerek afetten kurtulanların ilk kez karaya ayak bastıkları yerdir. Belki bu kadim bilgiler sayesinde her görene tanıdık gelir, belki de ona bir kez bakanın bile içinde çarpıcı bir güzellik hissi uyandırdığı için, çevresinde yaşayan herkesin benimsediği, kendine ait hissettiği, hatta gerilimli mülkiyet tartışmalarına konu olan bir dağdır. Nuh-u Nebi'den beri, Ağrı'nın bundan haberi var mıdır bilmem ama doğrusu eteklerine her gidişimde ben de ona tutkuyla bakarım.

Bir İran efsanesi Ağrı'nın insan türünün beşiği olduğunu anlatır. Dağın eteklerindeki köylerde ise Nuh'un Gemisi'nin hâlâ dağın doruğunda olduğu söylenir ama Tanrı'nın hiç kimseye onu görme izni vermediği de eklenir. Buna rağmen, 11 Eylül 1959 yılında Harita Yüzbaşı İhsan Dumlupınar bölgenin havadan çekilmiş fotoğraflarını incelerken dünyanın ilgisini çekecek izleri ilk kez görür. Telçeker ve Üzengil köyleri arasında bulunan gemi biçimindeki izler, Tufan sonrasında karaya oturan Nuh'un Gemisi'nin kalıntıları olarak tanımlanır. (URL 5) Ülkemiz dağ turizmi potansiyeli bakımından dünyanın sayılı ülkeleri arasında olmasına rağmen bu potansiyelin turizm faaliyeti olarak yeterince değerlendirildiği söylenemez. Oysaki Himalaya kıvrım kuşağı üzerinde yer alan Türkiye, dağ turizmi açısından zengin bir potansiyele sahiptir. (Özgen, 2010:1438).Kış sporları



Şekil 6: 2017 Bube dağı Soldan Sağa: mucip Genişel, Gökhan Bayraktar, Şirin Gönen, Metin Bayram



Şekil 5: 1 Ekim 2020 Ağrı Köse Dağı sol: Başta Hider Sajedi, Metin Bayram, Murat Çoban, Ahmet Akçay

alandaki yerel değerlendirilmesine ekonomik boyutu da donanımı, tırmanış farklı nitelikte materyal insanın katıldığı bu dev bir endüstri Anadolu Bölgesi, hüküm sürdüğü yüksek planetar faktörlerin olmaktadır. Ayrıca, çıkmasında, kısa morfografik yapının da (2010:1438). Özellikle etkisi altına giren Doğu karların uzun süre 2023.2007).

amatör veya almasına rağmen, büyük yetersizliklerden dolayı Son yıllarda ekoturizm üretilmesi ile kapsamlı, inşa edilerek, üretilmeye başlanmıştır. merkezleri; Erzurum,

turizmi için uygun jeomorfolojik ve klima tik özelliklere sahip olan Ağrı ve Ağrı Dağı geleceğe yönelik planlama ve tanıtım çalışmaları ile kış turizminin canlanması mümkündür.

Türkiye'nin günümüze kadar kıyı turizmine odaklanması tek taraflı bir gelişme alanı yaratmıştır. Başta Doğu Anadolu Bölgesi olmak üzere ülkenin çeşitli bölgelerindeki doğal coğrafya kaynaklı eko turizm potansiyellerinin (botanik, kış sporları ve yayla turizmi gibi) değerlendirilmesi gerekmektedir. (Özgen, 2010:1438). Iğdır yönünde yapılan kuzey rotaları ise daha teknik buzul tırmanışları içerir ve dağa tırmanış için daha teknik ve ayrıntılı hazırlık gerektirir.

Dünya Sağlık Örgütü gelişmiş ülkeler üzerinde yapmış olduğu incelemelerde, ciddi sağlık sorunlarının, kardiyovasküler ve eklem problemlerinin temelinde hareketsiz yaşam biçiminin olduğunu tespit ederek, bunun sebebinin de teknolojik gelişmelerin insanlar üzerindeki olumsuz etkisine bağlamıştır. Spor ile gelen sağlığın, ülke ekonomisine etkisi düşünüldüğünde; hasta insan sürekli tedaviye muhtaç olan insandır ve tedavi giderleri ile ekonomiye yük olan insandır. Sağlıklı insan ise; üreten, vergi veren ve ekonomiye katkı sağlayan insandır. Onun içindir ki; gelişmiş ülkeler artık Dünya Sağlık Örgütünün de uyarıları ile ülke genelinde sporu bir yaşam biçimi yapıp, sağlıklı insanların oluşturduğu sağlıklı bir toplum oluşturma çalışmalarına hız vermişlerdir. (Kaya, 2016: 217).

. Ağrı Dağı ve spor turizmini cazip hale getirmek için ulusal ve uluslararası yaz ve kış spor faaliyetlerin düzenlenmesi, bölge ekonomisi için sürekli bir gelir kaynağı sağlaması, inanç turizminin (Nuh'un Gemisi ve Ahmed-i Hani Turbesi) ön plana çıkarılması ile turizme büyük katkı sağlanabilir.

Ayrıca, Ağrı Dağın da tur rotalarının yeniden oluşturulması ile turizm hareketliliğini artıracaktır. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de sporun yaygınlaşması ve elit sporcuların yetiştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu sürecin başarılı yönetilmesi, iyi bir tesis alt yapısının geliştirilmesi ile mümkündür. Ağrı Dağın da yüksek irtifa kamp merkezinin yapılması ile sporcularımızın performansının artırılmasının yanı sıra, yeterli tanıtım ve amaca uygun yatırımların yapılması halinde yurt dışından da sporcuların Antrenman için ülkemizdeki yüksek irtifa merkezlerini tercih etmesi sonucu ciddi bir döviz girdisi sağlanabilir.

Ağrı merkeze bağlı Bube Dağı, Eleşkirt ve Küpkıran köyü kayak merkezlerinin durumu incelendiğinde

Bube Dağı kayak merkezi: Ağrı'nın 18 km güney batısında bulunan Bube Dağı kayak merkezi 1982 yılında yapıma başlandı ancak çeşitli nedenlerden dolayı inşası tamamlanmamıştır. Konumu ve sürekli kar yağışı nedeniyle, kayak sezonlarında kar kalınlığının 1-2 metreye ulaştığı Bube Dağı kayak merkezi 1 adet istasyon binası, telefrik direkleri ve atıl durumdaki bina bulunmakta.

Eleşkirt kayak merkezi:1999 yılında Ağrının Eleşkirt ilçesi Güneykaya mevkiinde yapılan Kayak Merkezi, Ağrı merkeze 45 km, Eleşkirt ilçe merkezine ise 4 km uzaklıkta olup konumu ve sürekli kar yağışı bakımından kayak tutkunlarının ve dağcılarının uğrak yerlerinden biriydi. Güneykaya Kayak Merkezi'nde bir otel, iki günübirlik tesis, bir kayak kulübü 1600 metrelik bir telesiyej, karayoluna 500 metre mesafede bir otel, 1250 metre uzunluğunda, 600 kişilik bir teleski, 1 adet alt istasyon binası içinde oturma salonuna sahiptir, kayak mevsiminde kar kalınlığı 1-2mt bulan, -25,30 derecede kristalleşen kar örtüsü ve çok zor şartlarda paralar harcanarak yapılan bu tesis, arazinin engebeli olması, bu arazinin yazın düzeltilmemesi ve kar basma araçların olmaması münasebetiyle ne yazık ki oda atıl durumda kalmıştır

Kupkıran kayak merkezi: Şehir merkezine 1km uzaklıkta ve 500m lik kısa bir piste sahiptir. Kayak mevsiminin aralık-nisan ayları arasında başladığı, ancak Ağrı halkının kayak ihtiyacını

karşılamanın bu tesis kısıtlı imkanlara rağmen halkın çoğunun uğradığı kayak merkezidir 5 ay karın yerde kaldığı, kar kalınlığının 1-2 metreyi geçtiği ve hava sıcaklığının 0 ile -25 arasında olduğu bir ilde kayak merkezinin olmaması üzücü bir durumdur. (Bayram vd.,2019.1).

Çalışmada araştırma yöntemlerinden doküman analizi yöntemi ve gözden geçirme derleme yöntemleri kullanılmıştır. Araştırmada çeşitli bilimsel veri ve yayınlar taranmış, kaynaklar gözden geçirilerek araştırma konuları tasnif edilmiş, bazı resmi kurumların istatistiki verilerinden yararlanılmıştır. Literatür taraması sırasında dağcılık ve spor turizmi ilişkileri gözden geçirilmiştir.

Ayrıca bölgede defalarca Dağcılık faaliyetlerinde bulunan 3 kişi ile mülakat yapılarak bilgilere ulaşılmıştır.

Ağrı dağında en büyük sorun barınma sorunu olduğudur, çünkü ağrı dağının saati saatini tutmamakta Ağustos ayında bile fırtına, kar, yağmur anlık yağmakta ve hava şartları gece eksi derecelere kadar düşmekte buda haliyle insanları çok zor durumda bırakmakta, dağda yapılacak olan bir tesisin olması aynı zamanda kış turizmi içinde uygun tırmanışların yapılmasına imkan tanıyarak bölgeye çok daha fazla turist gelmesine vesile olacaktır.Dağa Tırmanış için en uygun zaman **Ağustos** ve **Eylül** aylarıdır.

Ağrı dağının birinci dinlenme kampı olan 3200mt de devlet destekli sporcu kamp eğitim merkezi yapılırsa zirve çıkışı veya dönüşü yorulan ve dinlenmeye ihtiyacı olan insanlar rahat bir ortamda dinlenmiş olurlar ve dağ daha da cazip hale gelebilir. Ancak dağın ikinci kamp yeri olan 4200mt kısmı ise Andezit lavlardan oluştuğu için arazi çok sarp, taşlar çok küçük ve açık alan olmadığından kamp eğitim merkezinin yapılması tamamen teknik imkânlarla bağlıdır. İnşa edilecek tesislerin kurulması sayesinde sporcular irtifaya uyum kamaları yaparak hipoksiya ortamına maruz kalmadan daha rahat çıkışlar yapabileceklerdir.

Ayrıca yapılacak olan sporcu eğitim merkezine yurt içinde ve yurt dışında yükseklik antrenmanları için gelecek olan ülke sporcuları da yaz aylarında kamp yaparak ülke ve bölge ekonomisine katkı sağlayacaktır.

Son zamana kadar Ağrı dağına çıkışlar Doğubayazıt - Topçatan köyü Eli Çiftliği güzergâhından Doğubayazıt sınırları içinde kalan cephesinden yapılmaktaydı güvenlik nedeniyle yasaklı bölge ilan edilen bu güzergah yerini yeni Doğubayazıt sınırları içinde olan ve daha rahat çıkışların yapıldığı Demir tepe (Celal) ve Çevirme (Çarime Yusuf Ağa) köyü güzergahında gerçekleşmekte bölgede az sayıda rehber bulunmakta, rehberliği Demir tepe, Çevirme ve Eli çiftliği köylerindeki bir kaç aile gençleri yapmakta son derece ilgililer. önceden temasa geçtiğin rehberler sizi Doğubayazıt merkezden demir tepe köyüne kadar arabayla götürüyorlar, siz tırmanışa başlarken çantalar at sırtında 3200mt olan kampa sizden önce varmakta, akşam kamp yerinde fizyolojik uyum sağlamak ve akut dağ rahatsızlığına yakalanmamak için 3800mt kadar yürüyüş yapıp 2 saat bekledikten sonra tekrar kampa inilir, sabah erken saatte 4200mt kampa gidilir bu kamp yerinde de fizyolojik uyum sağlamak ve akut dağ rahatsızlığına yakalanmamak için 4600mt çıkılır 2 saat bekledikten sonra kampa inilir, dinlendikten sonra sabaha karşı saat 2:00'de tırmanışa geçilir yaklaşık 5 saat gibi bir sürede 5165mt zirve gerçekleşir. (Bayram vd.,2019.1). Ülkemizde ve yurt dışında çalışmamıza benzer dağ turizminin spor turizmine uygunluğu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve ilgili çalışmalar aşağıda incelenmiştir. (Bozok 2004:15-16). Yılında gerçekleştirdiği “eko turizm ve Kazdağı'nda bir uygulama” adlı araştırmasının sonucunda, ilgili alanların eko turizm ve spor turizmi için elverişli olduğunu saptamıştır. (Miçooğulları 2004). te,“Türkiye için spor turizm stratejisinin belirlenmesi ve geliştirilmesi” adlı bir araştırma gerçekleştirmiştir. Bu araştırmaya göre Türkiye de spor turizminin gelişimi için spor turizminin yapılması gerektiğini savunarak, bu faaliyetlerin önemsenmesi ve spor turizminin gelişimi için çeşitli stratejilerin geliştirilmesi gerektiği sonucunu ortaya koymuştur. Doğan ve Yıldız, 2007:147).de“Bölgesel Kalkınma, Turizmin İlişkisi ve Göller

Bölgesi Kalkınmasında Alternatif Turizm Potansiyelinin Kullanılabilirliği 'ne yönelik bir araştırma gerçekleştirmiştir. Araştırma sonucuna göre göller bölgesinde, alternatif turizm türlerinin uygulandığını saptanmış olup; dolayısıyla bu faaliyetlerin şehrin kalkınmasında önemli olduğu savunmuştur. (Çekin, vd.,2008:54). de Spor Turizmi, "Amasya'da oryantiring Sporuna Uygun Alanların Belirlenmesi 'ne yönelik bir araştırma gerçekleştirmiştir. Coğrafi incelemeler sonucu spor turizmi kapsamında Amasra şehrinin çeşitli alanlarında oryantiring sporunun yapılabileceği uygun alanlar saptanmıştır. Ayrıca İnegöl Dağında da oryantiring sporunun yapılabileceği uygun alanları tespit edip; bu sporun uygulanabilirliğini incelemiştir. Çalışmada tespit edilen alanlarda oryantiring sporunun yapılmasının toplumsal, sağlık ve ekonomik anlamda çeşitli katkılar sağlayacağı ifade edilmiştir. (Çalık, vd.,2013:35). Literatürdeki çalışmalarına bakıldığında Yapılan bu çalışmada bölge turizmine ekonomisine ve ülkemize çok büyük bir değer oluşturacak mevcut durum ve gelişen koşullar bu tür bir değişim için gayet uygundur. Etkileyici projeler hazırlayarak Ağrı Dağı, spor turizmi ve Nuh'un Gemisi efsanesini de projelendirerek yazılı ve görsel basında tanıtılması ve duyurulması gereklidir. Ayrıca bölgeye gelmek isteyen turistlerin karşılaşacağı bürokratik engellerin kolaylaştırıcı bir şekilde yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. İnanç turizmi açısından büyük bir potansiyele sahip olan Nuh'un Gemisi yüce Ağrı Dağı'nın bir sırrı olarak geçmişte olduğu gibi gelecekte de gizemini korumaya devam edecektir. Günümüzde bu potansiyeli harekete geçirecek ve yöreyi çeşitli kış ve yaz spor faaliyetleriyle canlandıracak alt yapı ve tanıtım çalışmaları hızlandırılmalıdır.

Bu nedenle Ağrı Dağı ve çevresi turizminin geliştirilmesi için yukarıda genel bir çerçeve ortaya konuldu.

Ayrıca Spor ve dağ turizminin yerel halk üzerinde kalkınmayı hedeflemek için aşağıdaki maddeler önemsenmeli

1. Doğal ve kültürel çevre değerlerinin envanteri çıkarılmalı, kültürel varlıkları belirlemek için iyi bir ekip kurmak, disiplinler arası çalışmayı önemsemek ve öne çıkarmak.
2. Çevre ve yerel halk üzerinde olumsuz etki yapmayacak kullanımların belirlenmesi.
3. Bölgeye gelen turistler ve yerel halk arasında iletişimi sağlamak, paylaşımı artırmak, yerel proje ve kuruluşlara ulusal ve uluslararası destekler sağlamak, yerel rehber eğitimi ve yeterliliğine özen göstermek.
4. Ziyaretçi konaklama yerleri için yönetim planları oluşturmak.
5. Alanda yapılacak turizm miktarı ve türünü belirleyerek bu sürece yerel halkın katılımını sağlamak, planlamada yerel örgütlenmelerin gücünü ortaya çıkarmak, yerel fikirleri ve girişimleri desteklemek, yerel halka yönelik eğitim programları düzenlemek, katılımcı yönetim planları hazırlamak, yaşam boyu öğrenmeyi sağlamak, sürdürülebilir kalkınmayı hedeflemek.
6. Alternatif geçim kaynakları yaratmak, bunları çeşitlendirmek, yerel ekonomik ürünleri turistik ürüne dönüştürmek, kadınlara (dezavantajlı gruplara) iş olanakları yaratmak. Öncelikle yöre halkının onayı alınmasına özen gösterilmelidir.

Her dağlık alanın kendine özgü özellikleri olduğu ve bu nedenle de özel yaklaşımlar gerektiği göz ardı edilmemelidir.

Spor turizmi konusunda spor eğitim merkezlerinin ve kamp yerlerinin oluşturulması açısından

Ağrı Dağı'nın en azından belli bir seviyesine kadar teleferik hattı çekilmesi

1. Ağrı Dağı'nın 3400 m Yüksekliğindeki ana kampa kadar ulaşımı sağlayan yola ilişkin sorunların giderilmesi veya belirlenecek alternatif kamp yerine kadar açılacak bir yol ile herkesin bölgeye gelebilmesini sağlamak ve konaklama yerlerinin yapılması
2. Yürüyüş ve tırmanış rotalarının milli parklar müdürlüğü tarafından yeniden belirlenmesi
3. Turizm sektöründe çalışacak personelin yabancı dilinin geliştirilmesi
4. Bölge turizminin daha iyi tanıtılması
5. Turizm konusunda halkın bilinçlendirilmesi
6. Ağrı Dağı'nda kurulacak kamplar için eğitilmiş bölge insanının belirlenmesi
7. Her türlü olaylara müdahale edebilmek için helikopter pistlerinin yapılabilişliğinin araştırılması
8. Ağrı Dağı ve spor faaliyetlerin Turizmi kapsamında ulusal ve uluslararası festival ve şenliklerin yapılması
9. Ağrı dağının 3400mt bölgesinde çetin kış şartlarına göre tesislerin yapılması.

Ağrı ili, ülkemizin yüksek turizm potansiyeline sahip yörelerinden birini teşkil eder. Bu yörede ülke genelinde önem arz eden İshak Paşa Sarayı, Ahmed-î Hani Türbesi başta olmak üzere çok sayıda arkeolojik değerler de başlıca kaynaklardır böylesi önemli potansiyele sahip Ağrı dağını daha da cazip hale getirerek spor turizmi cazibe haline getirebiliriz.

Türkiye'nin en yüksek dağı olan Ağrı Dağı'nın varlığı başlı başına önemli bir avantajdır. Ağrı Dağı; özellikle heybetli olması, dağcılık yönünden tatmin edici olması ve kutsal dinlerde önemli bir yerinin bulunması nedeniyle dünyada fazlaca bilinmektedir.

Ağrının Doğubayazıt ilçesi sınırları içerisinde yer alan Ağrı Dağı, eşsiz dağ manzarası, bitki örtüsü, yaban yaşamı ve civar köylerin yaşam şekilleri ile görülmesi gereken önemli bir doğa çevresidir.

Gelişmekte olan dağlık bölgelerin birçoğunda tarım ve turizm, o yörelerde yaşayan insanların başlıca iki gelir kaynağını oluşturmaktadır. Tarımsal ve turizm faaliyetlerinden birlikte ve birbirinin tamamlayıcısı olarak yararlanıldığı takdirde bölge ekonomisi üzerinde etkili olabilir.

Bu süreçte turistler tarafından yapılan harcamalar eğer yerel üretim sistemlerine entegre edilebilirse diğer bir anlatımla yerel potansiyeller turizmde değerlendirildiği takdirde dağlık alanların turizm sektöründen önemli faydalar sağlayabileceği söylenebilir

Örneğin, Ağrı Dağı ve diğer dağlara yönelik paket turlarla gelen ziyaretçilere tüm hizmetler dağ şartlarında ve doğal ortamda verilmelidir.

Ağrı ili sahip olduğu geniş dağlık alanları, başarılı sporcu potansiyeli ve kültürel özellikleriyle dağ turizmi açısından önemli bir potansiyele sahiptir.

- ✓ Ağrı dağında yaz aylarında yayla turizmi, gibi alternatif turizm türleri açısından da zengin kaynaklara sahip olması nedeniyle, dağ turizmi etkinlikleri planlı bir biçimde diğer alternatif turizm türleri ile birleştirilip ziyaretçilerin bölgede daha uzun süreli konaklamaları sağlanabilir.
- ✓ Çalışma sonuçlarına bakıldığında, Ağrı Dağına gelen sporcuların, konaklama, yeme-içme, market, hediyelik ürün ve benzeri işletmelerden alışveriş yaptıkları ve bölge ekonomisine katkı sağladıkları görülmektedir. Ancak, bölgede sadece dağ tırmanışının olması ve dağın tırmanışa uzun zamandır kapalı olması nedeniyle bölge ekonomisine katkılarının sınırlı olduğu dikkat çekmektedir.
- ✓ Bölgede terörün bitmesi, alternatif spor faaliyetlerin yapılması, ve dağın tırmanışa açılması yılda birkaç defa ve daha uzun süreli olarak, içerisinde konaklama, yeme-içme, ulaşım ve diğer hizmetleri de barındıran paket turlar olarak geliştirilip pazarlanabilir.
- ✓ Ağrı Dağın da yaz ve kış mevsimlerinde dağcılık ve spor şenliklerinin daha geniş kitlelere tanıtılması amacıyla sportif ve bilimsel içerikli organizasyonlar düzenlenip ulusal ve uluslararası basın yayın organlarında yer alması sağlanabilir.
- ✓ Dağ ve spor turizminin yanı sıra bahar aylarında yayla turizmi imkânları oluşturularak turistlerin bölgeye çekilmesi mümkün olabilir.
- ✓ Dağ ve spor turizmi açısından ön plana çıkan turizm değerlerinin, özel sektör ve kamu yönetimlerince kolektif bir yaklaşımla tanıtılması ve pazarlanması, bölge ekonomisi ve sürdürülebilir turizm açısından büyük önem arz etmektedir.
- ✓ Ağrı Dağı ve spor turizmi Ağrı ili ve Doğubayazıt ilçesine yönelik turizm imkânlarını geliştireceği ve bu sayede az gelişmiş bölgelerin ekonomik gelişimine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
- ✓ Bununla birlikte turizm faaliyetlerinin tüketime yönelik faaliyetler olması nedeniyle, turizm faaliyetlerinin yapıldığı alanların bozulması ve tahribini de beraberinde getirebilmektedir. Turizm faaliyetlerinin yoğun yapıldığı bölgelerde kapsamlı bir çöp toplama sistemi mevcut değilse, zaman içerisinde biriken çöpler ciddi çevre sorunlarına yol açabilmektedir.

Bu nedenle Ağrı Dağı'nın dağ turizminin yanı sıra birçok spor faaliyetlerine açılması ile ortaya çıkabilecek olumsuz çevresel sorunların yaşanmaması açısından çevre ve doğanın korunması, konaklama için kullanılacak kamp alanlarının dikkatlice düzenlenmesi, gelen ziyaretçilerin tüketimleri sonucu oluşan çöplerin düzenli bir şekilde toplanarak dağların ve çevrenin daha bilinçli kullanılması ve korunmasına dikkat gösterilmesi faydalı olacaktır.

Pek çok alanda olduğu gibi turizmde de plansız gelişme, daha sonra çözümü zor problemleri de beraberinde getirecektir

- ✓ Plansızca yapılan turizmin geliştirilmeye çalışıldığı bölgelerde çevre sorunların ortaya çıkabileceği, ortaya çıkabilecek bu sorunların o bölgede yaşayan insanlara zarar verdiği

gibi ziyaretçilerin de bölgeden memnun kalmadan ayrılmasına yol açabileceği gerçeği gözden uzak tutulmamalıdır.

- ✓ Elde edilen verilere bakıldığında Ağrı Dağında arazinin müsait olamaması sebebiyle yabancı ve yerli hiçbir sporcunun dağcılık faaliyetinin dışında **Alp disiplini, kuzey disiplini (kayaklı koşu) Snowboard, Kayak Turları, Helikopter Kayağı, Kar Kızağı**, gibi hiçbir faaliyetin yapılmadığı bilgisine ulaşılmıştır.

Ancak dağcılık faaliyetlerin yapılıp zaman zaman kesintiye uğramasında ve dağın kullanıma kapatılmasındaki temel faktörün güvenlik problemi olduğu, günümüzde halen tırmanışların bu nedenlerle yapılamadığı söylenebilir. Bu problemlerin ortadan kalkması ile birlikte Ağrı dağı gibi önemli bir tırmanış merkezinde gerekli tesislerin yapılarak görsel ve yazılı basında yer alması ve tekrardan açılıp dağcılık ve sportif faaliyetlerinin de yer alacağı çeşitli projelerle cazibe spor merkezi haline getirilebilir.

- ✓ Arazinin uygunluğu açısından bakıldığında yapılacak olan projeler kapsamında yaz sporları olarak **Dağ yürüyüşlülere (trekking), tırmanma, at sırtında gezinti, Yayla turizmi** gibi faaliyetler yer alabilir.
- ✓ Kış sporları olarak dağcılığın dışında kayak ile yapılacak olan hiçbir spor faaliyeti yapılamaz.
- ✓ Ağrı dağında öne çıkan özelliklerin belirlenmesi ve bu doğrultuda turizm planı hazırlanması sürdürülebilir turizm açısından en gerçekçi başlangıç olacaktır.
- ✓ Uzman ekiplerce hazırlanacak olan projelerin zaman içerisinde sağlayacağı yeni gelişmeler ve açılımlarla birlikte, bölgesel kalkınma projesine dönüşmesi de mümkün olacaktır.

Ayrıca turizm danışma merkezlerinin kurulması, turizm tanıtım projeleri geliştirilmesi, uluslararası organizasyonlar düzenlenmesi, Ağrı Dağı tur rotalarının yeniden oluşturulması ile turizm hareketliliğini arttıracaktır.

Sonuç olarak; Yüksek dağlık alanlarda yaşayan ve ekonomik kaynakları yetersiz toplumlar açısından turizm bir şans olarak değerlendirilebilir. Ülkemizde turizmin gelişmesi, çeşitlenmesi ve dağlık yörelerde yaşayan nüfusun turizmden ek gelir sağlaması, olumlu bir gelişme olarak düşünülebilir.

Kaynakça

- Bayram, M., Şam, C., & Akpınar, H. (2019). Ağrı'da Kayak (Kayaklı Koşu) ve Başarısı Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 21(2) 1–13.
- Bozok, D. (2004). Ekoturizm ve Kaz Dağında Bir Uygulama, 1. Balıkesir Ulusal Turizm Kongresi, 15-16.
- Çalık, F., Başer, A., Ekinci, N., & Kara, T. (2013). Tabiat Parklarının Sportif Rekreasyon Potansiyeli Modellemesi (Ballıkayalar Tabiat Parkı Örneği) . Spor Yönetimi Ve Bilgi Teknolojileri Dergisi, 8(2),35.
- Çekin, R., Aylar , F., Çebi, M., & Öztürk, E. (2008). Spor Turizmi: Amasya'da oryantiring sporuna uygun alanların belirlenmesine yönelik bir uygulama örneği (İnegöl dağı). Atatürk üniversitesi beden eğitimi ve yüksekokulu beden eğitimi ve spor bilimleri dergisi, 10(3) 54-59.
- Doğan, S., & Yıldız, Z. (2007). Bölgesel Kalkınma, Turizmin İlişkisi ve Göller Bölgesi Kalkınmasında Alternatif Turizm Potansiyelinin Kullanılabilirliğine Yönelik Bir Araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2 (6)147-181
- Gürsoy, Y. (2016). Giresun İlinin Spor Turizmi Açısından Değerlendirilmesi. The Journal Of International Social Research, 9 (45), 1080–1088.
- Johnston, B. R., & Edwards, T. (1994). The Commodification Of Mountaineering. Annals Of Tourism Research, 21(3) 459-478.
- Kaya, F. (2016). Ağrı Dağı'nın Turizm Potansiyeli ve Değerlendirme Durumu. Marmara Coğrafya Dergisi, (34) 217–229.
- Miçooğulları, M. O. (2004). Türkiye İçin Spor Turizm Stratejisinin Belirlenmesi ve Geliştirilmesi. Muğla Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi Muğla
- Özgen, N. (2010). Doğu Anadolu Bölgesi'nin Doğal Turizm Potansiyelinin Belirlenmesi ve Planlamaya Yönelik Öneriler. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi, 7(2), 1407-1438
- Öztiğ, L. İ. (2018). Küçük Ağrı Krizi: Türkiye-İran İlişkilerinde bir kriz yönetimi Örneği. Avrasya Etütleri, 54 (2),151-177.
- Sezgin, M. O. (2001). Genel Turizm ve Turizm Mevzuatı. Detay Yayıncılık Ankara.
- Somuncu, M. (2004). Dağcılık ve Dağ Turizmindeki İkilem, Ekonomik yarar ve Ekolojik Bedel. Coğrafi Bilimler Dergisi, 2 (1),1-21.
- Swarbrooke, J. (1999). Sustainable Tourism Management. Cabi Publishing, Oxon And New York, 183-184.
- Tanrısever, C., Kara, C., & Pamukçu, Ö. Ü. (2018). Dağcılık Faaliyetlerinin Turizm Ekonomisine Kazandırılması. Ankara.
- Türkiye Turizm Stratejisi (2023). (2007). Kültür Ve Turizm Bakanlığı Yayınları. Ankara,
- URL 1.www.mmafederasyonu.org.tr. (2020, 15 05). Sporun sosyal ve Ekonomik Faydaları.

URL 2. <http://www.milliparklar.gov.tr/Korunan-Alanlar/> (2019, 01 31).

URL 3. [http://www.msxlabs.orgforum/diger Sporlar/9096 dağcılık Nedir Dağcılık hakkında genel bilgiler](http://www.msxlabs.orgforum/diger_Sporlar/9096_dagcılık_Nedir_Dagcılık_hakkında_genel_bilgiler). (2020, 02 25).

URL 4. [https://www.mgm.gov.tr/Veri Değerlendirme/Sıcaklık Analizi](https://www.mgm.gov.tr/Veri_Değerlendirme/Sıcaklık_Analizi). (2020, 320).

URL 5. www.postseyyah.com. (2020, 2 21).

Yılmaz, H. (2010). Artvin Kenti ve Çevresinin Ekoturizm Açısından Değerlendirilmesi. III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi 20-22 Mayıs, 1595-1605.

Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Koagülasyon Bozuklukları ve Tedavisi

Gülşah YURTSEVEN

Hemostaz Fizyolojisine Genel Bakış

Hemostazis; doku hasarını takiben doku bütünlüğü bozulan intravasküler alanda kanamayı önleyen pıhtılaşma, fibrin ağı ile doku onarımı ve oluşan fazla fibrinin eritilmesini içeren kompleks bir kaskaddır (Nurden & Nurden, 2011).

Hemostazın sağlayan üç öge;

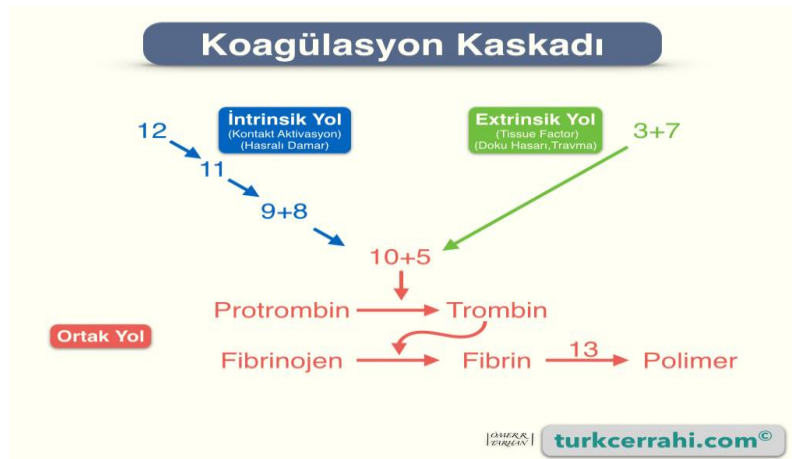
- Damar duvarı (endotel hücresi)
- Kan hücreleri (trombositler ve lökositler)
- Plazma proteinleri'dir.

Hemostatik mekanizmaların patolojisinde karşımıza çıkan klinik kanama ve trombozdur.

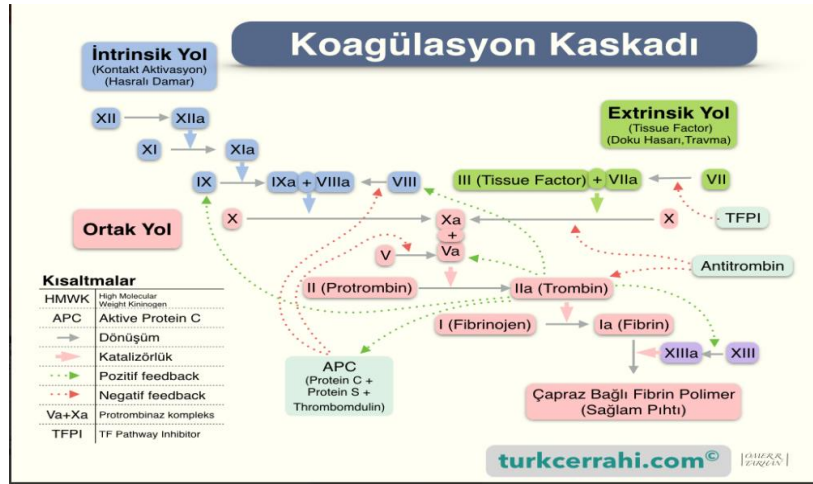
Hemostaz üç aşamada gerçekleşir;

1. Primer hemostaz: Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması
2. Sekonder hemostaz: Pıhtılaşmanın etkin olduğu dönem
3. Tersiyer hemostaz: Fibrinolitik sistem ile gerçekleşir (Atalan, 2013).

Fonksiyonel olarak trombositler pıhtılaşmayı başlatan etkiye, endotel hücreleri pıhtılaşmayı önleyen etkiye sahiptir. Endotel hücreleri ve trombositlerin salgıladıkları mediyatörlerle antagonistik çalışması, pıhtılaşma, fazla pıhtının önlenmesi ve pıhtının erimesi sürecini oluşturur.



Resim 1. Koagülasyon kaskadı (Tarhan, 2022)



Resim 2. Koagülasyon kaskadı(mekanizması) (Tarhan, 2022)

Anamnez

Hastanın hikayesi, fizik muayenesi değerlendirmenin en önemli basamağıdır. Transfüzyon hikayesi, operasyon sonrası kanama öyküsü, kanamanın şekli (mukoza ya da visseral, operasyon anında ya da gecikmiş kanama), spontan kanama öyküsü, aile öyküsü (konjenital hemostaz bozukluğu) yol göstericidir. Malignite, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, tıkanma sarılığı gibi komorbiditesi olanlarda da edinsel hemostaz bozukluğu görülebilir.

Ayırıcı Tanı ve Laboratuvar Testleri

Trombositler sayı ve fonksiyon olarak değerlendirilmelidir (Periferik yayma, trombosit sayısı ve kanama zamanı)

Koagülasyon mekanizması defekt ya da inhibisyonu, Trombin zamanı, Protrombin zamanı(PT), aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı(aPTT) ve Faktör ölçümleri ile belirlenir.

Fibrinoliz mekanizması defektleri D-Dimer, fibrin yıkım ürünleri ile belirlenir.

Tromboelastografi (TEG)

Tam kanda pıhtı oluşumunu, pıhtının maksimum sertliğini, fibrinolizisi invitro olarak değerlendirmeyi sağlar. Pıhtının tüm evrelerinde viskozitede oluşan değişiklikleri grafiksel olarak gösterir.

Tromboelastografi diğer koagülasyon testlerinden ilk fibrin oluşum zamanını son nokta olarak almamasıyla farklıdır. Kanaması olan hastada hiperfibrinolizis tanısında da kullanılır (Whiting & DiNardo, 2014).

Kanama Zamanı

Trombosit fonksiyonlarını gösterir. Trombositopeni, trombositopati, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), von Willebrand hastalığı, aspirin ve diğer non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİD) kullanımı ve hipofibrinogenemide uzar.

Tansiyon manşonu üst kolda 40 mmHg basınçla şişirilir. Ön kol ön yüzde belirlenen damarsız bir nokta standart derinlik ve genişlikte delinir. Kanama durduğu zaman kaydedilir. Normal değeri 2-8 dk'dır.

Trombosit Sayısı

Trombosit sayısı normal değerleri 150 bin - 400 bin arasındadır. Trombositopeni ya da fonksiyon bozukluğunda spontan kanamalar olabilir.

Protrombin Zamanı (PT)

Ekstremsel yolu değerlendirir. Normal değeri 10-13 sn'dir. Teste göre değer değişebildiğinden International Normalized Ratio (INR) ekstremsel yolu değerlendirmek için kullanılır. Oral antikoagülan kullanımı, K vitamini eksikliğinde, karaciğer hastalıklarında, faktör eksikliklerinde PT uzar.

International Normalized Ratio (INR)= PT (Hastada Ölçülen) / PT (Test Normali)

Ölçülen PT'nin test normaline bölünmesi ile bulunur. Bu hesaplamanın amacı standardizasyonu sağlamaktır. Normal değer 0.8-1.1 dir.

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

İntrensek yolu değerlendirir. Heparin tedavisinin takibinde kullanılır. Normal değeri 25-40 saniyedir.

Trombin Zamanı (TT)

Plazmaya trombin eklenerek pıhtılaşma zamanı ölçülür. Normal değer 15-23 sn'dir. Heparin kullanımında, hipo ya da afibrinojenemi olgularında, disfibrinojenemide uzar (Yavru, 2006).

Fibrin Yıkım Ürünü (D-Dimer)

DİK tanısında kullanılır. D-Dimer yakın zamanda geçirilen cerrahide kanama, hematoma ya da uzayan kanama, gebelik, tromboemboli, karaciğer hastalığı ve malignite gibi durumlarda artar.

Fibrin oluşumunu fibrinolizis izler. D-dimer, fibrin yıkımı ile ortaya çıkar. Fibrin oluşumu arttığında, yıkım ürünleri de artar. Normal değeri 250 ng/mL D-Dimer Ünitesi (DDU) ya da 0.5 mcg/mL Fibrin Ekvivalent Ünite (FEU)'dir.

Fibrinojen

Pozitif akut faz reaktanıdır. Tüm inflamatuvar hastalıklarda, nefrotik sendromda, karaciğer hastalığında, östrojen tedavisi ve gebelikte yani intravasküler koagülasyon durumlarında artar. Normal değeri 200-400 mg/dL'dir.

Prokoagülanlar (Kanama Durdurucular)

- Fibrin glue (Tissel): Kanamalı bölgeye uygulandığında 10-60 sn içinde fibrin oluşur. Fibrinojen ve trombin içerir.
- Protrombin kompleks konsantresi (II, VII, IX, X, Cofact IV flakon)
- Taze donmuş plazma: Koagülasyon faktörleri içerir.
- Kriyopresipitat: Taze donmuş plazmanın santrifüjü ile elde edilir. Fibrinojen, FVIII, vWF, FXIII eksikliklerinde kullanılır.
- Desmopressin (Minirin): Trombositlerdeki arginin vasopressin reseptörüyle trombosit fonksiyonunu artırır.
- Traneksamik asit (Transamine): Plazminin fibrine bağlanmasını engelleyerek fibrinolizi bloke eder.
- Aminokaproik asit: Lizin analogudur. Plazmin inhibisyonu ile fibrinolizi bloke eder.
- Aprotinin (Trasyol): Proteinaz inhibitörüdür. Kallikreini inhibe ederek plazminojenden plazmin oluşumunu engeller (Tarhan, 2022).

Antikoagülan İlaçlar

Koagülasyon kaskadına etki ederek pıhtılaşma zamanını uzatan ilaçlardır.

- Heparin
- Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
- Direkt trombin inhibitörü: Fondaparinux, Danaparoid
- K vitamini antagonistleri : Varfarin
- Yeni oral antikoagülanlar: Dabigatran, Rivaroksaban, Apiksaban

Antitrombotik İlaçlar

Trombosit agregasyonu ve trombus oluşumunu engeller. Arteriyel sistemde daha etkilidir.

- **Siklooksijenaz inhibitörü:** Asetilsalisilik Asit (irreversibl inhibitör)
- **P2Y12 reseptör inhibitörleri:** Tiklopidin, Tikagrelor, Prasugrel, Klopidogrel (ADP reseptör inhibitörü)
- **GPIIb/IIIa İnhibitörleri:** Trombositlerdeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini bloke ederek aktive plateletlerdeki fibrinojen reseptörünü bloke etmiş olurlar. Böylece trombosit agregasyonu azalır. Yaygın olarak akut koroner sendromda kullanılırlar. Tirofiban, Abciximab, Eptifibatide

- PAR1 İnhibitörleri (Proteazla Aktive olan Reseptör-1 Antagonistleri): Vorapaksar, Parmodulin-2
- Fosfodiesteraz İnhibitörleri: Dipyridamole, Cilostazol

Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar

Miyokard infarktüsü ve tromboembolik inmelere tıkanıklığa neden olan trombüsleri yıkmak için kullanılırlar (tromboliz). Tissue plasminogen activator (t-PA) ve türevleri, streptokinaz, ürokinaz (Ibanez et al, 2018).

Hemostaz Bozuklukları

Faktör Eksiklikleri (Konjenital Hemostaz Bozuklukları)

vWH, Hemofili A (Faktör VIII), Hemofili B (Faktör IX) ve Hemofili C (Faktör XI) sık görülenlerdir. Diğer faktörlerin eksiklikleri daha nadir görülürler.

Edinsel Hemostaz Bozuklukları

Karaciğer yetmezliği, K vitamini yetmezliği, antikoagülan ilaçlar, böbrek yetmezliği, trombositopati ve trombositopeni, hipotermi, DİK en sık görülenleridir.

Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopeniler

Sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, masif kan kaybı, ilaç ilişkili heparin ilişkili, immün nedenler ve trombotik mikroanjyopati nedeni ile yoğun bakımda trombositopeni görülebilir.

İlaç İlişkili Trombositopeni (İİTP)

İlaç ilişkili trombositopeniler immün ya da nonimmün olabilir. İlaç maruziyetinden ≥ 1 hafta içinde gelişir. İlaç ilişkili trombositopenilerde trombosit sayısı $\leq 20\ 000/uL$ olabilir. İlaç kesildikten 1-2 hafta sonra trombosit sayısı normale döner. İyotlu kontrast maddeler, anti epileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit) H_2 reseptör blokerleri (ranitidine, simetidine), monoklonal antikorlar ve bazı antibiyotikler (vankomisin, linezolid, sefalosporinler, penisilinler) trombositopeni yapabilir.

Trombositopeninin Tedavisi

İmmün olmayan trombositopenilerde tedavi için etiyolojik nedeni ortadan kaldırmak, toksik maddeleri kesmek, trombosit transfüzyonu ile desteklemek gerekir.

Trombosit Transfüzyonu Endikasyonları:

- Trombosit sayısı $< 10\ 000\ mm^3$ olan hastalarda spontan kanamayı önlemek için
- Aktif bir kanaması olan invaziv bir işlem geçirmesi planlanan veya kalitatif intrinsek trombosit bozukluğuna sahip olan trombosit sayısı $< 50\ 000\ mm^3$ olan hastalar

- Santral sinir sistemi travması olan, beyin cerrahisi geçiren veya anestezi için intratekal katater gerektiren trombosit sayısı < 100 000 olan hastalar
- Devam eden aktif kanaması olan ve doğuştan trombosit bozukluğu, kronik antiplatelet tedavisi ve üremi gibi trombosit işlev bozukluğu olan normal trombosit sayısı olan hastalar

İmmun Trombositopenide Tedavi

Birinci Basamak Tedaviler

Trombosit transfüzyonu: Ciddi kanaması olan ve trombosit sayısı < 30 000 mm³

Kortikosteroid: 0.5-2 mg/kg metil prednizolon(düşük doz) veya 500-1000 mg metil prednizolon, 40 mg/gün deksametazon (yüksek doz)

IV immünglobulin (aktif kanaması olan hastada öncelikle tercih edilir 1gr/kg/gün trombosit sayısı 50 000 altında ise 1 gün sonra tekrarlanır)

Anti- D immünglobulin (Rh + hastada splenektomi öncesi)

İkinci Basamak Tedaviler

Splenektomi: (ciddi trombositopeni, yüksek kanama riski, ve devam eden steroid ihtiyacı. Aksesuar dalak dikkat)

Üçüncü basamak tedaviler

Anti CD 20 (Rituksimab)

Romiplostim, eltrombopag (trombosit reseptör agonistleri)

Azotipürin, danazol, siklosporin A, Dapson, vinkristin, mikofelonat

Acil tedaviye rağmen kanama devam eder ise;

Traneksamik asit 1-1,5 gr 3-4x1 PO veya 1gr/10 dakika IV infüzyon gerekirse 8 saat sonra doz tekrarı).

Aminokaproik asit : 4-12 gr PO veya IV

Aktive Faktör VII (Küçükkaya, 2012 , Provan & et al, 2010)

Trombotik Trombositopenik Purpura

Koagülasyon kaskadında damar yüzeyindeki vWF, Faktör VIII'i aktive eder. ADAMTS13 ise vWF'ün bu işlevini inhibe ederek aşırı pıhtılaşmayı önler.

ADAMTS13 işlev bozukluğunda ise vWF aşırı aktive olarak Faktör VIII'i spontan uyarır ve damar çeperinde trombositlerin pıhtı oluşturmasına neden olur.

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

Şiga Tosin Üretimi- E. coli tipik HÜS

Kronik kompleman aktivasyonuna sebep olan genetik defektler ve kazanılmış defektler atipik HÜS e neden olabilir. Trombositopenik mikroanjiopati, ishal, böbrek yetmezliği bulguları görülebilir. Tedavide exchange plazma, diyaliz, eculizimab (anti C5 atipik HÜS) kullanılır.

Sekestrasyon Trombositopenisi

Portal hipertansiyon, sarkoidoz, lenfoma , Gaucher gibi dalağın büyüdüğü durumlarda olur.

Heparine Bağlı Trombositopeni (HİT)

Trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici edinsel bir sendromdur. Heparin başlandıktan sonra 4-14 gün içinde oluşan bir immün yanıt sonucu trombositler antikor aracılı aktive olur ve tüketim ile trombositler başlangıcın %30-50'si oranında düşer. Heparin kullanımına bağlı olarak trombosit faktör IV'e karşı Ig G yapısında antikor üretir. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile olabilir. Kanama nadir görülür. Tromboz görülebilir (%20-50 venöz >arteriyel).

HİT düşünülen olgularda tanı için; HİT antikor tayini, trombosit agregasyon testi, heparine bağlı trombosit aktivasyon (HIPA) testi, serotonin salınım testi (SRA), trombosit mikropartikülleri ve antijen testleri kullanılabilir.

HİT için risk faktörleri;

- Kardiyovasküler ve ortopedik cerrahiler
- Yoğun bakım hastaları
- Kadın > Erkek
- Heparin > DMAH
- Tedavi edici doz > profilaktik doz
- intravenöz > subkutan
- Heparin tedavisinin uzun sürmesi

HİT Tanısı

Fonksiyonel: Trombosit agregasyonu heparine bağlı gelişebilir. Serotonin salınım testi ile değerlendirilir (spesivitesi yüksek).

Antijen (ELİZA): Anti-PF4 antikorları sensitif ancak spesifik değil kardiyak ve vasküler cerrahi geçiren hastaların %50 sinde pozitif olabilir.

HİT Tedavisi

Klinik olarak yüksek olasılıkla HİT düşünülen hastada öncelikle heparin tedavisi kesilmeli, alternatif bir antikoagülan başlanmalıdır. Direkt trombin inhibitörlerinden lepirudin, argatroban ve bivalirudin, FXa inhibitörlerinden danaparoid ve fondaparinux olabilir.

Düşük olasılıkla HİT düşünülüyor ve tedavi dozunda antitrombotik gerekiyorsa heparin tedavisine devam edilebilir.

Profilaksi gereken durumlarda profilaktik doz fondaparinuxa geçilebilir (HİT Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2011).

Posttransfüzyon Purpura

Transfüzyonun nadir geç komplikasyonudur. (5-10 gün sonra) Alıcı trombosit antikorları varlığı ile kendi trombositlerini yok eder. Glikoprotein tip 3a reseptörüne karşı HPA-1a yabancı trombositlere antikor gelişir. Alıcı trombositine yapışır ve alıcı trombositlerini yok eder. Trombositopeni ve kanama birkaç hafta sürebilir. Trombosit süspansiyonu kontrendikedir. IV immunglobulin ve steroid etkili tedavidir (Ertop, 2013).

Von Willebrand Hastalığı (vWH)

En sık görülen konjenital kanama bozukluğudur. vWF, Faktör VIII i taşır. Trombosit adezyonundan sorumludur. Menoraji ve mukozal kanama sıktır. Kanama zamanı ve PTT uzar. Tedavisinde desmopressin 0,3 mikrogram/kg, faktör VIII, kriyopresipitat, vWF konsantresi verilir.

Hemofililer

Hemofili A (F VIII eksikliği): F VIII konsantresi tedavisi verilir.

Hemofili B (F IX eksikliği): F IX konsantresi ve TDP tedavisi verilir.

Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma, Defibrinasyon Sendromu, Tüketim Koagülopatisi)

Tabloya yol açan primer hastalık ile seyreden trombo hemorajik bir hastalıktır. Sepsisli hastaların % 50 sinde görülebilir. Birlikte görüldüğü diğer sık hastalıklar ve durumlar ablasyo plesanta, lösemiler, yanık, şok, TTP, ECMO, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarıdır.

Laboratuvarında PT ↑ , PTT ↑, fibrin yıkım ürünleri↑, trombositler ↓, D-dimer ↑, fibrinojen ↓, anti- trombin ↓, trombin zamanı↑

Tedavisinde; öncelikle primer nedenin tedavisi hedeflenir. Laboratuvar sonuçları tedavi edilmez.

Hemotokrit ve viskozite düşürülmelidir. Hasta hidrate edilmelidir. Aktif kanama var yada girişimsel işlem yapılacak ise eksilen faktörleri yerine koymak için TDP, kriyopresipitat (nadiren), trombosit verilmelidir (Aydın, 2013).

Tablo 1: Laboratuvar Sonuçlarına Göre Olası Tanılar (Başlar,2010)

PT	aPTT	TS	KZ	OLASI TANILAR
↑	N	N	N	F VII eksikliği ya da inhibitörü, oral antikoagülan ilaç
N	↑	N	N	F VIII/IX/XI eksikliği ya da inhibitörü, von Willebrand hastalığı, heparin
↑	↑	N	N	F I/II/V/X eksikliği ya da inhibitörü, K vitamini eksikliği, oral antikoagülan, heparin
↑	↑	↓	↑*	Yaygın damar içi koagülopati, karaciğer yetersizliği, antifosfolipid sendromu, heparin
N	N	↓	↑*	Bernard-Soulier sendromu, diğer kalıtsal trombositopeniler
N	N	N	↑	Von Willebrand hastalığı, trombosit işlev bozukluğu, Glanzman hastalığı, Scott sendromu
N	N	N	N	F XII eksikliği, hiperfibrinolizis, herediter hemorajik telenjektazi, hafif faktör eksikliği, düşük molekül ağırlıklı heparin, disfibrinojenemi
PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TS: trombosit sayısı, KZ: kanama zamanı, ↑: uzamış, N: normal, ↓: düşük,				
*Trombosit sayısının <80.000/mm ³ olduğu hastalarda testin yapılması genellikle gerekmez				

Kaynaklar

Atalan, N. (2013). Hemostaz. Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi, 2013(3), 109-112.

Aydın, Ş.Ö. (2013). Yoğun Bakımda Karşılaşılan Kanama Bozuklukları. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya

Başlar Z. (2010). Kanama eğilimli hastaya yaklaşım. In: Altıparmak MR (ed). Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İç Hastalıklarında Aciller. p: 403-425.

Ertop, Ş. (2013). Trombosit Refrakterliği ve Post-transfüzyonel Purpura. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics. 6(3):120-7.

Heparin İlişkili Trombositopeni (HİT) Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. (2011). Ulusal Tedavi Rehberi, Türk Hematoloji Derneği

Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ... & Widimský, P. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 39(2), 119-177.

Küçükkaya, R.D. (2012). Erişkinde İmmun Trombositopeni (TTP):Tanı Ve Tedavide Yenilikler. HematoLog 2 - 2

Nurden, A., & Nurden, P. (2011). Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9, 76-91.

Provan, D., Stasi, R., Newland, A. C., Blanchette, V. S., Bolton-Maggs, P., Bussel, J. B., ... & Kuter, D. J. (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 115(2), 168-186.

Tarhan, Ö.R. (2022). Hemostaz . (14/06/2022 tarihinde <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/hemostaz-kan-urunleri-transfuzyonu/hemostaz> adresinden ulaşılmıştır)

Whiting, D., & DiNardo, J. A. (2014). TEG and ROTEM: technology and clinical applications. American journal of hematology, 89(2), 228-232.

Yavru, H. (2006). Pıhtılaşma sistemi ve monitörizasyonu. Türk yoğun bakım derneği dergisi, 4(2), 74-79.

Preeklampsiye Yaklaşım

Gökhan BOLLUK

Giriş

Gebelikte hipertansiyon en sık görülen tıbbi komplikasyondur. Preeklampsi, gebeliğin yirminci haftasından sonra ya da doğumdan sonra yüksek kan basıncı ile birlikte idrar protein kaybı olmasıdır. Preeklampsi hipertansiyon ve proteinürinin birlikte olduğu end-organ disfonksiyonunun başlaması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır.¹ Klinik tablonun nedeni olarak plasental ve maternal vasküler disfonksiyon suçlanmakta olup ve temel tedavisi olan doğumdan sonra ise değişken sürelerde düzelmektedir. Doğum sonrası maternal, fetal ve yenidoğan döneminde genel olarak iyi sonuçlara rağmen, anne ve çocuklarda hala daha ciddi morbidite veya mortalite ile sonuçlanan tablolar görülmektedir.¹ Preeklampsi hastalarda kardiyovasküler ve renal hastalık gelişme riski ileriki dönemlerde irdelenmelidir.

Tanım ve tanı kriterleri

Gebelik sırasında ölçülen kan basınçlarında dört saat arayla sistolik ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmHg olması durumu “hipertansiyon” olarak bildirilmektedir. Bunun yanısıra, kan basınçlarının sistolik ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 110 mmHg ölçülmesi ise “şiddetli hipertansiyon” olarak tanımlanır.^{1,2}

Gebelik öncesi hipertansiyon tanısı olan veya gebeliğin 20. Haftasından önce hipertansiyon tanısı konulan veya postpartum 12 haftadan sonra devam eden hipertansiyon durumu kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır.^{1,2}

Preeklampsi, eklampsi ve HELLP

Preeklampsi, önceden normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra veya doğumdan sonra proteinüri ile birlikte yeni başlayan hipertansiyon ve end-organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.^{1,3,4} Yeni başlayan hipertansiyona end-organ disfonksiyonuna özgü belirtiler veya semptomlar eşlik ediyorsa, preeklampsi tanısının proteinüri yokluğunda da yapılabileceği belirtilmektedir.^{1,3,4}

- Daha önceden sistolik ve diyastolik kan basınçları normal olarak bilinen bir hastada gebeliğin yirminci haftasından sonra ≥ 4 saat arayla en az iki kez ölçülen kan basınçlarında sistolik ≥ 140 mmHg veya diyastolik ≥ 90 mmHg ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının yeni başlangıcı:
 - 24 saatlik idrar örneğinde ≥ 0.3 g proteinüri veya kantitatif bir ölçüm mevcut değilse rasgele alınan idrar örneğinde pro/kre ≥ 0.3 (mg/mg) (30 mg/mmol) veya dipstick $\geq 2+$
 - Trombosit sayısı $< 100.000/\text{microL}$
 - Kan kreatinin > 1.1 mg/dL veya herhangi bir renal hastalığı olmayanlarda kreatinin değerinin 2 kat artması

- Transaminaz değerlerinin laboratuvarın normal konsantrasyonlarının üst sınırının en az 2 katı olması
- Pulmoner ödem
- Alternatif tanılarla açıklanmayan ve normal dozlarda analjeziklere yanıt vermeyen yeni başlayan ve kalıcı devam eden baş ağrısı
- Vizüel semptomlar (örneğin bulanık görme, yanıp sönen ışıklar)

Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi (önceden şiddetli preeklampsi) tanısı, şiddetli hipertansiyonu olan ve/veya preeklampsi tablosunun şiddetli olduğunu gösteren önemli end-organ disfonksiyonunun spesifik belirti veya semptomları olan preeklampsili kadınlarda düşünülür. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi tanısı için gerekli kriterler :¹

- Şiddetli hipertansiyon:
- Santral sinir sistemi disfonksiyonu bulguları
- Yeni başlayan serebral bulgular (şiddetli baş ağrısı veya analjezik tedaviye rağmen devam eden ve ilerleyen ve alternatif tanılarla açıklanmayan baş ağrısı) ya da görme bozuklukları (fotopsi, skotomata, kortikal körlük, retinal vazospazm)
- Trombositopeni (<100.000/microL)
- Serum kreatinin>1.1 mg/dL veya herhangi bir renal hastalığı olmayanlarda kreatinin değerinin 2 katına çıkması
- Transaminaz değerlerinin laboratuvarın normal konsantrasyonlarının üst sınırının en az 2 katı olması
- Pulmoner ödem

Eklampsi, preeklampsili bir kadında meydana gelen nöbeti açıklayabilecek başka bir nörolojik tanının olmadığı durumda grand mal nöbetin ortaya çıktığı durumdur.¹

HELLP sendromu (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve trombosit sayısının düşük olduğu gebelik haftası ne olursa olsun doğum yaptırılması gerekli olan preeklampsi tablosu olarak tanımlanır.¹ Tüm hastalarda olmamakla birlikte, hastaların çoğunluğunda hipertansiyon (%82-88) ve/veya proteinüri (%86-100) bulunmaktadır.⁵

Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi, preeklampsinin önceden var olan kronik hipertansiyonu olan bir kadında ortaya çıktığı durumda, kronik hipertansiyon ile preeklampsinin üst üste geldiği kabul edilir.¹

Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, proteinürinin eşlik etmediği hipertansiyonu veya 20. gebelik haftasından sonra gelişen preeklampsi ile ilişkili end-organ disfonksiyonunun diğer belirtilerini/bulgularını ifade eder. Bu hastaların %10-25'inde preeklampsinin belirti ve bulguları gelişebilir.¹ Proteinürinin ortaya çıkması tanıyı preeklampsiye doğru yönlendirir.

Gerçek gestasyonel hipertansiyon, doğumdan 12 hafta sonra düzelmelidir. Doğumdan 12 hafta sonra hipertansiyon hala devam ederse, tanı, kronik hipertansiyon olarak değiştirilir. Doğum sonrası düzelse ve preeklampsinin belirti ve bulguları gelişmediyse, tanı geçici gebelik hipertansiyonu olarak değişir.¹

İnsidans

Dünya genelinde gebeliklerin %4.6'sında preeklampsi komplikasyonu gelişmektedir.^{6,7} Ülkelerdeki insidans farklılıkları, anne yaşı dağılımındaki ve nüfustaki nullipar gebe hastaların oranındaki farklılıkları yansıtmaktadır.⁸ Preeklampsinin otuz dördüncü gebelik haftasından önce görülme ihtimali daha düşüktür. Toplum bazlı bir çalışmada, 34 haftadan önce ve sonra insidans sırasıyla % 0.3 ve % 2.7 olarak saptanmıştır.⁹

Risk faktörleri

Preeklampsi için risk faktörleri arasında ilk gebelik olması, anne yaşının 20'in altında ya da 40'ın üzerinde olması, düşük sosyoekonomik düzey, ailesinde ya da kendisinde preeklampsi öyküsü olması, kronik hipertansiyon ve/veya renal hastalığı olması, bazı otoimmün hastalıkların varlığı, vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, çoğul gebelikler, obezite, siyahi ırk, hidrops fetalis, kötü kontrollü hipertiroidizm, gebelik yaşına göre küçük gebe, önceki gebelikte fetal büyüme geriliği, ablasyo plasenta, önceki gebelikte kan basınçları normal ise uzun süreli gebelik aralığı; önceki gebelik preeklampsi ise, gebelikler arası kısa bir aralık nüks riskini artırır, yeni partner, yetersiz sperm maruziyeti, tüp bebek, obstrüktif uyku apnesi, yüksek kan kurşun düzeyi, post-travmatik stres bozukluğu olarak bildirilmiştir.^{1,10-12}

Geçmiş preeklampsi öyküsü, önceden var olan hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, çoğul gebelik, kronik renal hastalık ve bazı otoimmün hastalıklar en yüksek göreceli riski taşır. Preeklampsinin nedeni net olarak bilinmemektedir.^{10,11}

Patofizyoloji

Nedeni tam olarak anlayamamış olmakla birlikte oluşmasına sebep olarak muhtemelen hem maternal, hem fetal hem de plasental faktörler yer almaktadır. Normal bir gebelikte, plasental implantasyon bölgesindeki miyometriyal ve desidual damar sistemi, spiral arteriyollerin terminal kısmı tamamen açık olacak şekilde yeniden şekillenir, bu da optimal maternal-fetal besin ve oksijen değişimi sağlamak için yüksek kapasiteli, düşük dirençli bir sistemle sonuçlanır. Ancak preeklampside seyrek yerleşim ve spiral arterilerin gebeliğin erken döneminde, hastalığın klinik belirtilerinin gelişmesinden haftalar ila aylar öncesinde yeniden şekillenmemesi, suboptimal uteroplasental kan akımı ve hipoksik trofoblast dokusu ile sonuçlanmaktadır.^{13,14} Plasentada oldukça fazla miktarda oksidatif stres meydana gelir ve bu da villöz anjiyogenezi olumsuz etkiler.¹⁵ Hamilelik ilerledikçe, patolojik plasenta, birçok büyüme faktörü (VEGF ve PlGF vb.) ve antianjiyogenik faktörleri giderek daha fazla salgılar. Yaygın maternal vasküler inflamasyon durumu, endotel yapısında ve fonksiyonlarında bozulma ve damarlarda mikrohasarlar ile sonuçlanır, bu da hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin diğer klinik belirtilerine yol açar.^{16,17}

Birçok farklı patofizyolojik yollarla maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye yol açan preeklampsinin birkaç alt tipi olduğu öne sürülmüştür.¹⁸ Preeklampsinin en sık tanımlanan alt tipleri, erken (<34 hafta) ve geç (≥34 hafta) başlangıçlı olarak kabul edilir. Her iki tipin klinik özellikleri birbiri ile örtüşür, ancak hastalık spektrumu ve sonuçları farklıdır. Erken başlangıçlı hastalık, daha şiddetli plasental ve maternal/fetal klinik bulgular ve sonucunda daha kötü sonuçlarla

ilişkilendirilmiştir.^{19,20} Bu nedenle, iki fenotipin farklı kökenlere ve patofizyolojilere sahip olduğu varsayılmıştır.^{19,21,22} Diğer olası alt tipler arasında gestasyonel hipertansiyon ve fetal büyüme geriliği olmayan preeklampsi bulunur.

Tarama ve riskin azaltılması

Doğumdan önceki ilk kontrolde, preeklampsi için risk faktörleri taraması rutin olarak yapılır, çünkü hastalığa yakalanma riski yüksek olan kadınları belirlemek ve hamilelik boyunca düşük doz aspirin ile tedavi etmek preeklampsi riskini azaltabilir.¹ Sonraki kontrollerde kan basıncının ölçülmesi ile preeklampsi taramasına devam edilmesi önerilmektedir.^{23,24} Preeklampsi tipik olarak 20 haftadan önce teşhis edilmese de, kan basıncının 20 haftadan önce ölçülmesi, hamileliğin sonraki dönemlerinde karşılaştırma için bir bazal değer oluşturur.

Tarama ve takipte erken müdahale için tanıya özgü biomarker ve/veya radyolojik test mevcut değildir. Prenatal kontrollerin hepsinde proteinüri testi yapılsada, bunun preeklampsi hastalardaki sonuca olumlu etkisini inceleyen ya da kanıtlayan yeterli veri yoktur.²⁵ Buna karşılık, proteinüri tanıyı preeklampsi olarak değiştirdiğinden, hipertansiyonu olan kadınlarda her kontrolde proteinüri testi yapılmalıdır. Preeklampsi tanısı konulduktan sonra, proteinüri testi artık tanısal veya prognostik olarak yararlı değildir.

Klinik başvuru şekilleri

Preeklampsi hastalarının yaklaşık üçte biri nullipardır ve geri kalanların çoğunda ise aşırı kilo/obezite, daha önce preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, çoğul gebelik, kronik böbrek hastalığı veya pregestasyonel diyabet gibi yüksek risk faktörleri vardır.¹¹ Etkilenen hastaların yaklaşık %85'i ≥ 34 . gebelik haftasında, bazen de doğum sırasında yeni başlayan kan basıncı yüksekliği ve proteinüri ile başvurur.^{26,27} Hastaların yaklaşık %10'unda belirti ve bulgular 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkarken (erken başlangıçlı preeklampsi) nadiren de olsa 20-22 haftadan erken de ortaya çıkabilir.²⁶ Preeklampsi vakalarının yaklaşık %5'inde, belirti ve bulgular ilk olarak postpartum dönemde (yani postpartum preeklampsi), genellikle de postpartum ilk 48 saat içinde fark edilir.^{28,29}

Kadınların yaklaşık %25'inde şiddetli hipertansiyon ve/veya hastalık spektrumunun şiddetli olduğunu gösteren aşağıdaki spesifik olmayan semptomlardan bir veya daha fazlası gelişir:^{1,11}

- Kalıcı ve/veya şiddetli baş ağrısı
- Görme anormallikleri [fotofobi, görme bulanıklığı veya geçici körlük (nadir)]
- Üst karın, retrosternal veya epigastrik bölgede ağrı
- Mental durum değişikliği
- Yeni gelişen dispne, ortopne

Yukarıdaki bulguların olması gebenin acil olarak değerlendirilmesini, kan basıncını şiddetli seviyenin altına düşürmek için hızlı tedavi ve olası doğum ihtiyacını belirlemeye yarar.^{1,11} Üst abdominal, retrosternal veya epigastrik ağrı, preeklampsinin başlangıç semptomu olabilir; bu nedenle, gebelerde, özellikle geceleri reflü yaygın olduğundan, bu semptomları refleks olarak gastroözofageal reflüye bağlamak yerine, preeklampsinin zamanında tanısını koymak için yüksek bir şüphe gerekmesi oldukça önemlidir.

Nadir ve atipik başvuru

20. gebelik haftasından önce başlangıç: Vakaların çoğu, tam veya kısmi molar gebelik veya antifosfolipid sendromu ile ilişkilidir.

Postpartum 2. günden sonra bulguların alevlenmesi: Geç-başlangıçlı postpartum preeklampsi, post-partum ikinci günden altıncı haftaya kadar olan süre içerisinde tekrar hastaneye başvurmaya neden olan belirti ve bulgular olarak tanımlanabilir.³⁰ Baş ağrısı en fazla başvuru nedeni olup hastaların yaklaşık %70'inde görülmektedir.^{30,31} Geç-başlangıçlı postpartum preeklampsi için risk faktörleri, tipik preeklampsi ile benzer görünmektedir ve bazı hastalarda hiçbir risk faktörü yoktur.³⁰

Hipertansiyon olmaksızın preeklampsinin şiddetli özellikleri: Kadınlarda hipertansiyon olmaksızın preeklampsinin şiddetli özelliklerinin görülmesi az sıklıktadır, fakat HELLP sendromlu hastaların %15'inde ve eklampsili bazı hastalarda gözlenmektedir. Bu tür hastalarda kan basıncının bazal seviyenin üzerine çıkması mümkündür, ancak posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) için tanı kriterlerini karşılamaz.³²

İzole hipertansiyon: Yeni başlayan ve hafif düzeyde hipertansiyonu olan, ancak preeklampsi veya hipertansiyonla ilişkili altta yatan bir hastalık için başka tanı kriteri olmayan kadınlarda gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Bu kadınların %15-25'inde preeklampsi için gerekli olan tanı kriterleri ortaya çıkacağından geliştireceğinden yakından takip edilmelidir.

İzole proteinüri: İzole gestasyonel proteinüri, preeklampsinin erken belirtisi olabilir.³³

Hasta değerlendirilmesi

Gebeliğin yirminci haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon veya hipertansiyonu olup kötüleşen tüm gebeler preeklampsi açısından değerlendirilmelidir. Şiddetli hipertansiyonu ve/veya serebral veya görsel semptomlar, epigastrik ağrı veya dispne gibi şiddetli hastalığı düşündüren semptomları olan kadınların, maternal/fetal değerlendirme ve yönetim için hastaneye yatırılması gerekir. Şiddetli olmayan hipertansiyonu olan asemptomatik kadınlar, sık aralıklarla kontrole gelmeleri ve maternal/fetal durumun stabil olması durumunda ayaktan takip edilebilir. Kadınların hastanede yatırılarak veya ayaktan izleme kararı, hem tıbbi hem de sosyal konular göz önünde bulundurularak hasta bazında verilmelidir.

Laboratuvar tetkikleri

- Tam kan sayımı, trombosit sayısı
- Serum kreatinin
- Transaminazlar [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)]
- İdrar proteini (spot idrarda protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda toplam protein)

Koagülasyon testleri (protrombin zamanı, fibrinojen vb.) rutin olarak yapılmaz, ancak plasenta dekolmanı, şiddetli kanama, trombositopeni veya ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ek komplikasyonları olan hastalarda endikedir.

Fetal durumun değerlendirilmesi

Maternal değerlendirme sırasında eş zamanlı olarak fetal durum da değerlendirilmelidir. Gebelik haftası uygunsuzsa nonstres testi (NST) veya biyofiziksel profil yapılabilir. Amniyon sıvı hacmini değerlendirmek ve oligohidramnios ve fetal büyüme geriliği için artan risk göz önüne alındığında fetal ağırlığı tahmin etmek için ultrasonografi (USG) çekilmelidir.

Nörolojik değerlendirme

Nörolojik defisiti/anormal nörolojik muayenesi, oküler belirti ve semptomları veya tekrarlayan analjezik kullanımına yanıt vermeyen şiddetli ve sürekli baş ağrısı olması durumunda nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Ani başlayan şiddetli baş ağrısı durumunda hasta subaraknoid kanama açısından nöroloji tarafından mutlaka değerlendirilmeli ve görüntüleme yapılması gereklidir.

Klinik bulgular

Preeklampsi tanısı konulan hastalarda görülen potansiyel klinik bulgular aşağıda sıralanmıştır:

▪ Hipertansiyon:

- Preeklampsili tüm hastalarda hipertansiyon vardır, ancak HELLP'li hastaların ve nadir eklampsili hastaların küçük bir kısmı hipertansiyon için mevcut tanı kriterlerini karşılamamaktadır.²⁶ Genellikle hastalığın varlığına dair en erken klinik bulgu ve en yaygın klinik ipucudur.¹ Feokromositoma, gebelik sırasında hipertansiyonun nadir bir nedenidir ve preeklampsiden ayırt edilmesi zor olabilir.

▪ Epigastrik, üst abdominal veya retrosternal ağrı

- Genellikle geceleri başlayan, alt retrosternum veya epigastriumda maksimal olan, ancak sağ hipokondriuma veya arkaya yayılabilen şiddetli sabit bir ağrı ile karakterizedir.³⁴ Olması durumunda klinik tablonun şiddetli olduğunu düşündürür.

▪ Nörolojik bulgular

- **Baş ağrısı:** Hastalığın şiddetli olduğu gösteren bulgulardandır. Temporal, frontal, oksipital bölgede veya yaygın olabilir. Ağrı genellikle zonklayıcı veya vurucu niteliktedir. Baş ağrısının analjezik kullanımıyla gerilememesi ve tam tersi şiddetli hale gelebilmesi preeklampsiyi düşündürülen bir özelliktir. Baş ağrısının mekanizması ve preeklampsinin diğer serebrovasküler semptomları kesin olarak bilinmemektedir.^{35,36}
- **Vizüel semptomlar:** Retinal arteriolar spazm, bozulmuş serebrovasküler otonöregülasyon ve serebral ödem nedeni ile olur.³² Hastalığın şiddetli olduğu gösteren bulgulardandır. Semptomlar arasında bulanık görme, fotopsi ve skotomata (görme alanındaki karanlık alanlar veya boşluklar) yer alır.^{37,38} Kortikal körlük nadir olarak görülür ve geçicidir; ancak retina patolojisine bağlı kalıcı da olabilir (dekolma, iskemi vb.).^{39,40}
- **Stroke (inme):** Mortalite veya morbiditeye yol açan en önemli komplikasyondur. Gebelikteki stroke olgularının yaklaşık %36'sından preeklampsi sorumludur.⁴¹ Çoğu

hemorajiktir ve öncesinde şiddetli baş ağrısı ve şiddetli/değişken kan basıncı düzeyleri vardır; ancak iskemik inmeler de görülebilir.⁴² Bazı olgularda eklampitik nöbetler eşlik edebilir. Preeklampsili kadınlarda hemorajik inme için risk faktörleri, baş ağrısı şiddetinin yüksek olması ve sürekli ortaya çıkması ve/veya nöbetler ve/veya şiddetli hipertansiyonu içerir. Kan basıncını düşürmek riski azaltabilir.

- **Hiperrefleksi:** Hiperrefleksi yaygın bir bulgudur. Uzun süreli ayak bileği klonusu mevcut olabilir.
 - **Nöbet:** Preeklampitik bir kadında nöbet görülmesi tanıyı eklampsiye yükseltir. Preeklampsili kadınların 1/400'ünde şiddetli olmayan ve 1/50'sinde ise şiddetli özellik gösteren eklampitik nöbetler gelişir.⁴⁵ Serebral görüntülemelerde PRES ile uyumlu bulgular görülebilir.⁴⁴
 - **Pulmoner ödem:** Hastalığın şiddetli olduğu gösteren bulgulardandır ve prospektif çalışmada şiddetli özelliklere sahip 63 preeklampsi vakasının yaklaşık %10'unda olduğu görülmüştür.⁴⁵ Nefes darlığı, göğüs ağrısı ve/veya oksijen saturasyonunda azalma (<%93) olumsuz maternal sonucun (maternal mortalite ve karaciğer, santral sinir sistemi, renal, kardiyorespiratuar ve hematolojik morbiditeler) öngörüsüdür.⁴⁶
- **Oligüri**
 - **Periferik ödem**
 - **Ablasyo plasenta**

1. Ayırıcı tanı

Kronik hipertansiyon, kronik renal hastalıklar, feokromositoma, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik mikroanjyopati [trombotik trombositopenik purpura (TTP)], hemolitik üremik sendrom (HÜS), SLE ve APS] ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır.

Yönetim

Hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan maternal veya fetal komplikasyonların gelişmesini önlemek için kesin tedavi doğumdur. Doğum, hastalığın tam olarak sonlanmasını sağlar. Doğumun zamanlaması, hastalığın düzeyi, maternal ve/veya fetal durum ve maternal yaş gibi faktörlerin bir kombinasyonuna dayanır.

Farmakoterapi hastalığın ilerlemesini engellemez; ancak düşük doz aspirin preeklampsi oluşumunu azaltabilir, magnezyum sülfat nöbetleri önleyebilir, antihipertansif tedavi şiddetli hipertansiyonu önleyebilir ve tedavi edebilir.

Şiddetli olmayan preeklampsinin yönetimi

Gebelerde şiddetli preeklampsinin saptanması ya da dışlanması için kan basıncı ölçümlerinin yanısıra tam kan sayımı, transaminaz değerleri, böbrek fonksiyon testleri ile birlikte klinik bulguların değerlendirilmesi gerekir. Bunun yanısıra, fetal USG ile fetüs ağırlığı ve amnion sıvısı indeksi analiz

edilir. Ayrıca, NST ve gerekli durumda biyofizik profil planlanır. Tüm bu incelemeler sonucunda 37.gebelik haftasından itibaren olan ve ablasyo plasenta şüphesi olan gebeler hospitalize edilmeli ve doğum yaptırılmalıdır. Bu hastalarda ≥ 37 haftadan itibaren doğum indüksiyonu yapılmasını, yenidoğan bebeklerde prognozu değiştirmedeği, sezeryan sıklığını arttırmadığı bildirilirken; tam tersine maternal komplikasyonların azaldığı görülmüştür.⁴⁷ Ayrıca, 34 ile 37.gebelik haftalarında gebeliği olan kadınlarda; erken membran rüptürü, ilerleyen doğum eylemi, USG'de fetal ağırlık < 5 persantil, oligohidramnios ve biofizik profil $\leq 6/10$ olması durumunda da doğum yaptırılması düşünülmelidir.^{47,48,49} Bunun dışında, annenin ve fetüsün durumları stabil olarak seyrediyorsa hastalığın şiddetine göre doğum bekletilebilir ve yakın izlem yapılabilir. İzlem yapılırken şiddetli preeklampsi özellikleri olmayan kadınlarda günler içerisinde şiddetli preeklampsiye doğru bir ilerleme olabileceği unutulmamalıdır.^{48,49} Bu durumda hastalar hastaneye yatırılmalı ve gerekli ise doğum endikasyonu konulmalıdır.⁴⁸

Şiddetli preeklampsi bulguları olmayan gebelerde antihipertansif tedavi uygulamanın yararı gösterilememiştir. Bununla birlikte, uygulanacak antihipertansif tedavinin fetüste büyüme geriliğine neden olabileceği bildirilmiştir.^{48,50,51}

Orta şiddette hipertansiyonu olan gebelerde metildopa, labetalol, nifedipin (oral) (sublingual kullanım önerilmemektedir) gibi birçok antihipertansif tedavi uygulamaları mevcuttur. Bu ilaçların etkinlikleri benzer olup birbirlerine karşı üstünlükleri bildirilmemiştir.⁵² Bunlar arasında en fazla tercih edilen ajan olan labetalol, gebede kan basıncını fetal etkilenim yapmadan düşüren α ve β blokerdir.⁵³ Gebelerde ilk olarak 100 mg/gün dozunda (2-3 doz/gün) başlanmaktadır. Günlük maksimum doz ≤ 2.4 gr olmalıdır. Diğer antihipertansif ajan olan metildopa ise santral etkili ve uteroplasental dolaşımı etkilemeyen antihipertansif bir ajandır. Gebelerde günlük üç defa 250 mg şeklinde kullanılabilir (günlük en fazla 3 kez 1 gram şeklinde kullanılabilir). Ancak; metildopa 24 saat sonra teröpatik doza ulaşmakta ve etkili olmaktadır; bu nedenle de hipertansiyonu olan gebelerde hızlı etkinin olması gerektiği durumda kullanımı uygun değildir. Antihipertansif ajan olarak kullanılan bir diğer ajan ise Ca^{+2} kanal blokeri olan nifedipindir. Nifedipinin oral kullanımı tercih edilir ki, sublingual kullanılması kan basıncında ani düşmeye ve fetüste distrese neden olabilir. Gebelerdeki hipertansiyon durumunda nifedipin 30mg (en fazla 120 mg/gün) kullanılabilir.⁵²

Şiddetli preeklampsinin yönetimi

Şiddetli preeklampside 34.gebelik haftasından itibaren doğum önerilmektedir; aksi takdirde hem anne hem de fetüse ait komplikasyonlar görülebilir. Buna karşın, 34. gebelik haftasından küçük kadınlarda şiddetli hastalık bulguları (renal yetmelik, trombositopeni, akciğer ödemi vb.) ve fetüsün iyilik durumu stabilize edildikten sonra en erken sürede doğum gerçekleştirilmelidir.^{48,54,55}

Şiddetli preeklampsi gebelerde end-organ hasarını önlemek için acil olarak antihipertansif tedavi uygulanmalıdır.⁵⁶ Hastaların kan basıncı normal düzeye getirilmeye çalışılmamalı, kademeli olarak kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.⁵² Labetalol (intravenöz, 20 mg, >10 dk sonra yanıt olmaz 40 mg) ve/veya hidralazin (intravenöz, 5-10 mg) ilk seçenek olarak tercih edilen ajanlardır. Oral nifedipin (oral, 10 mg) de bu hastaların tedavisinde kullanılabilir. Kullanılan tedaviye yanıt alınmaması durumunda diğer ilaç kullanılabilir.^{57,58,59} Uygulanan tedaviler ile düzelen kan basıncı öncelikle 10 dakika (<1 saat), sonrasında 15 dakika (1-2 saat), sonra 30 dakika (2-3. saat) ve >4 . saatten sonra da bir saat ara ile mutlaka kontrol edilmelidir.⁵⁷

Eklampsi yönetimi

Şiddetli hastalık bulguları gösteren preeklampsi hastalarda veya eklampsi tanısı konulan gebelerde nöbet profilaksisinde magnezyum sülfat (intravenöz, 4gr 15dk yükleme sonrası 2 gr/saat

idame) kullanılan tek ajandır.⁵⁷ Tedavi post-partum 24. saatte tamamlanmalıdır.⁵² Magnezyum sülfat tedavisi alırken hastalar motor fonksiyonlarda azalma, paralizi, derin tendon refleksi kaybı, solunum sıkıntısı ve depresyonu, kalp ritm bozuklukları açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.

Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997;157(6):715-725.

Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):449-462. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.02.003

Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-441. doi:10.1016/s1701-2163(15)30588-0

Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 1):981-991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a

Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005

Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, et al. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs, Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD) 2006.

Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391-403. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006

Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0

Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753

Roberts JM, Redman CWG; Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta*. 2017;60:103-109. doi:10.1016/j.placenta.2017.07.012

Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341(8858):1447-1451. doi:10.1016/0140-6736(93)90889-o

Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(8):669-674. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x

Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.* 2002;19(1):103-111. doi:10.1385/ENDO:19:1:103

Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):375-384. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03259.x

Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):33-46. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.10.004

Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430-1441. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781

Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019

Harmon QE, Huang L, Umbach DM, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):628-635. doi:10.1097/AOG.0000000000000696

Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-128. doi:10.1159/000359969

Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52(5):873-880. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358

US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(16):1661-1667. doi:10.1001/jama.2017.3439

Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(16):1668-1683. doi:10.1001/jama.2016.18315

Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(16):1668-1683. doi:10.1001/jama.2016.18315

Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 1992;326(14):927-932. doi:10.1056/NEJM199204023261405

Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(1):1-5. doi:10.1016/0002-9378(88)90482-6

Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med.* 2011;40(4):380-384. doi:10.1016/j.jemermed.2008.02.056

Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1102-1107. doi:10.1097/AOG.0b013e318231934c

Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1102-1107. doi:10.1097/AOG.0b013e318231934c

Redman EK, Hauspurg A, Hubel CA, Roberts JM, Jeyabalan A. Clinical Course, Associated Factors, and Blood Pressure Profile of Delayed-Onset Postpartum Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;134(5):995-1001. doi:10.1097/AOG.0000000000003508

Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):166-172. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.003

Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationships of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. *PLoS One.* 2011;6(7):e22115. doi:10.1371/journal.pone.0022115

Walters BN. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(2):117-124. doi:10.3109/10641950903115020

Drislane FW, Wang AM. Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia. *J Neurol.* 1997;244(3):194-198. doi:10.1007/s004150050072

Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM, Cunningham FG. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997;89(4):561-568. doi:10.1016/s0029-7844(97)00048-3

Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16(5):308-314. doi:10.1097/01.icu.0000179803.42218.cc

Dinn RB, Harris A, Marcus PS. Ocular changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(2):137-144. doi:10.1097/01.OGX.0000047741.79433.52

Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 Pt 1):1291-1298. doi:10.1016/0002-9378(95)91495-1

CARPENTER F, KAVA HL, PLOTKIN D. The development of total blindness as a complication of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1953;66(3):641-647. doi:10.1016/0002-9378(53)90080-5

Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(6):425-432. doi:10.1097/GCO.0000000000000024

Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Baizabal-Carvallo JF. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):819-825. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03259.x

Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(3):416-421. doi:10.1136/jnnp.51.3.416

Postma IR, Slager S, Kremer HP, de Groot JC, Zeeman GG. Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2014;69(5):287-300. doi:10.1097/OGX.0000000000000069

Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.048

Millman AL, Payne B, Qu Z, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(7):705-714. doi:10.1016/S1701-2163(16)34955-6

Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9694): 979-88.

Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):979-983. doi:10.1067/mob.2001.112905

Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):394-401. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x

Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD006907. Published 2011 Jul 6. doi:10.1002/14651858.CD006907.pub2

The Diagnosis and Management of Pre-eclampsia and Eclampsia Clinical Practice Guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Directorate, Health Service Executive, 2013.

Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V, Koren G, von Dadelszen P. Labetalol for hypertension in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3):453-461. doi:10.1517/14740338.2015.998197

Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514.e1-514.e5149. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.021

Ganzevoort W, Sibai BM. Temporising versus interventionist management (preterm and at term). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(4): 463-76.

Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive Emergencies in Pregnancy. *Crit Care Clin*. 2016;32(1):29-41. doi:10.1016/j.ccc.2015.08.006

Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):521-525. doi:10.1097/01.AOG.0000460762.59152.d7

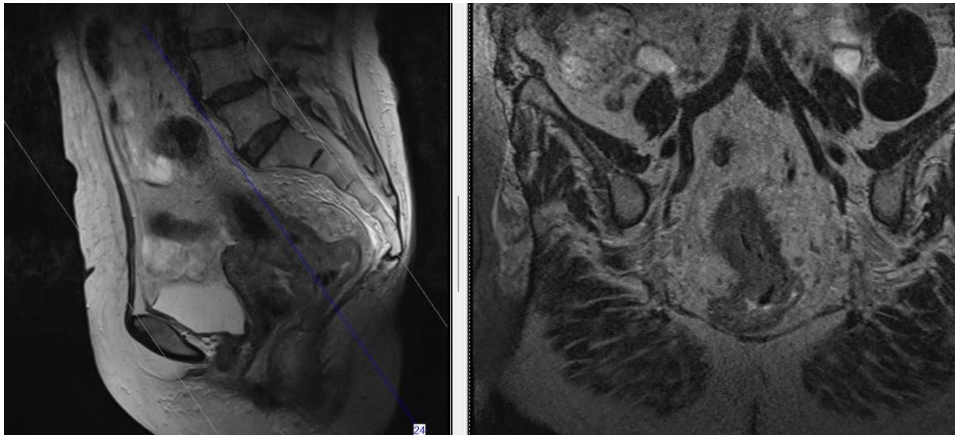
Rektum Kanseri Evrelemesinde ve Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mehmet Ali İkidağ¹

Giriş

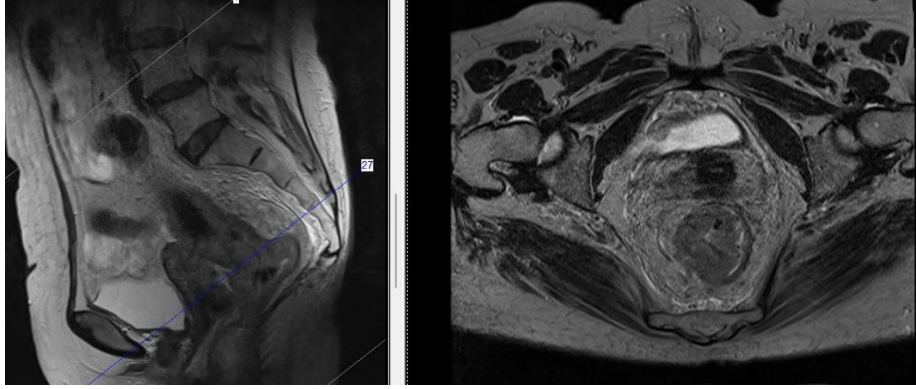
Rektum kanserinde cerrahi ve neoadjuvan tedavilerde kaydedilen gelişmelerle beraber bu tedavilere aday olacak rektum kanseri hastalarının seçimi önem kazanmaktadır. Düşük riskli gruplara günümüzde transanal eksizyon, transanal endoskopik mikrocerrahi ve transanal minimal invaziv cerrahi gibi cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerin uygulanabilmesi için hastaların düşük risk grubunda yer alması, lenf nodu tutulumu bulunmaması ve tümörde ektramural invazyon bulgusunun olmaması gerekmektedir (Benson & ark., 2018). Neoadjuvan tedavi gerekliliği ve cerrahi planlamada seçilecek radyolojik yöntem Manyetik Rezonans (MRG) incelemesidir. Bu yöntemle hem radyolojik TNM sınıflaması hem de kötü prognostik belirteçler olan ektramural venöz invazyon (EMVI), tümörde münin içeriği ve mezorektal fasiya (MRF) tutulumu belirlenebilmektedir.

MRG Protokolü: Avrupa Gastrointestinal ve Abdominal Radyoloji Derneği (ESGAR) 2018 kılavuzuna göre, rektum kanserinin görüntülenmesinde 1.5 Tesla veya daha yüksek manyetik alan gücüne sahip cihazlar kullanılmalıdır (Beets-Tan & ark., 2018). Kılavuz görüntülerin ardından sagittal planda T2A sekansı elde edilmeli, bu sekans üzerinden tümörün uzun aksı bulunarak bu aksa paralel oblik koronal ve bu aksa dik oblik aksiyel, yüksek çözünürlüklü 2BFSE T2A sekansları elde edilmelidir (Resim1,2). Kesit kalınlığı 3 mm veya daha az olmalı, düşük FOV kullanılmalıdır. Aksiyel diffüzyon A görüntüleri $b \geq 800$ sn. mm^2 olacak şekilde mutlaka elde edilmelidir. Bu görüntüler özellikle neoadjuvan kemoterapi sonrası yeniden evrelemede ve primer evrelemede tümör ile lenf nodlarının tespitinde yararlıdır. Bu sekanslara ek olarak pelvik bölgedeki lenf nodlarının ve kemik yapıların değerlendirilebilmesi için geniş FOV ile aksiyel planda T1A görüntülerin elde edilmesi önerilmektedir.



¹ Dr., SANKO Üniversitesi Sani Konukoğlu Hastanesi Radyoloji Bölümü, Gaziantep, mikidag@hotmail.com

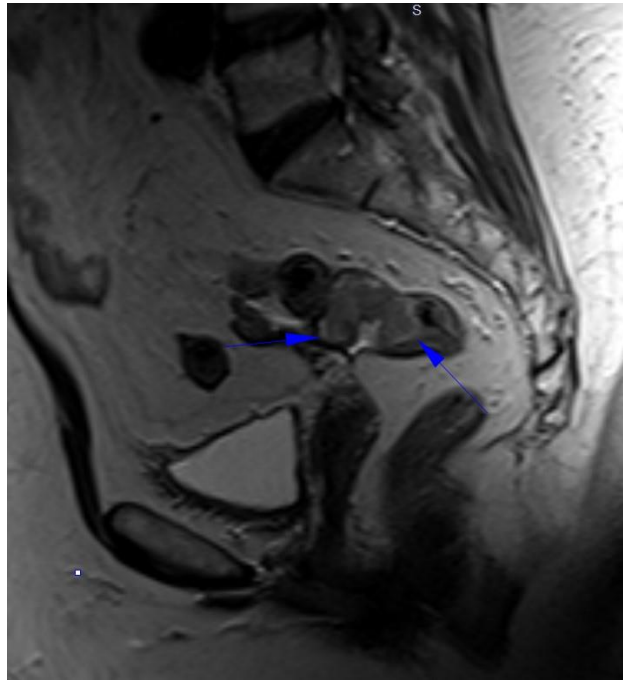
Resim1: Oblik koronal plan



Resim 2: Oblik aksiyel plan.

Rektum Ca evrelendirilmesi için endorektal coil ve yağ baskılı sekansların kullanılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir. İntravenöz kontrast madde uygulanmasının gerekli olmadığı bildirilmesine rağmen bazı merkezlerde kontrast sonrası görüntülerin alınmasına devam edilmektedir. İncelemeye hazırlık için rektumun jel ile distansiyonu ve ardından görüntülerin elde edilmesi önerilmişse de merkezden merkeze bu uygulamalar değişiklik göstermektedir. Altmış ml.'den daha fazla jelin kullanılması halinde mezorektal bölgenin komprese olabileceği ve yanlış yorumlara sebep olabileceği dikkate alınmalıdır. Yine inceleme öncesi spazmolitik ajan kullanılmasının faydalı olduğu bildirilmektedir. Distal rektum tümörlerinde tümörün anal kanal ile ilişkisinin belirlenebilmesi için anal kanala yönelik koronal planda ince kesit görüntülerin elde edilmesi önerilmektedir (Beets-Tan & ark., 2018).

Erken evre rektum kanserlerinde primer lezyonun sagittal T2A sekansında gösterilmesi zor olabilmektedir. Tümörün yerinin belirlenmesi için özellikle müsinöz tümörlerde müsin birikiminin olduğu T2A hiperintens lokalizasyonlardan planlama yapılabilir. Yine tümörün proksimal ve distal uçlarında ortaya çıkabilen elevasyonlar tümörün lokalizasyonu hakkında bilgi verebilir (Resim3).

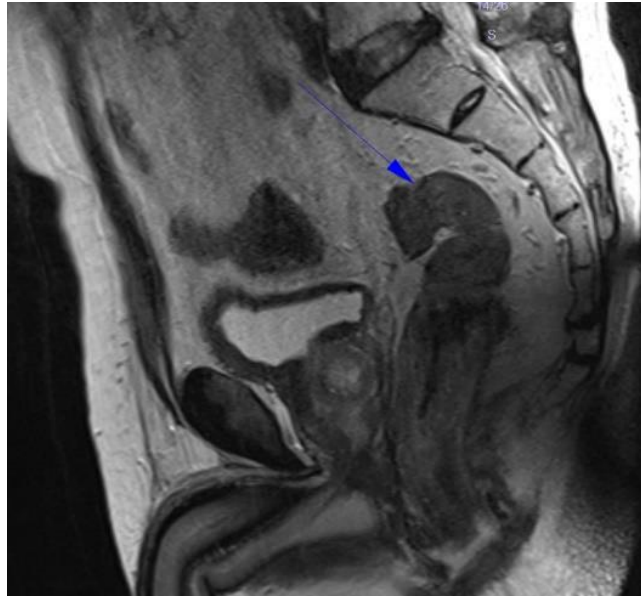


Resim 3: Sagittal T2A görüntüde rektum proksimal kısmına lokalize tümörün kenarlarında elevasyon (Oklar)

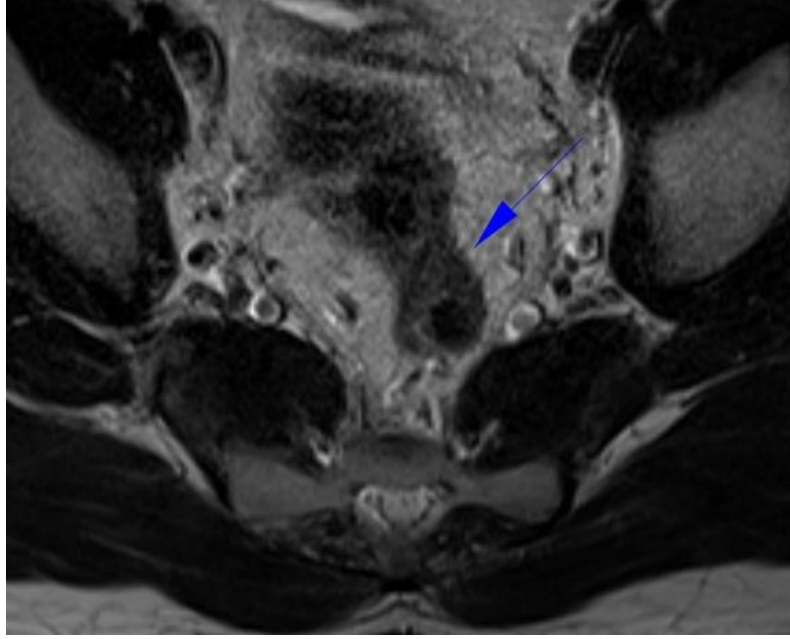
ESGAR 2018 toplantısında MRG incelemesi sonucu elde edilecek bulguların bir şablon halinde raporlanması önerilmiştir. Buna göre tümörün anal kanala uzaklığı ve morfolojisi, T evrelemesi, anal kompleks değerlendirilmesi, nodal evreleme, sirkumferansiyel rezeksiyon marjının (CRM) değerlendirilmesi ve ektramural vasküler invazyon (EMVI) bulunup bulunmadığı raporda belirtilmelidir (Beets-Tan & ark., 2018).

Anal kanala uzaklık ve morfoloji: Rektum kanserinde MRG bulgularına göre tümör lokalizasyonunun rektumun hangi bölgesinde olduğu, anorektal bileşkeye uzaklığı ve tümör uzun aksının boyutu mutlaka belirtilmelidir. Anorektal bileşkeye 5 cm. yakınlıkta olan tümörler distal rektum tümörlerini, 5 cm. ile 10 cm. arasında bulunan tümörler orta rektum tümörlerini ve 10 cm.'den daha uzak olan tümörler de proksimal rektum tümörlerini ifade etmektedir. Özellikle anal kanala komşu tümörlerin anal kanal ile ilişkilerinin değerlendirilmesi için anal kanala paralel koronal ince kesit görüntülerin alınması gerektiği bildirilmiştir.

Proksimal rektum kanserlerinde lezyonun anterior peritoneal refleksiyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve anterior peritoneal refleksiyon tutulumunun bulunup bulunmadığının rapora yazılması gerekmektedir. Anterior peritoneal refleksiyon erkeklerde seminal veziküllerin tepesinde, kadınlarda uteroservikal bileşke düzeyinde ince lineer yapılar şeklinde görülmektedir. Özellikle proksimal rektum tümörlerinde, tümörün sigmoid kolona uzanıp uzanmadığının belirlenmesi önem taşımaktadır. Rektosigmoid bileşkenin ayrımı bazen güç olmaktadır. Sagittal T2A görüntülerde rektumun sakrumdan uzaklaşıp horizontal seyir göstermeye başladığı yer sigmoid take off noktası olarak kabul edilebilir (Bogveradze & ark., 2022). Bu nokta aksiyel planlarda da rektumun süperiora uzanımının bitip anteriora doğru yöneliminin başladığı nokta olarak tespit edilebilir (Resim 4,5). Yine sagittal planlardaki imajlarda tümörün uzunluğu belirtilmelidir.



Resim 4: Sagittal plan T2A görüntüde sigmoid take off



Resim 5: Aksiyel plan T2A görüntüde sigmoid take off

Aksiyel plandaki görüntülerde tümörün rektumu nasıl tuttuğu (sirküler-semisirküler) belirtilmelidir. Tutulum olan kısım saat kadranına göre belirtilmeli, bir prognostik faktör olduğu için lezyonun müsin içerip içermediği rapora yazılmalıdır.

T Evreleme: Manyetik rezonans görüntüleme rektum duvar katmanlarını göstermede oldukça başarılı bir yöntemdir. T2A görüntülerde mukoza hipointens görünürken submukoza özellikle ödemliyen daha hiperintens, mürskularis propria daha hipointens olarak görölmektedir. Bu özellikler lezyonun mezorektuma uzanımının değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Mürskularis propria intakt ise T1 veya T2 evreden bahsedilir. Manyetik rezonans görüntülemenin en büyük sınırlılığı T1-T2 lezyonu ayırt etmektir. Bunun için transrektal USG işlemi kullanılmaktadır.

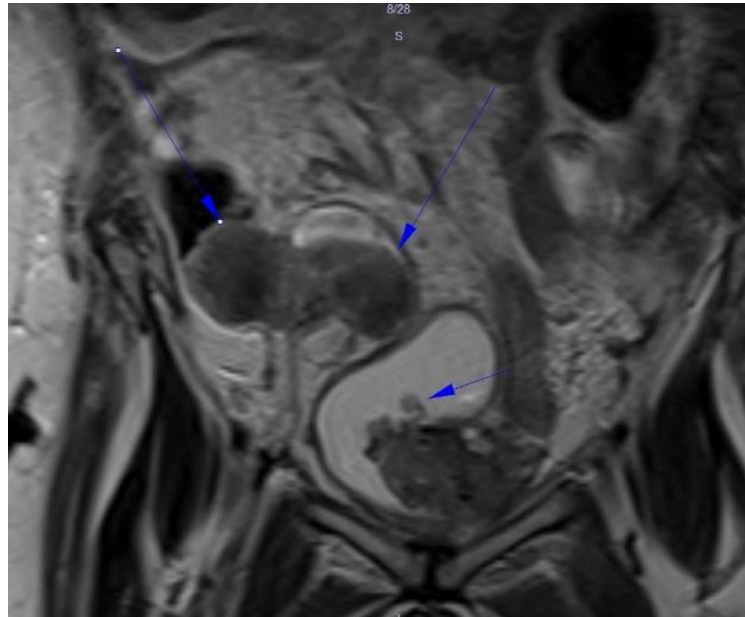
Lezyonun rektum duvarı dışına, mezorektuma uzanımı T3 olarak evrelendirilmektedir. Buna göre lezyonun mezorektuma uzanımı 1 mm'den daha az ise T3a, 1 mm ile 5 mm arasında ise T3b, 6 mm ile 15 mm arasında ise T3c ve 16 mm'den daha fazla ise T3d olarak evrelendirilmektedir (Resim 6). Süperior rektum tümörlerinde anterior peritoneal refleksiyonda kalınlaşma bulunuyorsa lezyon T4a olarak evrelendirilmekte, solid organ tutulumu mevcutsa lezyon T4b olarak evrelendirilmektedir (Resim7).



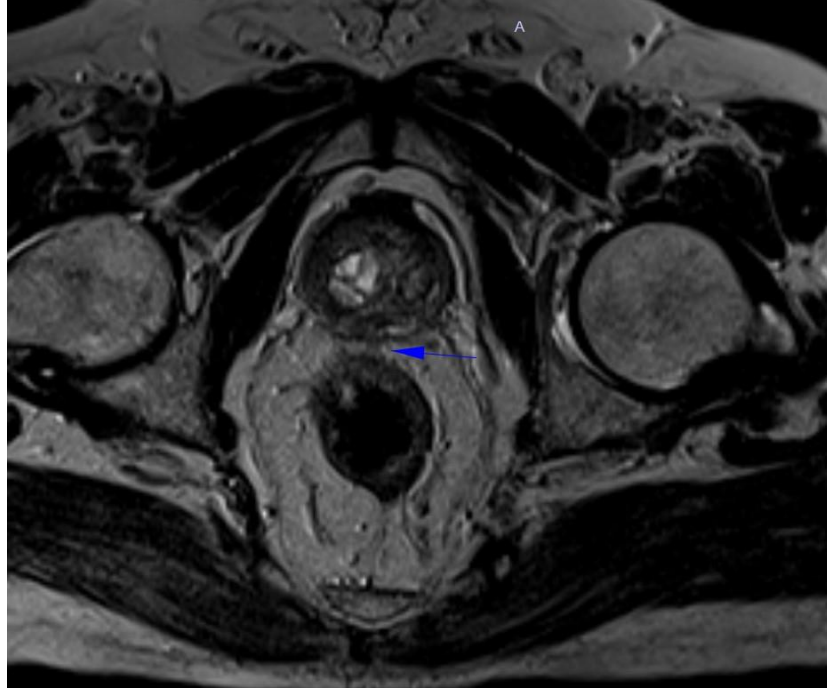
Resim 6: Koronal T2A görüntüde rektum orta bölümüne lokalize tümörün serozayı aşarak mezorektal yağ planları içine uzanımı görülmektedir (T3b).

Hem tanı anında hem de neoadjuvan tedavi sonrası rektum komşuluğundaki mezorektal planlarda izlenen dezmozplastik reaksiyonların primer tümörden ayrımı zorluk yaratabilmektedir. Genel olarak rektum tümörleri daha geniş tabanlı iken, dezmozplastik reaksiyonlar dar tabanlı ve lineer, ince hipointens çizgiler halinde görülmektedir (Resim8) (Al-Sukhni & ark., 2012).

Anal kanal invazyonun değerlendirilmesi: Anal kanalın, sfinkterlerin tutulumu rektum kanserinde T evrelemesini değiştirmektedir. Buna göre internal sfinkter tutulumu T1 ve T2 evre tümörlerde görülürken lezyonun intersfinkterik alana uzanması T3, eksternal sfinkterin tutulması T4b olarak evrelendirilmektedir. Anal kanal tutulumu mevcutsa radyolojik evrelendirmenin devamına anal pozitif diye not eklenmelidir (Shihab & ark., 2009; Lambregts & ark., 2022).



Resim 7: Rektum tümörü mesane invazyonu (T4b) ve sağ iliak lenf nodu tutulumu

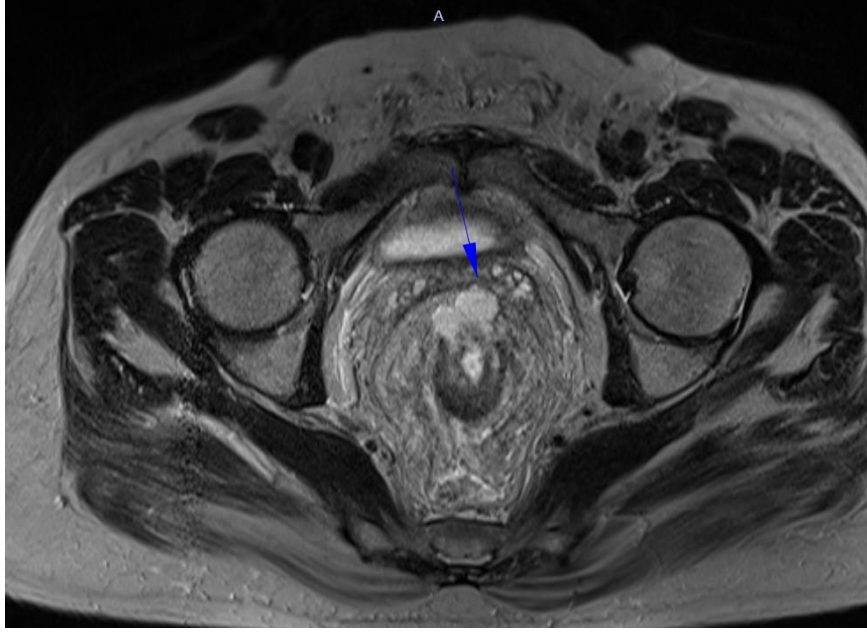


Resim 8: Perirektal yağ planlarında desmoplastik reaksiyon ile uyumlu dar tabanlı, ince, lineer çizgilene.

Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi: Rektum kanserinde lenf nodu evrelemesi için hem boyut hem de morfolojik kriterler kullanılmaktadır. Kısa aksı 10 mm'den uzun olan lenf nodları pozitif olarak kabul edilirken, daha küçük lenf nodlarında morfolojik kriterlere göre lenf nodunun sferik, irrigüler konturlu veya heterojen iç yapıya sahip olup olmadığı değerlendirilmelidir. Buna göre kısa aksı 8 mm. olan lenf nodlarında bu morfolojik kriterlerden 2 tanesi bulunuyorsa bu lenf nodu pozitif olarak kabul edilmektedir. Yine kısa aksı 5 mm. ve daha büyük olan lenf nodlarında her 3 morfolojik kriter de görülüyorsa bu lenf nodları pozitif olarak kabul edilmektedir. İnceleme alanında 1 ile 3 adet tutulum gösteren lenf nodu varsa N1, 4 ve üzeri lenf nodu varsa N2 olarak evrelendirilmektedir. Bölgesel lenf nodları için mezorektum, sigmoid mezosu, internal iliak ve obturator zincirler değerlendirilmelidir. Eksternal iliak zincirdeki lenf nodlarının tutulumu M1 olarak kabul edilmektedir. Proksimal rektum tümörlerinde ingüinal lenf nodu tutulumları M1, distal rektum tümörlerinde ingüinal lenf nodu tutulumları ise bölgesel lenf nodu tutulumu olarak yorumlanmaktadır (Betge & ark., 2017).

Tümör depozitlerinin değerlendirilmesi: Lezyon çevresinde, ana tümörden bağımsız, vasküler yapı çevresinde bulunan nodüler lezyonlar tümör depozitleri olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar özellikle koronal kesitlerde kuyruklu yıldız işareti şeklinde kendini göstermekte olup, varlıkları N1c olarak evrelendirilmekte ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (Brown & ark., 2003).

Sirkumferansiyeal rezeksiyon marjının (CRM) değerlendirilmesi: Mezorektal fasiyanın tutulup tutulmadığının değerlendirilmesi hem evrelemede, hem de prognozun belirlenmesinde önem taşımaktadır. Bu nedenle tümörün mezorektal fasiyayı infiltre etmesi, mezorektal fasiyaya 1 mm.'ye kadar yaklaşması, tümör depozitlerinin, ektramural venöz invazyon bulunduran vasküler yapıların veya lenf nodlarının mezorektal fasiyayı infiltre edip etmemesi veya 1 mm.'ye kadar yaklaşması raporda mutlaka belirtilmelidir. Mezorektal fasiya ile tümör arasındaki mesafenin 1 mm'den küçük olması pozitif CRM, 2 mm'den küçük olması ise risk altında CRM olarak kabul edilmektedir (Resim9).



Resim 9: Rektum ön duvarda, mezorektal yağ planlarını infiltrate ederek anteriorda mezorektal fasiyayı tutan CRM+ tümör (ok).

Ekstramural venöz invazyonun (EMVI) değerlendirilmesi:

Lokal nüks ve kötü prognoz açısından bağımsız bir risk faktörüdür. EMVI belirlenmesinde en yüksek doğruluğa sahip olan radyolojik yöntem MRG'dir (Betge & ark., 2012; Brown ve ark., 2003; Smith & ark., 2008). Genellikle T3 ve T4 tümörlerle birlikte bulunur. Tümörün vasküler yapıya yakın komşuluk göstermesi EMVI açısından kuşkulandıran bir bulgu olmalıdır. Vasküler yapı içerisinde yumuşak doku sinyali varlığı, lümeninde genişleme, tümörün damar bütünlüğünü bozması, damar içinden geçmesi önemli radyolojik bulgulardır. EMVI pozitif ve tümörün mezorektal fasiyaya 1 mm.'den daha yakın olması CRM pozitif olarak kabul edilmektedir.

Neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirme: Rektum kanserinde seçilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak bu yöntem tek başına yeterli değildir, çünkü sadece cerrahi uygulanan hastalarda lokal nüks insidansı yüksektir.

Hastalara uygulanacak neoadjuvan kemoradyoterapinin amacı evreyi düşürmek ve tümörü rezektabl hale getirmek, mezorektal insizyon öncesi lokal nüks riskini azaltmak olarak sıralanabilir (Horvat & ark., 2019). Neoadjuvan tedavi sonrası dokularda ortaya çıkan inflamasyon ve ödemin gerilemesi için kontrol MRG 8. haftadan sonra yapılmalıdır. Daha önce gerçekleştirilen MRG incelemelerde yanıtıcı sonuçlar ortaya çıkabilir. Tedavi sonrası elde edilecek MRG incelemenin amacı tedavi yanıtını belirlemek ve cerrahi yaklaşıma karar vermektedir.

Tedavi sonrası elde edilen MRG incelemede tümördeki değişiklikler, mezorektal fasiya, lenf nodları, ekstramural venöz invazyon değerlendirilmelidir.

Tümördeki değişiklikler: Tedavi sonrası rektum kanserinde lezyonun uzun aksındaki değişim RECIST kriterlerine göre belirlenmektedir. Buna göre tümörde %30 ve daha fazla küçülme varsa kısmi yanıt, %20 ve daha çok büyüme varsa progresyon olarak belirtilmektedir. Lezyonda herhangi bir değişiklik yoksa stabil hastalıktan söz edilir. Lezyon uzunluğunda %30 azalma, lezyonun hacminde %65 oranında azalmaya denk gelmektedir. Kemoterapi sonrası tümör

regresyon derecesinin (TRD) belirlenmesinde en uygun sekansların diffüzyon A görüntüleri ve kontrastlı görüntülerden hacim ölçmesi ile yapıldığı vurgulanmaktadır (Resim10) (Hötker & ark., 2016).

Morfolojik değişiklikler: Rektum kanseri neoadjuvan tedavi sonrası fibrozis ile iyileşir. Fibrozis T2A görüntülerde hipointens olarak izlenmektedir, kas dokusuna göre izo-hipointens görülür. Bunun yanında tedavi sonrası tıpkı tedavi öncesi olduğu gibi lezyon düzeyinde ve komşuluğunda dezmoplastik reaksiyonlar görülebilmektedir. Yine lezyonun bulunduğu lokalizasyonlarda ödem ve submukozal inflamasyon nedeni ile T2A hiperintens sinyal değişiklikleri görülebilmektedir. Özellikle nekroz ve müsinoz dejenerasyon olup olmadığı belirtilmelidir. Rektum tümörlerinde 3 çeşit müsinoz yanıt ortaya çıkmaktadır:

- Müsinoz olmayan rektum tümörlerinde, tedavi sonrası fibrotik sahalarda müsini içeren komponentler ortaya çıkabilmektedir. Bu alanlar T2A hiperintens görülmekte olup, tedaviye iyi yanıt anlamına gelmektedir.
- Aselüler müsini yanıtı: Tedavi sonrası solid komponentler geriler veya kaybolurken, müsini gölcükler stabil olarak kalmaktadır. Tedaviye iyi yanıt olarak değerlendirilmektedir.
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası müsini kompartmanlarında değişiklik olmaması, yanıt vermeyen müsinoz tümör olarak değerlendirilmekte olup kötü prognostik işaret olarak kabul edilmektedir.

Rektum tümörlerinde tedaviye yanıtın değerlendirildiği tümör regresyon derecesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Yanıt	Grade	Görünüm
Tam Yanıt	MrTRD 1	Normal duvar veya mukoza/submukozada 1-2mm'lik çizgisel skar
İyi yanıt	MrTRD 2	Belirgin fibrozis, tümör sinyal intensitesi yok
Orta düzeyde yanıt	MrTRD 3	Rezidü tümör ve >%50 fibrozis veya müsini
Minimal yanıt	MrTRD 4	Belirgin tümör, minimal fibrozis veya müsini
Yanıt yok	MrTRD 5	Değişiklik yok

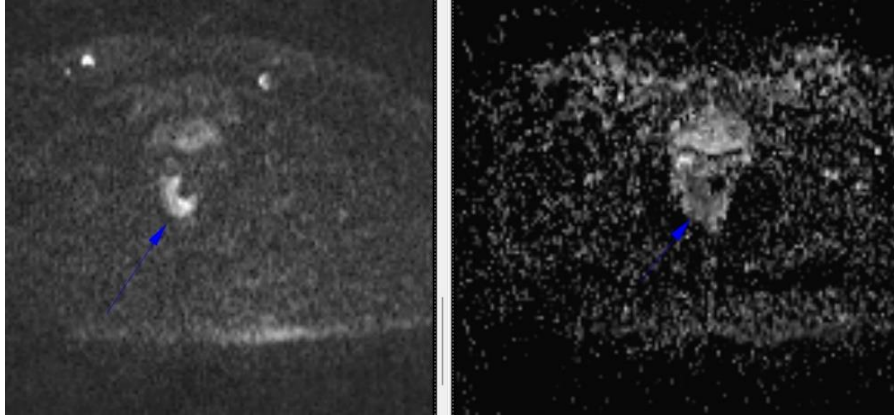
Tablo1: Neoadjuvan tedavi sonrası Tümör regresyon derecesi (TRD)

Tümör regresyon derecesi 1,2 ve 3 olan olgular tedaviye iyi yanıt olarak değerlendirilmekte olup, 5 yıllık sağ kalım daha yüksek ve nüks oranı daha düşüktür.

Tümör regresyon derecede 4 ve 5 olan olgular tedaviye kötü yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Organ koruyucu tedaviler için tam veya tama yakın patolojik yanıtın önemli olduğu vurgulanmaktadır. MRG'nin T evrelemedeki başarısı tedavi öncesi daha yüksek (yaklaşık %85) iken tedavi sonrası daha düşüktür (yaklaşık %50) (Petrillo & ark., 2018; Barbaro & ark., 2010).

Tedavi sonrası rezidüv tümörün fibrozis ve enflamasyondan ayrımında difüzyon A görüntülemenin yüksek duyarlılık ve özgürlüğe sahip olduğu bildirilmiştir (van der Paardt & ark., 2013).



Resim 10: Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidiv tümör difüzyon A görüntüde hiperintens, ADC sekansında hipointens izleniyor (oklar).

Mezorektal fasiyanın değerlendirilmesi: Tedavi öncesi mezorektal fasiya ile tümör arasındaki mesafede 1 mm'den küçük ise CRM pozitif, 2 mm'den küçük ise CRM risk altında olarak değerlendirilmekte iken tedavi sonrası tümör ile mezorektal fasiya arasındaki yağlı planlar seçilebiliyor ise CRM negatif olarak raporlanmalıdır (Gollub & ark., 2019).

EMVI değerlendirilmesi: EMVI varlığı nüks ve hastalısız sağ kalımı etkileyen kötü bir prognostik göstergedir. Tedavi sonrası kaybolabilir veya fibrotik bantlara dönüşebilir (Chen & ark., 2021).

Nodal tutulum: Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası lenf nodlarının çoğu ya kaybolmakta ya da küçülmektedir. Benign lenf nodlarının fibrotik değişiklik gösterebileceği, kenarlarının düzensiz hale gelebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle neoadjuvan KRT sonrası lenf nodlarında morfolojik kriterler kullanılmamaktadır. Tedavi sonrası kısa çapı 5 mm.'den küçük olan lenf nodları benign, 5 mm.'ye eşit ve daha büyük olan lenf nodları da malign olarak kabul edilmektedir (Pangarkar & ark., 2021).

Sonuç

Rektum kanserinde doğru evreleme ve prognostik faktörlerin doğru yorumlanması, tedavi seçimini, başarısını ve nüks oranlarını etkilemektedir. Lokal evreleme ve cerrahi planlama için seçilecek yöntem MRG'dir.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde lezyonun anal girime uzaklığı, tümör boyutu, T2 görüntüleme morfolojik değişiklikler tümör yanıtının temelini oluşturmaktadır. Difüzyon A görüntüleme tanısal doğruluğu arttırdığı için mutlaka kullanılmalıdır. Alt rektum tümörlerinde lezyon ile anal sfinkter ilişkisi mutlaka ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır. Lenf nodları değerlendirilirken morfolojik kriterler dikkate alınmamalı ve 5 mm. eşik değeri alınarak boyut kriterine göre lenf nodlarının malign-benign olduğuna karar verilmelidir.

Kaynaklar

Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, Brown G, McLeod R, Kennedy E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul;19(7):2212-23. doi: 10.1245/s10434-011-2210-5. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22271205.

Barbaro B, Vitale R, Leccisotti L, Vecchio FM, Santoro L, Valentini V, Coco C, Pacelli F, Crucitti A, Persiani R, Bonomo L. Restaging locally advanced rectal cancer with MR imaging after chemoradiation therapy. *Radiographics.* 2010 May;30(3):699-716. doi: 10.1148/rg.303095085. PMID: 20462989.

Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoefel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17. Erratum in: *Eur Radiol.* 2018 Jan 10;; PMID: 29043428; PMCID: PMC5834554.

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Garrido-Laguna I, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Apr;16(4):359-369. doi: 10.6004/jnccn.2018.0021. PMID: 29632055.

Betge J, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Jul;32(7):991-998. doi: 10.1007/s00384-017-2778-8. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28210855; PMCID: PMC5486641.

Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer.* 2012 Feb 1;118(3):628-38. doi: 10.1002/cncr.26310. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21751188.

Bogveradze N, Lambregts DMJ, El Khababi N, Dresen RC, Maas M, Kusters M, Tanis PJ, Beets-Tan RGH; MRI rectal study group. The sigmoid take-off as a landmark to distinguish rectal from sigmoid tumours on MRI: Reproducibility, pitfalls and potential impact on treatment stratification. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jan;48(1):237-244. doi: 10.1016/j.ejso.2021.09.009. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34583878.

Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003 Mar;90(3):355-64. doi: 10.1002/bjs.4034. PMID: 12594673.

Chen, S., Li, N., Tang, Y. *et al.* The prognostic value of MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) for rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy: a meta-analysis. *Eur Radiol* **31**, 8827–8837 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07981-z>

Gollub, M.J., Lall, C., Lalwani, N. *et al.* Current controversy, confusion, and imprecision in the use and interpretation of rectal MRI. *Abdom Radiol* **44**, 3549–3558 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01996-3>

Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics*. 2019 Mar-Apr;39(2):367-387. doi: 10.1148/rg.2019180114. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30768361; PMCID: PMC6438362.

Hötker AM, Tarlinton L, Mazaheri Y, Woo KM, Gönen M, Saltz LB, Goodman KA, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI in the assessment of response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy: A comparison of morphological, volumetric and functional MRI parameters. *Eur Radiol*. 2016 Dec;26(12):4303-4312. doi: 10.1007/s00330-016-4283-9. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26945761; PMCID: PMC5203699.

Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, Gollub MJ, Konishi T, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Nilsson PJ, Perez RO, Snaebjornsson P, Taylor SA, Tolan DJM, Valentini V, West NP, Wolthuis A, Lahaye MJ, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RGH. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol*. 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s00330-022-08591-z. Epub ahead of print. PMID: 35254485.

Pangarkar, S., Mistry, K., Choudhari, A. *et al.* Accuracy of MRI for nodal restaging in rectal cancer: a retrospective study of 166 cases. *Abdom Radiol* **46**, 498–505 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02708-y>

Petrillo, A., Fusco, R., Petrillo, M. *et al.* DCE-MRI time–intensity curve visual inspection to assess pathological response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Jpn J Radiol* **36**, 611–621 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11604-018-0760-1>

Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 643-650 [PMID: 18810451 DOI: 10.1007/s00330-008-1184-6]

Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg*. 2008 Feb;95(2):229-36. doi: 10.1002/bjs.5917. PMID: 17932879.

van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):101-12. doi: 10.1148/radiol.13122833. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23801777.

Kardiyak Cerrahide Anestezi Yaklaşımı

Mustafa Levent ÇETİN

Koroner Arter Bypass (On-Pump) Cerrahisinde Anestezi Protokolü

Günümüzde anestezi uygulama pratiğinde farklı cerrahi branşlara göre farklı teknikler ve uygulamalar yer almakta, branşa özgü uygulamalar sebebiyle bilgileri paylaşmak önem arz etmektedir. Bu bölümde Kalp Damar Cerrahisinin kardiyak cerrahi girişimlerinde uygulanacak anestezi uygulamaları ile ilgili kendi pratik uygulamalarımız paylaşılmıştır. Anestezi teknikerlerine, anestezi eğitimi görmekte olan asistanlara ve anestezi uzmanlarına yol göstermesi amacıyla derlenen bu paylaşımdan azami fayda görmenizi temenni etmekteyiz.

Anlatım şekli vaka seyri esas alınarak hazırlanmıştır. Adım adım kardiyak cerrahi geçiren hastaya yaklaşım esnasında gerek preoperatif gerekse intraoperatif olaylar sıralanmıştır.

Preoperatif Hazırlık

Serviste veya Yoğun Bakımda Hasta Hazırlığı

- Kalp cerrahisi geçirecek hastalar diğer cerrahilerden daha yoğun bir anksiyete yaşamaktadırlar. Ölüm korkusu, ameliyathaneden çıkamama, sevdikleriyle tekrardan buluşamama gibi birçok sebep bu anksiyeteyi daha da artırır. Özellikle ameliyattan önceki gece bu kaygıların en çok arttığı, uykusuzluk, huzursuzluk gibi durumlar hastalarda taşikardiyi tetikleyerek kardiyak açıdan sıkıntılar yaratabilmektedir. Bu hasta grubunda anksiyeteyi ortadan kaldırarak, rahat bir uyku ile daha stressiz bir ameliyat geçirmesine olanak sağlamak için; ameliyattan bir gün önce akşam anksiyolitik bir ilaç (alprozolam, diazepam gibi) oral yoldan verilmesi uygun olacaktır. Hastanın yaşına ve genel durumuna bu ilaçları uygularken dikkat edilmelidir.
- Hastanın elektif ameliyat öncesi hazırlığı yapılırken uygulanacak damar yolu stratejisi; **en periferden, en kalın damar yolundan, en geniş anjioket** kullanılarak açılması olmalıdır. Mümkün olduğunca 16G ya da 18G anjioket ile damar yolu açılmış olmalı, açılan damar yolunun çalıştığından emin olunmalı, gece 00.00 dan ameliyat salonuna gelinceye kadar geçen sürede, hastada yetmezlik tablosu olmaması kaydıyla, 1-2 ml/kg miktarında sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Hastada Diabetes Mellitus hastalığı yok ise Isolayt M, Diabetik ise dengeli solüsyon ile mayı açığı kapatılmalıdır.

Preoperatif Ameliyat Odası Hazırlığı

- Açık kalp cerrahisi uygulanacak ameliyat salonu her zaman hazır tutulmalıdır. Gerek acil servisten, gerek anjiografi ünitesinden gerekse ameliyattan çıkmış olan hastaların revizyon amacıyla acil vaka olarak salona getirilme olasılığı da olduğundan en az bir salon 'acil salonu' olarak ayarlanmalı ve her an vaka almaya hazır olmalıdır.
- Acil uygulanması gereken ilaçların adları enjektörler üzerine etiketlere yazılmalıdır. Her mililitresinde ne kadar ilaç bulunduğu okunaklı olarak yazılmış ve hazırlandığı tarih belirtilmiş olmalıdır. Acil ilaçlar ulaşılması en kolay yerde bulundurulmalıdır.
- İndüksiyonda kullanılacak ilaçların da adları etiketlere yazılarak enjektörler üzerine yapıştırılmalıdır. Aynı şekilde ilaç konsantrasyonları ve hazırlandığı tarih etiket üzerinde belirtilmiş olmalıdır.

- Hava yolu açıklığını sağlamak için her boy oral airway, ağız-burun maskesi, entübasyon tüpleri, entübasyon tespit flasterleri ve bağları hazır bulundurulmalıdır. Laringoskop seti yedeği ile birlikte çalışır durumda hazır olmalı, her boydan bleydler hazır bulundurulmalıdır. Zor hava yolu ile ilgili ekipmana en kolay ulaşım sağlanacak şekilde planlama yapılmalıdır.
- Periferik damaryolu ve arteriyel kanülasyon için 16G, 18G, ve 20G anjioketlerden yeterli sayıda odada bulundurulmalı; intraarteriyel kateterizasyon için özel kateterler varsa tercih edilmelidir.
- Santral ven kateterizasyonu için üç lümenli kateterlerden yedekleri ile birlikte salonda bulundurulmalı; steril delikli örtüler, steril spançlar (anestezi ekibi tarafından özel olarak kullanılan, cerrahi setlerden farklı malzemeler) yeterli miktarda bulundurulmalıdır. İşlem esnasında kullanılmak üzere anestezi ekibi tarafından kullanılacak bir adet sehpa/ masa bulundurulmalıdır. Batikon ve alkol (dezenfektan) sadece anestezi ekibi tarafından kullanılacak şekilde ayrı olarak temin edilmelidir.
- Odada evsel atık, ambalaj atığı, tıbbi atık, iğne atık kutusu ve flakon atıklarının toplandığı kutular anestezi ekibinin bulunduğu tarafta ayrıca bulundurulmalı, düzenli bir şekilde doluluk takipleri yapılmalıdır.
- Ameliyat sırasında hastalara kullanılacak intravenöz sıvılar (%0,9 sodyum klorür, ringer laktat, dengeli solüsyon, %5-10 dekstroz, HES vs) yeterli miktarda odada bulundurulmalıdır.
- Monitörizasyon için gerekli tüm malzemeler hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ Beşli EKG kablosu tercih edilmeli, monitörde iki ayrı EKG görüntüsünden biri ST derivasyonunu gösterecek şekilde ayarlanmalıdır. Monitörlerin her vakadan önce düzenli bir şekilde çalışıp çalışmadığı kontrol edilmelidir.
 - ✓ Pulse oksimetre cihazı yedeğiyle birlikte çalışır durumda olmalıdır.
 - ✓ Non-invaziv kan basıncı ölçümü için tansiyon aleti çalışır durumda hazır bulundurulmalı; çocuk, obez ya da daha zayıf hastada kullanılmak üzere değişik boyutlarda manşonlar odada hazır olmalıdır.
 - ✓ İnvaziv arter monitörizasyonu için gerekli malzeme yedeği ile birlikte hazır bulundurulmalıdır. İnvaziv basınç ölçümü için kullanılan mayi monitörizasyon esnasında basınçlı kan turnikesi ile kullanılmalıdır.
 - ✓ Mesaneden ısı ölçümü için ısı problu foley idrar sondası değişik boyutlarda hazır olmalıdır. Ayrıca nazofarengeal ısı probu da hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hastalarda postoperatif dönemde kullanılması muhtemel intraaortik balon uygulaması için sırt bölgesine elektrotlar yerleştirilmesi gerekir, bu sebeple bu türden vakalar için odada uygun kablolar bulundurulmalıdır.
 - ✓ Defibrilatörün hazır ve çalışır konumda olduğu kontrol edilmeli, internal defibrilatör kaşıkları ve eksternal yapışkan pedler hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ CVP/Pulmoner arter basınç ölçümleri için gerekli transducer ve malzemeler hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ BIS (Bispektral indeks), Entropi, NIRS (Near Infrared Spectroscopy), hemodinamik monitörizasyon cihazları vs gibi ilave monitörizasyon gerektirecek malzemeler kolay ulaşılacak şekilde salonda hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ Ameliyatın her aşamasında kullanılmak üzere ilaç infüzyonları için infüzyon pump cihazları hazır bulundurulmalı, vaka başlamadan önce en az iki adet cihaz temin edilmiş olmalıdır.
- Anestezi cihazı her vaka öncesi kontrol edilmeli, testten geçirilmiş olmalı; stand-byda çalışmaya hazır halde bulundurulmalıdır. Vaporizatörler dolu, sodalime değişimi yapılmış olmalıdır. Sistemdeki gaz basınçları kontrol edilmelidir. O gün kullanılacak solunum devresi yeni takılmış olmalıdır.

Preoperatif Medikasyon Hazırlığı

- **Arteriyel ve santral venöz basınç ölçümü için;** 500 ml %0,9 NaCl içine 2500 IU Heparin (1/2 ml) eklenir ve 'ARTER SIVISI' şeklinde etiketlenir. Set tekli ise 2 adet hazırlanır ya da yanına üçlü musluk eklenir. Setin havası çıkarılmış olarak hazır bekletilir. Gerekli uzatma kabloları ile hattın kısa kalmaması sağlanır. Bu durumda transducerin yeri kalp hizasında ve anestezi ekibine yakın olacak şekilde uzatma seti bağlanır.
- **Periferik damar yolu için;** 2 (iki) adet serum seti sıvı ile doldurularak havası alınmış, etiketli olarak (içinde ilaç yoksa boş olduğu da belirtilmelidir);
 - ✓ 500 ml %0,9 NaCl + kan-serum seti + üçlü musluk + uzatma seti şeklinde hazırlanmalıdır.
- **Santral damar yolu için;** 2 (iki) adet serum seti sıvı ile doldurularak havası alınmış, etiketli olarak (içinde ilaç yoksa boş olduğu da belirtilmelidir);
 - ✓ 1000 ml %0,9 NaCl + serum seti + en az 3 adet üçlü musluk + doz ayarlayıcı (***inotrop ilaçlar için sürükleyici mayı***) şeklinde hazırlanmalıdır. Doz ayarlayıcı 100-150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalıdır.
 - ✓ 1000 ml %0,9 NaCl + serum seti + en az 2 adet üçlü musluk + doz ayarlayıcı (***vazodilatör, antihipertansif ilaçlar için sürükleyici mayı***) şeklinde hazırlanmalıdır. Doz ayarlayıcı 100-150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalıdır.
 - ✓ Üç yollu santral kateterin ***distal*** ucu santral venöz basınç (***CVP***) ölçümü için ayrılmalı, monitöre arteriyel basınç ölçümü için yapılan işlemler gibi bağlanmalıdır.
 - ✓ İnotrop ilaçlar için hazırlanan set diğer iki yoldan birine bağlanmalı; hazırlanan inotrop ilaç infüzyonları uzatma setleri ile havası çıkarılmış şekilde (hatta ilaç hazır şekilde olmalı, gereksiz bolus doz yapma işlemi önlenmeli) üçlü muslukların üzerine hangi kanaldan hangi ilacın gittiğini belirtilecek şekilde yazılmalı, infüzyon pumplarına bağlanmış şekilde hazır bekletilmelidir. Vazodilatör ve antihipertansif ilaçlar için kalan diğer hat aynı şekilde hazırlanmalıdır. Santral yollar bolus ilaç uygulamaları için kullanılmamalıdır.
- **Vazoaktif (İnotrop İlaçlar/Antihipertansif ilaçlar) İlaçların Hazırlığı**
 - ✓ **Nitrogliserin (NTG=Perlinganit®)** : 20 mg/50 ml- **0,4 mg/ml**
2 ampul ilaç 50 ml'ye %0,9 NaCl ya da %5 dekstroz ile tamamlanır.
 - ✓ **Dopamin (Dopadren®, Dopasel® vs)** : 200 mg/50 ml- **4 mg/ml**
1 ampul ilaç 50 ml'ye %0,9 NaCl ile tamamlanır.
 - ✓ **Dobutamin (Dobcard®, Dobutabag® vs)** : 250 mg/50 ml- **5 mg/ml**
1 ampul ilaç 50 ml'ye %0,9 NaCl ile tamamlanır.
 - ✓ **Adrenalin** : 4
mg/50 ml- **0,08 mg/ml**
8 adet 0,5 mg ya da 4 adet 1 mg ilaç 50 ml'ye %0,9 NaCl ile tamamlanır.

1 ampul Kalsiyum eklenmesi ile hazırlanan formu da kullanılabilir (Epi-Cal şeklinde kullanım olarak da ifade edilmektedir).

✓ **Noradrenalin (Steradin®, Stenor®) : 4 mg/50 ml- 0,08 mg/ml**

4 mg ilaç 50 ml'ye %0,9 NaCl ile tamamlanır.

✓ **Nikardipin (Ninax®) : 25 mg/ 50 ml- 0,5 mg/ml**

1 ampul ilaç 250 ml'ye %5 dekstroz ya da %0,9 NaCl ile tamamlanır.

➤ ACİL İLAÇLAR

✓ Atropin	:	0,25 mg/ml
✓ Adrenalin	:	0,1 mg/ml
✓ Efedrin	:	10 mg/ml
✓ Sodyum Bikarbonat	:	1 ampul
✓ Dopamin	:	2 mg/ml (0,5 ml → 10 ml)
✓ NTG	:	0,1 mg/ml (1 ml → 10 ml)
✓ Kalsiyum	:	1 ampul
✓ Lidokain %2	:	1 ampul

Şeklinde hazırlanan acil ilaçlar kolay ulaşılabilecek bir yerde bulundurulmalı, vaka hazırlığında mutlaka eksiklikler tamamlanmalıdır.

➤ Hazırlanacak İlave İlaçlar

✓ HEPARİN	:	350 IU/kg
✓ PROTAMİN	:	1 IU Heparin başına 1 IU Protamin olacak şekilde (her 1000 IU Heparin için 1 ml Protamin) + 1 ampul Kalsiyum %0,9 NaCl ile 50 ml ye tamamlanır.
✓ FUROSEMİD (Lasix®)	:	1 ampul

➤ Anestezi İndüksiyonu İçin

✓ Midazolam	:	1 mg/ml	(10'luk enjektör)
✓ Fentanyl	Bolus uygulama	: 50 mcg/ml	(10'luk enjektör)
	İnfüzyon için:	10 mcg/ml	(50'lik enjektör)
✓ Propofol	:	10 mg/ml	(20'lik enjektör) veya
Pental Sodyum	:	25 mg/ml	(20'lik enjektör) veya
Etomidat	:	2 mg/ml	(10'luk enjektör)
✓ Roküronyum	:	10 mg/ml	(10'luk enjektör) veya
Vecuronyum	:	1 mg/ml	(10'luk enjektör)
✓ Lidokain %2	:	20 mg/ml	(5'lik enjektör)

➤ Defibrilatör kontrol edilir.

Anestezi Hazırlığı ve Yönetimi

- Diğer cerrahi girişimlerde olduğu gibi Kalp Damar Cerrahisi ile ilgili işlem uygulanacak hastalar da ameliyat salonuna geldiğinde genelde daha önceden tanımadığı anestezi ekibi ile ilk kez karşılaşmakta ve şaşkın, anksiyeteli bir görüntü vermektedirler. Bu sebeple hastayı rahatlatıcı konuşmalarla anestezi ekibi kendini tanıtmalı, ne gibi işlemler uygulayacağını hastaya anlatarak işlemlerine başlamalıdır.
- Hasta dosyasındaki bilgiler kontrol edilmelidir. Hastanın yaşı, kilosu ve boyu not edilmeli; preoperatif hazırlık dosyası, Karotis doppler USG, EKO, Solunum fonksiyon testleri incelenirken anestezi teknikleri tarafından da gerekli hasta hazırlığına başlanmalıdır.
- Pulse oksimetre takılarak ilk SpO₂ değeri ve nabız kaydedilir.
- Hasta oturur pozisyona getirilerek sırt bölgesine EKG elektrotları bağlanır (tercihen beşli kablo) ve düzgün bir EKG trasesi sağlanır (intraaortik balon uygulanması muhtemel vakada balon için kullanılacak elektrotlar normal EKG elektrotlarından daha iç kısma gelecek şekilde yerleştirilir).
- Sağ koldan noninvaziv kan basıncı ölçümü için uygun manşon bağlanarak ilk ölçüm yapılır.
- Varsa mevcut damar yolu kullanılarak hastaya premedikasyon uygulandıktan sonra girişimsel işlemlere başlanır. Sağ ve sol koldan birer tane olmak üzere geniş iki adet damar yolu açılır. (14G ya da 16G anjioket ile).
- Premedikasyon amaçlı 0.02-0.04 mg/kg midazolam yapılır.
- İnvaziv kan basıncı ölçümü için non-dominant elden intraarteryel kanülasyon yapılır . Bu sebeple genelde sol radyal arter tercih edilir. Allen testi ile elin radyal ve ulnar arter dolaşımı hakkında fikir sahibi olduktan sonra işleme geçilmelidir. İntraarteryel girişim için tercihen özel arter kateteri ya da 20G (pembe renkli) anjioket kullanılmalıdır. Arter kateterizasyonu öncesi elin palmar tarafı yukarı gelecek şekilde tercihen ikinci kişi yardımıyla el bileği eklem yerinden alttan desteklenerek önce bölgenin batikon ile dezenfeksiyonu sağlanır, ardından %2 lik lidokainden insülin enjektörü ya da dental iğne ile 1-2 ml kullanılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra girişim yapılır. Arter kanülü takıldıktan sonra flasterler aracılığıyla gerekli tespitleri yapılır, flaster üzerine 'ARTER' yazısı yazılır ve basınç kabloları ile bağlantı sağlanarak arter setine bağlanır, transducer kalp hizasına getirilerek sabitlenir ve monitör üzerinden sıfırlama işlemi yapılır. Kontrol arter kan gazı (AKG) (**1.örneklem**) ve ACT (Aktive edilmiş koagülasyon zamanı) (normal değer 105-165) için kan alınarak hastanın bazal değerleri kaydedilir (ACT kontrolü için intraarteryel hat kullanılacaksa öncesinde 5-10 ml kan enjektöre çekilerek heparinize kısımdan ayrıştırılmış olarak ACT çalışmalıdır).
- Gerekli damar yolu ulaşımları sağlandıktan sonra hastanın her iki kolu vücuduna yaklaştırılarak daha önceden ameliyat masasına serilmiş olan yeşil cerrahi örtülere sarılarak kollar kapatılır. Hastanın pozisyondan rahatsızlık duyup duymadığı, ellerini hareket ettirip ettiremediği, bası altında rahatsızlık veren bir durum olup olmadığı kontrol edilir. Damar yollarının çalışır olduğu, arteryel kan akımında sıkıntı olmadığı, arter trasesinde bozulma olmadığı, pulse oksimetrenin çalışır olduğu kontrol edildikten sonra anestezi indüksiyonuna geçilir.
- Kalp cerrahisi geçirecek hastaların hemodinamisi çok labil olduğundan ve kardiyak performanslarının düşük olacağı göz önünde bulundurularak; **en az 5 dakikada yavaş ve sakın bir indüksiyon** yapılmalıdır. Öncesinde maske yakın tutularak hastaya yaklaşık 5 dakika sakın bir şekilde preoksijenizasyon sağlanır (5 lt/dk %100 oksijen ile). Tercihen indüksiyonda şu ajanlar kullanılmalıdır:

Fentanyl (2-5 µg/kg)

Pentotal (3-8 mg/kg) veya Propofol (1-3 mg/kg) veya Etomidat (0,2-0,3 mg/kg)

Rokuronyum (0,6-1 mg/kg) veya Vecuronyum (0,1 mg/kg)

Kardiyak performansı düşük, şok gibi durumlarda indüksiyon ajanları bu durumu daha da kötü yapabileceğinden **Ketamin (2-3 mg/kg)** ile indüksiyon önerilir.

- Anestezi cihazı entübasyon öncesinde hastaya göre ayarlanmalıdır. Bunun için Tidal volüm (TV): 5-8 ml/kg, Solunum sayısı (SS): 12-14 /dk, PEEP:0-5 cmH₂O, f_iO₂: %100
- İndüksiyondan 60-90 saniye sonrasında nazik şekilde entübasyon yapılır. Entübasyon tüpü özel bir durum söz konusu olmadıkça sol dudak kenarına her iki akciğer dinlenerek tespit edilir.
- Anestezi idamesinde Sevoflurane (MAC %0,5-1) + Oksijen (%50) + Hava (%50) oranlarında taze gaz akışı 3,5-4 lt/dk olarak ayarlanmalıdır.
- Santral venöz kateter takılır . Öncelikle sağ internal juguler ven tercih edilmelidir. Asıl yol gösterici olarak karotis dopplere bakılmalıdır, olası karotis darlıklarında yanlış ponksiyonla hastada plak hareketi ile emboliye sebep vermemek için darlık olan tarafı kullanmamaya özen gösterilmelidir. USG eşliğinde açılması en güvenilir yoldur. Sağ internal juguler ven kullanılmıyorsa sol internal juguler ven ya da subklavian venden santral venöz kateter takılabilir. Özel olarak aort diseksiyonu olgularında **sol juguler ven ya da femoral ven** kullanılmalıdır. Subklavyan ven tercih edilmemelidir. Santral ven kateterizasyonu sağlandıktan sonra üç yollu hatlardan **distal** olanı CVP ölçümü için kullanılır. Başlangıç CVP değeri ölçülerek kaydedilir. Diğer hatlardan birisi **vazoaktif ve vazodilatör ilaçlar** için (mümkünse farklı etkileri gösteren ilaçlar farklı hatlardan yollanarak birbirinin etkisini antagonize etmesi engellenmelidir), bir diğeri de ilaç uygulama ya da ACT kontrolü için kullanılmalıdır. Vazoaktif ilaç infüzyonu gidecek hat hiçbir şekilde başka bir uygulama için kullanılmamalıdır.
- Bu esnada hemoglobin 13 g/dl hematokrit %39'un üzerinde ise kan seti ile kan torbasına hastanın invaziv arter kanulunden, pompa çıkışında protamin verme esnasında kullanılmak üzere, otolog kan (**hemostaz kanı**) alınabilir (Hemostaz kanı ile ilgili son karar hastaya göre cinsiyet, vücut ağırlığı, kan grubu, boy vs- değişebileceğinden vaka başında tekrar ortak karara bağlanmalıdır).
- Isı monitörizasyonu için ilave olarak nazofarengeal ısı probu takılması gerekiyorsa bu aşamada yapılmalıdır. Heparinizasyon sonrası uygulanmamasına özen gösterilmelidir.
- Nazogastrik sonda uygulaması gibi, heparinizasyon sonrası nazofarengeal kanamaya yol açacak, travmatize işlemlerden uzak durulmalıdır. Mutlaka gerekli ise travmatize edilmeden ve heparinizasyondan önce takılması uygun olacaktır(Hensley,Martin&Gravlee,2003).
- Pompa çıkışında kullanmak üzere 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) eritilmek üzere kan bankasına bildirilmelidir. Eritilen TDP'ların 24 saat süre ile kullanımı sağlanabildiğinden anestezi ekibinin hastaya uygulayacağı müdahaleler biter bitmez kan bankası aranır, olası heparin direncinde eritilmiş TDP ihtiyacı olabileceği unutulmamalıdır. Pompa çıkışında TDP'lar ameliyat odasında hazır olmalıdır.
- Antibiyotiklerin insizyon öncesinde uygulanması gerekmektedir, bunun için de alerjik reaksiyonların da rahat gözlemlenebileceği bir zamanda yapılmasına dikkat edilir.

Bu aşamada anestezi ekibinin işlemleri tamamlandığından hastanın cerrahi hazırlıklarının yapılması amacıyla hasta ; **Cerrahi ekibe teslim edilir**.
- Cerrahi ekip tarafından hastaya uygulanacak foley sonda (ısı problu silikon sonda kullanılmalıdır, vaka sırasında ısı monitörizasyonu için en doğru sonucu verir, bu sebeple serviste takılmamışsa ameliyathanede cerrahi ekip tarafından uygulanır) uygulama sonrası idrar takibi yapabilmek için ürofix torbası görünür yere alınır, giriş idrarı kaydedilir ve sıfırlanır. Pompaya giriş esnasında idrar tekrar sıfırlanarak pompa süresince çıkan idrar ayrıca kaydedilmelidir.
- Sternotomi işlemi uygulanana kadar geçen sürede hastada anestezi ilaç düzeylerinde azalma olacağından sternotomi öncesinde ilave kas gevşetici ve analjezik verilmelidir. Bu esnada sistolik kan basıncının (SKB) 120 mmHg'nin altında olması gerekir. Bu sebeple başlangıçta

uygulanan analjezik kadar analjezik (Fentanyl 2-4 µg/kg) ve başlangıçta uygulanan kas gevşetici dozunun %40'ı kadar (rokuronyum 0,3-0,5 mg/kg) kullanılmalıdır. Testere ile kesme işleminden önce hasta ventilatörden ayrılır. Bu esnada cerrah ile iletişim halinde bulunulmalı ve uygun zamanda hasta tekrar ventilatöre bağlanmalıdır (Morgan,Mikhail&Murray,2002).

- Sol internal mammarian arter (LIMA) çıkarılırken hastaya pozisyon verilir ve masa olabildiğince yükseltilir. Bu esnada TV(tidal volüm) yarı miktara (3-4 ml/kg) düşürülürken solunum sayısı mevcut halin 1/2-1/3 oranında artırılarak cerraha görüş açısı sağlanmış, böylelikle akciğerler de travmaya maruziyetten korunmuş olur. **LIMA çıkarıldığında hastaya HEPARİN (350-400 IU/kg) uygulanır.** Bizim pratiğimizde **HEPARİN 350 IU/kg** dozunda hesaplanarak yapılmaktadır.
- Heparin yapılması için kritik nokta perikardın açıldığı andır. Bu sebeple LIMA çıkarılmayan vakalarda ve kalp kapak ameliyatlarında perikard açılacağı sırada cerrah tarafından heparin yapılması uyarısında bulunulur.
- Perikard açılırken ilave analjezik uygulamak gerekecektir. Yine bolus şekilde fentanyl (2-4 µg/kg) ve rokuronyum (0,2 mg/kg) uygulanabilir. Bundan sonraki her 30 dakikada bir (pompaye girildikten sonra uygulanacak doz 2 katı olacak şekilde) Fentanyl 2 µg/kg, Rokuronyum 0,3 mg/kg bolus dozlarda uygulanabilir ya da analjezi uygulaması tüm ameliyat boyunca infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Remifentanyl **0,05-0,1 µg/kg/dk**

Fentanyl **0,01-0,03 µg/kg/dk** dozlarında kullanılabilir.

- Heparin uygulandıktan 5 dakika sonra ACT kontrolü yapılır beraberinde AKG (**2.örneklem**) alınır.
- **ACT > 400 ise kanulasyona izin verilir.** *Yetersizse ilk yapılan dozun 1/3'ü oranında doz HEPARİN eklenir.* İstenen düzeye ulaşamıyorsa Heparin direncinden bahsedilir ve olası ATIII eksikliği düşünülerek 2 ünite TDP verildikten sonra kontrol ACT ile istenen düzey elde edilmeye çalışılır.
- **Kanulasyon öncesi**, diseksiyon oluşmaması için, **SKB 90-100 mmHg** düzeyinde tutulmalıdır. Önce aort kanülü, ardından venöz kanül konulur. Ameliyat sonrası ise sıra ters olarak işler, önce venöz ardından aort kanülü çıkarılır. Aort kanülü yerleştirildikten sonra hatta hava olmaması gerekmektedir. Bu esnada anestezi ekibi de olay yerine konsantre olarak hava olmadığından emin olmalıdır.
- Cerrahi ekip tarafından kardiyopleji hattı uzatılır. Gerekli tespitleri yapılarak steril şekilde kardiyopleji solüsyonuna hat bağlantıları sağlanır, setin havası çıkarılır. **Kardiyopleji hattında hiçbir şekilde 'hava olmamalıdır!!!'** . Hava varsa cerrahi ekip uyarılır ve mutlaka hava çıkarılmalıdır. Aort kros klemp konulmadan ve cerrah ile konuşmadan kardiyopleji başlanmamalıdır.
- Pompaya giriş öncesi kontrol edilecek noktalar tekrar gözden geçirilir;
 - ✓ Antikoagülasyon : Heparin yapıldı mı? İstenen ACT değerine ulaşıldı mı?
 - ✓ Arteriyel kanulasyon : Hatta baloncuk olmadığından, diseksiyon veya malpozisyon olmadığından emin olunmalıdır.
 - ✓ Venöz kanulasyon : Superior vena cava ya da inferior vena cavada obstrüksiyon bulgusu olmamalı.
 - ✓ Tüm monitörlerin ve hatların çalışıyor olup olmadığı ve kalibrasyonu kontrol edilmeli.
 - ✓ Ek ilaç uygulamaları (anestezik açıdan) kontrol edilmeli.

- ✓ Baş ve boyun muayene edilmeli. Renk, simetri, venöz drenaj ve pupil çaplarına bakılmalıdır. (Korfalı,2006)
- Pompaya girmeden önce; anestezi idamesi için bolus dozlar yapılır. Kontrol AKG (3.örneklem) çalışılır.
- Pompaya girmeden önce; **ACT değeri 450 ve üzerinde** olmalıdır.
- Cerrahi ekip uygun şartlar sağlandıktan sonra kalp akciğer pompasına (KPB) giriş için müsaade eder. Pompa tam devir dönmeye başlayınca santral venöz kateterdeki vazoaktif ajan sürükleyici mayi (150 ml/saat hızında ayarlanır) hariç tüm sıvılar kapatılır.
- Hastanın SKB perfüzyonist tarafından düşürülür ve cerrahi ekip tarafından **aortik kros klemp** konulur. Ardından cerrahın uyarısı ile **kardiyopleji** verilir (Wartier, Pagel & Kertsen, 2000). Kardiyak atımlar yok olunca anestezi cihazı Bypass moduna alınır, hasta önce ventilatörden ayrılarak akciğer içindeki hapsolan hava dışarı boşaltıldıktan sonra FiO_2 %100, akış 0,2 lt/dk olarak ayarlanır, ventilatör manuel konuma ve APL tam açık konuma getirilir ve hasta tekrar ventilatöre bağlanır.
- **Kardiyopleji verirken basınca dikkat edilmelidir** (klasik kan kardiyopleji uygulamalarında farklı bölgelerden farklı basınçlarla uygulama yapılırken, son yıllarda kullanılan DEL-NİDO uygulamasında sadece başlangıçta aort kökünden kardiyopleji uygulanmakta, her safen anastomozları sonrasında cerrah tarafından enjektör ile damarlara pompadan alınan DEL-NİDO'lu kan verilerek anastomoz kontrol edilmektedir. **Günümüzde sıklıkla DEL-NİDO kardiyopleji uygulanmakta**, bizim uygulamamızda bu kardiyopleji solüsyonu perfüzyonist ekip tarafından hazırlanarak verilmektedir.

➤ DEL NİDO KARDİYOPELJİ HAZIRLAMA

1000 ml ISOLYTE S içinden 200 ml BOŞALTILIR.

- ✓ %20 MANNİTOL 17 ml
- ✓ %15 MgSO₄ 14 ml
- ✓ %8,4 NaHCO₃ 13 ml
- ✓ %7,5 KCl 26 ml
- ✓ %2 Lidocaine 6,5ml eklenir
- Yaklaşık 200 ml de pompadaki hasta kanından eklenir
- 20 ml/kg dozunda verilir. En fazla 1000 ml uygulanır. (Kros klemp süresi 30 dakika ve altında olacaksa yarım doz verilir).

Klasik kan kardiyoplejisi uygulanırken farklı bölgelerden farklı basınçlar altında kardiyopleji uygulanmaktadır. Genel bilgi olması açısından bu basınçlar şu şekildedir:

- ✓ **Aort kökünden** → 300 mmHg
- ✓ **Ostiumlardan** → 150 mmHg
- ✓ **Safen greftlerden** → 150 mmHg
- ✓ **Retrograd** → 40 mmHg

➤ Kalp Akciğer Pompası (KBP) devreye girdiğinde dikkat edilmesi gerekenler;

- ✓ Tüm sıvılar kapatılmalıdır (Santral sürükleyici hariç)
- ✓ İdrar sıfırlanmalıdır (Pompada en az 1ml/kg/saat idrar çıkmalı)

- ✓ Pupil kontrolü yapılmalıdır
- ✓ Kas gevşetici + Fentanyl + Midazolam pompadan yapılacağından süre takibi yapılmalı ve perfüzyonist ile iletişimde kalarak 30 dakikada bir doz tekrarlanmalıdır. Analjezik infüzyon şeklinde gönderiliyorsa mevcut periferik damar yolundan infüzyon devam edebilir, diğer ilaçlar pompadan verilmelidir.
- ✓ Pompada ortalama arter basıncı MAP (ortalama arter basıncı) 40-80 mmHg olacak şekilde tutulmalıdır.
- ✓ Pompadayken 30 dakikada bir AKG ve 1 saat arayla da ACT kontrolünü perfüzyonistler tarafından yapılır. Her AKG çalışıldıktan sonra anestezi ekibi hematokrit, kan şekeri, elektrolit düzeyleri ve metabolik asidoz yönünden değerlendirme yaparak gerekirse müdahale eder.
- ✓ Pompa süresince perfüzyonist ekibi tarafından hastanın vücut ısısı düşürülür, soğutma işlemi uygulanır.
- Cerrahi ekip anastomozları yaparken distal anastomoz sonrası DEL-NİDO kardiyopleji kullanılmışsa pompadan aldığı kanı enjektöre çekerek gerek anastomoz kontrolünü gerekse damar açıklığını kontrol eder, ilave kardiyopleji vermeye gerek olmaz (Sadece Del-Nido verilerek yaklaşık 90-120 dakika kadar kalbin metabolik gereksinimleri karşılanmış olur).
**** Dip not: Ancak klasik kardiyopleji kullanılmışsa Her 20 dakikada bir kardiyopleji için hazırda soğuk kardiyopleji bulundurulmalıdır. Yaklaşık 300 ml yeterlidir. Her soğuk kardiyopleji hazırlarken sodyum bikarbonat (10 ml) ve potasyum (2-3 ml) eklenir. Eklenecek potasyum miktarına arter kan gazındaki potasyum sonucuna bakılarak karar verilir.*
- Anastomozların sıralaması cerrahın tercihine göre değişir. Kimi cerrah distal-proksimal şeklinde **kros klemp altındayken**; kimisi de distal anastomozları yapıp **kros klemp kalktıktan sonra side klemp**te proksimal anastomozları yapar. Bu sebeple vaka esnasında iyi gözlem yaparak kros klemp kalkma zamanı hakkında fikir edinilebilir.
- LIMA anastomozu yapılacaksa distal anastomozlar sonrasında cerrahi ekibin uyarısı ile hastanın vücut ısısı artırılmaya başlanır. Hasta ısınırken perfüzyonist tarafından **sıcak kardiyopleji hazırlanır** (Klasik kardiyopleji kullanılmışsa sıcak için alınan kanın içine sadece sodyum bikarbonat 10 ml eklenir).
- Isınma aşamasında yatak ısıtıcı açılır.
- Isınma başladığı sırasında periferik vazodilatasyon ile hem hastanın ısınmasının kolaylaştırılması hem de pompadaki kanın hasta vücuduna alınabilmesi için damar yatağının genişletilmesi sağlanmalıdır. Bu amaçla; **Nitrogliserin (NTG) 0,5 µg/kg/dk** (70 kg bir erişkin için 5 ml/h hızına denk gelir) hızında infüzyon şeklinde başlanır.
- **Isınma dönemi anestezi farkındalığının en yüksek olduğu dönem** olduğundan bu sırada hastaya midazolam, fentanyl ve rokuronyum bolus dozları ile müdahale edilmesi unutulmamalıdır(Thys,2001).
- LIMA anastomozu sonrası sıcak kardiyopleji verilir. Sıcak mayı bitirmeye yakın hastaya pozisyon verilir. Hasta **trendelenburg pozisyonuna alınır. Kardiyopleji bitince kros klemp kalkmadan önce cerrahi ekiple koordineli çalışılmalıdır. Bazı cerrahi ekipler bilateral karotis arterlere bası yapılmasını isteyebilir** (olası hava ve karotisteki plaklara bağlı emboli açısından). Perfüzyonist ekibi hastaya bu arada lidokain yaparak aritmileri önlemeye çalışır. Mannitol uygulayabilir. Bu sırada kalp fibrile olursa ekip uyarılır, defibrilatör **20 joule** ile şarj edilerek cerrahın direktifi ile internal defibrilasyon uygulanır.
- Isınma aşamasında AKG'na bakılarak hastanın metabolik durumunda varsa anormallik müdahale edilir. (potasyum, kan şekeri, pH ve baz açığına müdahale edilmeli. Gerekirse diüretik yapılmalıdır)(Kaplan,1999).

*** Hastada hiperpotasemi mevcut ise bunu gidermenin bir başka yolu da %10 dekstrozdandan 50 ml enjektöre çekilir, 10 IU Kristalize insülin ve 1 ampul kalsiyum eklenir ve pompadan verilmesi sağlanır.

- Proksimal anastomozlar side-klemp altında yapılacaksa klemp konulmadan önce perfüzyonist ekibi kalbe dönüşü azaltarak basıncı düşürür, yine MAP 40-80 mmHg olacak şekilde proksimal anastomozların yapılması sağlanır. Son anastomozdan sonra side klemp kaldırılır ve cerrahi ekip-perfüzyonist ekip- anestezi ekibi koordinasyonu ile pompanın hastaya olan destekleri azaltılarak pompadan çıkılmaya çalışılır. Bu esnada;
- ✓ Önce manuel olarak akciğerlerdeki ateletazik alanlar hafif basınçlar uygulanarak açılır, ardından TV başlangıçta hesaplanan değerinin 1/3 değerine, solunum sayısı 12-16 , f_iO_2 %100 olarak ayarlanır.
- ✓ Dobutamin 5-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda başlanır. Gerekirse dopamin ilave edilebilir.
- ✓ Pompanın desteği azaltılırken anestezi tarafından ventilasyon desteği artırılarak başlangıçtaki ventilasyon değerlerindeki pompadan çıkarılır.
- Pompadan çıkarken Flow : CO (kardiyak output) yeterli olmalı
- Pompadaki hastaya ait kanın tamamı mümkünse alınmalıdır. Bunun için gerekirse semi-fowler (ters trendelenburg) pozisyonu verilerek kan hastaya aktarılır.
- İdrar çıkışı yetersiz ise pompadayken ultrafiltrasyon ile diürez sağlanabilir.

➤ Pompa Çıkış Kriterleri

- ✓ Kalp hızı > 60/dk
 - ✓ $K < 5,5 \text{ mEq/l}$
 - ✓ $\text{CVP} > 5-6 \text{ cmH}_2\text{O}$
 - ✓ $\text{Htc} > \% 25$
 - ✓ $\text{ISI} > 36,5 \text{ }^\circ\text{C}$
 - ✓ $\text{MAP} > 60 \text{ mmHg}$
 - ✓ $\text{pH} > 7,30$ şartları sağlanmalıdır.
- Pompadan çıktıktan sonra cerrahi ekip önce venöz kanülü çeker. Sonrasında **PROTAMİN** başlanmasını ister. Başlangıçta hazırlanan protaminden (her 1000 IU Heparin için 1 ml Protamin+ 1/2 ampul kalsiyum, 50 ya da 60 ml ye %0-9 NaCl ile tamamlanır) 2-3 ml kullanılarak test dozu yapılır (Williams&Wilkins,2000). Olası alerjik reaksiyon ve hipotansiyona göre hazırlıklı olunmalıdır. (belirtilen miktarlarda protamin 100 ml %0,9 NaCl içinde doz ayarlayıcı ile 10 dakikada infüzyon verilecek şekilde de ayarlanabilir).
 - Protamin verirken TDP(taze donmuş plazma) ile birlikte periferik venden verilir. Bu esnada ameliyatın başında hastadan alınan hemostaz kanı (otolog kan) da kullanılır. Protamin hızlı bir şekilde verilmemelidir, pompadaki kan seviyesi sürekli olarak sorgulanmalı ve yavaş yavaş verilmelidir.
 - Protamin seviyesi yarılanınca cerrahi ekip ve perfüzyonist ekibine haber verilerek pompaya ameliyat sahasından aspirasyon uygulayan aspiratör kapatılır. Bu esnada pıhtılaşma reaksiyonları başlayacağından pompada tıkanıklık olmaması için önlem alınmış olur. Bu dönemde SKB 100 mmHg nın altında tutulur ve cerrahi ekip tarafından **aort kanülü** çekilir. Cerrahin direktifi ile Protamine devam edilir.

- *İntraaortik balon konulan vakalarda* protamin verilirken dikkat edilecek önemli bir nokta; *protaminin tam doz yapılmamasıdır*. Bu tür durumlarda protamin 2/3 ya da 3/4 dozunda yapılır. ACT değeri de 150-200 arasında tutulmaya çalışılır.
- Protamin bittikten 5 dakika sonra ACT ve AKG (**4.örneklem**) çalışılır. ACT değerinin 150 nin altında olması istenir. Yeterli düzey sağlanmazsa 1/3 oranında protamin dozu tekrarlanır.
- Hastanın tüm kontrolleri anestezi ekibine geçer.
- Hastaya TDP ve gerekiyorsa eritrosit süspansiyonları verilir.
- Cerrahi ekip kanama kontrolünü yapıp, hastayı sternumu tel ile kapatmaya geçerken transport için gerekli hazırlıklar yapılır. Yoğun bakımdan solunum devresi ile birlikte transport ventilatör istenir.
- Hastanın tam monitörizasyonu sağlanır (EKG, invaziv arter monitörizasyonu, pulse oksimetre, defibrilatör). Tüm sıvıları, vazoaaktif ajan sürükleyicileri aktif olarak çalışıyor olmalıdır. Transport mekanik ventilatör, anestezi cihazındaki en son ayarlara göre ayarlanarak yoğun bakıma anestezi uzmanı ve teknikerler eşliğinde nakil edilir.
- Yoğun bakımda hasta kendi mekanik ventilatörüne bağlanır anestezi uzmanı tarafından 5 dakika sonra alınan AKG sonucuna göre MV ayarları yapılarak yoğun bakım takibini cerrahi ekibe bırakarak yoğun bakımdan ayrılır.

CPB (KARDİYOPULMONER BY-PASS) Sırasında Gelişebilecek Hava Embolisinde Yapılacaklar

- **Perfüzyonist** tarafından **CPB durdurulur**. Arteriyel ve venöz hatlar klemplenir. Cerrahi ekip ve anesteziist durumdan haberdar edilir.
- **Anesteziist** tarafından hastaya **baş aşağı pozisyon** verilir.
- **Cerrah ve perfüzyonist** tarafından hava kaynağının yeri bulunmalı ve izole edilmelidir.
- **Cerrah** tarafından **Aort kanülü çıkarılır**, aortik kanülasyon sahasından **hava ventlenmelidir**.
- **Perfüzyonist** tarafından arteriyel kanül ve pompa hattı **havadan arındırılır** ve tekrar sıvıyla doldurulur.

Masif serebral embolizm olasılık dışı ise;

- CPB'de yeterli hacim olduğundan emin olunmalı ve aortik kök venti ile devam edilir, perfüzyon basıncını artırmak için vasopressör uygulanmalıdır, hava karıştırıcı %100 O₂ ye ayarlanır
- Masaj ve iğne aspirasyonu ile hava çıkarılır
- 45 dakika süreyle 28 °C ye soğutma ile gaz erirliği artırılır, metabolik gereksinim azaltılır.
- Klinik duruma uygun şekilde cerrahi sonlandırılarak hasta ısıtılır ve yavaş şekilde CPB'den ayrılmalı
- En az 6 saat %100 O₂ ile ventilasyona devam edilmelidir.

Masif serebral embolizm olasılığı varsa; Retrograd perfüzyon protokolüne başlanır

- Arteriyel pompa hattı Superior vena cava (SVC) kanülüne bağlanır ve retrograd perfüzyona başlanır. 20-24 °C'de 1-2 L/dk akım olacak şekilde aortotomiden gelen havalar tamamen bitene kadar retrograd perfüzyona devam edilir. Retrograd perfüzyon basıncının 30 mmHg yi geçmemesi gerekir.
- Havanın vertebral arterlerden retrograd çıkarılması için aralıklarla **karotid kompresyonu** yapılmalıdır, en az 1-2 dakika retrograd SVC perfüzyonu devam ettirilir. Aorttan hava çıkması devam ediyorsa süre 1-2 dakika daha uzatılabilir.

- Aynı retrograd işlem gerekirse Inferior vena cava (IVC)'ya da uygulanır. Bu sırada **karotid arterler klemlenir** ve **baş yukarı pozisyon** verilir
- CPB tekrar başlatılıncaya kadar mümkünse kalp masajı uygulanır
- Normal perfüzyona geçmeden venöz rezervuardaki volümün yeterliliği kontrol edilir ve aktif aort kökü aspirasyonu ile CPB'a başlanır.
- Normal perfüzyona başladıktan cerrahi işlem bitene kadar 18-27 °C'de perfüzyona devam edilir. Cerrahi girişim bitiminde santral ısı 35 °C'ye ulaşınca CPB'a son verilir.
- En az 6 saat %100 O₂ ile ventilasyona devam edilmelidir (Mills&Ochsner,1980).

Anestezi ekibinin yapacakları

- Ameliyat masası baş aşağı (trendelenburg) pozisyonuna getirilir.
- Aortotomiden gelen hava bittiğinde karotis arterlere basınç uygulanır.
- İlaç tedavisi;
 - ✓ Deksametazon (dekort®) 8-20 mg veya 30 mg/kg metil prednizolon (IV)
 - ✓ Tiyopental sodyum 4-5 mg/kg (IV)
 - ✓ %20 Mannitol 0,5 g/kg (IV)
 - ✓ Normal perfüzyona başlandığında TA>80 mmHg olması için vazokonstriktör ilaç verilir.
- %100 Oksijen ile ventile edilir.

CPB sonrası yapılacak işlemler

- Hemodinami : CVP düşük, arteriyel basınç yüksek tutulur. Gerekirse vazokonstriktör ilaçlar verilir.
- Ventilasyon : Kas gevşetici desteği ile tam paralizi sağlanır. fiO₂ %100 olacak şekilde ayarlanır. 6 saat sonra %60 a düşürülür.
- Steroid tedavisi : Başlangıçta uygulanan deksametazon dozuna ek olarak 6 saatte bir 4 mg olacak şekilde 48 saat devam edilir.
- Pozisyon : Hasta başı 10° yukarıda tutulur.
- Diüretik tedavi : Mannitol 0,1 g/kg olarak 48 saat devam edilir. Serum osmolaritesi <320 mosm/kg olmalıdır.
- Isı : 35°C den normotermiye 24 saatte yavaşça çıkarılır.
- Hematokrit : Optimal %30 olmalı
- Barbitürat : Tiyopental sodyum infüzyonuna devam edilir (4-5 mg/kg).
- Hiperbarik oksijen tedavisi
- Erken nörolojik muayene ve Nöroloji konsültasyonu

Off-Pump (Çalışan Kalpte) Bypass Cerrahisinde Anestezi Protokolü

Açık kalp cerrahisi hazırlıkları aynen yapılır. Farklılık gösteren durumlar aşağıda özetlenmiştir.

- En önemli nokta **cerrahi ekiple sürekli iletişim** halinde olmaktır.
- Genel anestezi, total intravenöz anestezi ya da torakal epidural anestezi tek tek ya da kombinasyonlar şeklinde uygulanabilir.
- İntraoperatif sıvı yönetimi dikkatle yapılmalıdır. Hastanın açlık ve idame sıvı ihtiyacı hastanın yetmezlik durumu gözönüne alınarak yerine konulmalıdır.

- Heparin uygulaması : **100-150 IU/kg**
5 dakika sonra ACT kontrolü (**ACT 300-350** ↑ olmalı)
- Kalbe pozisyon verilmeden önce **trendelenburg pozisyonu** verilir, **20-30 ° baş aşağı** olacak şekilde **hafif sağa** döndürülür.
- By-pass sırasında ;

Distal anastomoz yapılırken sistolik kan basıncı (**SKB**) **> 90-110 mmHg**, nabız: **60-80 atım/dk olmalı**

Proksimal anastomoz yapılırken sistolik kan basıncı (**SKB**) **< 90-110 mmHg**, olmalı (Hart,Puskas&Sabik,2002)

Gerekirse anestezi ilaç dozları tekrarlanır

Taşikardiye müsaade etmemek gerekir. Gereğinde Beloc 1-2 mg bolus ya da İsoptin 2,5 mg IV bolus yapılır

NTG infüzyonu yapılabilir.

- LAD distali ve son arter distali anastomoz edilirken;
 - 0,5 g/kg %20 mannitol infüzyonu yapılır (Puskas&ark,2000).
- Anastomozlar bitince ACT kontrol
 - ACT 150-200 olmalı
 - Gerekirse HEPARİNİN ½ - ¾ dozu PROTAMİN yapılır

OFF-PUMP vakaları anestezi için çok daha dikkat gerektirecek vakalar olup; koroner arterler klemlendiğinde (LAD,sağ koroner) veya bypass sırasındaki ani EKG değişiklikleri dikkatle izlenmeli ve her durumdan cerrahi ekip anında bilgilendirilmelidir (Chassot,Linden&Zaugg,2004).

Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Ameliyat odasında ısı kaybını önlemek için;
 - ✓ Oda ısısı 20-24°C olmalı
 - ✓ Taze gaz akımları < 4 L olmalı
 - ✓ Hasta örtülmeli,ısıtıcı kullanılmalıdır (Heames&ark,2002).
- Greft olarak radyal greft kullanılacaksa intraarteryel kanulasyon sağ taraftan yerleştirilmelidir.
- KPB sistemi ve perfüzyonistler hazır olmalıdır.
- Her türlü EKG değişiklikleri ve hemodinamik açıdan yakın takip yapılmalı, çok daha fazla dikkatli olunmalı ve her durumdan cerrahi ekip haberdar edilmelidir.

Kalp Kapak Cerrahilerinde Anestezi Yönetimi

Kalp kapak ameliyatlarında anestezi yönetiminde aynen koroner bypass cerrahisinde uygulanan yöntemler uygulanmakla beraber kapak yapılarının kalp üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler gözönünde tutularak anestezi yaklaşım sağlanmalıdır. Bu bölümde anestezi ipuçları ile vaka yönetimlerinden bahsedilecektir.

Mitral Darlık Cerrahisi

Anestezi Hedefler

- ✓ Sinüs ritmi korunmalı

- ✓ Taşikardi oluşturulmamalı (Kalp hızı 70-90 atım/dk olmalı)
- ✓ Yeterli preload sağlanarak diyastol hacmi korunmalı
- ✓ Sol ventrikül afterloadı artırılmamalı
- ✓ Kontraktilite korunmalıdır
- ✓ Hiperkarbi, hipoksemi ve asidozdan kaçınılmalıdır.

Anestezi indüksiyonunda;

- ✓ Taşikardinin önüne geçilecek şekilde anestezi ilaçları uygulanmalı
- ✓ Entübasyon öncesi yeterli kas gevşemesi ve anestezi derinliği sağlanmalı
- ✓ Gerekirse esmolol infüzyonu uygulanmalı
- ✓ Hipotansiyon durumunda sıvı replasmanı, efedrin, fenilefrin uygulanabilir
- ✓ Dobutamin uygun vazodilatör ajandır. Taşikardi yapmaz, kronotrop etkisi yoktur, Pulmoner hipertansiyon yapmaz.
- ✓ AF varsa amiodoran kullanılabilir.

Mitral Yetmezli Cerrahisi

Anestezi Hedefleri

- ✓ Bradikardi oluşturulmamalı (çünkü CO taşikardi ile sağlanıyor)
- ✓ Periferik arteriyel dilatasyon sağlanmalı, afterload düşürülmeli
- ✓ Sistemik hipertansiyon önlenmeli

Anestezi indüksiyonunda;

- ✓ Sedatif analjezikler dikkatli kullanılmalı
- ✓ Taşikardik durumda vecuronium kullanılmalı, rokuronyum ve pankuronyumdan kaçınılmalı
- ✓ Sempatik uyarılar tansiyon artışı, pulmoner arter basınç artışı ile birlikte pulmoner konjesyona sebep olabilir
- ✓ PHT tedavisinde NO ve PGE kullanılabilir. Hiperventilasyon ile intratorasik basınç artırılarak vasküler dilatasyon sağlanabilir.

Aort Darlığı Cerrahisi

Anestezi Hedefleri

- ✓ Preload korunmalı, düşürülmemeli (**vazodilatasyon yapan ilaç ve yöntemler kontrendikedir**)
- ✓ Taşikardi oluşturulmamalı (Kalp hızı 70-90 atım/dk olmalı)
- ✓ Bradikardiden de kaçınılmalı (CO düşer, hipotansiyon ve iskemi oluşur)
- ✓ Uzun etkili beta blokerler kullanılmaz (LV diyastol sonu basıncını artırarak CO düşürür)

Anestezi indüksiyonunda;

- ✓ Taşikardi ve bradikardi oluşturulmamalı
- ✓ Preload düşürülmemeli
- ✓ Afterload için arteriyel vazodilatasyon sağlanmalı, gerekirse nikardipin verilmeli
- ✓ Sinüs ritmi korunmalı
- ✓ Etomidat ve barbitürat güvenilir ilaçlardır
- ✓ Anestezi derinliği yeterli olmalı
- ✓ Pacemaker gerekeceği akılda tutulmalıdır.

Aort Yetmezliği Cerrahisi

Anestezi Hedefler

- ✓ Bradikardiden kaçınılmalı

Anestezi indüksiyonunda;

- ✓ Bradikardi oluşturulmamalı
- ✓ Preload korunmalı
- ✓ Efedrin kontrendike
- ✓ Afterload azaltılmalı, arteryel vazodilatasyon sağlanmalı,
- ✓ Hipotansiyondan kaçınılmalı
- ✓ Kontraktilite desteği için inotrop kullanılabilir
- ✓ İABP (intraaortik balon) kontrendikedir.

KAYNAKLAR

Cardiopulmonary Bypass:Principles and Practice (2000). (2nd ed). Philadelphia, PA:Lippincott Williams &Wilkins,

Chassot PG,van der Linden P, Zaugg M, et al (2004). Off-pump coronary artery bypass surgery: Physiology and anesthetic management. Br J Anesth (92),400-413.

Hart JC, Puskas JD, Sabik III JF. (2002). Off-pump coronary revascularization:Current state of the art. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.(14),70-81

Heames RM, Gill RS, Ohri SK, Hett DA.(2002). Off-pump coronary artery surgery. Anesthesia .(57),676-685.

Hensley Jr.FA, Martin DE, Gravlee GP. (2003). A Pratical Approach to Cardiac Anesthesia. (3rd edit). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 98-140.

Kaplan JA (1999) Cardiac Anesthesia. (4th edit). Philadelphia: WB Saunders Company

Korfalı G (2006) Anestezi Protokolleri, Logos Yayıncılık .

Mills NL,Ochsner JL.(1980). Masive air embolism during cardiopulmonary bypass: Causes,prevention and management. *J Thorac Cardivasc Surg* .80:712 ve Kurusz M, Mills NL. Management of unusular problems uncountered in initiating and maintaining cardiopulmonary bypass.

Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. (2002) Clinical Anesthesiology. Anesthesia for cardiovascular surgery. (3rd edit). New york, McGraw-Hill

Puskas DP, Vinten-Johansen J, Muraki S, Guyton RA. (2000). Myocardial protection for off pump coronary artery bypass surgery. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.(13),82-88.

Thys D. (2001) Textbook of Cardiovascular Anesthesia. (1st edit). New York:McGraw-Hill Companies.

Wartier DC, Pagel PS, Kertsen JR. (2000). Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. Anesthesiology(92),253-259.

Arteriyel Vasküler Cerrahide Anestezi Yaklaşımı

Mustafa Levent ÇETİN

Günümüzde anestezi uygulama pratiğinde farklı cerrahi branşlara göre farklı teknikler ve uygulamalar yer almakta, branşa özgü uygulamalar sebebiyle bilgileri paylaşmak önem arz etmektedir. Bu bölümde Kalp Damar Cerrahisi kliniği tarafından uygulanacak arteriyel vasküler cerrahi girişimlerdeki anestezi yaklaşım ile ilgili kendi pratik uygulamalarımız paylaşılmıştır. Anestezi teknikerlerine, anestezi eğitimi görmekte olan asistanlara ve anestezi uzmanlarına yol göstermesi amacıyla derlenen bu paylaşımdan azami fayda görmeyi temenni etmekteyiz.

Anlatım şekli vaka seyri esas alınarak hazırlanmıştır. Adım adım vasküler cerrahi geçiren hastaya yaklaşım esnasında gerek preoperatif gerekse intraoperatif olaylar sıralanmıştır.

Preoperatif Hazırlık

Serviste veya Yoğun Bakımda Hasta Hazırlığı

- Arteriyel vasküler cerrahi geçirecek hastalarda da vakanın yerine bakılmaksızın anksiyete yine en önemli preoperatif sorunlar arasında yer alır ve giderilmesi anksiyeteyi ortadan kaldırarak, hastanın rahat bir uyku ile daha stressiz bir ameliyat geçirmesine olanak sağlamaktadır. Bunun için; ameliyattan bir gün önce akşam anksiyolitik bir ilaç (alprozolam, diazepam gibi) oral yoldan verilmesi uygun olacaktır. Hastanın yaşına ve genel durumuna bu ilaçları uygularken dikkat edilmelidir.
- Hastanın elektif ameliyat öncesi hazırlığı yapılırken uygulanacak damar yolu stratejisi; **en periferden, en kalın damardan, en geniş anjioket** kullanılarak açılması olmalıdır. Mümkün olduğunca 16G ya da 18G anjioket ile damar yolu açılmış olmalı, açılan damar yolunun çalıştığından emin olunmalı, gece 00.00 dan ameliyat salonuna gelinceye kadar geçen sürede, hastada yetmezlik tablosu olmaması kaydıyla, 1-2 ml/kg miktarında sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Hastada Diabetes Mellitus hastalığı yok ise Isolyt M, Diabetik ise dengeli solüsyon ile mayi açığı kapatılmalıdır.
- Elektif olgularda ek hastalığa bağlı sorunların kontrol altına alınması da preoperatif dönemde yapılması gereken hazırlıklar arasında yer alır.

Preoperatif Ameliyat Odası Hazırlığı

- Arteriyel vasküler cerrahi uygulanacak hastaların ameliyat edileceği salon özellikleri arasında açık kalp cerrahisi ameliyatlarının yapıldığı salonların özelliklerini taşıması önemli bir noktadır. Bu gruptaki hastaların pek çoğunda ilave kardiyak sorunların olması muhtemel olup ayrıca ameliyat sırasında gelişebilecek çeşitli komplikasyonlar sebebiyle acil kalp akciğer pompasının devreye sokulması gerekebilir. Bu sebeple hangi ameliyat planlanıyor olursa olsun tüm ekibin acil hazırlıklarını tamamlamış olması ve ameliyat salonunu hazır tutması en önemli hususların başında gelir. Anjiyografi ünitesinde yapılan girişimsel aort (EVAR,TEVAR,TAVİ vs) ya da periferik arter işlemlerinde olası komplikasyonlar sebebiyle acil açık cerrahi gerekebileceğinden en az bir salon 'acil salonu' olarak ayarlanmalı ve her an vaka almaya hazır olmalıdır.

- Acil uygulanması gereken ilaçların adları enjektörler üzerine etiketlere yazılmalıdır. Her mililitresinde ne kadar ilaç bulunduğu okunaklı olarak yazılmış ve hazırlandığı tarih belirtilmiş olmalıdır. Acil ilaçlar ulaşılması en kolay yerde bulundurulmalıdır.
- İndüksiyonda kullanılacak ilaçların da adları etiketlere yazılarak enjektörler üzerine yapıştırılmalıdır. Aynı şekilde ilaç konsantrasyonları ve hazırlandığı tarih etiket üzerinde belirtilmiş olmalıdır.
- Hava yolu açıklığını sağlamak için her boy oral airway, ağız-burun maskesi, entübasyon tüpleri, entübasyon tespit flasterleri ve bağları hazır bulundurulmalıdır. Laringoskop seti yedeği ile birlikte çalışır durumda hazır olmalı, her boydan bleydler hazır bulundurulmalıdır. Zor hava yolu ile ilgili ekipmana en kolay ulaşım sağlanacak şekilde planlama yapılmalıdır.
- Periferik damaryolu ve arteriyel kanülasyon için 16G, 18G, ve 20G anjioketlerden yeterli sayıda odada bulundurulmalı; intraarteriyel kateterizasyon için özel kateterler varsa tercih edilmelidir.
- Santral ven kateterizasyonu için üç lümenli kateterlerden yedekleri ile birlikte salonda bulundurulmalı; steril delikli örtüler, steril spançlar (anestezi ekibi tarafından özel olarak kullanılan, cerrahi setlerden farklı malzemeler) yeterli miktarda bulundurulmalıdır. İşlem esnasında kullanılmak üzere anestezi ekibi tarafından kullanılacak bir adet sehpa/ masa bulundurulmalıdır. Batikon ve alkol (dezenfektan) sadece anestezi ekibi tarafından kullanılacak şekilde ayrı olarak temin edilmelidir.
- Odada evsel atık, ambalaj atığı, tıbbi atık, iğne atık kutusu ve flakon atıklarının toplandığı kutular anestezi ekibinin bulunduğu tarafta ayrıca bulundurulmalı, düzenli bir şekilde doluluk takipleri yapılmalıdır.
- Ameliyat sırasında hastalara kullanılacak intravenöz sıvılar (%0,9 sodyum klorür, ringer laktat, dengeli solüsyon, %5-10 dekstroz, HES vs) yeterli miktarda odada bulundurulmalıdır.
- Monitörizasyon için gerekli tüm malzemeler hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ Beşli EKG kablosu tercih edilmeli, monitörde iki ayrı EKG görüntüsünden biri ST derivasyonunu gösterecek şekilde ayarlanmalıdır. Monitörlerin her vakadan önce düzenli bir şekilde çalışıp çalışmadığı kontrol edilmelidir.
 - ✓ Pulse oksimetre cihazı yedeğiyle birlikte çalışır durumda olmalıdır.
 - ✓ Non-invaziv kan basıncı ölçümü için tansiyon aleti çalışır durumda hazır bulundurulmalı; çocuk, obez ya da daha zayıf hastada kullanılmak üzere değişik boyutlarda manşonlar odada hazır olmalıdır.
 - ✓ İnvaziv arter monitörizasyonu için gerekli malzeme yedeği ile birlikte hazır bulundurulmalıdır. İnvaziv basınç ölçümü için kullanılan mayi monitörizasyon esnasında basınçlı kan turnikesi ile kullanılmalıdır.
 - ✓ Mesaneden ısı ölçümü için ısı problu foley idrar sondası değişik boyutlarda hazır olmalıdır. Ayrıca nazofarengeal ısı probu da hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hastalarda postoperatif dönemde kullanılması muhtemel intraaortik balon uygulaması için sırt bölgesine elektrotlar yerleştirilmesi gerekir, bu sebeple bu türden vakalar için odada uygun kablolar bulundurulmalıdır.
 - ✓ Defibrilatörün hazır ve çalışır konumda olduğu kontrol edilmeli, internal defibrilatör kaşıkları ve eksternal yapışkan pedler hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ CVP/Pulmoner arter basınç ölçümleri için gerekli transducer ve malzemeler hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ BIS (Bispektral indeks), Entropi, NIRS (Near Infrared Spectroscopy), hemodinamik monitörizasyon cihazları vs gibi ilave monitörizasyon gerektirecek malzemeler kolay ulaşılacak şekilde salonda hazır bulundurulmalıdır.
 - ✓ Ameliyatın her aşamasında kullanılmak üzere ilaç infüzyonları için infüzyon pump cihazları hazır bulundurulmalı, vaka başlamadan önce en az iki adet cihaz temin edilmiş olmalıdır.

- Anestezi cihazı her vaka öncesi kontrol edilmeli, testten geçirilmiş olmalı; standbyda çalışmaya hazır halde bulundurulmalıdır. Vaporizatörler dolu, sodalime değişimi yapılmış olmalıdır. Sistemdeki gaz basınçları kontrol edilmelidir. O gün kullanılacak solunum devresi yeni takılmış olmalıdır.

Preoperatif Medikasyon Hazırlığı

- **Arteriyel ve santral venöz basınç ölçümü için;** 500 ml %0,9 NaCl içine 2500 IU Heparin (1/2 ml) eklenir ve 'ARTER SIVISI' şeklinde etiketlenir. Set tekli ise 2 adet hazırlanır ya da yanına üçlü musluk eklenir. Setin havası çıkarılmış olarak hazır bekletilir. Gerekli uzatma kabloları ile hattın kısa kalmaması sağlanır. Bu durumda transducerin yeri kalp hizasında ve anestezi ekibine yakın olacak şekilde uzatma seti bağlanır.
- **Periferik damar yolu için;** 2 (iki) adet serum seti sıvı ile doldurularak havası alınmış, etiketli olarak (içinde ilaç yoksa boş olduğu da belirtilmelidir);
 - ✓ 500 ml %0,9 NaCl + kan-serum seti + üçlü musluk + uzatma seti şeklinde hazırlanmalıdır.
- **Santral damar yolu için;** 2 (iki) adet serum seti sıvı ile doldurularak havası alınmış, etiketli olarak (içinde ilaç yoksa boş olduğu da belirtilmelidir);
 - ✓ 1000 ml %0,9 NaCl + serum seti + en az 3 adet üçlü musluk + doz ayarlayıcı (**inotrop ilaçlar için sürükleyici mayı**) şeklinde hazırlanmalıdır. Doz ayarlayıcı 100-150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalıdır.
 - ✓ 1000 ml %0,9 NaCl + serum seti + en az 2 adet üçlü musluk + doz ayarlayıcı (**vazodilatör, antihipertansif ilaçlar için sürükleyici mayı**) şeklinde hazırlanmalıdır. Doz ayarlayıcı 100-150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalıdır.
 - ✓ Üç yollu santral kateterin **distal** ucu santral venöz basınç (**CVP**) ölçümü için ayrılmalı, monitöre arteriyel basınç ölçümü için yapılan işlemler gibi bağlanmalıdır.
 - ✓ İnotrop ilaçlar için hazırlanan set diğer iki yoldan birine bağlanmalı; hazırlanan inotrop ilaç infüzyonları uzatma setleri ile havası çıkarılmış şekilde (hatta ilaç hazır şekilde olmalı, gereksiz bolus doz yapma işlemi önlenmeli) üçlü muslukların üzerine hangi kanaldan hangi ilacın gittiğini belirtilecek şekilde yazılmalı, infüzyon pompalarına bağlanmış şekilde hazır bekletilmelidir. Vazodilatör ve antihipertansif ilaçlar için kalan diğer hat aynı şekilde hazırlanmalıdır. Santral yollar bolus ilaç uygulamaları için kullanılmamalıdır.

Anestezi Hazırlığı ve Yönetimi

- Anestezi ekibi hastaya kendini tanıtmalı, ne gibi işlemler uygulayacağını hastaya anlatarak işlemlerine başlamalıdır.
- Hasta dosyasındaki bilgiler kontrol edilmelidir. Hastanın yaşı, kilosu ve boyu not edilmeli; preoperatif hazırlık dosyası, karotis doppler USG, EKO, Solunum fonksiyon testleri incelenirken anestezi teknikleri tarafından da gerekli hasta hazırlığına başlanmalıdır.
- Pulse oksimetre takılarak ilk SpO₂ değeri ve nabız kaydedilir.
- Hasta oturur pozisyona getirilerek sırt bölgesine EKG elektrotları bağlanır (tercihen beşli kablo) ve düzgün bir EKG trasesi sağlanır (intraaortik balon uygulanması muhtemel vakada balon için kullanılacak elektrotlar normal EKG elektrotlarından daha iç kısma gelecek şekilde yerleştirilir).
- Sağ koldan noninvaziv kan basıncı ölçümü için uygun manşon bağlanarak ilk ölçüm yapılır.

- Varsa mevcut damar yolu kullanılarak hastaya premedikasyon uygulandıktan sonra girişimsel işlemlere başlanır. Sağ ve sol koldan birer tane olmak üzere geniş iki adet damar yolu açılır. (14G ya da 16G anjioket ile).
- Premedikasyon amaçlı 0.02-0.04 mg/kg midazolam yapılır.
- İnvaziv kan basıncı ölçümü için non-dominant elden intraarteriyel kanülasyon yapılır . Bu sebeple genelde sol radyal arter tercih edilir. İntraarteriyel girişim için tercihen özel arter kateteri ya da 20G (pembe renkli) anjioket kullanılmalıdır. Arter kanülü takıldıktan sonra flasterler aracılığıyla gerekli tespitleri yapılır, flaster üzerine 'ARTER' yazısı yazılır ve basınç kabloları ile bağlantı sağlanarak arter setine bağlanır, transducer kalp hizasına getirilerek sabitlenir ve monitör üzerinden sıfırlama işlemi yapılır. Kontrol arter kan gazı (AKG) ve ACT (Aktive edilmiş koagülasyon zamanı) (normal değer 105-165) için kan alınarak hastanın bazal değerleri kaydedilir (ACT kontrolü için intraarteriyel hat kullanılacaksa öncesinde 5-10 ml kan enjektöre çekilerek heparinize kısımdan ayrıştırılmış olarak ACT çalışılmalıdır).
- İntraarteriyel kateterizasyon işlemi yapılmadan önce hastanın klinik durumu ile ilgili olarak cerrahi ekip ile iletişim sağlanmalı, kateterizasyon yeri ile ilgili durum netleştirilmelidir. Özellikle torakal aort cerrahilerinde sağ radyal arter kullanımı gerekliliği akılda tutulmalıdır.
- Gerekli damar yolu ulaşımları sağlandıktan sonra hastanın her iki kolu vücuduna yaklaştırılarak daha önceden ameliyat masasına serilmiş olan yeşil cerrahi örtülere sarılarak kollar kapatılır. Hastanın pozisyonundan rahatsızlık duyup duymadığı, ellerini hareket ettirip ettiremediği, bası altında rahatsızlık veren bir durum olup olmadığı kontrol edilir. Damar yollarının çalışır olduğu, arteriyel kan akımında sıkıntı olmadığı, arter trasesinde bozulma olmadığı, pulse oksimetrenin çalışır olduğu kontrol edildikten sonra anestezi indüksiyonuna geçilir.
- Yine torakotomi ile inen aort cerrahisi yapılacak işlemlerde hasta pozisyonu cerrahi ekip ile koordinasyon içinde sağlanmalıdır.
- Aort ya da periferik arter cerrahilerinde genel anestezi ya da rejyonel anestezi teknikleri kullanılabilir. Vakanın hangi anestezi durumuna uygun olduğu önceden tespit edilmeli, hasta ve cerrahi ekiple anestezi türünün belirlenmesi konusunda karar verilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Vasküler cerrahi geçirecek hastaların hemodinamisi de labil özellik gösterebileceğinden ve kardiyak performanslarının düşük olacağı göz önünde bulundurularak; **en az 5 dakikada yavaş ve sakin bir indüksiyon** yapılmalıdır. Öncesinde maske yakın tutularak hastaya yaklaşık 5 dakika sakin bir şekilde preoksijenizasyon sağlanır (5 lt/dk %100 oksijen ile). Tercihen indüksiyonda şu ajanlar kullanılmalıdır:
 - Fentanyl (2-5 µg/kg)
 - Pentotal (3-8 mg/kg) veya Propofol (1-3 mg/kg) veya Etomidat (0,2-0,3 mg/kg)
 - Rokuronyum (0,6-1 mg/kg) veya Vecuronyum (0,1 mg/kg)

Kardiyak performansı düşük, şok gibi durumlarda indüksiyon ajanları bu durumu daha da kötü yapabileceğinden **Ketamin (2-3 mg/kg)** ile indüksiyon önerilir.

- Anestezi cihazı entübasyon öncesinde hastaya göre ayarlanmalıdır. Bunun için Tidal volüm (TV): 5-8 ml/kg, Solunum sayısı (SS): 12-14 /dk, PEEP:0-5 cmH₂O, f_iO₂: %100
- İndüksiyondan 60-90 saniye sonrasında nazik şekilde entübasyon yapılır. Entübasyon tüpü özel bir durum sözkonusu olmadıkça sol dudak kenarına her iki akciğer dinlenerek tespit edilir.

- Anestezi idamesinde Sevoflurane (MAC %0,5-1) + Oksijen (%50) + Hava (%50) oranlarında taze gaz akışı 3,5-4 lt/dk olarak ayarlanmalıdır.
- Santral venöz kateter takılması her cerrahi işlemde gerekmebilir ancak özellikle karotis cerrahilerinde gerekiyorsa boyun bölgesini kullanmamaya, femoral venlerin kullanılmasına özen gösterilmelidir .
- Nazogastrik sonda uygulaması gibi, heparinizasyon sonrası nazofarengeal kanamaya yol açacak, travmatize işlemlerden uzak durulmalıdır. Mutlaka gerekli ise travmatize edilmeden ve heparinizasyondan önce takılması uygun olacaktır.
- Antibiyotiklerin insizyon öncesinde uygulanması gerekmektedir, bunun için de alerjik reaksiyonların da rahat gözlemlenebileceği bir zamanda yapılmasına dikkat edilir.
- İntraoperatif dönemle ilgili olarak;
 - KPB (Kardiyopomoner Bypass pompa) olmadan yerleştirilen **aortik kros klempin** sol ventrikül afterload artışına ve **distal organ perfüzyon bozukluğuna** sebep olduğu akılda tutulmalıdır.
 - Yeterli miktarda kristaloid,kolloid ve kan ürünleri verilmeli (%20 den fazla kan kaybında kan verilmeli, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu, kriyopresipitat, fibrinojen vs desteği akılda tutulmalı)
 - ✓ Pulmoner arter oklüzyon basıncı normal değerlere yakın tutulmalı
 - ✓ İdrar çıkışı 1 ml/kg/saat üzerinde olmalı
 - ✓ Elektrolit,glukoz ve asit-baz dengesi korunmalı
 - ✓ Hematokrit % 30 civarında tutulmalı
- Postoperatif dönemde ise;
 - ✓ 2-24 saat hasta mekanik ventilatörde kalmalı
 - ✓ Postoperatif dönemde artmış sıvı gereksinimi karşılanmalı
 - ✓ Etkin analjezi sağlanmalı
 - ✓ Yakın kanama takibi yapılmalı

Abdominal Aort Cerrahisi Anestezisinde Dikkat Edilecek Noktalar

- ✓ Kros klemp infrarenal ya da suprarenal yerleştirilebilir.
- ✓ **En önemli nokta** kros klemp konulma ve **açılma aşamasıdır** (Korfalı,2006).

Kros klemp (KK) konulması;

- ✓ Kalp hızında değişiklik olmadan arteriyel basıncın ve sistemik vasküler direncin düşmesine sebep olabilir.
- ✓ **Klemp altında kalan vücut bölgesinde kan akımı azalır ya da tamamen durur.**
- ✓ Klemp üzerinde arteriyel kan basıncı ve sol ventrikül afterloadu artar.
- ✓ Akut sol ventrikül yetmezliği, iskemi bulguları geliştiğinde NTG kullanılmalı.
- ✓ **KK konulmadan önce 100 IU/kg HEPARİN** ya da giriş ACT değerinin 2,5 katı olacak ACT'yi sağlayacak kadar heparin yapılır. KK kaldırıldıktan sonra protamin ile antagonize edilmelidir (100 IU Heparin= 1 mg Protamin)

Kros klemp (KK) açılması ;

Bu aşamada hastanın KK altında kalan kısmı dolaşıma açılacağından kanın dağılacığı alan genişler. Bu sebeple ani hipotansiyon ve reperfüzyon hasarına bağlı sorunlar gözlemlenebilir. Bazı hazırlıklar yapılmalıdır;

- ✓ **IV sıvılar** hazır olmalıdır.
- ✓ Vazodilatör tedaviler kesilmelidir.
- ✓ **Vazopressör ve inotrop ajanlar** hazır bulundurulmalıdır.
- ✓ KK açılmadan önce sıvı yüklemesi yapılmalıdır.
- ✓ Pulmoner arter oklüzyon basıncı indüksiyon öncesi değere göre 4-6 mmHg yükseltmeli veya maksimum CO ile uyumlu tutulmalıdır.
- ✓ Distal perfüzyon, şant veya bypass ile devam ettirilmediğinde belirgin Metabolik Asidoz görüleceğinden **NaHCO₃** (sodyum bikarbonat) ile düzeltilmelidir.
- ✓ Anestezi derinliğinin azaltılması, klempin parsiyel ya da yavaş açılması, olayın şiddetini azaltmaya yönelik diğer alternatiflerdir.

Assendan (Çıkan) Aort Cerrahisi Anestezisinde Dikkat Edilecek Noktalar

- ✓ Sternotomi ile birlikte KPB uygulanır
- ✓ Aort regurjitasyonu, uzun aortik KK süresi ve fazla miktarda kan kaybı olasıdır
- ✓ Transözefageal ekokardiyografi (TEE) kullanılabilir
- ✓ Arteriyel kan basıncı takibinde **sol radyal arter tercih edilmeli**, femoral ya da dorsalis pedis arterleri alternatif olabilir
- ✓ **Bradikardiden kaçınılmalı** (aort regurjitasyonunu artırır)

Arkus Aort Cerrahisi Anestezisinde Dikkat Edilecek Noktalar

- ✓ KPB ve **hipotermik sirkulatuvar arrest (total sirkulatuvar arrest,TCA)** uygulanır
- ✓ Derin hipotermi (15 °C) ile TCA 60 dakikaya kadar güvenlidir.
- ✓ **Serebral koruma için;**
 - Sistemik ve topikal hipotermi (baş çevresine buz kalıpları yerleştirme)
 - Düz EEG (elektroensefalografi) elde edecek kadar Tiyopental sodyum (Pentotal), Metilprednizolon (Prednol) (30 mg/kg) veya deksametazon, mannitol (0,5 g/kg) kullanılabilir.

Dessendan (İnen) Aort Cerrahisi Anestezisinde Dikkat Edilecek Noktalar

- ✓ **KPB olmadan ve sol torakotomi** pozisyonunda yapılır.
- ✓ Tek akciğer ventilasyonu gerekir, çift lümenli endobronşial tüp kullanılmalıdır (sol tüp kullanımı sağ üst lob ateletazi riskini ortadan kaldırır).
- ✓ Arteriyel kan basıncı takibinde **sağ radyal arter tercih edilmelidir.**
- ✓ Sol atrium-femoral arter (LA-FA) arasında bypass planlanıyorsa sağ femoral arter kateteri yerleştirilerek KK distalindeki arteriyel kan basıncı da monitörize edilir. KK esnasında hem radyal hem de femoral arter beraber değerlendirilir.
- ✓ Mannitol (0,5 gr/kg) KK den önce verilmeli
- ✓ KK konulduktan sonra ani sol ventrikül afterload artışını önlemek için NTG uygulanabilir (Moskowitz,Kahn&Reich,2001).
- ✓ Kanama riski dolayısıyla ototransfüzyon düşünülebilir.

- ✓ Pulmoner arter kateterizasyonu TEE (transözefageal ekokardiyografi) ile birlikte çok değerlidir.
- ✓ Hipotansiyonu önlemek için anestezi derinliği azaltılır, sıvı yüklenir, vazopressör ajan kullanılabilir.
- ✓ Kros klemp uygulaması spinal kord iskemisine ve paraplejiye neden olabilir. BOS (beyin omurilik sıvısı) drenajı ile bu durum önlenir. Bunun için L₃-L₄ intervertebral aralıktan eksternal lomber drenaj seti ya da epidural set ile kateter yerleştirilerek BOS basıncı sürekli monitörize edilebilir. Basınç artışlarında gereğinde drenaj ile basınç azaltılabilir. Ayrıca somatosensöriyel uyarılmış potansiyel monitörizasyonu uygulanabilir. Bu esnada kas gevşetici kullanmadan total intravenöz anestezi (TIVA) ile motor aktivite kontrol edilebilir.
- ✓ Spinal kordu korumak için de metilprednizolon ve mannitol kullanılabilir.
- ✓ Acil girişimler, uzun süreli hipotansiyon ve uzun süreli KK uygulaması renal yetmezliğe sebep olabileceğinden KK öncesi mannitol verilmesi yararlıdır.

Karotis Arter Cerrahisi Anestezisinde Dikkat Edilecek Noktalar

- Hastanın nörolojik muayenesi hakkında fikir sahibi olmak önemlidir. Ameliyat öncesi son bir muayene ile preoperatif durum ortaya konmalıdır.
- Ek hastalığı varsa onunla ilgili sorunların kontrol altında olup olmadığına bakılmalıdır.
- Hastanın kan basıncı ve kalp hızının sınırları belirlenir, her iki koldan ölçülen kan basıncında farklılık olup olmadığına bakılır.
- Önceden kullanılan ilaçların ameliyat sabahına kadar alınması sağlanır.
- Premedikasyon amaçlı olarak **ağır sedasyondan kaçınılır**, mümkünse sedasyon yapılmamalıdır.
- Bu tür ameliyatlarda genel anestezi, bölgesel blok ya da sedasyon eşliğinde lokal anestezi tercih edilebilir (McCleary,Maritati&Gough,2001). Hangi anestezi türünün seçildiğine bakılmaksızın;
 - İki adet geniş periferik damar yolu (16G) açılmalı
 - İntraarteriyel kanulasyon yapılarak monitörize edilmeli
 - Santral venöz kateterizasyon gerekli ise antekubital venlerden ya da femoral venlerden yapılmalı, internal juguler venler kullanılmamalı
 - Foley sonda takılmalı
 - Olası hipotansif/hipertansif durumlara acil müdahale edebilmek için vazodilatör ve vazopressör ajanlar infüzyon pumplarında hazır bulundurulmalıdır.
- Genel anestezi tercih edilecekse entübasyona hiperdinamik yanıtı önleyici indüksiyon tercih edilmelidir (Ascher&Hingorani,2001). Propofol ya da Sodyum tiyopental indüksiyonda tercih edilmelidir.
- Genel anestezi altındaki hastaya BIS ya da NIRS monitörizasyonu yapılabilir.
- Servikal pleksus bloğu uygulanabilir (20 ml %0,5 Bupivakain + 10 ml %2 lidokain + 10 ml serum fizyolojik solüsyonu kullanılır).
- Yakın takip gerektiren bu tür vakalar için her an genel anesteziye dönüş yapılacak şekilde hazırlıklı olunmalıdır.

Dikkat edilecek noktalar ve pratik bilgiler:

- Lokal anestezi eşliğinde işlem yapılacak olması hastanın daha fazla kontrol altında tutulmasını gerektirir.
- Perioperatif kan basıncı preoperatif değerlerde ya da normalin üst sınırında tutulmalı

- Postoperatif erken nörolojik değerlendirme için erken derlenme istenir. Bu sebeple kısa etkili anestezi ajanları tercih edilmeli, narkotik ilaç dozu azaltılmalı (Wilke, Ellis & McKinsey, 1996).
- Dekstroz içeren sıvılar kullanılmamalı
- Normokapni sürdürülmeli
- Karotid baroreseptörlerin manüplasyonlarına bağlı ani hipertansiyon, refleks bradikardi, nadiren hipotansiyon durumu takip edilmeli ve gereğinde anında cerrahi ekip uyarılmalı
- NTG, dopamin, adrenalin infüzyonları ve beta-blokerler hazır olmalı
- Kros Klemp yerleştirilmeden önce 5000-10000 IU Heparin yapılmalı (genel anestezi uygulanıyorsa 4-6 mg/kg sodyum tiyopental de uygulanabilir)

Postoperatif Dönem

Genel anestezi altında işlem yapılmış hastanın uyandırılma aşaması kontrollü yapılmalıdır. Bu sebeple yoğun bakıma mekanik ventilatör desteğinde çıkarılması ve sakin bir uyanma, ekstübasyon uygulanması gerekir. Çünkü bu dönemde kan basıncı ve kalp hızındaki artışların hematom oluşturma riski söz konusudur. Bu dönemde karşılaşılabilecek komplikasyonlar;

- ✓ Hemodinamik instabilite
- ✓ Operasyon yerinde hematom
- ✓ Serebral hiperperfüzyon sendromu
- ✓ Cerrahi retraksiyona bağlı sinir yaralanması (hava yolu obstrüksiyonuna hazırlıklı olunmalı)

Ayrıca postoperatif erken dönemde hastanın ekstübasyonu sırasında kas gevşetici antagonistler kullanılmalı, erken dönemde nörolojik muayene sık yapılmalıdır. Olası nörolojik problemlerin çözümü için anjiyografik görüntüleme ve gereğinde mekanik trombektomi uygulaması için vakit kaybedilmemesi önemlidir.

Periferik Arter Cerrahisi Anestezisinde Dikkat Edilecek Noktalar

Periferik arter hastalıklarında uygulanacak cerrahilerde genel ya da rejyonel anestezi yöntemleri tercih edilebilir. Cerrahi ekiple yapılacak işleme yaklaşım sorgulanmalı, anestezi türü buna göre seçilmelidir. Erken dönemde yapılacak heparinizasyon sebebiyle rejyonel tekniklerin seçiminde dikkatli olunmalıdır.

- ✓ KPB olmadan yerleştirilen **aortik kros klempin** sol ventrikül afterload artışına ve **distal organ perfüzyon bozukluğuna** sebep olduğu akılda tutulmalıdır.
- ✓ **En önemli nokta** kros klemp konulma ve **açılma aşamasıdır**.

Kros klemp (KK) açılması aşamasında hastanın KK altında kalan kısmı dolaşıma açılacağından kanın dağılacığı alan genişler. Bu sebeple ani hipotansiyon ve reperfüzyon hasarına bağlı sorunlar gözlemlenebilir. Bazı hazırlıklar yapılmalıdır;

- ✓ **IV sıvılar** hazır olmalıdır.
- ✓ Vazodilatör tedaviler kesilmelidir.
- ✓ **Vazopressör ve inotrop ajanlar** hazır bulundurulmalıdır.
- ✓ KK açılmadan önce sıvı yüklemesi yapılmalıdır.
- ✓ Pulmoner arter oklüzyon basıncı indüksiyon öncesi değere göre 4-6 mmHg yükseltilmeli veya maksimum CO ile uyumlu tutulmalıdır.
- ✓ Distal perfüzyon, şant veya bypass ile devam ettirilmediğinde belirgin Metabolik Asidoz görüleceğinden **NaHCO₃** ile düzeltilmelidir.
 - ✓ Anestezi derinliğinin azaltılması, klempin parsiyel ya da yavaş açılması olayın şiddetini azaltmaya yönelik diğer alternatiflerdir.

KAYNAKLAR

Ascher E, Hingorani A. (2001). Changing characteristics of carotid endarterectomy Ann Vasc Surg; (15),275-280.

Korfalı G. (2006). Anestezi Protokolleri, Logos Yayıncılık (2nd edit)

McCleary AJ, Maritati G, Gough MJ. (2001). Carotid endarterectomy; local or general anaesthesia? Eur J Vasc Endovasc Surg (22),1-12.

Moskowitz DM, Kahn RA, Reich DL:. (2001). Anesthesia for the surgical treatment of thoracic aortic disease In: Textbook of Cardiothoracic Anesthesiology. Thys DM. (ed) (1st edit) McGraw-Hill 680-710.

Wilke HJ, Ellis JE, McKinsey JF. (1996). Carotid endarterectomy: perioperative and anesthetic considerations. J Cardiothorac Vasc Anesth (10),928-949.

Bir Demiyelinizan Hastalık Olan Multipl Sklerosizde Beslenme ve Diyet Yaklaşımları

Nesibe Çakıcı¹
Öznur Özge Özcan²
Müge Ensari Özay³
Mesut Karahan⁴
Muhsin Konuk⁵
Nevzat Tarhan⁶

1. MULTİPL SKLEROSİZ

Multipl skleroz (MS), demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nöron kaybı ile sonuçlanan merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır (Bar-Or&Li,2021). MS'den etkilenen bireylerde kas güçsüzlüğü, kol ve bacaklarda uyuşma, yorgunluk ve bilişsel işlev bozuklukları gibi belirtiler görülebilmektedir. Hastaların çoğu genellikle MSS'nin en sık etkilenen bölgeleri olan omurilik, beyin sapı, beyincik ve optik sinir defisitlerini içeren şikâyetler ile başvurmaktadır. Klinik olarak MS dört formda bulunur: 1) Nüks-geçici (klinik izole sendrom) 2) İkincil-ilerleyici (SPMS) 3) birincil-ilerleyici (PPMS) 4) ilerleyici-tekrarlayıcı ve genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik sakatlığın en yaygın nedenidir. Nüks eden düzelten MS (RRMS), tüm vakaların % 85'ini oluşturan en yaygın MS şeklidir. Hastalığın tüm formları ilerleyicidir, yalnızca RRMS, hastalığın tamamı boyunca nüks ve remisyon dönemleri ile karakterize edilir (Andhavarapu& ark. 2019). MS'in nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak MS'in gelişiminde çok önemli rol oynayan çevresel, genetik ve bulaşıcı faktörler bilinmektedir. Potansiyel bir çevresel risk faktörü enlemdir, çünkü güneş ışığına maruz kalmanın D vitamini düzeyleriyle ilişkisi MS riski ile ters orantılıdır (Kamm, Uitdehaag & Polman, 2014). Bu tür çevresel risk faktörleri, bazı genetik faktörlere de katkıda bulunabilir. Lökosit antijeni HLA-DRB1*15 aleli, MS duyarlılığı için en yaygın genetik belirteçtir. MS kalıtsal bir hastalık olarak görülmesi de, genetiğin MS yatkınlığı üzerindeki etkisi yaklaşık %20 oranında ailesel nüks ettiği görülmektedir (Huitema & Schenk, 2018). Ayrıca diğer otoimmün olarak kabul görmüş hastalıklarda olduğu gibi MS'li kişilerinde yaklaşık dörtte üçü kadındır ve MS prevalansı 1000 kişide 1-2 kişi şeklindedir (Reich, Lucchinetti & Calabresi, 2018). MS teşhisi, McDonald's teşhis kriterlerine dayanmaktadır, klinik belirleme; manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve görsel uyarlılmış potansiyellerle gösterilen karakteristik lezyonlarla ilişkilendirilmektedir (Thompson& ark. 2018).

¹ Üsküdar Üniversitesi, 34662, İstanbul, Türkiye

² Üsküdar Üniversitesi, 34662, İstanbul, Türkiye

³ Üsküdar Üniversitesi, 34662, İstanbul, Türkiye

⁴ Sorumlu Yaza, Üsküdar Üniversitesi, 34662, İstanbul, Türkiye, mesut.karahan@uskudar.edu.tr

⁵ Üsküdar Üniversitesi, 34662, İstanbul, Türkiye

⁶ Üsküdar Üniversitesi, 34662, İstanbul, Türkiye

Patolojisi

MS'in patolojik özelliği, histolojik olarak inflamasyon, demiyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaptik kayıp, gliozisle sonuçlanan astrositlerin proliferasyonu ve oligodentrogliopati ile karakterizedir (Jia, Baranzini & Hauser, 2020). MS'de demiyelinizasyon beyaz madde ile sınırlı olmamakla birlikte gri madde demiyelinizasyonu patolojik olarak tespit edilebilir ve hastalığın erken evrelerinde bile mevcut olduğu görülmektedir. Tarihsel olarak MS'in T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu tahmin edilmektedir. Hayvan modelleri T hücrelerinin nöroinflamasyonun patogenezindeki rolü için yeterli kanıt sağlamıştır. Hem T hücreleri hem makrofajlar olmak üzere mononükleer hücreler tarafından perivasküler ve parankimal infiltrasyon, akut MS beyaz madde lezyonunun karakteristik özelliğidir (Jia, Baranzini & Hauser, 2020). Beyaz madde lezyonlarındaki otoreaktif T hücrelerinin miyeline karşı immün saldırıyı teşvik ettiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte MS hastalarında kesin otoantijen bilinmemektedir. Lezyonlar tipik olarak hastalığın erken evrelerinde ortaya çıksa ve hastalar çoğunlukla hastalık aktivitesinin akut relapslarından kurtulabilsede, hastalık ilerledikçe artan bir aksonal dejenerasyon vardır. Bu da kalıcı hasar ve sakatlıkla sonuçlanabilmektedir (Reich, Lucchinetti & Calabresi, 2018).

DNA Metilasyonu: Multipl Sklerozda Yeni Bir Oyuncu

DNA metilasyonu, RNA nükleotid zincirindeki sitozin kalıntılarına metil gruplarının eklendiği işlemdir. Bu bağlanma genomda birikerek CpG adacıklarını oluşturan, sitozin-guanin dinükleotidlerinde meydana gelmektedir. Bu adalar özellikle gen promotör bölgelerinde ve diğer düzenleyici bölgelerde bol miktarda bulunur. Metilasyon, bir metil grubunun s-adenosil-1-metiyoninden (SAM) sitozinin 5. karbonuna transferini katalize eden DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından gerçekleştirilmektedir (Iridoy Zulet & ark. 2017). DNA metilasyonu, üç ana DNA metiltransferaz (DNMT) tarafından katalize edilir. DNMT3a/b de nova metilasyon reaksiyonlarından sorumludur. DNMT1 ise DNA metilasyonunun bakımını gerçekleştirir (Iridoy Zulet & ark. 2017), Webb & Guerau-de-Arellano, 2017).

Metiyonin, özellikle et, balık, yumurta ve süt ürünleri gibi diyet kaynaklarından elde edilirken aynı zamanda folat veya betain yolları ile de üretilebilir. Folat yolu, homosisteinden metiyonin üretmek için folat, B₂, B₆, B₁₂ vitamini ve aktif serin hidroksimetil transferaz (SHMT), metilentetrahidra folat redüktaz (MTHFR) ve metiyoninsentaz gerektirir. Betain yolu sadece karaciğer ve MSS'de bulunan betain ve betain hidroksimetil transferaz (BHMT) gerektirir. Diyetle alınan metiyonin, kan metiyonin ve SAM seviyeleri üzerine etki ederek histon metilasyonunu ve gen ekspresyon değişikliklerini desteklemektedir (Webb & Guerau-de-Arellano, 2017). MS hastalarında metiyonin yolunun çeşitli metabolitlerinde değişiklikler gözlenmiştir. MS hastalarında, plazma metiyoninin azaldığı, plazma SAM'ın RRMS'de değişmediği ve ilerleyici MS'de arttığı bulunmuştur. Ek olarak, primer progresif MS ve sekonder progresif MS'de daha yüksek SAM/S-adenosilhomosistein (SAH) oranları bulunmuştur (Gardner & ark. 2013). Bir diğer çalışmada ise kontrollere kıyasla erken evre RRMS hastalarında plazma metiyonin seviyelerinde anlamlı bir azalma görüldü. (p<0.05) Bir önceki çalışma ile tutarlı şekilde, bu çalışmada da plazma metiyonin, SAM, SAH ve vitamin B₁₂ düzeylerinin azaldığı bildirildi (Singhal & ark. 2018). MS hastalarında plazmada ve serumda yüksek homosistein seviyeleri bildirilmiştir. (Zhu, He & Liu, 2011).

DNA metilasyonu, MS'deki kesin rolü tam olarak açıklanmaya devam etsede birkaç çalışma, MS hastalarından toplanan hem bağışıklık hücrelerinde hem de beyin dokusunda farklı şekilde metillenmiş bölgeler bildirmiştir. Bu çalışmalar Tablo 2'de sunulmuştur. Bu çalışmalarla DNA Metilasyonu ve MS arasındaki yayınlanmış mevcut çalışmalarını özetlemekteyiz.

Tablo 2. DNA metilasyonu ve MS ile ilgili çalışmaların temel özellikleri

Referanslar	Doku	Örneklem	Çalışma Türü	Sonuçlar
Mastronardi & ark. 2007	Beyin ve timusun kortikal beyaz maddesi	Normal kontroller (n = 4) MS hastaları (n = 12)	Aday gen DNA metilasyon yaklaşımı	MS hastalarının beyaz maddesinde %30 demetilasyon
Calabrese & ark. 2014	PBMC'ler	Sağlıklı kontroller (n = 40) MS hastaları (n = 40)	Aday gen DNA metilasyon yaklaşımı	Kusurlu metilasyon ile indüklenen MS PBMC'lerde TET2 ve DNMT1 gen ekspresyonunun aşağı regülasyonu
Baranzini & ark. 2010	CD4+ T lenfositleri	3 çift uyumsuz MS ikiz (2 RRMS ve 1 SPP)	Genom çapında DNA metilasyon yaklaşımı	Epigenom farklılıklarına dair kanıt yok
Handel & Ark. 2010	PBMC'ler	Benign MS (n=48) malign MS (n=20)	Aday gen DNA metilasyon yaklaşımı	HLA-DRB1*1501, HLA-DRB5 boyunca DNA metilasyonu ve MS şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yok

RRMS, tekrarlayan-düzelten MS; MS, multipl skleroz; DNMT, DNA metiltransferaz1; TET2, on-on bir translokasyon metilsitozin dioksijenaz 2; PBMC, periferik kan mononükleer hücreleri; HLA, insan lökosit antijeni

Histon Asetilasyonu

Histonlar, kromotinin temel yapısal ve işlevsel birimi olan nükleozomun yapı taşları olarak işlev gören korunmuş proteinlerdir. Bu proteinler çekirdek (H2A, H2B, H3 ve H4) ve bağlayıcı (H1 ve H5) histonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Histon proteinleri ayrıca asetilasyon, fosforilasyon, metilasyon, deaminasyon, ubikitinasyon, ADP ribozilasyonu ve toplama gibi bir dizi transasyon sonrası biyokimyasal modifikasyonlara uğramaktadır (He & ark. 2018).

Histon asetilasyonu, histon asetiltransferazların (HAT) ve histon deasetilazların (HDAC) iki enzimi tarafından katalize edilmektedir. HAT'ler bir asetil grubunu asetil Co-A'dan lizin yan zincirlerinin amino grubuna aktarır. Bu durum, lizinin pozitif yükünü nötralize edip histon ile DNA zinciri arasındaki etkileşimi zayıflatır ve sonuç olarak bu durum gen ekspresyonunu artırır. Diğer yandan HDAC'ler histonların asetilenmiş lizin kuyruğunda bir asetil grubunu çıkartarak pozitif yük ekler yoğun bir kromotin konformasyonuna yol açar. Bu durumda gen ekspresyonunu azaltır (Aslani & ark. 2017).

MS'in hem bağışıklık hem de nörodejeneratif süreçlerinde ortak olan bir patojenetik işlev çekirdeği, MS risk genlerinin ve bunların kodlayan proteinlerinin işlevsizliği ile karakterize edilmiştir. MSS hücreleri de dâhil olmak üzere çekirdekli hücrelerde epigenetik transkripsiyon düzenleyici mekanizmalar geniş çapta kabul görmüştür. Bu nedenle, kromatinin epigenetik düzenlemesindeki MS'e özgü değişiklikler, gen ekspresyonunda merkezi bir rol oynayabilir ve MS'in başlaması ve gelişmesi için gerekli olabilir. Bunların arasında histon modifikasyonu önemli bir epigenetik mekanizmadır (van den Elsen & ark. 2014).

Demiyelinizasyon sürecinde in vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda oligodentrosit farklılaşması ile negatif ilişkili olarak gelişen histon asetilasyonu gösterilmektedir. Oligodentrositlerde artan histon H3 asetilasyonu, daha sonra MS hastalarında bozulmuş remiyelinizasyona yol açabilecek yüksek seviyelerde oligodentrosit farklılaşması transkripsiyonel inhibitörleri ile ilişkili olduğu görülmektedir. Tersine, histon deasetilasyonu gelişimsel miyelinasyon ve ayrıca remiyelinizasyon sırasında oligodentrosit transkripsiyonel profilinin ekspresyonunu sağlar. Normal görünümlü beyaz cevher (NAWM) ve erken MS lezyonlarında histon asetilasyon modelinde belirgin değişiklikler gözlenmiştir (Aslani & ark. 2017, van den Elsen & ark. 2014). Pedre ve ark. çalışma grubunun ön loplalarının beyaz maddesinde ve MS hastalarında histon asetilasyonuna doğru bir kayma olduğunu ortaya koymuştur. Buna ek olarak, MS'li bireylerde olgun oligodentrositlerin çekirdeklerinde asetilenmiş histon için artan immünreaktivite saptanmıştır. Ayrıca artan histon asetilasyonu hastalık süresi ile bağlantılı bulunmuştur (Pedre & ark. 2011). Bununla birlikte MS hastalarında veya oligodentrosit fonksiyonunda histon asetilasyon rolünü ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Mitokondriyal hasar ve elektron zincirinin alt birim ekspresyonunun azalması, nörodejenerasyonun indüklenmesinde anahtar role sahiptir. Bir metil donörü olan betainin MS korteksinde kontrol grubuna kıyasla, MS hastalarından alınan kortikal nöronlarda betain homosistein metiltransferazın azalmasının H3K4me3'ün (DNA paketleme proteini ve histon H3 proteini üzerindeki lizin 4'e üç metil grubunun eklenmesini ifade eder.) değişen metilasyonu ile korele olduğu ve bunda oksidatif fosforilasyon genlerinin aşağı regülasyonuna ve MS korteksindeki solunum kusurlarına katkıda bulunabileceği tespit edilmektedir (Küçükali & ark. 2015). Bu sonuçlar, histon modifikasyonlarının MS'deki nörodejeneratif süreçlerle merkezi olarak bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Mikro RNA (miRNA) Aracılı Gen Susturma

MikroRNA'lar, mesajcı RNA'lara bağlanarak transkripsiyon sonrası seviyelerde gen ekspresyonunu düzenleme ve bunların degradasyonuna veya translasyonel baskılanmasına yol açabilen kodlama yapmayan küçük tek iplikli RNA molekülleridir. MiRNA'ların hücre proliferasyonu, gelişimi ve farklılaşması, apoptoz, hücre metabolik süreçleri ve birçok hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı görülmektedir (Aslani & ark. 2017, Küçükali & ark. 2015).

Muñoz-San Martín ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada, hücre BOS'ta miRNA'ların (mir-21, mir-146a, ve mir-146b) aşırı ekspresyonu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gadolinyum artırıcı (Gd+) lezyonlu MS hastalarında ayırt edici bir özelliktir. Bu verilerin ışığında, MS'de bu miRNA'ların aşırı ekspresyonunun, MS'deki proinflatuar ortama karşı koymak için indüklendiği ve beyindeki zararlı hasarı azaltmak amacıyla BOS'a salınabileceği hipotezini destekler niteliktedir (Muñoz-San Martín & ark. 2019). Haghikia ve ark. 53 MS hastası ve 39 kontrol grubu hastasının BOS analizi yapılarak miRNA profillemesinden sonra, miR-922 ($p = 0.0001$), miR-181c ($p = 0.0007$) ve miR-633'ün ($p = 0.0014$) MS'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı şekilde düzenlendiğini nicel olarak doğrulanmıştır (Haghikia & ark. 2012).

MS hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan 600'den fazla PBMC hücrelerinde miRNA ekspresyonu karşılaştırıldı ve MS hastalarının hücrelerinde 21 farklı şekilde eksprese edilmiş miRNA tespit edildi (Luo & Fu, 2019). Bir başka çalışmada kontrollere kıyasla MS hastalarının PBMC'lerinde 18 miRNA farklı şekilde eksprese edildi (Freiesleben & ark. 2016). Gandhi ve ark. MS hastalarından alınan plazma örneklerinde 368 miRNA'yı değerlendirdi. RRMS hastalarında 29 miRNA'nın ve SPMS hastalarında 35 miRNA'nın spesifik olduğunu gözlemlendi. Bu çalışmada, yalnızca RRMS hastalarının mir-92a1 bu hastalarda sakatlık skoru ve hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur (Gandhi & ark. 2013).

Bu sonuçları doğrulamak için ve miRNA'ların MS bağlamındaki gerçek rolünü aydınlatmak için fonksiyonel çalışmalara ve daha büyük kohortların analizlerine ihtiyaç vardır.

Multipl Sklerozda Diyet Kalıpları

Kalori Kısıtlaması

Aralıklı oruç veya kalori kısıtlama diyetleri, temel besin maddelerini kaybetmeden veya yetersiz beslenmeye neden olmadan kalori alımını azaltmak için günlük diyetle kullanılan yöntemdir (Mojaverrostami & ark. 2020). Kalori kısıtlama, kilo kaybının yanında anti-inflamatuar ve nöroprotektif faydaları bulunmaktadır. Oksidatif stres ve dolaşımda sitokin, adipokin ve glukokortikoidlerin azalmasına yardımcı olmalarının yanında otofaji, nörotrofik faktörler, mitokondriyal biyosentez üzerinde etkileri bulunduğu görülmektedir (Evans & ark. 2019).

Birkaç fare modeli çalışmasında kalori kısıtlı veya aralıklı oruç diyetlerinin deneysel otoimmün ensefalomyelitte (EAE) hastalık riskini, başlangıcını, şiddetini azaltma ve demiyelinizasyonu, aksonal hasar ve nöronal inflamasyonu indirgeme potansiyeli sergilediği tespit edilmiştir (Razeghi Jahromi & ark. 2016, Meijuan & ark. 2021). Cignarella ve ark. yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada aralıklı oruç diyeti ile kısıtlanan kalori ihtiyacı EAE'yi iyileştirdiği, kan adipokinlerini azaltıp bağırsak bakteri çeşitliliğini arttırdığı gözlemlendi (Cignarella & ark. 2018). 2016 yılında, 3 günlük açlığı taklit eden bir diyet çalışmasında EAE'nin klinik şiddetini azalttığı ve aksonlarda oligodendrosit öncü hücre yenilenmesini desteklediği bulundu (Choi & ark. 2016).

Riccio ve arkadaşlarının yaptığı 7 aylık pilot çalışmada, 33 RRMS ve 10 PPMS'li hastaya kalorini kısıtlayarak bir beslenme programı oluşturuldu. Hastaların yarı vegan diyetine D vitamini ve bazı besin takviyeleri (lipoik asit, balık yağı, omega-3, resveratrol ve multivitamin kompleksi) eklenerek 6 ay sonra değerlendirmeye tabi tutuldu. Çalışmanın sonucu olarak gruplardaki kişilerde nörolojik belirtilerinde bir değişikliğe rastlanmadı. Bunun yanında, beslenme müdahalesi ve besin takviyeleri sonrası jelatinaz matriks metalloproteinaz-9'un (MMP-9) aktive edilmiş izoformlarının serum seviyeleri; PPMS'de %59, RRMS'li hastalarda %51 oranında azalmış olduğu görüldü (Riccio & ark. 2016). 36 MS'linin dâhil olduğu pilot çalışmada, hastalar 8 hafta boyunca günlük kalori kısıtlama diyeti (enerji ihtiyaçlarında günlük %22 azaltma), aralıklı kalori kısıtlama diyeti (enerji ihtiyaçlarında 5 gün/hafta %75 azalma, 2 gün/hafta; %0 azalma) veya dengeli bir diyet (enerji ihtiyacında 7 gün/hafta %0 azalma) şeklinde üç diyet grubuna randomize edildiler. Çalışmanın sonucunda, kalori kısıtlama diyeti uygulayan gruplarda ortalama 3,4 kg kilo kaybı olduğu gözlemlendi. Bunun yanında, her iki kalori kısıtlama diyeti kontrol grubuna kıyasla duygusal refah ve depresyon puanları gibi ölçütlerin olumlu yönde değiştiği kaydedildi. Bundan dolayı, kalori kısıtlama diyetlerinin MS'li bireylerde kilo verme ve duygusal sağlığı iyileştirmede güvenli, uygulanabilir bir yol olduğunu ortaya koydu (Fitzgerald & ark. 2018).

Swank Diyeti

Swank diyeti, Dr. Roy Swank tarafından 1950'lerde geliştirilmiş olup, o dönemlerde MS'li kişilere tedavi niteliğinde önerildiği görülmektedir. Swank diyeti, doymuş yağlardan fakir (<15 g/gün) doymamış yağları ise 40 g/gün olarak sınırlandıran bir diyettir (Altowajri & ark. 2017, Swank & Goodwin, 2003). Ayrıca bireylerin diyetlerinin yanında morina karaciğeri yağı, balık yağı, yumurta ve multivitamin desteklerinin de kullanılmasını önermektedir (Wahls & ark. 2019).

Dr. Swank 144 MS'li birey ile ileriye dönük en uzun takipli diyet çalışması yürütmüştür. Çalışma sonucunda, 34 ve 50 yıl sonrasında, deneklerin daha iyi bir sağlığa sahip olduğu görülmüştür. Çalışma sürecinde deneklerin diyetine bağlılıkları doğrultusunda nüks oranlarında ve sakatlığın ilerlemesinde azalma olduğu kaydedilmiştir. Aynı zamanda sağ kalımda da iyileşmeler olduğu gözlenmiştir. Swank'ın çalışmasının bir kontrol grubu olmaması ve beyin görüntüleme eksikliğinin bulunması çalışmanın sınırlaması olmuştur (Swank & Goodwin, 2003, Swank & Dugan, 1990).

2087 kişinin katıldığı uluslararası bir beslenme anket çalışmasında sağlıklı yağ tüketimi olan MS'li bireylerde daha iyi yaşam kalitesi ve daha düşük engellilik düzeyinin daha olası olduğu kaydedilmiştir (Hadgkiss & ark. 2015). Ek olarak, 32 RRMS'li bireyde yapılan tek kör randomize kontrollü çalışmada, düşük yağlı, bitki bazlı bir diyet uygulandı. Çalışma sonucunda, EDSS skorunda, beyin MRI'nda, nüks hızında bir değişim gözlenemedi. Bunun yanında diyet grubunda, yorgunluk, VKİ'de olumlu anlamda değişimler kaydedildi (Yadav & ark. 2015). Yakın tarihli Chenard ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Swank diyeti MS'li bireyler için Amerika Diyet Yönergeleri ile karşılaştırıldı. Swank diyetinin A,C,E vitamini, folat, kalsiyum, demirden fakir olduğu ve bunların takviyeler ile karşılanması gerektiği bildirildi (Chenard & ark. 2019). 24 haftalık bir çalışmada 100 RRMS'li bireyde yorgunluk üzerindeki etkiyi değerlendirmek için Swank diyetine karşı Wahl diyetinin randomize denemesi devam etmektedir ([NCT02914964](#)) (Wahls & ark. 2018).

Bu diyetin uzun vadeli sağlık üzerine olumlu etkilerini daha iyi kavrayabilmek için büyük çaplı örneklem boyutlarına sahip uzun çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

McDougall Diyeti

McDougall diyeti, çoğunlukla kompleks karbonhidratlara dayanan nişasta ve bitki bazlı bir diyettir. Günlük alınan enerjinin yaklaşık %10'u yağdan, %14'ü proteinden, %76'sı karbonhidrattandır. Sodyum alımı sınırlıyken tahıllar, baklagiller, meyve ve sebzeler dâhilken, yumurta, süt, balık gibi et ve tüm hayvansal yağları ortadan kaldırmayı hedefler. Demir, çinko, B₁₂ ve D vitamini, kalsiyum, omega-3'ler McDougall diyetinin uygulanmasından kaynaklanan potansiyel beslenme eksiklikleri olarak karşımıza çıkmaktadır. (Altowajri & ark. 2017, Langley & ark. 2020)

2014 yılında McDougall Araştırma ve Eğitim Vakfı tarafından yapılan 61 RRMS hasta kohortunu 12 ay boyunca, diyet grubu (n=32) ve kontrol grubu (n=29) şeklinde randomize edildi. McDougall diyetine %80 bağlılık oranı kaydedildi. Çalışma sonunda, yorgunluk, VKİ ve kan lipid düzeylerinin olumlu şekilde etkilendiği tespit edildi. Ek olarak, 1 yıl sonraki MRG, klinik nüks ve engellilikte değişimlere rastlanmadı. Bu küçük popülasyonlu kohort çalışmada McDougall diyetinin MS hastalık aktivitesini etkilediği görülemedi. (Yadav & ark. 2015) MS'te yorgunluk yönetimini değerlendirmek için 108 MS'li bireyde yürütülen randomize kontrollü pilot çalışma devam etmektedir ([NCT03322982](#)).

Paleolitik Diyet

Paleolitik diyet, son yıllarda hem genel nüfus hem de MS hastaları arasında çokça kullanılır hale geldi. Diyet meyveler, kabuklu yemişler, köklü bitkiler ve baklagiller hariç doğal işlenmemiş yağsız et ve bitki bazlı gıdaların alınmasını önermektedir. Doymuş yağ asitlerinin çoklu doymamış yağ asitlerine oranı 1.5-2:1 şeklinde tavsiye edilmektedir. Wahls paleo diyeti, her gün 3 porsiyon yeşil yapraklı sebze, 3 porsiyon kükürt bakımından zengin sebze, 3 porsiyon farklı renk yoğunluğundaki meyve veya sebze tüketilmesi gerektiğini önermektedir. Ek olarak, 2 yemek kaşığı omega-3'den zengin yağ tüketimi, 100-120 ml veya daha fazla miktarlarda hayvansal veya bitkisel protein alınmasını tavsiye eder. Bunun yanında glutensiz beslenmeyi göz önünde tutmaktadır. Paleo diyetinde süt, yumurta ve gluten içeren gıdalar kesinlikle yasaktır (Wahls & Adamson, 2014, Cordain, 2002). Paleo diyetinin modifiye edilmiş versiyonu, 2008'de Dr. Terry Wahls tarafından geliştirilip Wahls protokolünün bir kısmını oluşturmaktadır. Bu diyetle ilgi çeken özellik bağırsak geçirgenliği ve MSS iltihabına katkıda bulunabilecek lektin içeren gıdaların yasaklanmasıdır (Wahls & ark. 2019, Cordain & ark. 2000). İnflamasyona sebep olan gıdaların (domates, beyaz patates, baklagiller, kuruyemişler vs.) diyetle eliminasyon yoluyla düşük lektinli oluşturulan paleolitik diyetle yürütülen tek kollu klinik çalışmada, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hasta bireylerde hastalığın biyobelirtçeleri ile endoskopik skorlarında olumlu yanıtlar oluştuğu gözlemlendi (Konijeti & ark. 2017).

2017 yılında gerçekleştirilen randomize kontrollü pilot çalışmada 17 RRMS'li bireye 3 ay boyunca Wahls diyeti uygulanmıştır. Çalışmayı tamamlayan bireylerin %65'inde yorgunluk ve egzersiz kapasitesinde artışla beraber el ve bacak fonksiyonlarını geliştirdiği gözlemlenmiştir. Aynı zamanda diyet grubunda inflamasyonu azaltan K vitamininde de artış olduğu bildirildi (Irish & ark. 2017). Wahls protokolünü ve paleo diyetini değerlendiren 10 SPMS'li hastaya 12 ay boyunca çok modlu (diyet takviyeleri, egzersiz programları, nöromusküler elektrik stimülasyonu, masaj ve meditasyon) bir müdahale çalışmasında bulunuldu. Çalışmaya katılan katılımcıların yorgunluğu önemli derecede iyileştirdiği görüldü (Bisht & ark. 2014). 18 progresif MS hastası üzerinde yapılan pilot çalışmada, egzersiz, nöromusküler elektrik stimülasyonu ve stres azaltma teknikleri ile birlikte modifiye edilmiş paleo diyeti uygulandı. Başlangıçtan itibaren 3, 6, 9, 12. aylarda Yorgunluk Şiddet Ölçeği kullanılarak yorgunluk dereceleri değerlendirildi. Çalışma sonucunda, hastalarda yorgunluk ve kan lipid profillerinde iyileşmelere rastlanıldı (Fellows Maxwell & ark. 2019). Modifiye edilmiş Paleo-Wahls diyetlerini içeren daha fazla çalışma devam etmekte ve öncelikle yorgunluğun azaltılmasına odaklanmaktadır ([NCT02687919](#) , [NCT02914964](#)).

Paleo diyetinde dikkat edilmesi gereken hususlar; tahıl alımının azalmasından kaynaklı folik asit, B₁ vitamini ve B₆ vitamini süt ve yumurta alımının eksikliğinden kaynaklı kalsiyum ve D vitamini eksikliği riskine sebep olmaktadır. (Titcomb & ark. 2020)

Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti meyve, sebze, sert kabuklu yemişler, zeytinyağı ve kepekli tahıllar bakımından zengindir. Orta düzeyde balık, kümes hayvanları ve şarap alımı olduğu görülürken düşük miktarlarda süt ürünleri ve kırmızı et tüketimi görülmektedir (Mentella & ark. 2019). Akdeniz diyetinde artan polifenol, tanen, flavonoid ve organosülfür tüketimine bağlanmaktadır. Polifenolden zengin, kuru zeytin yaprağı ekstratını destekleyen sıçan modeli EAE şiddetinin ve oksidatif stresin azaldığını aynı zamanda miyelin bütünlüğünün de korunduğunu bildirdi (Giacometti & Grubić-Kezele, 2020). Bir başka çalışmada ise sarımsakta en yaygın bulunan organosülfür olan S-allil sistein ile beslenen sıçan modelinde EAE'nin neden olduğu zararlı etkileri önlediği görüldü (Escribano & ark. 2017).

Yayınlanan çalışmalarda Akdeniz diyetinin MS hastalığı üzerindeki klinik tablolara etki edebileceği görülmektedir. Bu çalışmalar Tablo 4 'te özetlenmektedir.

Tablo 4. Akdeniz diyeti ve MS arasındaki ilişki

Çalışma Şekli	Deneysel Sistem	Akdeniz Diyetinin MS'te Yaptığı Değişiklikler	Referans
Çok Merkezli Kesitsel Anket Çalışması	n=435 MS hastası	↓ İnflamasyon ↑ MS'in neden olduğu sakatlık ve engellilik üzerine yararı	(Esposito & ark. 2021)
Randomize Kontrollü Pilot Çalışma	Diyet Grubu n=18 Kontrol Grubu n=18	↓Yorgunluk (p=0.01) ↓MS semptomları ve sakatlık	(Katz Sand & ark. 2019)
Kesitsel Kohort Çalışma	MS tanısı<5 yıl n=180	↓Talamik hacim Daha fazla süt tüketimi olan bireylerde T ₂ lezyonlarının hacimlerinde ↑Daha fazla deniz ürünü ve omega-3 takviyesi alan bireylerde MRG sonuçlarında normal görünümlü beyaz cevherin mikroyapısal bütünlüğünü koruma özelliği	(Katz Sand & ark. 2021)
Kohort Çalışma	n=62 RRMS	Akdeniz diyeti MS hastalığı semptomları ile ilişkisi bulunamamaktadır.	(Souissi & ark. 2019)
Vaka Kontrol Çalışması	MS hastası n=70 Kontrol Grubu n=142	↓ MS riski	(Sedaghat & ark. 2016)
Klinik Çalışma	n=5 SPMS 12 ay boyunca Akdeniz diyeti+sinbiyotik takviyesi	↓ İnflamasyon ↑ MS'in neden olduğu yorgunluk ve sakatlık ↑ Yaşam kalitesi	(Moravejolahkami & Chitsaz, 2019)
Randomize Kontrollü Çalışma	Diyet Grubu n=68 RRMS Kontrol Grubu n=79 RRMS	↓İnflamatuar belirteçler ↓Yorgunluk şiddeti	(Bohlouli & ark. 2021)
Vaka Kontrol Çalışması	Alternatif Akdeniz Diyet Skoru Grubu 282 vaka, 558 kontrol Modifiye Edilmiş Akdeniz Diyet Skoru Grubu 254 vaka, 451 kontrol	Modifiye edilmiş Akdeniz diyet grubunda alternatif Akdeniz diyet grubuna kıyasla: ↓MSS demiyelinizasyonu	(Black & ark. 2019)
Kohort Çalışma	MS hastası n=480	Akdeniz diyetinin MS gelişme riski ile ilişkisi bulunamadı. (p=0.43)	(Rotstein & ark. 2019)

**Tek Kör Randomize
Kontrollü Çalışma**

n=180 RRMS

↑Yaşam kalitesi ↓Yorgunluk
şiddeti

(Mirashrafi &
ark. 2021)

Semboller ve kısaltmalar: ↑ artan bolluk; ↓ azalmış bolluk; RRMS, tekrarlayan-düzelten MS; SPMS, ikincil ilerleyici MS; MRG, manyetik rezonans görüntüleme

Bütün bu, klinik ve anket çalışmalarındaki örnekler Akdeniz diyetinin MS'in neden olduğu semptomlar ve hastalığın ilerlemesinde nedensel bir rol oynadığının göstergesi olmaktadır. Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Glutensiz Diyet

Glutensiz bir diyet, buğday, çavdar, arpa ve yulaf bunların hibritleştirilmiş suşlarından elde edilen gıda ürünlerinde bulunan bir protein kompleksi olan glutenin tamamen diyetten çıkarılması ile oluşmaktadır (Melini & Melini, 2019). MS'de glutenin rolü olup olmadığı ve MS'li bireylerde çölyak hastalığı prevalansının artması ile ilişki durumu hakkında yeterli kanıt bulunamamaktadır (Thomsen & ark. 2019, Passali & ark. 2020). Dark Agouti fareleri EAE için aşılama yapıldıktan sonra glutensiz diyet ile beslendi. 40 gün sonra glutensiz diyetle beslenen fare modelinin daha kötü EAE profili seyrettikleri bunun yanında daha erken motor bozulma başlangıcına sahip oldukları görüldü (Di Marco & ark. 2004). İran'da yapılan klinik çalışmada, 161 MS ve 166 kontrol grubu denegin IgG ve IgA anti gliadin antikorları enzim immünoassay (EIA) yöntemi ile ölçüldü. IgG ve IgA antikorları hem MS'li bireylerde hem de kontrol grubundakilerde anlamlı farklılıklar göstermedi. Gluten duyarlılığı MS ile ilişkisi olmadığı görülmektedir (Borhani Haghghi & ark. 2007). Johnson ve ark. MS'li bireylere anket yoluyla diyetlerinde gluten ve kazein alımının MS semptomlarını değerlendirdiler. Verilerin değerlendirilmesinden sonra, MS'li bireylerde gluten alımı ile yürüme, koordinasyon, depresyon ve yorgunluk ile korele bulundu. Diyetle ekmek tüketiminin artması ile hastalarda kas spazmlarının MS semptomları ile doğru orantılı şekilde arttığı görüldü ($p \leq 0.05$) (Johnson & ark. 2012). 72 MS hastasında yapılan ortalama 4,5 yıl süren prospektif çalışmada glutensiz diyetle bağıllığı olan kişilerde %50 daha düşük yıllık nöks oranı, MRG lezyonel aktivitede iyileşme ve yorgunluk şiddetlerinde azalma olduğu kaydedildi (Rodrigo & ark. 2014). Glutensiz diyetin, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin normalleşmesine katkısı olup olmayacağını araştıran 6 aylık bir deneme çalışması devam etmektedir (NCT03451955).

Glutenin MS hastalığı üzerinde bir rol oynayıp oynamadığını belirtmek için hala yeterli kanıt bulunamamaktadır. Bu konunun netleşmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Multipl Sklerozda Spesifik Diyet Bileşenlerinin Rolü

Omega-3/Omega-6 Yağ Asitleri

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), yağ asidi zinciri içinde çoklu çiftli bağ içerir. Balık, ceviz, keten tohumu gibi gıdalar en zengin diyet kaynaklarıdır. Omega-3 yağ asitleri; (n-3) bitkisel kaynaklı alfa-linolenik asit (ALA), büyük çoğunluğu deniz ürünlerinden oluşan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitten (DHA) oluşmaktadır (Katz Sand, 2018).

Omega-3 tüketimin yanında, n-3 ve n-6 arasındaki oran; periferik ve merkezi sinir sistemi iltihabında, T hücre farklılaşmasında, NF-KB'nin düzenlenmesine dayalı antioksidan kapasitesinin belirlenmesi gibi rollerde önem arz etmektedir (Riccio & Rossano, 2018, Li & ark. 2019). Bundan dolayı PUFA'lar anti-inflamatuar, antitrombotik, antioksidan ve immünomodülatör olarak işlev

yapmaktadır (von Geldern & Mowry, 2012, AlAmmar & ark. 2021). Bu sebeple MS hastalığında terapötik ajan olarak büyük ilgi görmüştür. Bu konu ile ilgili literatür çalışmaları Tablo 5'te özetlenmektedir.

Tablo 5. PUFA'ların MS hastalığı üzerindeki etkisi

Çalışma Şekli	DeneySEL Sistem	PUFA'ların MS'te Yaptığı Değişiklikler	Referans
Klinik Çalışma	n=10 RRMS hastası	↓MMP-9 (p<0.01) ↑ Kırmızı kan hücresi zarlarındaki n-3 yağ asidi seviyeleri	(Shinto & ark. 2009)
Çift Kör Randomize Kontrollü Çalışma	n=31 RRMS hastası	↓Nüks oranı	(Weinstock-Guttman & ark. 2005)
Çift Kör Randomize Kontrollü Pilot Çalışma	n=38 RRMS grubu n=38 kontrol grubu	Kırmızı kan hücre zarlarındaki diyet yağ asidi seviyelerinde değişim ve depresyonla ilişkisi bulunamadı.	(Aupperle & ark. 2008)
Meta-Analiz	Balık yağı veya omega-3 takviyesinin MS üzerine etkisi ile ilgili 5554 yayın taranıp çalışmaya 7 yayın dâhil edildi.	↓Nüks oranı ↑ Yaşam kalitesi ↓İnflamatuvar belirteçler	(AlAmmar & ark. 2021)
Randomize Kontrollü Çalışma	12 hafta boyunca w-3+ D vitamini alan MS hastası n=26 ve Plasebo Grubu n=27	↓MS sakatlık skoru ↓İnflamasyon ↑Antioksidan kapasite ↑İnsülin metabolizmasına faydalı etkisi	(Kouchaki & ark. 2018)
Meta-Analiz	Omega-3 takviyesi alan ve plasebo kontrollü MS üzerine etkisini inceleyen 4 yayın çalışmaya dâhil edildi.	↓TNF-a (p<0.00001) EDSS puanı, IL-1β, IL-6 seviyelerinde bir değişiklik gözlenmemiştir.	(Sedighyan & ark. 2019)
Randomize Çift Kör Plasebo Kontrollü Klinik Çalışma	Omega-3 Takviyesi Alan Grup n=46 RRMS ve Plasebo Grubu n=46 RRMS	Omega-3 takviyesi alan grup ile plasebo grup arasında anlamlı farklılıklar bulunamadı.	(Torkildsen & ark. 2012)

Semboller ve kısaltmalar: ↑ artan bolluk; ↓ azalmış bolluk; RRMS, tekrarlayan-düzelten MS; MMP-9, Matris Metalloproteinaz-9; PUFA, çoklu doymamış yağ asidi

MS'li bireyler için omega-3 takviyesinin ve diğer PUFA'ların tüketiminin iyi anlaşılabilir olması için daha ileri diyet çalışmaları ve randomize kontrollü denemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Lipoik Asit

Doğal bir antioksidan ve anti-inflamatuar olan lipoik asit (LA), bir ditiolan halkasında 8 karbon ve 2 kükürt molekülünü içeren bir yağ asididir (Waslo & ark. 2019). Ispanak, brokoli, domates, patates gibi sebzelerin yanında organ etlerinde de bulunduğu bilinmektedir (Shay & ark. 2009). LA, mitokondri enzimleri için kritik role sahip bir kofaktördür. Diyabetik nöropati, siroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi rahatsızlıkların tedavisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Solmonson & De Berardinis, 2018).

LA, EAE'de olumlu şekilde etki ettiği bildirildi. LA'nın EAE farelerinde inflamatuvar hücrelerin MSS'nin infiltrasyonunu kısıtladığını ve böylece hastalık şiddetini azalttığı görüldü (Wang & ark. 2013). Li ve ark. oksidatif stresi azaltmanın yanı sıra, LA, EAE üzerinde anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkilere sahip olduğunu gördüler (Li & ark. 2018). RR-EAE'li (nükseden düzelen deneysel otoimmün ensefalomyelit) fare modeline 21 gün boyunca 10 mg/kg LA takviyesi ile EAE şiddetinin azalmasını yanı sıra nöropatik ağrılarında azaldığı bildirildi (Khan & ark. 2015). Sanadgol ve ark. MS deneysel modelinde kuprizon ile indüklenen demiyelinizasyon sırasında oligodentrosit kaybı ve miyelin dejenerasyonunda reaktif oksijen türlerinin temizleyicisi olarak endojen antioksidan alfa-lipoik asidin (ALA) rolüne baktı. Sonuç olarak ALA, demiyelinizasyonu geciktirip, apoptozu önlediği bunun yanında oligodentrosit ve miyelinlerin hayatta kalmasını sağladığı kaydedildi (Sanadgol & ark. 2018).

Yapılan çalışmalarda MS hastalığında immünsüpresif ilaçların yanında LA tedavisinde etkileri olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar Tablo.6'da özetlenmektedir.

MS'in insan ve hayvan modeli çalışmalarında LA'nın hızlı bir şekilde absorpsiyon edildiği ve iyi bir klirense sahip olduğu bulunmuştur. Ek olarak LA, MS hastalarında 1200 mg/gün şeklinde oral alındığında ciddi bir yan etki bildirilmeyip iyi tolere edildiği görüldü (Azimi & Khalili, 2016). Genel olarak, LA'nın MS hastalığında antioksidan ve inflamatuvar belirteçler açısından olumlu etkileri gözlemlendi. Sonuç olarak klinik ve görüntüleme değerlendirmeleri ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu önerilmektedir.

Tablo 6. LA takviyesi alımının MS hastalığı üzerindeki etkisi

Çalışma Şekli	DeneySEL Sistem	LA Alımının MS'te Yaptığı Değişiklikler	Referans
Çift Kör Randomize Kontrollü Pilot Çalışma	2 yıl boyunca; LA Takviyesi Alan SPMS'li Grup: n=11	↑ LA takviyesi alan SPMS'li grupta temel engelliliği düşük olan bireylerde yürüme performansı	(Loy & ark. 2018)
Çift Kör Randomize Kontrollü Çalışma	SPMS'li Plasebo Grubu n=10 n=9 RRMS hastası n=10 Kontrol Grubu	↓ İnflamasyon ↑ B hücre göçünün inhibe etme ↓ Hastalık şiddetini	(George & ark. 2018)
Çift Kör Randomize Kontrollü Pilot Çalışma	n=27 SPMS grubu (1200mg/gün LA takviyesi) n=24 Plasebo grubu	↓ PCBV %68 oranında ($p = 0,002$)	(Spain & ark. 2017)
Çift Kör Randomize Kontrollü Klinik Çalışma	n=26 RRMS Grubu (1200mg/gün LA takviyesi) n=26 RRMS Plasebo Grubu	↑ TAC Diğer oksidatif stres belirteçlerini etkilemedi (süperoksit dismutaz aktivitesi, glutatyon peroksidaz aktivitesi ve malondialdehit gibi)	(Khalili & ark. 2014)
Çift Kör Klinik Çalışma	12 hafta boyunca n=13 RRMS Grubu (1200mg/gün LA takviyesi) n=14 RRMS Plasebo Grubu	↓ Oksidatif stres ↓ İnflamasyon	(Khalili & ark. 2017)
Klinik Çalışma	37 denek 4 gruba ayrılıyor 1-Plasebo grubu 2-Günde 2 kez 600 mg/kg LA alan grup 3-Günde 1 kez 1200 mg/kg LA alan grup 4-Günde 2 kez 1200 mg/kg LA alan grup	↓Serum MMP-9 ↓T hücre göçü ↓sICAM-1 düzeyleri	(Yadav & ark. 2005)

Semboller ve kısaltmalar: ↑ artan bolluk; ↓ azalmış bolluk; RRMS, tekrarlayan-düzeltilen MS; SPMS, ikincil ilerleyici MS; MMP-9, Matris Metalloproteinaz-9; sICAM-1, çözünür hücreler arası adezyon molekülü-1; LA, lipoik asit; PCBV, yıllık yüzde beyin hacmi; TAC, toplam antioksidan kapasitesi

Biyotin

Biyotin, enerji metabolizması ve yağ asitleri sentezinin temel adımlarında yer alan karboksilazlar için koenzim görevi gören bir vitamindir. Biyotin, nörodejenerasyonu önlemek ve miyelin onarımı veya sentezini artırmak için yararlı etkisi olabileceği öne sürüldü. Bazı hastalarda bu etki için net bir açıklama olmadan biyotin kullanırken kötüleştiği de gözlemlendi (Cui & ark. 2020, Demas & ark. 2020). Bununla birlikte asetil-CoA, 3-metilcrotonil-CoA, propionil-CoA ve pirüvat karboksilazları aktive edebilir ve adenozin trifosfat (ATP) üretimini arttırabilir (Fourcade & ark. 2020). Sedel ve ark. yaptığı pilot çalışmada, ilerleyici MS hastalarında 2-36 ay boyunca yüksek dozlarda biyotin (100-300 mg/gün) kullanımının engellilik ve ilerleme üzerinde bir etki uyandırabileceğini düşündürmüştür (Sedel & ark. 2015). Bunu kanıtlar nitelikte olan 2021 yılında

sunulan meta-analiz çalışmasında 889 kişiyi içeren üç randomize kontrollü çalışma analiz edildi. Yüksek doz biyotin kullanımının MS'li kişilerde 25 dakikalık yürüme süresinde (ITW25) ve EDSS skorunda iyileşme kaydedildi (Espiritu & Remalante-Rayco, 2021). Progresif MS'li 43 kişiye günlük 300 mg yüksek doz biyotin verilerek çalışma sonucunda yüksek doz biyotin güvenli ve iyi bir şekilde tolere edilebildiği görüldü. Hastaların EDSS skorlarında düzelme olmamasına rağmen MRG görüntülerinde yeni lezyonlara rastlanılmamıştır. İlave olarak hastaların üçte birinde yüksek doz biyotin kullanırken kötüleştiği de bildirildi (Birnbaum & Stulc, 2017). Fransa'daki MS hastalığı kohortunda (OFSEP) ileriye dönük kayıtlı MS hastaları tarandı. Kontrol grubu yüksek doz biyotin kullanan gruba kıyasla nüks riski daha fazla görüldü ($p<0,0001$) (Branger & ark. 2020). Bir başka Fransız, çok merkezli retrospektif bir çalışmada, yüksek doz biyotin tedavisi MS'li bireylerde inflamatuvar aktiviteyi değiştirmediği kaydedildi (Mathais & ark. 2021). Kolongues ve ark. 48 MS'li hastayı 1 yıl boyunca takip ettiler ve çalışmanın sonucunda yüksek doz farmasötik dereceli biyotin (MD1003) engellilik üzerinde olumlu etkileri görüldü (Collongues & ark. 2021). 642 katılımcının rastgele atandığı MD1003 ($n=326$) ve plasebo ($n=316$) gruplu çift kör plasebo kontrollü çalışmada, MD1003 ilerleyici MS'li bireylerde engelliliği veya yürüme hızını etkilemediği hatta ciddi yan etkilere sebep olduğu gözlemlendi. Bu çalışma sonucu yüksek doz biyotin MS'li bireylere tavsiye edilmemesi gerektiği sonucuna varıldı (Cree & ark. 2020). Yüksek doz biyotin kullanan MS'li bireylerde sakatlık, engellilik ve görme kaybı gibi durumlar için anlamlı bir farklılık bulunamadığı kaydedildi (Tourbah & ark. 2018, Couloume & ark. 2020).

Biyotinin, MS semptomlarına olumlu veya olumsuz etkileri için daha çok klinik çalışma gerekmektedir.

Koenzim Q10

Ubikinon olarak bilinen koenzim Q10, ATP üretimi için mitokondriyal elektron taşıma zincirinde anahtar rol oynar. Bunun yanında, mitokondriyal oksidatif solunumda serbest radikalleri temizleyerek mitokondriyal membran proteinini peroksidasyondan ve DNA'yı oksidatif hasara karşı korumaktadır (Zozina & ark. 2018). MS üzerine etkisini inceleyen insan ve hayvan denekli çalışmalar yapılmıştır, Tablo.7'de özetlenmektedir.

Tablo 7. Koenzim Q10 takviyesi alınmasının MS hastalığı üzerindeki etkisi

Çalışma Şekli	DeneySEL Sistem	Koenzim Q10 Alımının MS'te Yaptığı Değişiklikler	Referans
İn Vitro	12 hafta boyunca; MS indüklenen C ₅₇ BL/6 fareleri (n=10) 150 mg/gün koenzim Q10 takviyesi alıyor.	↑Remiyelinizasyon	(Khalilian & ark. 2021)
Çift Kör Randomize Plasebo Kontrollü Çalışma	3 ay boyunca: n=22 Koenzim Q10 (500mg/gün) grubu n=23 Plasebo Grubu	↓ Yorgunluk Şiddet Ölçeği Skoru (p=0.001) ↓ Beck Depresyon Envanter Skoru (p<0.001)	(Sanoobar & ark. 2016)
Çift Kör Randomize Plasebo Kontrollü Çalışma	500mg/gün Koenzim Q10 takviyesi alan grup (n=24) Plasebo grubu (n=24)	↓ TNF-a (p = 0,003) ↓ IL-6 (p=0.037) ↓ MMP-9 (p=0.011) IL-4 ve TGF-β seviyeleri değişmedi	(Sanoobar & ark. 2015)
Randomize Kontrollü Klinik Çalışma	n=60 RRMS: Birinci 3 ay boyunca Koenzim Q10+ IFNβ1a (44 µg) İkinci 3 ay boyunca: IFNβ1a (44 µg)	↓ ROS ↓ İnflamasyon ↓ Beck Depresyon Envanter Skoru ↓ EDSS	(Moccia & ark. 2019)
Kohort Post-Hock Analizi	C57BL/6 dişi yetişkin fareler MS indüklenerek EAE fare modeli oluşturulan grup (n=15) Kontrol grubu (n=15)	↓ Klinik semptomlar (p<0.05) ↓ IL-10, TNF-a ↓ TH1/TH2 interlökin oranı (P<0.01)	(Soleimani & ark. 2014)
Çift Kör Randomize Plasebo Kontrollü Çalışma	3 ay boyunca: 500mg/gün Koenzim Q10 takviyesi alan grup (n=24) Plasebo grubu (n=24)	↑ SOD (p=0.013) ↓ MDA (p=0.003) ↓ ROS	(Sanoobar & ark. 2013)

Semboller ve kısaltmalar: ↑ artan bolluk; ↓ azalmış bolluk; RRMS, tekrarlayan-düzelten MS; SPMS, ikincil ilerleyici MS; MMP-9, Matris Metalloproteinaz-9; TNF-a, tümör nekroz faktörü alfa; IL-6, interlökin-6; IL-4, inerlökin-4; IL-10, interlökin-10; TGF-β, dönüştürücü büyüme faktörü beta; ROS, reaktif oksijen türleri; EDSS, genişletilmiş özürüllük durum ölçeği; TH1, T helper 1; TH2, T helper 2; SOD, süperoksit dismutaz; MDA, malonaldehit

MS hastaları için koenzim Q-10 takviyesinin ve diğer antioksidanların tüketiminin iyi anlaşılabilir olması için daha ileri diyet çalışmaları ve randomize kontrollü denemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Kurkumin

Kurkumin, zerdeçalın aktif bileşeni ve aynı zamanda fenolik bir fitokimyasaldır. Bu fitokimyasal anti-inflamatuar etiler içermektedir; NF-kB (nükleer faktör kappa B) aktivasyonunu,

IL-23, IL-1 β , IL-6'yı, TNF-a ve nitrik oksit (NO) salınımını aşağı yönde regüle etti. (Gachpazan & ark. 2021) Kurkumin aynı zamanda güçlü bir antioksidandır ve lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltır, antioksidan enzimleri düzenler ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizler (Eghbaliferiz & ark. 2020). Düzenleyici proteinler, enzimler, sitokinler ve transkripsiyon faktörleri dâhil olmak üzere çoklu hücre sinyal yollarını modüle etmektedir. Bu sebepten dolayı otoimmün nörolojik hastalıklarda nöroinflamasyonu bloke edebilirler. MS hastalığı, kan beyin bariyerinin yıkılmasına takiben nöronal aksonların ve miyelin kılıfların demiyelinizasyonu ve bozulması ile bilinmektedir. T hücreleri tarafından aşırı üretilen IL-17 ve IL-22 gibi interlökinler kan beyin bariyerini geçerek nöroinflamasyona ve MS lezyonlarının gelişmesine sebep olmaktadır (Qureshi & ark. 2019). Mohojeri ve ark. yapmış olduğu çalışmada Lewis farelerine EAE indüklenerek 12.5 mg/kg kurkumin aşılanıyor. Çalışma sonunda, EAE hastalık skorlarında ve demiyelinizasyonu, inflamasyon ve kan beyin bariyerinin yıkım miktarlarında önemli bir azalma olduğu tespit edildi (Mohajeri & ark. 2015). 6 haftalık C₅₇BL ve SJL/J farelerine 100 μ g kurkumin, intravenöz yol ile enjekte edildi. Kurkumin, EAE'nin iyileşmesinde olumlu etki oluşturmuştur (Chearwae & Bright, 2008, Kanakasabai & ark. 2012). Bunun yanında Tegenge ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı klinik çalışmada, kurkuminin akson dejenerasyonunu koruduğu tespit edilmiştir (Tegenge & ark. 2014). 50 MS'li bireye yapılan plasebo kontrollü çalışmada, kurkumin kullanan bireylerin inflamatuvar özellikleri konusunda daha etkilplasebo olduğu ve nöroinflamasyonu azalttığı hipotezini kanıtladı (Dolati & ark. 2018).

Kurkuminin, in vitro ve birkaç klinik çalışmada terapötik potansiyelini gösteren ikna edici kanıtlar olmasına rağmen, MS tedavisi için kurkuminin takviyesini desteklemek için büyük çaplı insan çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Gingko Biloba

Tablo 8. *Gingko Biloba takviye alımının MS hastalığı üzerindeki etkisi*

Çalışma Şekli	DeneySEL Sistem	Koenzim Q10 Alımının MS'te Yaptığı Değişiklikler	Referans
Randomize Kontrollü Klinik Çalışma	4 hafta boyunca; MS'li bireylere 240mg/gün gingko biloba özütü ve plasebo grubuna 240mg/gün plasebo kapsül verildi.	↑ Ruh halinde olumlu etki ↑ Bilişsel işlev (p=0.05)	(Diamond & ark. 2013)
Randomize Plasebo Kontrollü Klinik Çalışma	12 hafta boyunca: n=58 gingko biloba tableti (240mg/gün) grubu n=58 Plasebo Grubu	Gruplar arası anlamlı bir farklılık görülemedi.	(Lovera & ark. 2012)
Randomize Plasebo Kontrollü Klinik Çalışma	240 mg/gün gingko biloba alan grup (n=20) Plasebo grubu (n=18)	↑ Stroop Renk ve Kelime Testi skorunda iyileşme (p=0.015) ↑ Beck Depresyon Envanter Skorunda iyileşme	(Lovera & ark. 2007)
İn Vitro	C57BL/6 erkek yetişkin fareler 3 gruba ayrılıyor: Normal diyet grubu (n=8) Kuprizon ile indüklenen grup (n=8) Kuprizon+Gingko Biloba ile müdahale edilen grup (n=7) (20mg/gün g.biloba)	↑ Davranış anormalliklerinde iyileşme ↑ Miyelin oluşumu ↑ Nörotrofik faktörlerin oluşumu ↓ TLR4, NF-Kb, iNOS, IL-1 β , TNF-a	(Yin & ark. 2020)
İn Vitro	EAE indüklenerek oluşturulan fare modellerinde Gingko biloba kullanan grup (n=10) Kontrol grubu (n=20)	↓ EAE'nin şiddeti ↓ JNK seviyesi	(Chen & ark. 2021)

Semboller ve kısaltmalar: ↑ artan bolluk; ↓ azalmış bolluk; TLR4, Toll benzeri reseptör 4; NF-kB, nükleer faktör kabba B; TNF-a, tümör nekroz faktörü alfa; iNOS, nitrik oksit sentaz; IL-1β, interlökin 1 beta; EAE, deneysel otoimmün ensefalomyelit; JNK, c-Jun-N-terminal kinaz

Gingko biloba özü, serbest radikallerin uzaklaştırılmasında ve vasküler endotel hücrelerin oksidatif hasarından korunması rolünde güçlü bir antioksidandır. Bu özelliğinin yanı sıra, sinir sistemi nöronların aracılığıyla harekete geçmesi, kan akımı modülasyonu ile beyin ve periferik kan akımını arttırması, damar geçirgenliğini azaltması ve trombositlerdeki biyokimyasal reaksiyonları bloke ettiği tespit edildi (Ekici-Günay, 2020, Mojaverrostami & ark. 2018). Gingko biloba, nöroprotektif etkiyi arttırdığı söylenebilmektedir. Literatüre bakıldığında, gingko ekstratının anti-inflamatuar ve trombosit aktive edici faktör (PAF) özelliğinin etkisini azaltmanın MS hastalığı üzerinde rolü bulunduğu gösterilmektedir. (Johnson & ark. 2006) Gingko, MS hastalarında bilişsel bozulmayı, bellek durumunun kötüleşmesini tersine çevirir ve yorgunluğu azaltır (Noroozian & ark. 2011, Kaschel & ark. 2009). Gingko biloba, MS hastaları için belirgin terapötik etkilere sahiptir. MS'li bireylerde fonksiyonel durumların iyileştirilmesi ve nöroprotektif aktiviteler, gingko bilobanın değerli tıbbi özellikleridir.

Sonuç

İlk bakışta, MS hastalığının alevlenmesinde yanlış beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzıyla ilgili veya disbiyotik bir bağırsak mikrobiyotasının rol oynayabileceği öngörülmüyordu. Fakat MS insidansı ve hastalık seyri, çevresel faktörlerden açıkça etkilendiği ortaya koyuldu. Bazı faktörler iyi tanımlanmış olsada, diğer araçların katkısı tam olarak açıklanamamıştır. Şuanda MS tedavisi beslenmenin hastalık üzerine etkisine ilişkin bilgi eksikliğinden dolayı herhangi bir özel diyetle ilişkilendirilememektedir. Fakat bunun yanında klinik öncesi modeller, epidemiyolojik araştırmalar, az sayıda ileriye dönük çalışma ve sınırlı klinik çalışmalar MS'de çeşitli diyet ve diyet faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Mekanistik deneyler, MS'de diyetin; hem immünomodülatör hem de nörodejeneratif süreçler üzerindeki potansiyel etkilerini vurgulamaktadır. Bu sonuçlar doğrultuda MS'li bireyler için beslenme müdahalesine yönelik randomize kontrollü denemelere ihtiyaç olduğu fikri güçlenmiştir.

Genel olarak, beslenme rehberliği ve fiziksel aktivite fırsatları sağlayarak MS'li kişilerin daha kaliteli yaşam sürmelerine ve refahlarını iyileştirmelerine yardımcı olabiliriz. Daha hikâyenin başındayız.

KAYNAKLAR

AlAmmar, WA. Albeesh, FH. Ibrahim, LM. Algindan, YY. Yamani, LZ. Khattab, RY. (2021). Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci.* Jul;24(7):569-579. doi: 10.1080/1028415X.2019.1659560.

Altowaijri, G. Fryman, A. Yadav, V. (2017). Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* Mar;17(3):28. doi: 10.1007/s11910-017-0732-3.

Andhavarapu, S. Mubariz, F. Arvas, M. Bever, C Jr. Makar, TK. (2019). Interplay between ER stress and autophagy: A possible mechanism in multiple sclerosis pathology. *Exp Mol Pathol.* Jun;108:183-190. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.04.016.

Aslani, S. Jafari, N. Javan, MR. Karami, J. Ahmadi, M. Jafarnejad, M. (2017). Epigenetic Modifications and Therapy in Multiple Sclerosis. *Neuromolecular Med.* Mar;19(1):11-23. doi: 10.1007/s12017-016-8422-x.

Aupperle, RL. Denney, DR. Lynch, SG. Carlson, SE. Sullivan, DK. (2008). Omega-3 fatty acids and multiple sclerosis: relationship to depression. *J Behav Med.* Apr;31(2):127-35. doi: 10.1007/s10865-007-9139-y.

Azimi A. Khalili M. (2016). Chapter 52 - Lipoic Acid Function and Its Safety in Multiple Sclerosis, Editor(s): Ronald Ross Watson, Victor R. Preedy, Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics, Academic Press, Pages 683-690, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802189-7.00052-6>.

Baranzini, SE. Mudge, J. van Velkinburgh, JC. Khankhanian, P. Khrebtukova, I. Miller, NA. Zhang, L. Farmer, AD. Bell, CJ. Kim, RW. May, GD. Woodward, JE. Caillier, SJ. McElroy, JP. Gomez, R. Pando, MJ. Clendenen, LE. Ganusova, EE. Schilke, FD. Ramaraj, T. Khan, OA. Huntley, JJ. Luo, S. Kwok, PY. Wu, TD. Schroth, GP. Oksenberg, JR. Hauser, SL. Kingsmore, SF. (2010). Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature.* Apr 29;464(7293):1351-6. doi: 10.1038/nature08990.

Bar-Or, A. Li, R. (2021). Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* Jun;20(6):470-483. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00063-6.

Birnbaum, G. Stulc, J. (2017). High dose biotin as treatment for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* Nov;18:141-143. doi: 10.1016/j.msard.2017.09.030.

Bisht, B. Darling, WG. Grossmann, RE. Shivapour, ET. Lutgendorf, SK. Snetselaar, LG. Hall, M. J. Zimmerman, MB. Wahls, TL. (2014). A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: feasibility and effect on fatigue. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 20(5), 347–355. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.0188>

Black, LJ. Baker, K. Ponsonby, AL. van der Mei, I. Lucas, RM. Pereira, G. (2019). Ausimmune Investigator Group. A Higher Mediterranean Diet Score, Including Unprocessed Red Meat, Is Associated with Reduced Risk of Central Nervous System Demyelination in a Case-Control Study of Australian Adults. *J Nutr.* Aug 1;149(8):1385-1392. doi: 10.1093/jn/nxz089.

Bohlouli, J. Namjoo, I. Borzoo-Isfahani, M. Poorbaferani, F. Moravejolahkami, AR. Clark, CCT. Hojjati Kermani, MA. (2021). Modified Mediterranean Diet VS. Traditional Iranian Diet:

Efficacy of Dietary Interventions on Dietary Inflammatory Index Score, Fatigue Severity and Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Br J Nutr.* Aug 16:1-35. doi: 10.1017/S000711452100307X.

Borhani Haghighi, A. Ansari, N. Mokhtari, M. Geramizadeh, B. Lankarani, KB. (2007). Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clin Neurol Neurosurg.* Oct;109(8):651-3. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.04.011.

Branger, P. Parienti, JJ. Derache, N. Kassis, N. Assouad, R. Maillart, E. Defer, G. (2020). Relapses During High-Dose Biotin Treatment in Progressive Multiple Sclerosis: a Case-Crossover and Propensity Score-Adjusted Prospective Cohort. *Neurotherapeutics.* Jul;17(3):989-993. doi: 10.1007/s13311-020-00880-z.

Calabrese, R. Valentini, E. Ciccarone, F. Guastafierro, T. Bacalini, MG. Ricigliano, VA. Zampieri, M. Annibali, V. Mechelli, R. Franceschi, C. Salvetti, M. Caiafa, P. (2014). TET2 gene expression and 5-hydroxymethylcytosine level in multiple sclerosis peripheral blood cells. *Biochim Biophys Acta.* Jul;1842(7):1130-6. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.04.010.

Chearwae, W. Bright, JJ. (2008). 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) and curcumin modulate the expression of toll-like receptors 4 and 9 in autoimmune T lymphocyte. *J Clin Immunol. Sep;*28(5):558-70. doi: 10.1007/s10875-008-9202-7.

Chen, S. Zhang, J. Yu, W. B. Zhuang, JC. Xiao, W. Wu, Z. Y. Xiao, BG. (2021). Eomesodermin in CD4⁺T cells is essential for Ginkgolide K ameliorating disease progression in experimental autoimmune encephalomyelitis. *International journal of biological sciences*, 17(1), 50–61. <https://doi.org/10.7150/ijbs.50041>

Chenard, C. A. Rubenstein, L. M. Snetselaar, L. G. Wahls, T. L. (2019). Nutrient Composition Comparison between the Low Saturated Fat Swank Diet for Multiple Sclerosis and Healthy U.S.-Style Eating Pattern. *Nutrients*, 11(3), 616. <https://doi.org/10.3390/nu11030616>

Choi, IY. Piccio, L. Childress, P. Bollman, B. Ghosh, A. Brandhorst, S. Suarez, J. Michalsen, A. Cross, AH. Morgan, TE. Wei, M. Paul, F. Bock, M. Longo, VD. (2016). A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep.* Jun 7;15(10):2136-2146. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.009.

Cignarella, F. Cantoni, C. Ghezzi, L. Salter, A. Dorsett, Y. Chen, L. Phillips, D. Weinstock, GM. Fontana, L. Cross, AH. Zhou, Y. Piccio, L. (2018). Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab.* Jun 5;27(6):1222-1235.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.006.

Collongues, N. Kuhle, J. Tsagkas, C. Lamy, J. Meyer, N. Barro, C. Parmar, K. Amann, M. Wuerfel, J. Kappos, L. Moreau, T. de Seze, J. (2021). Biomarkers of treatment response in patients with progressive multiple sclerosis treated with high-dose pharmaceutical-grade biotin (MD1003). *Brain Behav.* Feb;11(2):e01998. doi: 10.1002/brb3.1998.

Cordain, L. (2002). The Nutritional Characteristics of a Contemporary Diet Based Upon Paleolithic Food Groups. *J. Am. Nutraceut. Assoc.* 5:15–24.

Cordain, L. Toohy, L. Smith, MJ. Hickey, MS. (2000). Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 83

Couloume, L. Barbin, L. Leray, E. Wiertlewski, S. Le Page, E. Kerbrat, A. Ory, S. Le Port, D. Edan, G. Laplaud, DA. Michel, L. (2020). High-dose biotin in progressive multiple sclerosis: A prospective study of 178 patients in routine clinical practice. *Mult Scler.* Dec;26(14):1898-1906. doi: 10.1177/1352458519894713.

Cree, Bruce, AC. Cutter, G. Wolinsky, J. Freedman, M. Comi, G. Giovannoni, G. Hartung, HP. Arnold, D. Kuhle, J. Block, V. Munschauer, FE. Sedel, F. Lublin, FD. SPI2 investigative teams. (2020). Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *The Lancet Neurology*, Volume 19, Issue 12, 988 - 997

Cui, QL. Lin, YH. Xu, Y. Fernandes, M. Rao, V. Kennedy, TE. Antel, J. (2020). Effects of Biotin on survival, ensheathment, and ATP production by oligodendrocyte lineage cells in vitro. *PloS one*, 15(5), e0233859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233859>

Demas, A. Cochin, JP. Hardy, C. Vaschalde, Y. Bourre, B. Labauge, P. (2020) Tardive Reactivation of Progressive Multiple Sclerosis During Treatment with Biotin. *Neurol Ther.* Jun;9(1):181-185. doi: 10.1007/s40120-019-00175-2.

Di Marco, R. Mangano, K. Quattrocchi, C. Amato, F. Nicoletti, F. Buschard, K. (2004). Exacerbation of protracted-relapsing experimental allergic encephalomyelitis in DA rats by gluten-free diet. *APMIS.* Oct;112(10):651-5. doi: 10.1111/j.1600-0463.2004.apm1121003.x.

Diamond, BJ. Johnson, SK. Kaufman, M. Shiflett, SC. Graves, LA. (2013). Randomized controlled pilot trial: the effects of EGb 761 on information processing and executive function in multiple sclerosis. *Explore (NY).* Mar-Apr;9(2):106-7. doi: 10.1016/j.explore.2012.12.001.

Dolati, S. Ahmadi, M. Aghebti-Maleki, L. Nikmaram, A. Marofi, F. Rikhtegar, R. Ayromlou, H. Yousefi, M. (2018). Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacol Rep.* Dec;70(6):1158-1167. doi: 10.1016/j.pharep.2018.05.008.

Eghbaliferiz, S. Farhadi, F. Barreto, GE. Majeed, M. Sahebkar, A. (2020). Effects of curcumin on neurological diseases: focus on astrocytes. *Pharmacol Rep.* Aug;72(4):769-782. doi: 10.1007/s43440-020-00112-3.

Ekici-Günay N. Chapter 23 - Ginkgo biloba extract as an antioxidant in nerve regeneration, Editor(s): Victor R. Preedy, Pathology, Academic Press, 2020, Pages 235-245, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815972-9.00023-8>.

Escribano, BM. Luqu, E. Aguilar-Luque, M. Feijóo, M. Caballero-Villarraso, J. Torres, LA. Ramirez, V. García-Maceira, FI. Agüera, E. Santamaria, A. Túnez, I. (2017). Dose-dependent S-allyl cysteine ameliorates multiple sclerosis disease-related pathology by reducing oxidative stress and biomarkers of dysbiosis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Pharmacol.* Nov 15;815:266-273. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.025.

Espiritu, AI. Remalante-Rayco, PPM. (2021). High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 55, 103159, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103159>.

Esposito, S. Sparaco, M. Maniscalco, GT. Signoriello, E. Lanzillo, R. Russo, C. Carmisciano, L. Cepparulo, S. Lavorgna, L. Gallo, A. Trojsi, F. Brescia Morra, V. Lus, G. Tedeschi, G. Saccà, F. Signori, A. Bonavita, S. (2021). Lifestyle and Mediterranean diet adherence in a cohort of Southern Italian patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* Jan;47:102636. doi: 10.1016/j.msard.2020.102636.

Evans, E. Levasseur, V. Cross, AH. Piccio, L. (2019). An overview of the current state of evidence for the role of specific diets in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101393. doi: 10.1016/j.msard.2019.101393.

Fellows Maxwell, K. Wahls, TL, Browne, RW. Rubenstein, L. Bisht, B. Chenard, CA. Snetselaar, L. Weinstock-Guttman, B. Ramanathan, M. (2019). Lipid profile is associated with decreased fatigue in individuals with progressive multiple sclerosis following a diet-based intervention: Results from a pilot study. *PLoS One.* Jun 18;14(6):e0218075. doi: 10.1371/journal.pone.0218075.

Fitzgerald, KC. Vizthum, D. Henry-Barron, B. Schweitzer, A. Cassard, SD. Kossoff, E. Hartman, AL. Kapogiannis, D. Sullivan, P. Baer, DJ. Mattson, MP. Appel, LJ. Mowry, EM. (2018). Effect of intermittent vs. daily calorie restriction on changes in weight and patient-reported outcomes in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* Jul;23:33-39. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.002.

Fourcade, S. Goicoechea, L. Parameswaran, J. Schlüter, A. Launay, N. Ruiz, M. Seyer, A. Colsch, B. Calingasan, NY. Ferrer, I. Beal, MF. Sedel, F. Pujol, A. (2020). High-dose biotin restores redox balance, energy and lipid homeostasis, and axonal health in a model of adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* Sep;30(5):945-963. doi: 10.1111/bpa.12869. Epub 2020 Jul 7.

Freiesleben, S., Hecker, M., Zettl, U. K., Fuellen, G., Taher, L. (2016). Analysis of microRNA and Gene Expression Profiles in Multiple Sclerosis: Integrating Interaction Data to Uncover Regulatory Mechanisms. *Scientific reports*, 6, 34512.

Gachpazan, M. Habbibirad, S. Kashani, H. Jamialahmadi, T. Rahimi, HR. Sahebkar, A. (2021). Targeting Nuclear Factor-Kappa B Signaling Pathway by Curcumin: Implications for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 1291:41-53. doi: 10.1007/978-3-030-56153-6_3.

Gandhi, R. Healy, B. Gholipour, T. Egorova, S. Musallam, A. Hussain, MS. Nejad, P. Patel, B. Hei, H. Khoury, S. Quintana, F. Kivisakk, P. Chitnis, T. Weiner, HL. (2013). Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 73(6), 729–740.

Gardner, LA. Desiderio, DM. Groover, CJ. Hartzes, A. Yates, CR. Zucker-Levin, AR. Bloom, L. Levin, MC. (2013). LC-MS/MS identification of the one-carbon cycle metabolites in human plasma. *Electrophoresis.* Jun;34(11):1710-6.

George, JD. Kim, E. Spain, R. Bourdette, D. Salinthon, S. (2018). Effects of lipoic acid on migration of human B cells and monocyte-enriched peripheral blood mononuclear cells in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* Feb 15;315:24-27. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.12.009.

Giacometti, J. Grubić-Kezele, T. (2020). Olive Leaf Polyphenols Attenuate the Clinical Course of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Provide Neuroprotection by Reducing Oxidative Stress, Regulating Microglia and SIRT1, and Preserving Myelin Integrity. *Oxid Med Cell Longev*. Jul 30;2020:6125638. doi: 10.1155/2020/6125638.

Hadgkiss, EJ. Jelinek, GA. Weiland, TJ. Pereira, NG. Marck, CH. van der Meer, DM. (2015). The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*. Apr;18(3):125-36. doi: 10.1179/1476830514Y.0000000117.

Haghikia, A. Haghikia, A. Hellwig, K. Baraniskin, A. Holzmann, A. Décard, BF. Thum, T. Gold, R. (2012). Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. Nov 27;79(22):2166-70.

Handel, AE. De Luca, GC. Morahan, J. Handunnetthi, L. Sadovnick, AD. Ebers, GC. Ramagopalan, SV. (2010). No evidence for an effect of DNA methylation on multiple sclerosis severity at HLA-DRB1*15 or HLA-DRB5.. *J Neuroimmunol*,223:120-123. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.03.002.

He, H. Hu, Z, Xiao, H, Zhou, F. Yang, B. (2018). The tale of histone modifications and its role in multiple sclerosis. *Hum Genomics*. Jun 22;12(1):31. doi: 10.1186/s40246-018-0163-5.

Huitema, MJD. Schenk, GJ. (2018). Insights into the Mechanisms That May Clarify Obesity as a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Mar 10;18(4):18. doi: 10.1007/s11910-018-0827-5.

Iridoy Zulet, M. Pulido Fontes, L. Ayuso Blanco, T. Lacruz Bescos, F. Mendioroz Iriarte, M. (2017). Epigenetic changes in neurology: DNA methylation in multiple sclerosis. *Neurologia*. Sep;32(7):463-468. English, Spanish.

Irish, AK. Erickson, CM. Wahls, TL. Snetselaar, LG. Darling, WG. (2017). Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 7, 1–18. <https://doi.org/10.2147/DNND.S116949>

Jia, X. Baranzini, SE. Hauser, S.L. (2020). Multiple Sclerosis. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*, 271-300.

Johnson, S. Seaborn, C.D. Deery, K. Peters, R.H. (2012). The Effects of Gluten and Dairy Intake on Multiple Sclerosis Symptoms, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Volume 112, Issue 9, Supplement,2012,Page A39,ISSN2212-2672, <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.06.144>.

Johnson, SK. Diamond, BJ. Rausch, S. Kaufman, M. Shiflett, SC. Graves, L. (2006). The effect of Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore (NY)*. Jan;2(1):19-24. doi: 10.1016/j.explore.2005.10.007.

Kamm, CP. Uitdehaag, BM. Polman, CH. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 72(3-4):132-41. doi: 10.1159/000360528.

Kanakasabai, S. Casalini, E. Walline, CC. Mo, C. Chearwae, W. Bright, JJ. (2012). Differential regulation of CD4(+) T helper cell responses by curcumin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Nutr Biochem*. Nov;23(11):1498-507. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.10.002.

Kaschel, R. (2009). Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement--a selective review in search of differential effects. *Hum Psychopharmacol*. Jul;24(5):345-70. doi: 10.1002/hup.1037.

Katz Sand, I. (2018). The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Current nutrition reports*, 7(3), 150–160. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0236-z>

Katz Sand, I. Benn, EKT. Fabian, M. Fitzgerald, KC. Digga, E. Deshpande, R. Miller, A. Gallo, S. Arab, L. (2019). Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. Nov;36:101403. doi: 10.1016/j.msard.2019.101403.

Katz Sand, IB. Fitzgerald, KC. Gu, Y. Brandstadter, R. Riley, CS. Buyukturkoglu, K. Leavitt, VM. Krieger, S. Miller, A. Lublin, F. Klineova, S. Fabian, M. Sumowski, JF. (2021). Dietary factors and MRI metrics in early Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. Aug;53:103031. doi: 10.1016/j.msard.2021.103031.

Khalili, M. Eghtesadi, S. Mirshafiey, A. Eskandari, G. Sanoobar, M. Sahraian, MA. Motevalian, A. Norouzi, A. Mofthakhar, S. Azimi, A. (2014). Effect of lipoic acid consumption on oxidative stress among multiple sclerosis patients: a randomized controlled clinical trial. *Nutr Neurosci*. Jan;17(1):16-20. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000060.

Khalili, M. Soltani, M. Moghadam, SA. Dehghan, P. Azimi, A. Abbaszadeh, O. (2017). Effect of alpha-lipoic acid on asymmetric dimethylarginine and disability in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial. *Electronic physician*, 9(7), 4899–4905. <https://doi.org/10.19082/4899>

Khalilian, B. Madadi, S. Fattahi, N. Abouhamzeh, B. (2021). Coenzyme Q10 enhances remyelination and regulate inflammation effects of cuprizone in corpus callosum of chronic model of multiple sclerosis. *J Mol Histol*. Feb;52(1):125-134. doi: 10.1007/s10735-020-09929-x.

Khan, N. Gordon, R. Woodruff, TM. Smith, MT. (2015). Antiallodynic effects of alpha lipoic acid in an optimized RR-EAE mouse model of MS-neuropathic pain are accompanied by attenuation of upregulated BDNF-TrkB-ERK signaling in the dorsal horn of the spinal cord. *Pharmacol Res Perspect*. Jun;3(3):e00137. doi: 10.1002/prp2.137.

Konijeti, G.G. Kim, N. Lewis, J.D. Groven, S. Chandrasekaran, A. Grandhe, S. Diamant, C. Singh, E. Oliveira, G. Wang, X. (2017). Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 23:2054–2060. doi: 10.1097/MIB.0000000000001221.

Kouchaki, E. Afarini, M. Abolhassani, J. Mirhosseini, N. Bahmani, F. Masoud, SA. Asemi, Z. (2018). High-dose ω -3 Fatty Acid Plus Vitamin D3 Supplementation Affects Clinical Symptoms and Metabolic Status of Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr*. Aug 1;148(8):1380-1386. doi: 10.1093/jn/nxy116.

Küçükali, Cİ. Kürtüncü, M. Çoban, A. Çebi, M. Tüzün, E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med.* 2015 Jun;17(2):83-96. doi: 10.1007/s12017-014-8298-6.

Langley, Monica & Triplet, Erin & Scarisbrick, Isobel. (2020). Dietary Influence on Central Nervous System Myelin Production, Injury, and Regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1866. 165779. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165779.

Li, B. Tan, GJ. Lin, HQ. Zhang, JN. Guo, L. Chen, LP. (2018). Neuroprotective effects of α -lipoic acid on long-term experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Oct;22(19):6517-6528. doi: 10.26355/eurrev_201810_16066

Li, X. Bi, X. Wang, S. Zhang, Z. Li, F. Zhao, AZ. (2019) Therapeutic Potential of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 10:2241. doi: 10.3389/fimmu.2019.02241

Lovera, J. Bagert, B. Smoot, K. Morris, CD. Frank, R. Bogardus, K. Wild, K. Oken, B. Whitham, R. Bourdette, D. (2007). Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler.* Apr;13(3):376-85. doi: 10.1177/1352458506071213.

Lovera, JF. Kim, E. Heriza, E. Fitzpatrick, M. Hunziker, J. Turner, AP. Adams, J. Stover, T. Sangeorzan, A. Sloan, A. Howieson, D. Wild, K. Haselkorn, J. Bourdette, D. (2012). Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* Sep 18;79(12):1278-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aac60.

Loy, BD. Fling, BW. Horak, FB. Bourdette, DN. Spain, RI. (2018). Effects of lipoic acid on walking performance, gait, and balance in secondary progressive multiple sclerosis. *Complement Ther Med.* Dec;41:169-174. doi: 10.1016/j.ctim.2018.09.006.

Luo, D. & Fu, J. (2018). Identifying characteristic miRNAs-genes and risk pathways of multiple sclerosis based on bioinformatics analysis. *Oncotarget,* 9(4), 5287–5300.

Mastronardi, FG. Noor, A. Wood, DD. Paton, T. Moscarello, MA. (2007).Peptidyl argininedeiminase 2 CpG island in multiple sclerosis white matter is hypomethylated. *J Neurosci Res.* Jul;85(9):2006-16. doi: 10.1002/jnr.21329.

Mathais, S. Moisset, X. Pereira, B. Taithe, F. Ciron, J. Labauge, P. Dulau, C. Laplaud, D. De Seze, J. Pelletier, J. Berger, E. Lebrun-Frenay, C. Castelnovo, G. Edan, G. Defer, G. Vermersch, P. Bourre, B. Camdessanche, JP. Magy, L. Guennoc, AM. Mathey, G. Moreau, T. Gout, O. Heinzlef, O.. Maillart, E. Vukusic, S. Clavelou, P. (2021). SFSEP and OFSEP investigators. Relapses in Patients Treated with High-Dose Biotin for Progressive Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* Jan;18(1):378-386. doi: 10.1007/s13311-020-00926-2.

Meijuan, B. Yan, W. Ruomei, H. Lijiao, X. Meiqin, H. Jingyu, Z. Yijun, L. Shuo, S. Yan, C. (2021). Intermittent caloric restriction with a modified fasting-mimicking diet ameliorates autoimmunity and promotes recovery in a mouse model of multiple sclerosis, *The Journal of Nutritional Biochemistry,* Volume 87,2021, 108493, ISSN 0955-2863, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108493>.

Melini, V. Melini, F. (2019). Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* Jan 15;11(1):170. doi: 10.3390/nu11010170.

Mentella, M. C. Scaldaferri, F. Ricci, C. Gasbarrini, A. Miggiano, G. (2019). Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*, 11(9), 2059. <https://doi.org/10.3390/nu11092059>

Mirashrafi, S. Borzoo-Isfahani, M. Namjoo, I. Hojjati Kermani, MA. Moravejolahkami, AR. (2021) A Mediterranean-type diet improved systemic inflammation in multiple sclerosis patients, as compared to the traditional Iranian diet: A single-center randomized controlled trial. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* 9, pages: 289 – 304.

Mirzaei, F., Michels, K. B., Munger, K., O'Reilly, E., Chitnis, T., Forman, M. R., Giovannucci, E., Rosner, B., & Ascherio, A. (2011). Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Annals of neurology*, 70(1), 30–40. <https://doi.org/10.1002/ana.22456>

Moccia, M. Capacchione, A. Lanzillo, R. Carbone, F. Micillo, T. Perna, F. De Rosa, A. Carotenuto, A. Albero, R. Matarese, G. Palladino, R. Brescia, Morra V. (2019). Coenzyme Q10 supplementation reduces peripheral oxidative stress and inflammation in interferon- β 1a-treated multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. Feb 18;12:1756286418819074. doi: 10.1177/1756286418819074.

Mohajeri, M. Sadeghizadeh, M. Najafi, F. Javan, M. (2015). Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair. *Neuropharmacology*. Dec;99:156-67. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.013.

Mojaverrostami, S. Bojnordi, MN. Ghasemi-Kasman, M. Ebrahimzadeh, M. A. Hamidabadi, HG. (2018). A Review of Herbal Therapy in Multiple Sclerosis. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 8(4), 575–590. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.066>

Mojaverrostami, S. Pasbakhsh, P. Madadi, S. Nekoonam, S. Zarini, D. Noori, L. Shiri, E. Salama, M. Zibara, K. Kashani, IR. (2020). Calorie restriction promotes remyelination in a Cuprizone-Induced demyelination mouse model of multiple sclerosis. *Metab Brain Dis*. Oct;35(7):1211-1224. doi: 10.1007/s11011-020-00597-0.

Moravejolahkami, AR. Chitsaz, A. (2019). Mediterranean-Style Diet Co-Supplemented with Synbiotics Improved Quality of Life, Fatigue and Disease Activity in Five Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients. *Ann Med & Surg Case Rep: AMSCR*: 100006

Muñoz-San Martín, M. Reverter, G. Robles-Cedeño, R. Buxò, M. Ortega, FJ. Gómez, I. Tomàs-Roig, J. Celarain, N. Villar, LM. Perkal, H. Fernández-Real, JM. Quintana, E. Ramió-Torrentà, L. (2019). Analysis of miRNA signatures in CSF identifies upregulation of miR-21 and miR-146a/b in patients with multiple sclerosis and active lesions. *J Neuroinflammation* 16, 220.

Noroozian, M. Mohebbi-Rasa, S. Tasviechi, A. Sahraian, M. Karamghadiri, N. Akhondzadeh, S. (2011). Ginkgo biloba for Enhance of Memory and Quality of Life in Multiple Sclerosis: an Open Trial. *J Med Thesis Arj*. 3:33–49.

Passali, M. Josefsen, K. Frederiksen, JL. Antvorskov, J. C. (2020). Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*, 12(8), 2316. <https://doi.org/10.3390/nu12082316>

Pedre, X. Mastronardi, F. Bruck, W. López-Rodas, G. Kuhlmann, T. Casaccia, P. (2011). Changed histone acetylation patterns in normal-appearing white matter and early multiple sclerosis lesions. *The Journal of Neuroscience*, 31(9), 3435–3445.

Qureshi, M. Al-Suhaimi, E. Shehzad, A. (2019). Chapter 20 - Curcumin Impact on Multiple Sclerosis, Editor(s): Tahira Farooqui, Akhlaq A. Farooqui, Curcumin for Neurological and Psychiatric Disorders, Academic Press, Pages 365-380, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815461-8.00020-7>.

Razeghi Jahromi, S. Ghaemi, A. Alizadeh, A. Sabetghadam, F. Moradi Tabriz, H. Togha, M. (2016). Effects of Intermittent Fasting on Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. Jun;15(3):212-9. PMID: 27424136.

Reich, DS. Lucchinetti, CF. Calabresi, PA. (2018). Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.

Reich, DS. Lucchinetti, CF. Calabresi, PA. (2018). Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.

Riccio, P. Rossano, R. (2018). Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. Jan;15(1):75-91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4.

Riccio, P. Rossano, R. Larocca, M. Trotta, V. Mennella, I. Vitaglione, P. Ettorre, M. Graverini, A. De Santis, A. Di Monte, E. Coniglio, MG. (2016). Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp Biol Med (Maywood)*. Mar;241(6):620-35. doi: 10.1177/1535370215618462.

Rodrigo, L. Hernández-Lahoz, C. Fuentes, D. Mauri, G. Alvarez, N. Vega, J. González, S. (2014). Randomised Clinical Trial Comparing the Efficacy of A Gluten-Free Diet Versus A Regular Diet in A Series of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Int. J. Neurol. Neurother*. doi: 10.23937/2378-3001/1/1/1012.

Rotstein, DL. Cortese, M. Fung, T.T. Chitnis, T. Ascherio, A. Munger, KL. (2019). Diet quality and risk of multiple sclerosis in two cohorts of US women. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(13), 1773–1780. <https://doi.org/10.1177/1352458518807061>

Sanadgol, N. Golab, F. Askari, H. Moradi, F. Ajdary, M. Mehdizadeh, M. (2018) Alpha-lipoic acid mitigates toxic-induced demyelination in the corpus callosum by lessening of oxidative stress and stimulation of polydendrocytes proliferation. *Metab Brain Dis*. Feb;33(1):27-37. doi: 10.1007/s11011-017-0099-9.

Sanoobar, M. Dehghan, P. Khalili, M. Azimi, A. Seifar, F. (2016). Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 19(3):138-43. doi: 10.1179/1476830515Y.0000000002.

Sanoobar, M. Eghtesadi, S. Azimi, A. Khalili, M. Jazayeri, S. Reza Gohari, M. (2013). Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. Nov;123(11):776-82. doi: 10.3109/00207454.2013.801844.

Sanoobar, M. Eghtesadi, S. Azimi, A. Khalili, M. Khodadadi, B. Jazayeri, S. Gohari, MR. Aryaician, N. (2015). Coenzyme Q10 supplementation ameliorates inflammatory markers in

patients with multiple sclerosis: a double blind, placebo, controlled randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. May;18(4):169-76. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000106.

Sedaghat, F. Jessri, M. Behrooz, M. Mirghotbi, M. Rashidkhani, B. (2016). Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 25(2):377-84. doi: 10.6133/apjcn.2016.25.2.12.

Sedel, F. Papeix, C. Bellanger, A. Touitou, V. Lebrun-Frenay, C. Galanaud, D. Gout, O. Lyon-Caen, O. Tourbah, A. (2015). High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. Mar;4(2):159-69. doi: 10.1016/j.msard.2015.01.005.

Sedighyan, M. Djafarian, K. Dabiri, S. Abdolahi, M. Shab-Bidar, S. (2019). The Effects of Omega-3 Supplementation on the Expanded Disability Status Scale and Inflammatory Cytokines in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 18(7):523-529. doi: 10.2174/1871527318666190516083008

Shay, KP. Moreau, RF. Smith, EJ. Smith, AR. Hagen, TM. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. Oct;1790(10):1149-60. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026.

Shinto, L. Marracci, G. Baldauf-Wagner, S. Strehlow, A. Yadav, V. Stuber, L. Bourdette, D. (2009). Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 80(2-3),131–136. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.12.001>

Singhal, NK. Freeman, E. Arning, E. Wasek, B. Clements, R. Sheppard, C. Blake, P. Bottiglieri, T. McDonough, J. (2018). Dysregulation of methionine metabolism in multiple sclerosis. *Neurochem Int*. Jan;112:1-4.

Singhal, NK. Li, S. Arning, E. Alkhayer, K. Clements, R. Sarcyk, Z. Dassanayake, RS. Brasch, NE. Freeman, EJ. Bottiglieri, T. McDonough, J. (2015). Changes in Methionine Metabolism and Histone H3 Trimethylation Are Linked to Mitochondrial Defects in Multiple Sclerosis. *J Neurosci*. Nov 11;35(45):15170-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4349-14.2015.

Soleimani, M. Jameie, SB. Barati, M. Mehdizadeh, M. Kerdari, M. (2014). Effects of coenzyme Q10 on the ratio of TH1/TH2 in experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6. *Iran Biomed J*. 18(4):203-11. doi: 10.6091/ibj.13362.2014.

Solmonson, A. De Berardinis, RJ. (2018). Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*. May 18;293(20):7522-7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259.

Souissi, A. Mrabet, S. Larnaout, F. Nasri, A. Ben Jebara, M. Gargouri, A. Kacem, I. Gouider, R. (2019). Diet quality and multiple sclerosis severity: Is there a link? *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 405, Supplement, Pages 274-275, ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1331>.

Spain, R. Powers, K. Murchison, C. Heriza, E. Wings, K. Yadav, V. Cameron, M. Kim, E. Horak, F. Simon, J. Bourdette, D. (2017). Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Jun 28;4(5):e374. doi: 10.1212/NXI.0000000000000374.

Swank, RL. Dugan, BB. (1990). Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet*. Jul 7;336(8706):37-9. doi: 10.1016/0140-6736(90)91533-g.

Swank, RL. Goodwin, J. (2003). Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition*. Feb;19(2):161-2. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00851-1.

Tegenge, MA. Rajbhandari, L. Shrestha, S. Mithal, A. Hosmane, S. Venkatesan, A. (2014). Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. *Exp Neurol*. Mar;253:102-10. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.016.

Thompson, AJ. Banwell, BL. Barkhof, F. Carroll, WM. Coetzee, T. Comi, G. Correale, J. Fazekas, F. Filippi, M. Freedman, MS. Fujihara, K. Galetta, SL. Hartung, HP. Kappos, L. Lublin, FD. Marrie, RA. Miller, AE. Miller, DH. Montalban, X. Mowry, EM. Sorensen, PS. Tintoré, M. Traboulsee, AL. Trojano, M. Uitdehaag, BMJ. Vukusic, S. Waubant, E. Weinschenker, BG. Reingold, SC. Cohen, JA. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

Thomsen, HL. Jessen, EB. Passali, M. Frederiksen, JL. (2019). The role of gluten in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. Jan;27:156-163. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.019.

Titcomb, TJ. Bisht, B. Moore, DD. Chhonker, YS. Murry, DJ. Snetselaar, LG. Wahls, TL. (2020). Eating Pattern and Nutritional Risks among People with Multiple Sclerosis Following a Modified Paleolithic Diet. *Nutrients*, 12(6), 1844. <https://doi.org/10.3390/nu12061844>

Torkildsen, O. Wergeland, S. Bakke, S. Beiske, AG. Bjerve, KS. Hovdal, H. Midgard, R. Lilleås, F. Pedersen, T. Bjørnarå, B. Dalene, F. Kleveland, G. Schepel, J. Olsen, IC. Myhr, KM. (2012). ω -3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. Aug;69(8):1044-51. doi: 10.1001/archneurol.2012.283.

Tourbah, A. Gout, O. Vighetto, A. Deburghgraeve, V. Pelletier, J. Papeix, C. Lebrun-Frenay, C. Labauge, P. Brassat, D. Toosy, A. Laplaud, DA. Outteryck, O. Moreau, T. Debouverie, M. Clavelou, P. Heinzlef, O. De Sèze, J. Defer, G. Sedel, F. Arndt, C. (2018). MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs*. Jul;32(7):661-672. doi: 10.1007/s40263-018-0528-2.

Van Den Elsen, PJ. Van Eggermond, MCJA. Puentes, F. Van Der Valk, P. Baker, D. Amor, S. (2014). The epigenetics of multiple sclerosis and other related disorders. *Mult Scler Relat Disord*. Mar;3(2):163-75. doi: 10.1016/j.msard.2013.08.007.

von Geldern, G. Mowry, EM. (2012). The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. Dec;8(12):678-89. doi: 10.1038/nrneurol.2012.194.

Wahls, T. Scott, MO. Alshare, Z. Rubenstein, L. Darling, W. Carr, L. Smith, K. Chenard, CA. LaRocca, N. Snetselaar, L. (2018). Dietary approaches to treat MS-related fatigue: comparing the modified Paleolithic (Wahls Elimination) and low saturated fat (Swank) diets on perceived fatigue in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. Jun 4;19(1):309. doi: 10.1186/s13063-018-2680-x

Wahls, TL. Adamson, E. (2014). *The Wahls Protocol: How I Beat Progressive MS Using Paleo Principles and Functional Medicine*. Avery; New York, NY, USA

Wahls, TL. Chenard, CA. Snetselaar, LG. (2019). Review of Two Popular Eating Plans within the Multiple Sclerosis Community: Low Saturated Fat and Modified Paleolithic. *Nutrients*. Feb 7;11(2):352. doi: 10.3390/nu11020352.

Wang, KC. Tsai, CP. Lee, CL. Chen, SY. Lin, GJ. Yen, MH. Sytwu, HK. Chen, SJ. (2013). α -Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor- γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Clin Sci (Lond)*. Oct;125(7):329-40. doi: 10.1042/CS20120560.

Waslo, C. Bourdette, D. Gray, N. Wright, K. Spain, R. (2019). Lipoic Acid and Other Antioxidants as Therapies for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. May 6;21(6):26. doi: 10.1007/s11940-019-0566-1.

Webb, LM. Guerau-de-Arellano, M. (2017). Emerging Role for Methylation in Multiple Sclerosis: Beyond DNA. *Trends Mol Med*. Jun;23(6):546-562. doi: 10.1016/j.molmed.2017.04.004. Epub 2017 May 4. PMID: 28478950; PMCID: PMC5492960.

Weinstock-Guttman, B. Baier, M. Park, Y. Feichter, J. Lee-Kwen, P. Gallagher, E. Venkatraman, J. Meksawan, K. Deinehert, S. Pendergast, D. Awad, AB. Ramanathan, M. Munschauer, F. Rudick, R. (2005). Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. Nov;73(5):397-404. doi: 10.1016/j.plefa.2005.05.024.

Yadav, V. Marracci, G. Kim, E. Spain, R. Cameron, M. Overs, S. Riddehough, A. Li, DK. McDougall, J. Lovera, J. Murchison, C. Bourdette, D. (2016). Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. Sep;9:80-90. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.001.

Yadav, V. Marracci, G. Lovera, J. Woodward, W. Bogardus, K. Marquardt, W. Shinto, L. Morris, C. Bourdette, D. (2005). Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. Apr;11(2):159-65. doi: 10.1191/1352458505ms1143oa.

Yin, JJ. He, Y. An, J. Miao, Q. Sui, RX. Wang, Q. Yu, JZ. Xiao, BG. Ma, CG. (2020). Dynamic Balance of Microglia and Astrocytes Involved in the Remyelinating Effect of Ginkgolide B. *Front Cell Neurosci*. Jan 8;13:572. doi: 10.3389/fncel.2019.00572.

Zhu, Y. He, ZY. Liu, HN. (2011) Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B₁₂, folate, and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. Jul;18(7):933-8.

Zozina, VI. Covantev, S. Goroshko, OA. Krasnykh, LM. Kukes, VG. (2018). Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Current cardiology reviews*, 14(3), 164–174. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>

Akciğer Gelişiminde Notch Sinyal Yolağının Rolü

Göksel Doğan¹

Giriş

Notch sinyal yolağı, kök hücre bakımı (onarımı) ve yetişkin doku homeostazisini de içerisine alan çok sayıdaki gelişimsel süreçler ile ilişkilidir (Lai ve ark, 2001; Le Borgne ve ark 2005). Notch sinyali, bir hücrenin kaderinin belirlenmesindeki süreçte ve epitel, sinir, kan, kemik, kas ve endotel hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesinde merkezi ve önemli bir role sahiptir (Ehebauer ve ark 2006; Ilagan ve ark 2007). Notch sinyal yolağı ayrıca embriyonik gelişim boyunca arteriyol hücre kaderinin belirlenmesinde ya da yetişkin homeostazisi boyunca filizlenen kan damarlarındaki endotel hücrelerinin seçimini düzenleyerek patolojik anjiyogenezin kontrolü gibi diğer biyolojik süreçleri de içermektedir (Alva ve ark 2004; Hofmann ve Iruela-Arispe 2007; Roca ve ark 2007). Bununla birlikte, Notch sinyalindeki anormal artışlar veya eksiklikler, insanlarda gelişimsel anomalilere ve kanser gelişimine sebep olabilmektedir. Yapılan birçok çalışma ile anormal bir biçimde Notch sinyali komponentlerinin kazanılması ya da kaybedilmesinin, multiple insan hastalıkları ile kritik bir biçimde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Notch sinyal komponentlerinin down-regülasyonu ile kanser başlamasının yanı sıra, Alagille sendromu (Alagille syndrome), Subkortikal infarktlı (Subcortical Infarcts) ve lökoensefalopatili spondilokostal disostoz (Spondylocostal dysostosis (SCD)) ve Serebral otozomal dominant arteriyopati (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy) gibi kalıtsal genetik bozukluklar meydana gelebilmektedir (Phng ve ve Gerhardt 2009, Gridley 2007; Garg 2005). Buna karşın, Notch aktivitesinin up-regülasyonunun, T-hücre akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) gibi lösemi gelişimlerine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Grabher ve ark 2006; Jundt ve ark 2008; Pancewicz ve ark 2010). Sunulan çalışmanın amacı, memelilerde akciğer gelişiminde Notch sinyal yolağının rollerini incelemek ve bu konuda çalışma yapmak isteyen bilim insanlarına spesifik bilgiler sunmaktır. Sunulan çalışmada Notch sinyal yolağının çalışma mekanizmalarına kısaca değinilerek akciğer organının gelişiminde ve akciğer organında yerleşen hücre kompozisyonlarının belirlenmesinde Notch sinyal yolağının üstlendiği rollere ilişkin güncel literatür bilgileri derlenmiştir.

Notch Sinyal Yolağı

Memelilerde, Notch sinyal yolağı, dört adet Notch transmembran reseptörlerini (Notch 1-4) ve beş adet Tip 1 transmembran ligandlarını (Dll-1,2,4; Jagged-1, 2) içermektedir. Notch reseptörleri, komşu hücrelerde yerleşmiş transmembran ligandlardan sinyalleri alan, uzun tek geçişli Tip 1 transmembran proteinleridir (D'Souza ve ark 2008). Notch sinyal yolağı, komşu iki hücreden birinin yüzeyinde eksprese edilen bir Notch reseptörü ve diğerinin yüzeyinde eksprese edilen bir Notch ligandı arasındaki interaksiyonla başlatılır. Notch ligand ve reseptörlerinin bağlanması takiben, Notch reseptörü transmembran domeini ve jukstamembran (juxtamembrane) bölgesi içinde, ADAM/TACE metalloproteazların aracılık ettiği, iki basamaklı bir proteoliz bölünme süreci başlatılır (Brou ve ark 2000; De Strooper ve ark 1999; Okochi 2002). Bu sürecin tamamlanması, Notch hücre içi domeininin (NICD) stoplazmada serbest kalması ile sonuçlanır

¹ Araştırma Görevlisi Doktor, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın, 09010, Türkiye, OR-CID No: 0000-0003-2074-2450

(Ilgan ve ark 2007; Wolfe ve Kopan 2004; Selkoe ve Wolfe 2007). Stoplazmada serbest kalan NICD, çekirdeğe girer, DNA bağlayan protein ilişkili bölgeye bağlanır. Böylece, CSL [memelilerde CBF1/RBPJK, sineklerde Su(H) ve solucanlarda LAG-1], ICN ve Mastermind (MAM)/Lag-3 ailesi ko-aktivatör proteininden oluşan transkripsiyonel bir kompleks bir araya gelir (Bray 2006, Artavanis-Tsakonas ve ark 1999; Petcherski ve Kimble 2000a,b). Bu kompleks daha sonra, p300 gibi ek ko-aktivatörlerin güçlendirmesi ile downstream hedef genleri aktive eder ve ICN aracılığı ile kromatin kalıplarından transkripsiyonel aktivasyona aracılık ederler (Fryer ve ark 2004; Wallberg ve ark 2002). En iyi tanımlanmış olan Notch hedef genleri, Hes (Hairy and enhancer-of-split) ve Hey (Hairy and enhancer-of-split-related) gen ailelerinin üyeleridir (Fischer and Gessler 2007).

Notch Sinyal Yolağının Akciğer Gelişimindeki Rolü

Akciğer dokusunun Notch ligand ve mRNA reseptör kaynağı açısından en zengin dokulardan biri olduğu bilinmektedir (Xu ve ark 2012). Notch sinyal yolağı genleri, gelişen akciğer dokusunun tomurcuk şekillenmesine kadar erken dönemde eksprese edilmektedir. Farelerde gebeliğin 7,5. gününde (E 7,5, çiftleşmeyi takiben vajinal tıkaçın görüldüğü 7,5. embriyonik gün) ileride ön barsak endodermini oluşturacak olan endoderm tabakası bir epitel hücre tabakasından şekillenmekte olup, E 9'da bu endodermal katman ventral olarak katlanır ön barsak tüpünü şekillendirir (Que ve ark 2006). Ön bağırsağın tüplere ayrılması, farelerde E 9,5'da başlamaktadır (Morrisey ve Hogan 2010). Böylece belirgin bir hava yolu gelişiminin ilk göstergesi, E 9,5'da ön bağırsağın ventral yüzünde iki adet birincil akciğer tomurcuğunun görülmesiyle ortaya çıkar (Cardoso ve Lü, 2006). Karagenç ve ark. (2019) gerçekleştirdikleri bir çalışmada E 18,5'de farelerde akciğer gelişiminin farklı evrelerini gözlemlemişlerdir. Aynı grup daha sonra insan akciğer hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla çalışmalarında model organizma olarak kullandıkları farelerde akciğer gelişimini detaylı olarak ele almışlardır (Doğan ve Karagenç 2022). Ayrıca, yapılan bir çalışmada E 18,5'de fare fetüslerinde trakeya dokusunda yer alan bazal hücrelerin varlığı incelenmiştir (Doğan 2014). Aynı fare modeli kullanarak gerçekleştirilen bir çalışmada ise E 18,5'de akciğer dokusunda Notch sinyal yolağının hedef genleri üzerinde durulmuştur (Doğan 2019).

E 8,5'da farelerden izole edilen ön bağırsakların 3-4 gün kültürü sonucunda, akciğer eksplantları ile gerçekleştirilen deneylerde, Notch reseptörlerinin proteolitik işlenmesinden sorumlu olan γ -sekretaz enzim kompleksi (Wolfe 2006) inhibitörü (DAPT) ile Notch sinyalinin inhibisyonu Nkx2.1 eksprese eden distal bölge projenitörlerinin genişlemesine sebep olmuştur (Tsao ve ark 2008). DAPT ile muamele edilmiş daha yaşlı eksplantlar (E11.5) proksimal bölgelerde ektopik tomurcuklar göstermişlerdir ve distal tomurcukların sayısında ve boyutunda artış sergilemişlerdir (Kong ve ark 2004). DAPT ile muamele edilmiş eksplantlarda distal bölge hücrelerindeki bir artışın beraberinde, bazal hücreleri ve Clara hücreleri gibi birçok proksimal hücre nesillerinin üretilmesi ve/veya onarımı için gerekli olan SOX2'nin (Tompkins ve ark 2009; Que ve ark 2009) ekspresyonunda rol alan proksimal bölge hücrelerinde de azalma görülmüştür (Tsao ve ark 2008).

Notch sinyal yolağı gelişen akciğerde erken proksimal hücre kaderini belirler (Xu et al. 2012). Notch sinyal yolağının proksimal bölge kaderinin düzenlenmesindeki gereksinimi, Notch proteinin işlevi için esansiyel olan O-fokoziltransferazı kodlayan Pofut1 geninin delesyonu ile ortaya konulmuştur (Tsao ve ark 2009). Tomurcuklanan akciğer epiteli içerisinde Dll1 ligandının ekspresyonu proksimal bölgede gözlenirken, Notch1 reseptörü ve Jagged1, Jagged2 ligandlarının ekspresyonları ise distal alanda sınırlandırılmaktadırlar (Tsao ve ark 2008; Kong ve ark 2004). Bu farklı ekspresyon yapıları sayesinde, Notch sinyal yolağının proksimal ve distal eksenler boyunca bu bölgelerde yerleşecek olan spesifik hücrelerin kaderlerinin belirlenmesindeki kontrol mekanizması güçlenir.

Notch sinyal yolağı, erken dönemde proksimodistal bölgelerdeki hücre kaderinin düzenlenmesine ek olarak, hava yolunun farklı segmentlerinde bulunan, farklı kök hücre/projenitör hücreler aracılığıyla spesifik hücre gruplarının farklılaşmasını düzenleyebilir. Nöroendokrin hücreler, silli hücreler, Clara hücreleri, goblet hücreleri, bazal hücreler ve alveolar hücrelerin gelişimleri ve farklılaşmalarının Notch sinyal yolağı ile sağlandığı düşünülmektedir (Xu et al. 2012; Rock ve Hogan 2011).

Notch Sinyal Yolağı ve nöroendokrin hücreler

Pulmoner nöroendokrin hücrelerin (PNEH) farklılaşmasının düzenlenmesinde Notch sinyal yolağının rolüne yönelik ilk olarak Ito ve ark (2000) tarafından bir çalışma yapılmıştır. Bir nörojenik basic helix-loop-helix transkripsiyon faktörü olan Ash1/Mash1, nöroendokrin hücrelerde eksprese edilirken, Notch hedef genlerinden Hes1, nöroendokrin olmayan hücrelerde eksprese edilmektedir. Ash1 kusurlu (deficient) fareler PNEH'lerden yoksunken, Hes1 kusurlu farelerde Ash1/Mash1+ PNEH'lerin sayısında artış olduğunu göstermiştir (Ito ve ark 2000; Borges ve ark 1997). Bu karşılıklı özel ilişki, Notch1'in Hes1 ve Hes1 bağımsız yeteneği ile Ash1 degradasyonu düzenlemek amacıyla, Ash1 promotörünü direkt olarak baskılamasından kaynaklanmaktadır (Chen ve ark 1997; Sriuranpong ve ark 2002). Tsao ve ark (2009) ve Morimoto ve ark (2010) Notch ilişkili komponentleri endodermal epitele özgü bir delesyonla inhibe ederek PNEC popülasyonlarının genişlediğini Clara hücrelerinin de azaldığını göstermişlerdir.

Notch Sinyal Yolağı ve silli ve Clara hücreleri

Notch sinyal yolağının varlığı silli hücreler için de önem taşımaktadır. Notch sinyal yolağı inaktif olduğunda, salgılayıcı hücre popülasyonunun sayıları azalırken, silli hücre popülasyonlarında artış gözlemlenmektedir (Morimoto ve ark 2010; Guseh ve ark 2009; Tsao ve ark 2009). Zhang ve ark (2013), Notch sinyalinin aktivasyonu amacıyla silli hücrelerin komşu Clara hücrelerine Jagged1 ligandını sunduklarını göstermişlerdir.

Notch sinyal yolağının, Clara hücrelerinin farklılaşmalarında etkili olduğu saptanmıştır (Morimoto ve ark 2010). Notch inhibisyon deneylerinde, Scgb3a2+ hücrelerden, olgun Scgb1a1+ Clara hücrelerinin farklılaştığı gösterilmiştir (Morimoto ve ark 2010; Tsao ve ark 2009). Clara hücreleri kendilerini yenileyebilir ve silli hücrelere dönüşebilirler (Rawlins ve ark 2009). Bronş ve bronşiyol epitelinde Notch sinyal yolağında gözlenen bir aksaklık, Clara hücrelerinde önemli bir kayıp ve silli hücrelerin sayısında bir artışa yol açarken, Hes1 gibi Notch hedef genlerinden birinin delesyonu, Clara hücrelerinde hafif bir azalma ile sonuçlanmıştır (Tsao ve ark 2009; Ito ve ark 2000). Benzer olarak, N1ICD'nin distal epitelial hücrelerde Sp-C promotörü ile transgenik olarak hatalı ekspresyonu (transgenic misexpresyon), Clara hücre markırı CCSP'nin ektopik ekspresyonuna sebep olmuştur (Guseh ve ark 2009).

Tsao ve ark (2009) ve Morimoto ve ark (2010) Notch ilişkili komponentleri endodermal epitele özgü bir delesyonla inhibe ederek oluşturdukları modelle proksimal hava yollarında Clara ve silli hücrelerinin kaderlerinin belirlenmesindeki detaylı mekanizmayı göstermişlerdir. Bu seçilimi, yan yana yer alan komşu Clara ve silli hücrelerinin Notch aracılı lateal inhibisyonla sağlandıkları belirtilmektedir. Notch 1-4 genlerinin kombinasyonel delesyonu ile Notch2'nin Clara hücrelerinin farklılaşmasında baskın rol oynadığı ve böylece Jagged1-Notch2 sinyalinin alternatif hücre kaderini düzenlediği ortaya konulmuştur (Morimoto ve ark 2012).

Notch Sinyal Yolağı ve goblet hücreleri

Kaderlerini, Notch sinyal yolağının düzenlediği bir diğer hücre grubu ise pulmoner goblet hücreleridir. Ancak bu bağlamda, Notch sinyal yolağının fizyolojik rolünü tam olarak tanımlamak zordur. Çünkü laboratuvar farelerinin hava yolu epitelinde goblet hücrelerinin sayıları çok azdır (Rock ve Hogan 2011). Farlerle yapılan trakeal eksplant çalışmalarında ve insan solunum yolu epitel hücre kültürlerinde, MUC5AC+ goblet hücrelerinde Dll4 ligandının arttığı bildirilmiştir (Guseh ve ark 2009). Benzer bir biçimde, proksimal hava yollarında, Sp-C promotörünün kontrolü altında, N1ICD ekspresyonu, goblet hücrelerinde artmaktadır (Guseh ve ark 2009). Tam aksine, insan solunum yolu epitel hücresi kültürü çalışmalarında, hücrelerin γ -sekretaz inhibitörü ile muamele edilmesi, IL-13 ile indüklenmiş Muc5AC ekspresyonunu bloke ettiği görülmüştür (Guseh ve ark 2009). Böylece, proksimal solunum yollarında, yüksek düzeylerde Notch ICD ekspresyonu ile goblet hücresi kimliğinin sürdürüldüğü ve IL13 aracılı goblet hücresi farklılaşması için gerekli olabileceği görülmektedir.

Notch Sinyal Yolağı ve bazal hücreler

Gelişen akciğer dokusunda ligand aracılı Notch sinyali üst hava yollarında bazal, silli, nöroendokrin ve sekretuar hücrelerin arasındaki dengenin sağlanmasını kontrol eder (Guseh ve ark 2009; Morimoto ve ark 2010;2012; Tsao ve ark 2009). Notch sinyali yetişkin akciğer dokusunda ise hücre kaderinin belirlenmesinin yanı sıra bazal hücrelerin kendilerini yenilemelerini ve kök hücrelerin müköz hücrelere farklılaşmalarını regüle eder (Rock ve ark 2011). Trakeya ve ana bronşlarda p63⁺ ve sitokeratin 5/14⁺ bazal hücreler kendilerini yenileyebilir, Clara hücrelerini ve silli hücre soylarını üretebilirler (Rock ve ark 2009; Engelhardt 1995). Notch sinyalinin yokluğunda, kıkırdaklı hava yollarındaki bazal hücreler farklılaşmazlar (Whitsett ve ark 2011). Giuranno ve ark (2019) Notch inhibisyonuna bağlı olarak akciğer bazal kök hücrelerinin kendilerini yenileme kapasitelerini azalttıklarını bildirmişlerdir. Pardo-Saganta, ve ark 2015, Notch ligandlarının (Dll1, Jagged2) Clara hücre homeostazisini düzenlediklerini göstermişlerdir. Ancak ligand aracılı Notch sinyalinin hasar (doku hasarı) sonrası bir durumda bazal hücrelerin proliferasyonundaki ilk cevapları için gerekli olmadığı bildirilmiştir (Rock ve ark 2011).

Notch Sinyal Yolağı ve tip I ve tip II alveolar hücreler

Notch sinyal yolağının, distal projenitör hücre kaderinin düzenlenmesinde direkt olarak rol oynayıp oynamadığı açık değildir. Distal akciğer epitelinde hücre içi Notch3 domeini (N3ICD)'nin ektopik ekspresyonu, alveolar apitel hücrelerinin farklılaşmasının engellenmesine sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Dang ve ark 2003). Öyle ki, Tip I alveolar hücre gelişimi gözlenmezken, Tip II alveolar hücre olgunlaşması da durmaktadır. Benzer şekilde, distal akciğer epitelinde N1ICD'in temel olarak eksprese edilmesi, akciğer gelişimini tamamen ortadan kaldırmaktadır (Guseh ve ark 2009). Yani, kistler şekillenmekte ve bu yapıların içerisindeki hücreler alveolar markırları eksprese edememektedirler (Guseh ve ark 2009). Bu veriler, DAPT ile inkübe edilmiş E11.5 eksplant çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile tutarlıdır. DAPT ile inkübe edilen E11.5 eksplantlarda dallanma artmıştır ve daha fazla sayıda Nkx2.1 ve Sp-C⁺ hücelere raslanılmıştır (Tsao ve ark 2008). Ancak, Notch sinyaliyle ilişkili genlerden Pofut1 ya da Rbpjk'nın şartlı delesyonlarının, distal akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir (Tsao ve ark 2009, Morimoto ve ark 2010). Lunatic Fringe (Lnfng, N-asetilglukozamintransferaz; Dll ligand bağlanması aktivasyonunu düzenlemek için notch reseptörünü modifiye eder) delesyonunun ise alveolar epitelde Tip I alveolar hücrelerin geç farklılaşması gibi hafif kusurlara sebep olduğu rapor edilmiştir (Xu ve ark 2010). Lnfng knockout fareler, başarısız alveolar septumlar ile kusurlu alveolar gelişimi gösterirler. Bu fenotipler muhtemelen, alveolar epitelial hücreler yerine miyofibroblastların hatalı farklılaşmaları ve mobilizasyonlarından kaynaklanmaktadır (Xu ve ark

2010). E14.5- E18.5 fare fetüslerinde Rbpjk'nın genel delesyonu, alveolar epitelyal hücreleri etkilemezken, miyofibroblast farklılaşmasında benzer kusurlara yol açmaktadır (Xu ve ark 2010). Ek olarak Notch2^{+/}Notch3^{-/-} bileşimi mutant farelerde benzer bir hata gözlemlenmiştir (Xu ve ark 2010). Kanaliküler ve sakkuler evreler boyunca distal akciğerde Notch reseptör ve ligandları eksprese edilmektedir. Notch sinyalinin artması amacıyla, miyofibroblast öncül hücrelerinde Lfng'nin fonksiyon göstermesi ve böylece alveolar bölünme için gerekli olan miyofibroblastların, düzenli bir şekilde farklılaşması ve mobilizasyonunun sağlanması hedeflenir (Xu ve ark 2010).

Notch Sinyal Yolağı ve akciğer damar sistemi

Vücut boyunca vasküler gelişimde Notch sinyal yolağının rolü bilinmektedir (Ahmed ve Bicknell 2009; Swift ve Weinstein 2009; Holderfield ve Hughes 2008; Siekmann ve ark 2008; Roca ve Adams 2007; Gridley 2007). Akciğer damar sisteminde, Notch sinyal yolağı genlerinin ekspresyonunun erken akciğer gelişiminden geç akciğer gelişimine kadar sürekli bir biçimde artması, alveolar gelişim boyunca, mikro vaskülarizasyonun genişlemesinde Notch sinyal yolağının önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (Post ve ark 2000; Xu ve ark 2010; Taichman ve ark 2002). Pulmoner vasküler gelişiminde Notch sinyal yolağının rolüne yönelik Foxf1 heterozigot mutantlarından elde edilen veriler, Notch2 ve Notch2'nin downstream hedef geni Hes1'in ekspresyonunun bozulduğunu göstermektedir (Kalinichenko ve ark 2004). Notch3 ve Notch4 mutant farelerin ise üstünkörü bir normal akciğere sahip oldukları gösterilmiştir (Domenga ve ark 2004; Krebs ve ark 2000,2003). Ancak, damar endotelinde aktive edilmiş N4ICD'nin ekspresyonu akciğer arteriyovenöz şantlara (arteriovenous shunts) sebep olduğu bildirilmiştir (Miniati ve ark 2010). Diğer bir deyişle, anormal Notch aktivasyonu, kapillar yatağının arayüzünde damar genişlemesine, sonuç olarak arteriyovenöz şantlara yol açan damar filizlenmesini inhibe edebilir. Ayrıca Notch sinyalinin, gelişen akciğerde arteriyal vasküler düz kas hücrelerinin özelleşmesi ve iyileştirilmesi için gerekli olduğu da rapor edilmiştir (Morimoto 2010).

Sonuç

Notch genleri, birçok dokuda hem normal hem de kanser kök hücrelerinde kritik bir rol oynamaktadırlar. Bu genler muhtemelen akciğer kök hücrelerinin kendilerini yenilemeleri ve farklılaşmalarının yanında yaşam sürelerini kontrol etmek amacıyla iş görmektedirler. Gelişen akciğer dokusunda, Notch sinyal yolağı erken-proksimal hücre kaderinin belirlemektedir. Daha sonra solunum yolu epitel hücre farklılaşmasını düzenlemektedir. Notch sinyal yolağı hücre farklılaşmasının yanı sıra alveolar gelişimi de koordine etmektedir. Gelecekte yapılması düşünölen ya da yapılacak olan çalışmalar, spesifik akciğer hatlarında Noth sinyal yolağının ligandları, reseptörleri ve hedef genlerinin ekspresyonlarını ve fonksiyonlarını tanımlamayı amaçlamalıdır. Bu hedefle birlikte, pulmoner epitel kök hücre hiyerarşisi, kök hücrelerde ve projenitör hücrelerde, Notch sinyal yolağının akciğer gelişimini ve hastalıklarını nasıl düzenlediğini tanımlamak amacıyla yardımcı olmalıdır.

KAYNAKÇA

Ahmed, Z., & Bicknell, R. (2009). Angiogenic signalling pathways. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 467, 3–24. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-241-0_1

Alva, J. A., & Iruela-Arispe, M. L. (2004). Notch signaling in vascular morphogenesis. *Current opinion in hematology*, 11(4), 278–283. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000130309.44976.ad>

Artavanis-Tsakonas, S., Rand, M. D., & Lake, R. J. (1999). Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* (New York, N.Y.), 284(5415), 770–776. <https://doi.org/10.1126/science.284.5415.770>

Borges, M., Linnoila, R. I., van de Velde, H. J., Chen, H., Nelkin, B. D., Mabry, M., Baylin, S. B., & Ball, D. W. (1997). An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature*, 386(6627), 852–855. <https://doi.org/10.1038/386852a0>

Bray S. J. (2006). Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 7(9), 678–689. <https://doi.org/10.1038/nrm2009>

Brou, C., Logeat, F., Gupta, N., Bessia, C., LeBail, O., Doedens, J. R., Cumano, A., Roux, P., Black, R. A., & Israël, A. (2000). A novel proteolytic cleavage involved in Notch signaling: the role of the disintegrin-metalloprotease TACE. *Molecular cell*, 5(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80417-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80417-7)

Cardoso, W. V., & Lü, J. (2006). Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development* (Cambridge, England), 133(9), 1611–1624. <https://doi.org/10.1242/dev.02310>

Chen, H., Thiagalingam, A., Chopra, H., Borges, M. W., Feder, J. N., Nelkin, B. D., Baylin, S. B., & Ball, D. W. (1997). Conservation of the Drosophila lateral inhibition pathway in human lung cancer: a hairy-related protein (HES-1) directly represses achaete-scute homolog-1 expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(10), 5355–5360. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.10.5355>

D'Souza, B., Miyamoto, A., & Weinmaster, G. (2008). The many facets of Notch ligands. *Oncogene*, 27(38), 5148–5167. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.229>

Dang, T. P., Eichenberger, S., Gonzalez, A., Olson, S., & Carbone, D. P. (2003). Constitutive activation of Notch3 inhibits terminal epithelial differentiation in lungs of transgenic mice. *Oncogene*, 22(13), 1988–1997. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206230>

De Strooper, B., Annaert, W., Cupers, P., Saftig, P., Craessaerts, K., Mumm, J. S., Schroeter, E. H., Schrijvers, V., Wolfe, M. S., Ray, W. J., Goate, A., & Kopan, R. (1999). A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature*, 398(6727), 518–522. <https://doi.org/10.1038/19083>

Doğan, G., & Karagenç, L. (2022). Farelerde Akciğer Gelişimi. Evereklioğlu, C, Erten, M. (Ed.), Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar Cilt 1 içinde (s. 501-524). Ankara; Gece Kitaplığı.

Doğan, G. (2019). Farelerde in vitro embriyo kültürü ve embriyo transferinin fetal akciğer dokusunda Notch Sinyal yolağı hedef genlerinden Hey1 ve Skp2 genlerinin ekspresyonu üzerine etkisi. Doktora Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

Doğan, G. (2014). Farelerde in vitro embriyo kültürü ve embriyo transferinin fetal trakeya dokusunda bazal hücrelerin sayısı üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

Domenga, V., Fardoux, P., Lacombe, P., Monet, M., Maciazek, J., Krebs, L. T., Klonjowski, B., Berrou, E., Mericskay, M., Li, Z., Tournier-Lasserre, E., Gridley, T., & Joutel, A. (2004). Notch3 is required for arterial identity and maturation of vascular smooth muscle cells. *Genes & development*, 18(22), 2730–2735. <https://doi.org/10.1101/gad.308904>

Ehebauer, M., Hayward, P., & Arias, A. M. (2006). Notch, a universal arbiter of cell fate decisions. *Science* (New York, N.Y.), 314(5804), 1414–1415. <https://doi.org/10.1126/science.1134042>

Engelhardt, J. F., Schlossberg, H., Yankaskas, J. R., & Dudus, L. (1995). Progenitor cells of the adult human airway involved in submucosal gland development. *Development* (Cambridge, England), 121(7), 2031–2046. <https://doi.org/10.1242/dev.121.7.2031>

Fischer, A., & Gessler, M. (2007). Delta-Notch--and then? Protein interactions and proposed modes of repression by Hes and Hey bHLH factors. *Nucleic acids research*, 35(14), 4583–4596. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm477>

Fryer, C. J., White, J. B., & Jones, K. A. (2004). Mastermind recruits CycC:CDK8 to phosphorylate the Notch ICD and coordinate activation with turnover. *Molecular cell*, 16(4), 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.10.014>

Garg, V., Muth, A. N., Ransom, J. F., Schluterman, M. K., Barnes, R., King, I. N., Grossfeld, P. D., & Srivastava, D. (2005). Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*, 437(7056), 270–274. <https://doi.org/10.1038/nature03940>

Giuranno, L., Wansleben, C., Iannone, R., Arathoon, L., Hounjet, J., Groot, A. J., & Vooijs, M. (2019). NOTCH signaling promotes the survival of irradiated basal airway stem cells. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 317(3), L414–L423. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00197.2019>

Grabher, C., von Boehmer, H., & Look, A. T. (2006). Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nature reviews. Cancer*, 6(5), 347–359. <https://doi.org/10.1038/nrc1880>

Gridley T. (2007). Notch signaling in vascular development and physiology. *Development* (Cambridge, England), 134(15), 2709–2718. <https://doi.org/10.1242/dev.004184>

Guseh, J. S., Bores, S. A., Stanger, B. Z., Zhou, Q., Anderson, W. J., Melton, D. A., & Rajagopal, J. (2009). Notch signaling promotes airway mucous metaplasia and inhibits alveolar development. *Development* (Cambridge, England), 136(10), 1751–1759. <https://doi.org/10.1242/dev.029249>

Hofmann, J. J., & Iruela-Arispe, M. L. (2007). Notch signaling in blood vessels: who is talking to whom about what?. *Circulation research*, 100(11), 1556–1568. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000266408.42939.e4>

Holderfield, M. T., & Hughes, C. C. (2008). Crosstalk between vascular endothelial growth factor, notch, and transforming growth factor-beta in vascular morphogenesis. *Circulation research*, 102(6), 637–652. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.167171>

Ilagan, M. X., & Kopan, R. (2007). SnapShot: notch signaling pathway. *Cell*, 128(6), 1246. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.011>

Ito, T., Udaka, N., Yazawa, T., Okudela, K., Hayashi, H., Sudo, T., Guillemot, F., Kageyama, R., & Kitamura, H. (2000). Basic helix-loop-helix transcription factors regulate the neuroendocrine differentiation of fetal mouse pulmonary epithelium. *Development (Cambridge, England)*, 127(18), 3913–3921. <https://doi.org/10.1242/dev.127.18.3913>

Jundt, F., Schwarzer, R., & Dörken, B. (2008). Notch signaling in leukemias and lymphomas. *Current molecular medicine*, 8(1), 51–59. <https://doi.org/10.2174/156652408783565540>

Kalinichenko, V. V., Gusarova, G. A., Kim, I. M., Shin, B., Yoder, H. M., Clark, J., Sapozhnikov, A. M., Whitsett, J. A., & Costa, R. H. (2004). Foxf1 haploinsufficiency reduces Notch-2 signaling during mouse lung development. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 286(3), L521–L530. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00212.2003>

Karagenc, N., Doğan, G., Esmen, K., Kul, B. Ç., Yeşilkaya, H., Orman, M. N., Sandıkçı, M., Ünsal, H., & Karagenc, L. (2019). Transfer of mouse blastocysts exposed to ambient oxygen levels can lead to impaired lung development and redox balance. *Molecular human reproduction*, 25(11), 745–754. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz052>

Kong, Y., Glickman, J., Subramaniam, M., Shahsafaei, A., Allamneni, K. P., Aster, J. C., Sklar, J., & Sunday, M. E. (2004). Functional diversity of notch family genes in fetal lung development. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 286(5), L1075–L1083. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00438.2002>

Krebs, L. T., Xue, Y., Norton, C. R., Sundberg, J. P., Beatus, P., Lendahl, U., Joutel, A., & Gridley, T. (2003). Characterization of Notch3-deficient mice: normal embryonic development and absence of genetic interactions with a Notch1 mutation. *Genesis (New York, N.Y. : 2000)*, 37(3), 139–143. <https://doi.org/10.1002/gene.10241>

Krebs, L. T., Xue, Y., Norton, C. R., Shutter, J. R., Maguire, M., Sundberg, J. P., Gallahan, D., Closson, V., Kitajewski, J., Callahan, R., Smith, G. H., Stark, K. L., & Gridley, T. (2000). Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice. *Genes & development*, 14(11), 1343–1352.

Lai, E. C., Deblandre, G. A., Kintner, C., & Rubin, G. M. (2001). Drosophila neuralized is a ubiquitin ligase that promotes the internalization and degradation of delta. *Developmental cell*, 1(6), 783–794. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00092-2](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00092-2)

Le Borgne, R., Bardin, A., & Schweisguth, F. (2005). The roles of receptor and ligand endocytosis in regulating Notch signaling. *Development (Cambridge, England)*, 132(8), 1751–1762. <https://doi.org/10.1242/dev.01789>

Miniati, D., Jelin, E. B., Ng, J., Wu, J., Carlson, T. R., Wu, X., Looney, M. R., & Wang, R. A. (2010). Constitutively active endothelial Notch4 causes lung arteriovenous shunts in mice. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 298(2), L169–L177. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00188.2009>

Morimoto, M., Nishinakamura, R., Saga, Y., & Kopan, R. (2012). Different assemblies of Notch receptors coordinate the distribution of the major bronchial Clara, ciliated and neuroendocrine cells. *Development (Cambridge, England)*, 139(23), 4365–4373. <https://doi.org/10.1242/dev.083840>

Morimoto, M., Liu, Z., Cheng, H. T., Winters, N., Bader, D., & Kopan, R. (2010). Canonical Notch signaling in the developing lung is required for determination of arterial smooth muscle cells and selection of Clara versus ciliated cell fate. *Journal of cell science*, 123(Pt 2), 213–224. <https://doi.org/10.1242/jcs.058669>

Morrissey, E. E., & Hogan, B. L. (2010). Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Developmental cell*, 18(1), 8–23. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.12.010>

Okochi, M., Steiner, H., Fukumori, A., Tanii, H., Tomita, T., Tanaka, T., Iwatsubo, T., Kudo, T., Takeda, M., & Haass, C. (2002). Presenilins mediate a dual intramembranous gamma-secretase cleavage of Notch-1. *The EMBO journal*, 21(20), 5408–5416. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf541>

Petcherski, A. G., & Kimble, J. (2000a). LAG-3 is a putative transcriptional activator in the *C. elegans* Notch pathway. *Nature*, 405(6784), 364–368. <https://doi.org/10.1038/35012645>

Petcherski, A. G., & Kimble, J. (2000b). Mastermind is a putative activator for Notch. *Current biology : CB*, 10(13), R471–R473. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00577-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00577-7)

Phng, L. K., & Gerhardt, H. (2009). Angiogenesis: a team effort coordinated by notch. *Developmental cell*, 16(2), 196–208. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.01.015>

Post, L. C., Ternet, M., & Hogan, B. L. (2000). Notch/Delta expression in the developing mouse lung. *Mechanisms of development*, 98(1-2), 95–98. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(00\)00432-9](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(00)00432-9)

Pardo-Saganta, A., Law, B. M., Tata, P. R., Villoria, J., Saez, B., Mou, H., Zhao, R., & Rajagopal, J. (2015). Injury induces direct lineage segregation of functionally distinct airway basal stem/progenitor cell subpopulations. *Cell stem cell*, 16(2), 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.01.002>

Que, J., Choi, M., Ziel, J. W., Klingensmith, J., & Hogan, B. L. (2006). Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. *Differentiation; research in biological diversity*, 74(7), 422–437. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00096.x>

Que, J., Luo, X., Schwartz, R. J., & Hogan, B. L. (2009). Multiple roles for Sox2 in the developing and adult mouse trachea. *Development (Cambridge, England)*, 136(11), 1899–1907. <https://doi.org/10.1242/dev.034629>

Rawlins, E. L., Okubo, T., Xue, Y., Brass, D. M., Auten, R. L., Hasegawa, H., Wang, F., & Hogan, B. L. (2009). The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell stem cell*, 4(6), 525–534. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.04.002>

Roca, C., & Adams, R. H. (2007). Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling. *Genes & development*, 21(20), 2511–2524. <https://doi.org/10.1101/gad.1589207>

Rock, J. R., & Hogan, B. L. (2011). Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease. *Annual review of cell and developmental biology*, 27, 493–512. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100109-104040>

Rock, J. R., Gao, X., Xue, Y., Randell, S. H., Kong, Y. Y., & Hogan, B. L. (2011). Notch-dependent differentiation of adult airway basal stem cells. *Cell stem cell*, 8(6), 639–648. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.04.003>

Rock, J. R., Onaitis, M. W., Rawlins, E. L., Lu, Y., Clark, C. P., Xue, Y., Randell, S. H., & Hogan, B. L. (2009). Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 12771–12775. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906850106>

Selkoe, D. J., & Wolfe, M. S. (2007). Presenilin: running with scissors in the membrane. *Cell*, 131(2), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.012>

Siekman, A. F., Covassin, L., & Lawson, N. D. (2008). Modulation of VEGF signalling output by the Notch pathway. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 30(4), 303–313. <https://doi.org/10.1002/bies.20736>

Sriuranpong, V., Borges, M. W., Strock, C. L., Nakakura, E. K., Watkins, D. N., Blaumueller, C. M., Nelkin, B. D., & Ball, D. W. (2002). Notch signaling induces rapid degradation of achaete-scute homolog 1. *Molecular and cellular biology*, 22(9), 3129–3139. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.9.3129-3139.2002>

Swift, M. R., & Weinstein, B. M. (2009). Arterial-venous specification during development. *Circulation research*, 104(5), 576–588. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.188805>

Taichman, D. B., Loomes, K. M., Schachtner, S. K., Guttentag, S., Vu, C., Williams, P., Oakey, R. J., & Baldwin, H. S. (2002). Notch1 and Jagged1 expression by the developing pulmonary vasculature. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 225(2), 166–175. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10146>

Tompkins, D. H., Besnard, V., Lange, A. W., Wert, S. E., Keiser, A. R., Smith, A. N., Lang, R., & Whitsett, J. A. (2009). Sox2 is required for maintenance and differentiation of bronchiolar Clara, ciliated, and goblet cells. *PloS one*, 4(12), e8248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008248>

Tsao, P. N., Chen, F., Izvolsky, K. I., Walker, J., Kukuruzinska, M. A., Lu, J., & Cardoso, W. V. (2008). Gamma-secretase activation of notch signaling regulates the balance of proximal and distal fates in progenitor cells of the developing lung. *The Journal of biological chemistry*, 283(43), 29532–29544. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801565200>

Tsao, P. N., Vasconcelos, M., Izvolsky, K. I., Qian, J., Lu, J., & Cardoso, W. V. (2009). Notch signaling controls the balance of ciliated and secretory cell fates in developing airways. *Development (Cambridge, England)*, 136(13), 2297–2307. <https://doi.org/10.1242/dev.034884>

Wallberg, A. E., Pedersen, K., Lendahl, U., & Roeder, R. G. (2002). p300 and PCAF act cooperatively to mediate transcriptional activation from chromatin templates by notch intracellular domains in vitro. *Molecular and cellular biology*, 22(22), 7812–7819. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.22.7812-7819.2002>

Whitsett, J. A., & Kalinichenko, V. V. (2011). Notch and basal cells take center stage during airway epithelial regeneration. *Cell stem cell*, 8(6), 597–598. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.05.008>

Wolfe M. S. (2006). The gamma-secretase complex: membrane-embedded proteolytic ensemble. *Biochemistry*, 45(26), 7931–7939. <https://doi.org/10.1021/bi060799c>

Wolfe, M. S., & Kopan, R. (2004). Intramembrane proteolysis: theme and variations. *Science (New York, N.Y.)*, 305(5687), 1119–1123. <https://doi.org/10.1126/science.1096187>

Xu, K., Moghal, N., & Egan, S. E. (2012). Notch signaling in lung development and disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 727, 89–98. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4_7

Xu, K., Nieuwenhuis, E., Cohen, B. L., Wang, W., Canty, A. J., Danska, J. S., Coultas, L., Rossant, J., Wu, M. Y., Piscione, T. D., Nagy, A., Gossler, A., Hicks, G. G., Hui, C. C., Henkelman, R. M., Yu, L. X., Sled, J. G., Gridley, T., & Egan, S. E. (2010). Lunatic Fringe-mediated Notch signaling is required for lung alveogenesis. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 298(1), L45–L56. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90550.2008>

Zhang, S., Loch, A. J., Radtke, F., Egan, S. E., & Xu, K. (2013). Jagged1 is the major regulator of Notch-dependent cell fate in proximal airways. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 242(6), 678–686. <https://doi.org/10.1002/dvdy.23965>

Acil Serviste Travmatik Kanamalı Hastaya Yaklaşım ve Masif Transfüzyon

Mehmet Göktuğ EFGAN

Travma durumunda, kanama nedeniyle dolaşımdaki kan hacminin kaybı, şokun en yaygın nedenidir. Yaralanma sonrası orataya çıkan kanama %40'a yakın bir ölüm oranına sahip olup ilk 24 saatte meydana gelen ölümlerin de yaklaşık %50'sinden sorumlu tutulmaktadır (Tintinalli & ark, 2020). Hemorajik şok, bu hali ile önlenabilir bir sebep olmakla birlikte travmaya bağlı ölümlerin beyin hasarından sonra önde gelen ikinci nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Siegel, 1995). Hastane öncesinde başlayıp acil serviste devam eden travmatik hemorajik şok tedavisinde amaç daha fazla kan kaybını engellemek ve hayatta kalmak için gerekli doku perfüzyonunu sağlayabilmektir.

Advanced Trauma Life Support (ATLS) kılavuzunda, şok durumunun erkenden tahmin edilebilmesi için dört kanama sınıfını tanımlanmıştır (ATLS, 1997). Hastalarda Sınıf 3 kanama gelişene kadar hipotansiyon gelişmeyebileceğini ve bu durum gelişene kadar %30'a yakın kan kaybı gelişebileceğini unutmamak gerekmektedir.

- Sınıf I kanama: Kan kaybı %15'e kadardır. Taşikardi ve takipne beklenmez.
- Sınıf II kanama: %15-30 kan mevcuttur. taşikardi ve takipne (20 ila 24 solunum hızı) ve nabız basıncında azalma görülür. Soğuk ve nemli cilt görülebilir ve kapiller dolum gecikebilir. Bu durum orta derecede bir kanamayı tanımlamaktadır.
- Sınıf III kanama: %30-40 kan kaybı mevcuttur. Taşikardi ve takipne ile birlikte idrar çıkışı azalır. Sınıf IV ile birlikte şiddetli kanama olarak tanımlanmaktadır.
- Sınıf IV kanama: %40'tan fazla kan kaybı mevcuttur. Hipotansiyon ile birlikte bilinç bulanıklığı gelişebilir. Taşikardi, takipne, idrar çıkışında azalma mevcut olup ciddi kanama olarak kabul edilir.

Acil serviste ilk müdahaledeki amaçlar; hayatı tehdit eden yaralanmaları tanımak ve tedavi etmek, devam eden kanamayı engellemek veya azaltmak, kaybedilen intravasküler hacmi yerine koymak ve organların yeterli oksijenizasyonunu sağlamaktır.

Bu bölümde acil servisteki travmatik kanamalı hastanın klinik özellikleri, tanısı, tedavisi ve tedavide kullanılan masif transfüzyon anlatılacaktır.

1.Klinik özellikler:

Travmatik kanamalı hastada ilk ve en önemli adım şokun erken tanınmasıdır. Şokun hipotansiyon gelişmeden önce tanınması gerekmektedir (Parks & ark, 2006). Travmatik kanamalı hastada şok kliniği kanama hızı, hacmi ve süresi ile birlikte ek patolojik durumların varlığına bağlıdır. Ayrıca hastanın temel fizyolojik durumu ve kullandığı ilaçlar da klinik tabloda etkili olmaktadır. Şiddetli travmalarda genellikle şok tablosunun oluşmasına katkı sağlayan birden fazla yaralanma bulunmaktadır. Şok durumunda ortaya çıkan belirtiler kanamaya bağlı ortaya çıkan hipovolemiye verilen hemodinamik yanıtı yansıtmaktadır. Klinik tablo sıklıkla taşikardi,

hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, zayıf periferik nabızlar, uzun süreli kapiler dolum (>2 saniye), nabız basıncının daralması (<25 mmHg), takipne, soluk ve nemli cilt, bilinç durumunda kötüleşme (kafa travmasından bağımsız) olarak karşımıza çıkmaktadır. Travmatik kanaması olduğu bilinen ve klinik tablosunda bu bulgulardan bir veya daha fazlası saptanan hastalarda hemorajik şok açısından dikkatli olunmalı ve ivedilikle tanı ile birlikte tedavi sürecine başlanmalıdır. Ayrıca bu fizyolojik cevapların her hasta grubunda görülemeyebileceğini, bazı özellikli hasta gruplarında dikkatli olunması gerektiğini unutmamak gerekir. Özellikle; genç sporcular gibi fizyolojik durumu iyi olan hastalar kanamaya rağmen iyi bir kompanzasyon gösterip hipotansiyon ve taşikardi cevabı göstermeyebilirler. İleri yaştaki hastalarda mevcut kardiyovasküler hastalıklar ve beta blokerler gibi ritm kontrol ilaçlarının kullanımı taşikardi cevabını maskeleyebilir. Batın içi kanamalarda artmış vagal uyarı bradikardiye neden olabilir. Gebe hastalarda uterus vena kava inferioru bası altına alabileceğinden az miktarda kanamalar bile hipotansiyon yaratabilir. Bu hasta gruplarında daha dikkatli olunması hasta yönetimini kolaylaştıracaktır (Tintinalli & ark, 2020).

2.Tanı:

Hastanın kan kaybına sebep olan yaralanmanın hızlıca tespiti için travma mekanizması değerlendirilip uygun görüntüleme tetkikleri istenmelidir. Ancak bu noktada daha önemli olan hastanın travmaya bağlı mevcut olan kanamasının şok tablosu oluşturup oluşturmadığıdır. Tanı amaçlı vital bulgular ve laboratuvar değerleri yön gösterici olsa da değerliliği azdır. Özellikle travma mekanizmasının değerlendirilmesi ve uygun görüntüleme tetkikleri ile birlikte vital bulguların ve laboratuvar değerlerinin birleştirilmesi şok tanısında önemli rol oynamaktadır. Özellikle ortaya çıkan perfüzyon bozukluğundan kaynaklanan organ etkilenmeleri laboratuvara yansımaktadır. Karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri artmatadır. Kardiyak belirteçler yükselebilmektedir. Bunun dışında genel hipoperfüzuonu gösteren kan gazında laktat ve baz açığı değerlerinin tespiti tanıda yardımcı olarak kullanılabilir. Ancak bu değerlerin travma sonrası geç dönemde yükseliyor olması acil servislere kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Hastanın açık veya kapalı yaralanma sonucu gerçekleşen kanamasının tespiti için görüntüleme tetkikleri hızlıca yapılmalıdır. Acil serviste şok tablosundaki hastalarda yatakbası hızlıca uygulanan ve kolayca değerlendirme sağlayan USG protokolleri ile kanama odağının daha çabuk tespiti mümkün olabilmektedir. Ayrıca direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri de tanı amaçlı kullanılmaktadır. Hastanın kanamaya sebep olan travması tespit edildikten sonra hızlıca sebebe yönelik tedavisi başlanır. Ancak sebep bulunana kadarki süreçte tanı amaçlı yapılan işlemlerle birlikte eşzamanlı travmatik kanaması olan hastada uygulanması gereken tedavilerin de başlanmış olması gerekmektedir.

Travmatik şok en sık kanamadan, genellikle künt travmaya bağlı intraabdominal yaralanmadan meydana gelir. Ultrason, travma hastasının ilk değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır ve uzman ultrasonografların ellerinde serbest karın içi sıvıyı güvenilir bir şekilde tanımlar (Ma & ark, 1995). İlk resüsitasyon sırasında, önce perikardiyal kan, ardından intraperitoneal kanama ve pnömotoraksı değerlendirmek için genişletilmiş Travma için Sonografi ile Odaklanmış Değerlendirme (eFAST) muayenesi önerilmektedir. Ultrason, travma hastasının ilk değerlendirmesinde tanısız peritoneal lavajın (DPL) yerini büyük ölçüde almıştır, ancak DPL belirli durumlarda bir rol oynayabilir. Ultrason yoksa veya bulguları şüpheli veya klinik tabloyla tutarsızsa DPL önemli bilgiler sağlayabilir.

3.Tedavi:

Travmatik kanamalı hastaların tedavisi hastane öncesi ortamda başlamalıdır. Ve acil serviste devam ettirilmelidir. Hastane öncesi tedavi hayati risk taşıyan durumların tespiti, yapılabilir ise müdahalesi ve hastanın uygun merkeze hızlıca transferini içermektedir. Bu süreçte hastanın havayolu korunmalı, oksijenizasyonu sağlanmalıdır. Dışarıya olan kanamalara müdahale edilmeli kontrol altına alınması sağlanmalıdır (Tintinalli & ark, 2020).

Acil serviste travmatik kanamalı hastaların yönetimindeki önceliklerimiz tanı testleri ile birlikte intravasküler hacim kaybını yerine koymak, oksijenizasyonu sağlamak, devam etmekte olan kan kaybını sınırlamak veya durdurmak ve ayrıca koagülopati oluşumunu engellemektir. Ayrıca resüsitasyona başlandığı andan itibaren hastanın hipotermiden korunması önerilmektedir (Moffatt, 2013). Dış kanamayı kontrol altına almak için doğrudan bası uygulaması önerilen birincil tedavi yöntemidir. Ciddi bir ekstremitte yaralanmasından kaynaklanan kanamayı kontrol etmek için turnike gerekebilir.

3.1.Havayolunun korunması ve oksijenizasyon:

Hastanın spontan solunumu yeterli değilse veya soluk yolunu koruyamayacağı düşünülüyor ise endotrakeal entübasyonu önerilmektedir. Amaç %94 ve üzeri bir arteriyel oksijen saturasyonu sağlayabilmektir. Pnömotoraks, hemotoraks veya üst havayolunu tıkalı bir travmatik patolojisi mevcut ise hızlıca tespiti ve tedavisi gerekmektedir.

3.2.Vasküler erişim sağlanması:

Vasküler erişim mümkün olduğu kadar çabuk elde edilir. Antekübital bölgeden iki kısa, geniş çaplı (16 gauge veya daha büyük) intravenöz (IV) damaryolu önerilmektedir. Ancak her zaman mümkün değildir. IV kateteri yerleştirmede zorluk olduğunda intraosseöz yol kullanılması önerilen etkili bir alternatiftir. Yeterli periferik erişim sağlanamadığında ve santral venöz basıncın ölçülmesine izin verildiğinde, bir santral venöz kateterin (boyut 8 French) yerleştirilmesi gerçekleştirilebilir. Ultrason rehberliği altında santral kateter yerleşimi, ultrason olmadan gerçekleştirilen prosedürlere göre daha az komplikasyonla ilişkilidir (Dunning & Williamson,2003; Milling & ark, 2005).

3.3.Kanama kontrolü:

Dış yaralardan kanama mümkün olan en kısa sürede kontrol altına alınmalıdır. Doğrudan basınç, dış kanamayı kontrol etmek için birincil ve tercih edilen yöntemdir. Gerekli olduğunda kanadığı gözlemlenen damarlarının klemplenmesi yapılabilir iken, kör klempleme önerilmemektedir . Kafa derisi laserasyonları bol miktarda kanayabilir ve önemli torasik veya abdominal yaralanmalar varsa genellikle gözden kaçır. Kafa derisi laserasyonları, klipler veya dikiş ile kapatılmalıdır. Doğrudan bası yetersiz olduğunda ve ekip halinde travmatik başka yaralanmalara müdahale edilmesi gerekli olduğunda, ekstremitte yaralarından kaynaklanan ciddi kanamayı kontrol etmek için dikişler etkili olabilmektedir.

Diğer önlemler kanamayı başarılı bir şekilde kontrol edemediğinde, amputasyon veya ciddi ekstremitte yaralanması durumlarında kanamayı durdurmak için turnike kullanımı uygundur. Uzun süreli iskemi ve olası doku kaybını önlemek için turnikeler 45 dakikada bir gibi periyodik olarak açılmalıdır.

Kararsız pelvis kırıkları ve buna bağlı gelişen damar yaralanmaları hemorajik şoka neden olabilir. Pelvik kemer veya pelvisin etrafına sıkıca bir tabaka ile bağlayarak pelvisin stabilizasyonu kanamayı azaltabilir. Bu tür müdahaleler en çok "açık kitap" pelvik kırıklarında (semfiz pubisin bozulduğu $\geq 2,5$ cm), pelvisin açıldığı ve retroperitoneal boşluğun büyüdüğü) önemlidir. Acil ortopedi konsültasyonuna ek olarak, kanamayı kontrol etmeye yardımcı olmak için girişimsel radyoloji ve kalp damar cerrahisi konsültasyonları gerekebilir.

Dışarıdan bası ile kontrol edilemeyecek kanamayı belirleme yöntemleri, karın için travma için FAST, göğüs için göğüs radyografisi ve retroperitoneal boşluk için BT'yi içerir. Hemodinamik

olarak stabil hastalarda ileri değerlendirme için BT uygundur. Stabil olmayan hastaların, BT tarayıcısına gitmeden önce ya ameliyathanede resüsitasyon ile ya da bazı durumlarda aortun resüsitatif endovasküler balon oklüzyonu (REBOA) ile stabilize edilmesi önerilmektedir.

3.4.Sıvı resüsitasyonu ve transfüzyon

Travmatik kanamalı hastaların resüsitasyonunda IV sıvıların mümkün olan en az miktarda kullanımı önerilmektedir. Sadece hipotansiyonu ve taşikardi gibi fizyolojik kompanzatuvar cevabı olan hastalarda ve hastaya transfüzyon için uygun olan kan ürünü gelene kadar IV sıvı verilmesi önerilmektedir. Kan ürünlerinin ihtiyacı hızlıca tespit edilmeli ve ardından hastaya verilmelidir. Kan ürünlerinin transfüzyonunda mümkünse tam kan kullanılması, değil ise eritrosit, trombosit ve plazma hücrelerinin 1:1:1 oranında verilmesi önerilmektedir (Woolley & ark, 2018).

Kanamanın IV kristalloid ile tedavisi, pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin dilüsyonel hale gelmesi ve hipotermi sebebiyle koagülopati riskini artırır. Travmatik kanamalı hastalarda bu komplikasyonları önlemek için, IV sıvı ile tedaviden kaçınılmalı veya kan ürünleri elde edilene kadar gerekli olan en az miktarda IV sıvı verilmelidir. Yaralanmanın koagülopati gibi olumsuz etkilerini engellemek ve fazla miktardaki transfüzyonla ilişkili riskleri en aza indirmek için kan ürünleri 1:1:1 oranında verilir. Fazla miktarda kanaması olan travmatik kanamalı hastalarda gözlenen ve eritrositlere göre daha yüksek oranlarda trombosit alan hastalarda gözlenen ölüm oranındaki azalma, genellikle Hasar Kontrol Cerrahisi ile birlikte kullanılan "Hasar Kontrol Resüsitasyonu"nun (DCR) geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. DCR'nin amacı, kristalloid kullanımını en aza indirerek ve erken transfüzyon yaparak, nispeten yüksek plazma ve trombosit oranlarının kırmızı kan hücrelerine oranlarını kullanarak kanamayı hızla kontrol etmek ve koagülopatiyi önlemektir (Holcomb & ark, 2007; Spahn & ark 2019). Bu yol gösterici ilkeler, uygulamaları ve yönetimin ayrıntıları klinik senaryoya göre değişiklik gösterse de, tüm yetişkin travma hastaları için geçerlidir.

Kan ürünleri, transfüzyon ihtiyacı fark edilir edilmez verilmelidir. Kan transfüzyonuna ne zaman başlanacağı klinik koşullara bağlıdır. Örnek olarak, göğüs tüpü yerleştirildikten sonra 2 L'den fazla drenaj görülen göğüs yaralanması olan bir hasta gibi kan kaybının yakın olduğu durumlarda eritrosit, trombosit ve plazmanın hemen transfüzyonu gereklidir. Cross uygulanmış kanların kullanımı uygun olanı iken hızlı davranılması gereken durumlarda 0 RhD negatif evrensel vericidir ve tüm bireylere kan verilebilir. Gelecekte fetüsün ve yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olabilecek RhD'ye karşı antikor geliştirme riskini azaltmak için çocuk doğurma çağındaki kadınlara mümkünse 0 Rh (-) negatif kan verilmelidir. 0 RhD pozitif kan, çocuk doğurmayı düşünmeyen kadınlarda ve erkeklerde kullanılabilir. Tam tipte ve cross yapılmış kanın hazırlanması 20 dakika veya daha fazla gerektirebilir. Tıpe özgü kan genellikle 15 ila 20 dakika içinde alınabilir. Genel olarak, kan bankasından acil servise nakil süresine bağlı olarak, 0 grubu kan hemen kullanılabilir.

Optimum tip ve hacim dahil olmak üzere travmada sıvı resüsitasyonu, önemli tartışmaların konusu olmaya devam etmektedir. Ağır yaralı hastalarda hedefimiz, kan gelene kadar önemli hipotansiyondan kaçınırken kristalloid uygulamasını en aza indirmektir. Stabil olmayan travma hastalarında kristalloidten kana geçiş mümkün olduğunca erken gerçekleşmelidir. Aşırı kristalloid infüzyonu, gözlemsel verilere göre şiddetli kanaması olan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Neal & ark 2012; Duchesne & ark , 2013; Ley & ark 2011). Birçok hastanede acil serviste hemen temin edilebilen kan ürünleri bulunur. Bu tür hastanelerde, ciddi kanaması olan ve açıkça transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda sıvı resüsitasyonu yerine hemen kan ürünlerinin transfüzyonu yapılmalıdır. Kan ürünleri hemen mevcut değilse, hemorajik şoktaki travma hastaları için ilk sıvı resüsitasyonunun kısa, büyük ölçülü (16 veya daha büyük) periferik damar yoluyla mümkün olduğunca hızlı verilen 500 mL bolus izotonik kristalloidten oluştuğu bilinmektedir. Bu tür boluslar kullanılarak sıvı resüsitasyonu, kan ürünleri bulunana veya 90 mmHg sistolik kan

basıncına (SBP) ulaşılan kadar devam eder. Periferik damaryolları mevcut olmadığında santral venöz kateterler kullanılabilir.

Travmatik kanamalı hastalar için ideal sıvının hangisi olduğu ile ilgili tartışmalar sürmektedir. İntravenöz sıvı verilmesi gerekiyorsa, kan ürünleri bulunana kadar Laktatlı Ringer (LR) gibi dengeli kristaloidlerin kullanılmasını öneririz. Büyük hacimlerde izotonik (%0,9) salin infüzyonları anyon açıklı olmayan hiperkloremik metabolik asidoz gelişimine yol açabilir. Öte yandan, LR kullanılarak yapılan büyük hacimli resüsitasyon, laktat metabolizması bikarbonat ürettiği için metabolik alkalozu neden olabilir. Bununla birlikte, travma resüsitasyonu sırasında kullanılan NS veya LR'nin tipik hacimlerinin önemli klinik sonuçları olduğu görülmemektedir. Yüksek risk altındaki bir hastaya aşırı miktarda sıvı verildiğinde zarar meydana gelebilir. İzotonik kristalloid ile resüsite edilen 3000'den fazla travma hastasını içeren retrospektif bir çalışma, 1 L veya daha az sıvı verilen hastalarda hiçbir olumsuz etki bulmamış iken 1.5 L veya daha fazla sıvı alan hastalarda mortalitede iki kat artış bildirilmiştir (Ley & ark 2011).

Travmada hastane öncesi sıvı resüsitasyonunun sistematik bir incelemesi, herhangi bir sıvı tipinin üstünlüğü için yeterli kanıt bulamamıştır (Cotton & ark, 2009). Bazı çalışmalar travmatik kanamalı hastalarda meydana gelen şokun resüsitasyonunda LR'nin NS'den daha üstün olduğunu savururken büyük miktarda NS alan hastalarda kan kaybının arttığını ve daha fazla koagülopati olduğunu; diğer çalışmalar ise bunun tam tersini iddia etmektedir (Kiraly & ark, 2006; Todd & ark, 2007). Travmatik olan ve olmayan 15.000'den fazla hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada, LR gibi dengeli kristaloidler ile tedavi edilenlerin daha düşük mortalite (yüzde 10.3'e karşı yüzde 11.1) ve daha az majör böbrek hasarına (yüzde 14.3'e karşı yüzde 15.4) sahip olduğu bulunmuştur.

Hipertonik salin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir ve interstisyel sıvının vasküler kompartmana ozmotik hareketi ve yaralanmaya karşı inflamatuvar yanıtın modülasyonu yoluyla fayda sağlayabilir (Rizoli & ark, 2006). Bazı çalışmalar daha iyi sonuçlar gösterirken (Wade & Grady & Kramer, 2003), diğerleri, fayda sağlaması en muhtemel görünen hastalarda (örneğin, hipotansiyonu olanlar) bile bunu başaramamıştır (Cooper & ark, 2004; Bulger & ark, 2008).

Travmatik kanamalı hastalarda gelişen şok tablosunda kolloidlerin (albümin solüsyonu , dekstran) değeri kanıtlanmamıştır (Liberati & ark, 2006; Perel & Roberts 2012). Kolloidler intravasküler hacmi etkili bir şekilde artırır ve kristaloidlere kıyasla plazma onkotik basıncını daha normal seviyelerde tutabilir. Bununla birlikte, resüsitasyon sıvılarını karşılaştıran çalışmaların sistematik bir incelemesi, kolloid kullanımının travma hastalarında mortalite veya morbiditeyi iyileştirmediğini bulmuştur (Perel & Roberts 2012).

Bazı travma hastaları, özellikle komorbiditeleri olan yaşlı yetişkinler, antikoagülan kullanıyor olabilir. Böyle durumlarda antikoagülasyonun tersine çevrilmesi gerekebilir. Bu amaçla kullanılan ajanlar; Varfarin , doğrudan trombin inhibitörleri (örn., dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (örn., rivaroksaban , apiksaban , edoksaban), heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparindir.

Çoklu travması olan erişkinlerin resüsitasyonunda vazopressörlerin kullanımını destekleyen hiçbir insan çalışması mevcut değildir (Sperry & ark , 2008) Nörojenik şok durumunda vazopresör tedavisi kullanılabilir iken; hemorajik şok tedavisinde erken kullanımları zararlı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Plurad & ark, 2011).

3.5.Tamamlayıcı/ yardımcı ajanlar:

Hemostatik ajanlar : Bazı durumlarda, doğrudan basınç ve standart pansumanlar kullanılarak dış kanama kontrol edilemez. Kitosan pansuman, Kaolin emdirilmiş sünger ve fibrin kapatıcı pansuman dahil olmak üzere bu tür kanamayı kontrol etmek için bir dizi hemostatik ürün

geliştirilmektedir. Bu ürünlerin birçoğu savaş sırasında askeri personel tarafından kullanılmış olup, siviller üzerinde çok az kontrollü çalışma yapılmıştır ve bu ürünlerin sivil acil servis klinisyenleri tarafından nasıl kullanılması gerektiği belirsizliğini korumaktadır.

Antifibrinolitik ajanlar: Birkaç antifibrinolitik ajanın elektif cerrahi sırasında kanamayı azaltmada güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir; bu ajanlar ayrıca travmayı takiben kanamanın kontrolünde de faydalı olabilir.

Traneksamik asit : Travma ortamında en iyi çalışılmış antifibrinolitik ajandır ve seçilmiş hastalarda mortaliteyi azaltır. Mümkün olduğunda, tedaviyi yönlendirmek için tromboelastografi kullanılır. Tromboelastografi mevcut değilse, travmayı takiben önemli, aktif kanama belirtileri gösteren tüm hastalarda traneksamik asit ile ampirik tedavi, yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde verilebiliyorsa önerilmektedir. İlk doz, 10 dakikada 1 gramdır. Ardından 1 gram 8 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

4.Masif transfüzyon:

Masif transfüzyon; 24 saat içinde 10 üniteden fazla eritrosit transfüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Masif transfüzyon, yoğun ve kontrol edilemeyen travmatik kanamalı hastalarda kullanılan bir tedavidir. Etkili masif transfüzyon, doku oksijenasyonu, kanama yönetimi ve pıhtılaşma anormalliklerinin yanı sıra iyonize kalsiyum, potasyum ve asit-baz dengesi ile hacim durumu için uygulanacak kan bileşenlerinin uygun miktar ve türlerinin seçimini içermektedir.

Travma hastalarının başvurduğu merkezlerde bu hasta grubunun yönetimi için uygulanabilecek ve daha önceden belirlenmiş masif transfüzyon protokolleri kullanılıyor olmalıdır. Bu protokoller, büyük ölçekli transfüzyon ihtiyacı bulunan veya hastayı tedavi eden klinisyen şiddetli, devam eden kanama olasılığını fark ettiği durumlarda etkinleştirilmelidir.

Bir masif transfüzyon protokolünün ne zaman başlatılacağına belirlenmesi, önemli araştırmaların konusu olmuştur (Shih & ark, 2019). Uygun hastada masif transfüzyonun erken uygulanması sonuçları iyileştirdiğinden, bu travma hastalarını acil serviste erken dönemde belirlemek önemlidir (Cantle & Cotton,2017). Bu amaç için bir dizi puan geliştirilmiş olmakla birlikte, Kan Tüketimi Değerlendirmesi (ABC) puanı doğrulanmıştır ve kullanımı kolaydır (Nunez & ark, 2009; Cotton & ark 2010). ABC puanı, acil servise varıldığında belirlenebilen 4 parametreye dayanır:

- Penetran yaralanma mekanizması
- Pozitif FAST (Travmada Sonografi ile Odaklanmış Değerlendirme) muayenesi (yani kanama kanıtı)
- 90 mmHg veya daha az SBP
- Dakikada 120 vuruş (bpm) veya daha yüksek kalp atış hızı

Her pozitif parametre 1 puan alır. 2 veya daha fazla puan, yüzde 75 duyarlılık ve yüzde 86 özgüllük ile masif transfüzyon ihtiyacını öngörmektedir.

Ultrason mevcut değilse, başka bir çalışma grubu, acil servise varıldığında yoğun transfüzyon kaynaklarının mevcut olmasını talep etmek için hastane öncesi doktorlar tarafından bir "Kırmızı Kod" belirlemesi kullanır. Tanımlama üç parametreye dayanır:

- Aktif kanama şüphesi veya kanıtı
- SBP'nin 90 mmHg'den az olması
- IV sıvı bolusuna kan basıncı yanıtının olmaması

Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan hastaların yüzde 91'i kan ürünleri ihtiyacı olduğu ve yüzde 40'ında masif transfüzyon uygulandığı bildirilmiştir (Weaver & ark 2016)

Travma ile ilişkili Şiddetli Kanama (TASH) skoru, Acil Transfüzyon Skoru (ETS) ve Prince of Wales Hastanesi (PWH) skoru (Yücel & ark, 2006; Kuhne & ark, 2008; Rainer & ark, 2011) gibi diğer skorlarda bulunmaktadır. Herhangi bir tanesinin kullanımı travmatik kanamalı hastaların masif transfüzyon için yönetiminde karar verme sürecini hızlandırmakta ve klinisyenin işini kolaylaştırmaktadır.

Kaynaklar:

American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support (Student Manual). American College of Surgeons 1997.

Bulger EM, Jurkovich GJ, Nathens AB, et al. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2008; 143:139.

Cantle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin* 2017; 33:71.

Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1350.

Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma* 2010; 69 Suppl 1:S33.

Cotton BA, Jerome R, Collier BR, et al. Guidelines for prehospital fluid resuscitation in the injured patient. *J Trauma* 2009; 67:389.

Duchesne JC, Heaney J, Guidry C, et al. Diluting the benefits of hemostatic resuscitation: a multi-institutional analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75:76.

Dunning J, Williamson J. Ultrasonic guidance and the complications of central line placement in the emergency department. *Emerg Med J* 2003; 20:551.

Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007; 62:307.

Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006; 61:57.

Kuhne CA, Zettl RP, Fischbacher M, et al. Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. *World J Surg* 2008; 32:1183.

Ley EJ, Clond MA, Srour MK, et al. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J Trauma* 2011; 70:398.

Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; 1:243.

Ma OJ, Mateer JR, Ogata M, et al. Prospective analysis of a rapid trauma ultrasound examination performed by emergency physicians. *J Trauma* 1995; 38:879.

Milling TJ Jr, Rose J, Briggs WM, et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: the Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial. *Crit Care Med* 2005; 33:1764.

Moffatt SE: Hypothermia in trauma. *Emerg Med J* 30: 989, 2013. PMID: 23243045.

Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72:892.

Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma* 2009; 66:346.

Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg.* 2006 Dec;192(6):727-31. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.034. PMID: 17161083.

Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD000567.

Plurad DS, Talving P, Lam L, et al. Early vasopressor use in critical injury is associated with mortality independent from volume status. *J Trauma* 2011; 71:565.

Rainer TH, Ho AM, Yeung JH, et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. *Resuscitation* 2011; 82:724.

Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg* 2006; 243:47.

Shih AW, Al Khan S, Wang AY, et al. Systematic reviews of scores and predictors to trigger activation of massive transfusion protocols. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 87:717.

Siegel JH. The effect of associated injuries, blood loss, and oxygen debt on death and disability in blunt traumatic brain injury: the need for early physiologic predictors of severity. *J Neurotrauma* 1995; 12:579.

Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23:98.

Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma* 2008; 64:9.

Tintinalli J., O. John Ma (Author), Yealy D., Meckler G., Stapczynski J., Cline D., Thomas S. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9th Edition.* ISBN: 9781260461350. McGraw Hill Medical Books. 2020.

Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007; 62:636.

Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. *J Trauma* 2003; 54:S144.

Weaver AE, Hunter-Dunn C, Lyon RM, et al. The effectiveness of a 'Code Red' transfusion request policy initiated by pre-hospital physicians. *Injury* 2016; 47:3.

Woolley T, Thompson P, Kirkman E, et al. Trauma Hemostasis and Oxygenation Research Network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation. J Trauma Acute Care Surg 2018; 84:S3.

Yücel N, Lefering R, Maegele M, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. J Trauma 2006; 60:1228.

Doğal Kemoterapötikler: Geraniol Ve Limonen

Talip ŞAHİN¹
Ömer KILIÇ²
Turgut TAŞKIN³

Giriş

Kanser; enerji metabolizmalarını devamlı programlamak ve bağışıklık sisteminden kaçınmak dışında, sürekli proliferatif sinyalleme, büyüme, baskılayıcılardan kaçınma, hücre ölümüne karşı direnç, replikatif ölümsüzlüğün indüklenmesi, anjiyogenezin başlatılması ve metastazın aktivasyonu içerir. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından hazırlanan bir rapora göre kanser, ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve 2015 yılı itibarıyla dünya genelinde 8,8 milyon ölümden, yani her altı ölümden birinden sorumludur. Davranış ve beslenme alışkanlıkları, daha az meyve ve sebze alımı, yüksek vücut kitle indeksi ve daha az fiziksel aktivite kanser hastalarında ölümlerin üçte birinden sorumludur. Yaşlanma da kansere neden olabilen baskın risk faktörlerinden biridir. Tütün ve alkol kullanımını azaltmak, mesleki tehlikelerden kaçınmak, sağlıklı beslenmek, fiziksel aktiviteleri yaşam tarzının bir parçası haline getirmek ve daha pek çok tedbirle kanserlerin %30-50'si önlenmektedir (Bray & ark., 2012).

Kanser hücrelerinin büyümesinden ve metastazından sorumlu önemli faktörlerden biri anjiyogenez'dir. Anjiyogenez, mevcut damarlardan yeni damarların sentezlenmesi olayıdır. Kanser hücrelerinin klinik olarak anlamlı hale gelmesi ve kan dolaşımı yoluyla uzak vücut bölgelerine taşınması anjiyogenez aracılığıyla gerçekleşir. Vasküler endotelial büyüme faktörleri ve fibroblast büyüme faktörleri, tümör anjiyogenezini destekleyen önemli faktörlerdir (Tobia & ark., 2011). Kanser tedavisi artık artan bir endişe konusu haline gelmiştir. Bu nedenle, anjiyogenez teşvik eden faktörler ile beraber kansere neden olan tüm yolun/yolakların bloke edilmesi umut verici bir kanser tedavisi olabilir (Cherng & ark., 2007).

Son yıllarda bitkiler, mikroorganizma ve deniz mikroorganizması gibi doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklerin kanser önleyici ilaç olma potansiyelleri nedeniyle doğal kaynaklı fitokimyasal bileşikler önem kazanmıştır. Bu konuda en çok dikkat çeken bileşiklerden biri de terpenlerdir (Efferth, 2010).

Terpenler, uçucu olan, uçucu olmayan, aromatik ve aromatik olmayan bileşenleri içeren geniş bir fitokimyasal aktif bileşikler yelpazesidir. Bitki hücrelerinin sitoplazmasında meydana gelen mevalonik asit yolu (MVA), terpenoidlerin sentezinden sorumludur. Terpenler kimyasal yapılarına göre monoterpenler, diterpenler, triterpenler, tetraterpenler ve seskiterpenler gibi çeşitli gruplara ayrılırlar. Terpenler içerisinde en çok dikkat çeken bileşikler ise, özellikle kanser üzerinde olumlu sonuçlar gösteren monoterpenlerdir. Monoterpenler ağırlıklı olarak hücrede MVA yolu kullanılarak sentezlenir. Monoterpenler turuncgiller, sebzeler ve özellikle tıbbi-aromatik bitkilerin çoğunun

¹ Phd, Adıyaman Üniversitesi, talipsahin34@gmail.com

² Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi, omerkiliç77@gmail.com

³ Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, ttaskin237@gmail.com

uçucu yağlarında bulunan besleyici olmayan diyet bileşenlerine sahip 10 karbonlu bileşiklerdir (De Sousa, 2012).

Monoterpenler, bitkilerde mevalonat yolunda yaygın olan geranil pirofosfat (GPP) öncüsüdür, ancak memeliler tarafından üretilmezler. Çeşitli biyolojik aktivitelerinin yanı sıra güçlü duyuşsal niteliklere sahip olmalarından dolayı aroma ve koku endüstrilerinde kullanılmaktadırlar. En çok ilgi çeken özellikleri; hem başlangıç hem de ilerleme aşamalarında karsinogenez sürecini engellemeleri yani güçlü bir antikanser aktivite göstermeleridir. Örneğin, portakal kabuğu yağının >%90'ını içeren limonen, sıçan meme, deri, karaciğer, akciğer ve mide kanserlerine karşı kemopreventif aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, şu anda ileri derecede kanser hastalarında faz klinik denemelerinde değerlendirilmektedirler (Crowell, 1999).

Geraniol

Geraniol ((2E)-3,7-dimetil-2,6-oktadien-1-ol), kimyasal formülü $C_{10}H_{18}O$ olan, doğal antioksidan, antifungal, antibakteriyel özelliklere ve antikanser aktivitesine sahip, bir asiklik monoterpen alkoldür. Alerjik reaksiyonlara da neden olabilen geraniol (zayıf bir alerjendir), havaya maruz kaldığında otooksidasyona uğrayarak yine alerjen olan geranial (sital A) ve neral (sital B) aldehytlerini oluşturur. Birkaç uçucu yağın ortak bileşenidir. Suda az çözünen, ancak çoğu organik çözücüde iyi çözünebilir açık ila soluk sarı bir yağ görünümündedir. Geraniol, karakteristik gül benzeri bir kokuya sahiptir ve tadı tatlı çiçekli gül benzeri, meyveli, mumsu nüanslara sahip narenciye olarak tanımlanır. Bu monoterpen alkol, yaygın olarak kullanılan bir koku maddesidir. Yapılan araştırmalarda, deodorantların %76'sında, ev ürünlerinin %41'inde ve doğal içerikli kozmetik formülasyonların %33'ünde geraniol'ün bulunduğu rapor edilmiştir. Geraniol, çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik özellikler göstermektedir ve bitki bazlı, etkili bir böcek kovucu olduğu da gösterilmiştir. Geraniolün, murin lösemi, hepatoma ve melanom hücreleri başta olmak üzere diğer birçok kanser çeşidine karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak çok güçlü antitümör aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Ayrıca çevre üzerindeki minimum toksik etkisi nedeniyle insektisit olarak da kullanılmaktadır (Khan & ark., 2013).

Geraniol'ün antikanser aktivitesi

Çok sayıda çalışma, istikrarlı bir şekilde meyve ve sebze alımının farklı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmektedir. Bunun nedeni, diyetlerde bulunan çeşitli sayıdaki besin ve moleküllerin birçok patolojik duruma karşı faydalı olmasıdır. Bu nedenle besinlerle alınan terpenoidler, kansere ve diğer yaşamı tehdit eden hastalıklara karşı umut vericilerdir. Bu terpenoidler kanser hücrelerini aktif olarak yok etmekte ve dolayısıyla dikkat çekici antikanser bileşikler olduğu görülmektedir (Link & ark., 2010). Geraniol'ün birçok farmakolojik aktivitesi olup, antikanser etkisi yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada; geraniol içeren uçucu yağın sıçanlarda hepatosellüler karsinomaya karşı antikanser aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Paik & ark., 2005). Ayrıca lösemi ve melanom hücrelerinin, pankreas kanserlerinin, ağız kanserlerinin ve hepatomların büyümesini engellediği de kaydedilmiştir (Madankumar, Jayakumar & Devaki, 2013). Bir diğer çalışmada; insan kolon kanseri hücre hatlarında, düşük konsantrasyonda geraniol ile müdahalenin, 5-Fluorourasil aracılı büyüme inhibisyonunu güçlendirdiğini ve ayrıca geraniolün, kanser büyümesi ve proliferasyon artışına dahil olduğu bilinen poliamin metabolizmasına etki ederek, hedeflenen hücrelerde büyümeyi durdurduğu rapor edilmiştir (Jin & ark., 2013). Başka bir çalışmada, geraniolün insan pankreas adenokarsinom hücrelerinin G1 fazında durdurulması mekanizmaları açıklanmıştır (Carnesecchi & ark., 2004).

Geraniol, VEGF yolunu veya HMG-CoA redüktazı bloke ederek anti-kanser bileşiği olarak işlev görebilir. Ayrıca hücrelerin çoğalmasını azaltır ve hücre göçünü etkileyen aktin liflerin

oluşumunu engeller. Bunun yanısıra, sayısız replikasyonu mümkün kılan birçok sinyal molekülünü bloke etmede önemli bir rol oynamaktadır. Fareler ile yapılan bir çalışmada, oral yolla verilen geraniol'ün ağız kanseri oluşumunu tamamen engellediği ve kanser oluşumu sırasında aşırı derecede salınan c-fos, COX-2, NF-kappaB ve siklin D1 moleküllerinin salınımını düzenlediği de kaydedilmiştir (Cho & ark., 2016).

BXPC-3 pankreas kanseri hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada, geraniol ve geraniol-gemsitabin kombinasyonunun etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak; geraniol'ün hücre çoğalmasını engellediği ve gemsitabin'in hücreler üzerindeki apoptotik ve antiproliferatif etkisini arttırdığı rapor edilmiştir (Jin & ark., 2013).

Sıçanlar üzerinde etanol'ün neden olduğu ülser modelinde, geraniol'ün oral yolla verilmesiyle, gastrik lezyonlarının % 70 ile % 90 arasında iyileştiği görülmüş ve ayrıca, sıçanların mide dokuları analiz edilerek, mide mukozasında toplam glutatyon içeriği düzeylerinin (GSH) arttığı ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeylerinin azaldığı ortaya konmuştur (Bhattamisra & ark., 2018).

Hem geraniol hem de geraniol asetatın, sırasıyla 20 ve 30 µM IC₅₀ değerleri ile Colo-205 kanser hücre hattına karşı önemli antikanser aktivitesi sergilediği kaydedildi. Altta yatan mekanizmayı bulmak için DAPI boyaması yapıldı ve geraniol ile geraniol asetatın colo-205 hücrelerinde apoptozu indüklediği gözlemlendi. Apoptoz ayrıca Bax'ın yukarı regülasyonu ve mitokondriyal apoptozun göstergesi olan Bcl-2 ekspresyonlarının aşağı regülasyonu ile ilişkilendirildi (Qi & ark., 2018).

Geraniol, Caco-2 kolorektal adenokarsinom hücrelerine karşı da anti-proliferatif aktivite göstermiştir. Buna ek olarak, CT26 kolon karsinoma hücrelerini kullanan fare ksenograft modellerinde apoptozu tetiklediği ve hücreleri ölüme sürüklediği, ornitin dekarboksilaz (ODC) aktivitesinin azaltarak Caco-2 hücrelerinde poliamin metabolizmasını etkilediği de rapor edildi. Bu sonuç klinik olarak önemlidir, çünkü poliamin metabolizması kemoterapötik ve kemopreventif ilaç geliştirme stratejilerinde ana hedeftir (Carnesecchi & ark., 2002).

Benzer bir çalışmada geraniol ve 5-FU, Caco-2 ve SW620 kolorektal adenokarsinom hücre ortamına konulmuş, sonuç olarak, geraniol içeren ortamda, hücrelerin daha fazla 5-FU aldığı tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında, geraniol'ün antikanser ilaçları ve kemosenesitize edici ajanların gelişimi için önemli hedefler olan timidin kinaz ve timidilat sentazın ekspresyon seviyelerini etkili bir şekilde azalttığına da yer verilmiş ve geraniol'ün bir kemosenesitizer olarak hizmet edebileceği gösterilmiştir (Carnesecchi & ark., 2004).

Başka bir çalışmada geraniol, PC-3 hücrelerinin doketaksel, doksorubisin, paklitaksel, etoposid, 5-FU ve sisplatin gibi kemoterapi ajanlarına terapötik tepkisini artırmıştır. Özellikle, geraniol ve doketakselin optimal altı dozlarının kombinasyonu, kültürde ve fare ksenograftlarında prostat kanseri hücrelerinin büyümesini belirgin şekilde bastırdığı; aktif kaspaz-3-pozitif hücrelerin yüzdesinin, hücrelerin tek başına her iki ilaçla tedavisine kıyasla, geraniol ve docetaxel ile müdahale edilen tümör dokularında belirgin şekilde arttığı görülmüştür (Kim & ark., 2012).

Tümör hücreleri, ilerlemiş pankreas kanseri için birinci basamak tedavilerden biri olan gemsitabin ile müdahale edilmeden önce geraniol ile inkübe edildiğinde, BxPC-3 hücrelerinin çoğalması, hücrelerin tek başına herhangi bir ilaçla tedavi edildiği zamana kıyasla önemli ölçüde inhibe edildiği görüldü ve ayrıca, geraniol, gemsitabinin BxPC-3 hücreleri üzerindeki apoptozu indükleme etkisini belirgin şekilde artırdığı kaydedilmiştir (Jin & ark., 2013).

Farelerde 12-O-tetradekanoliforbal-13-asetat (TPA)/7 ve 12-dimetilbenzantrasen (DMBA) ile meydana getirilen deri ödemi ve epidermal hiperplazinin geraniol ile inhibe edildiği ve bu durum,

geraniol'ün, Ras aracılı hücre proliferasyon yollarını zayıflattığı ve apoptotik yolları aktive ettiği ile açıklandı (Manoharan & Selvan, 2012).

Diğer bir çalışmada, geraniol'ün, HepG2 hepatokarsinomlarda, hücrelerin G1 faz hücre döngüsünü durdurduğu ve apoptoza sürükleyerek anti-proliferatif aktivite gösterdiği rapor edildi (Queiroz & ark., 2017).

Geraniol, dietilnitrozamin ile uyarılan sıçanlarda hepatokarsinogeneze karşı kemopreventif aktivite sergiledi. Ayrıca preneoplastik lezyonlarda (PNL'ler) hücre proliferasyonunu ve DNA hasarını inhibe ederek, lezyonlarda apoptoz görüldü (Sawada & ark., 2016).

Geraniol, ferrik nitritotriasetat (Fe-NTA) ile muamele edilen Wistar sıçanlarında, proliferasyon, apoptoz ve iltihaplanma ile ilgili çoklu moleküler hedeflerin modülasyonu yoluyla renal oksidatif stresi ve tümör insidansını etkili bir şekilde azalttığı için kemopreventif aktivite göstermiştir. Ayrıca böbrek toksisitesini baskıladığı, S-transferaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi GSH'ye bağlı antioksidan enzimlerin aktivitelerini düzenlediği, böbrek hasarı molekül 1 (Kim-1), NF- κ B, çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) ve p53'ü aşağı, kaspaz-3, -8 ve -9'u yukarı regüle ettiği kaydedilmiştir (Ahmad & ark., 2011).

Akciğer kanseri, hem kadınlar hem de erkekler için dünyada kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. İnsan akciğer adenokarsinomu A549 (ATCC CCL-185™) hücrelerinin farelere enjekte edildiği bir çalışmada, 25, 50 ve 75 mmol geraniol/kg şeklinde diyet uygulandı. Deney sonucu olarak, geraniol'ün, apoptoz indüksiyonu ile *in vivo* tümör büyümesinin doza ve zamana bağlı inhibisyonuna neden olduğu kaydedildi (Galle & ark., 2014).

Limonen

Limonen, gıda, kozmetik ve endüstriyel solventlerde kullanılan, limon benzeri bir kokuya sahip, turunçgil yağlarının ana bileşeni olan siklik bir monoterpen bileşiğidir. D-limonen'in oksidan ürünleri cilt tahrişlerine neden olabilir ve cilt hassaslaştırıcı özellikleri bildirilmiştir (Kim & ark., 2013). Kolesterolün bir çözücüsü olduğu için, d-limonen klinik olarak kolesterol içeren safra taşlarını çözmek için kullanılmaktadır. Mide asidi nötralize edici etkisi ve peristalsis üzerindeki etkisi nedeniyle gastroözofageal reflü (GERD) ve mide ekşimesinin giderilmesinde kullanılır ve birçok kanser türüne karşı köklü bir kemopreventif aktiviteye sahiptir (Sun, 2007).

Limonen'in antikanser aktivitesi

Doğal olarak oluşan monoterpen d-limonen, birçok fare tümör modeline karşı kemopreventif ve kemoterapötik aktiviteye sahiptir. Limonen, ERK yolağını aktive ederek ve düşük konsantrasyonlarda H₂O₂ üreterek, bu iki mekanizma ile NO seviyelerini artırır ve hücre apoptozisini indükler. Ayrıca, proteinlerin farnesilasyonuna ve yüksek konsantrasyonlarda O²-2- üretimine karşı inhibitör etki de gösterir. Bu mekanizmalar; toplam nitritlerin artmasına ve oksidatif strese ara ürünlerinin üretilmesine neden olur (Manuele & ark., 2010). Başka bir çalışmada araştırmacılar, limonen'in apoptotik aktivitesini araştırarak, LS174T insan kolon kanseri hücrelerine karşı antikanser aktivitesini gösterdi. Çalışmada; 48 saat süreyle d-limonen uygulanması, doza bağımlı bir şekilde LS174T hücrelerinin canlılığını bastırarak, kaspaz-3 ve -9 aktivasyonu ile apoptotik hücre ölümüne neden olduğu görüldü. Buna paralel olarak, d-limonen ile müdahalede, mitokondride Bax proteini ve sitozol sitokrom c'de bir artış, bcl-2 proteininde ise azalma gözlemlendi. Bu durum; d-limonenin, p-Akt (Ser473), p-Akt (Thr308) ve p-GSK-3 β (Ser9) düzeylerini düşürmede rol oynadığını göstermektedir. Buda d-limonen uygulanmasının Akt aktivitesini azaltabileceğini düşündürmektedir. Ve bundan, d-limonenin mitokondriyal ölüm yolu aracılığıyla ve PI3K/Akt yolunun baskılayarak, apoptotik etki gösterdiği sonucu çıkmaktadır (Jia & ark., 2013).

Yapılan başka bir çalışmada, hücre bağımsızlık tepkisini analiz etmek için BALB/c farelerine 2,4-dinitroflorobenzen (DNFB) uygulandı ve akış sitometrisi ile T hücreleri alt popülasyonları değerlendirildi. Çalışmanın sonucuna göre, d-limonenin, lenfoma taşıyan farelerde hayatta kalma süresinin arttığı görüldü. Ayrıca, d-limonen'in lenfoma taşıyan farelerden elde edilen peritoneal makrofajlarda NO üretimini artırdığı da görüldü. Buna bağlı olarak araştırmalar, d-limonen'in bağımsızlık yanıtını etkili bir şekilde modüle ettiği ve bu durum d-limonen'in klinik uygulama için önemli potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Del & ark., 2005).

Farklı bir çalışmada, d-limonen'in mide kanserinin büyümesi ve metastazı üzerindeki etkileri in vivo olarak araştırıldı. Bunu incelemek için farelerin mide duvarına histolojik olarak insan tümör dokusu uygulandı. %1 d-limonen içeren 15 ml/kg'lık doz yedi hafta boyunca günde bir kez oral yoldan verildi ve pozitif kontrol olarak 5-florourasil ile kombinasyon halinde verildi. Uygulamaya son verildikten sonra, farelerden sırasıyla tümör ağırlığı, inhibisyon oranı, apoptotik indeks (AI), mikrodamar yoğunluğu (MVD), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bir ultrastrüktür varyasyonu ve metastaz varlığı değerlendirildi. Sonuçlar, tümör ağırlığı, inhibisyon oranı, AI, MVD, VEGF, peritoneal metastaz ve karaciğer metastazı insidanslarında önemli azalma olduğunu gösterdi ve pozitif grupta ise diğerlerine kıyasla daha çok azalma görüldü. Bu durumda d-limonen'in tümör büyümesini ve metastazı inhibe ederek mide kanseri üzerinde antianjiyogenik ve proapoptotik etkileri olduğu sonucuna varıldı. Sonuçlar ayrıca d-limonen ile sitotoksik ajanların kombinasyonunun daha da etkili olabileceğini gösterdi (Lu & ark., 2004).

A549 ve H1299 hücrelerinde hücre büyümesi, kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında, sırasıyla 0.5 ve 0.75 mM d-limonen ile müdahaleden sonra doza ve zamana bağlı bir şekilde inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, d-limonen diğer üç akciğer kanseri hücre dizisi H1975, H520 ve PC9'un proliferasyonunu ve klon oluşumunu inhibe ettiği de rapor edildi. Sonuç olarak bu veriler, d-limonen'in akciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını engellediğini göstermektedir (Yu & ark., 2018).

Veriler, limonenin T24 insan mesane kanseri hücrelerinde, 9 mM miktarda IC₅₀ değeri göstererek, hücre canlılığını azalttığını göstermektedir. 0, 9, 18 ve 36 uM limonen konsantrasyonlarında apoptotik hücre yüzdeleri 1.95, 5.35, 15.61 ve 34.71 idi. Ayrıca, limonenin apoptotik etkileri de Western blot analizi ile doğrulandı ve sonuçlara göre, Bax ve kaspaz-3 ifadesinde artış ve Bcl-2 ifadesinde azalma görüldü. Limonenin ayrıca, hücre döngüsünün G2/M fazında durmasına ve hücre göçü ve istilasının baskılanmasına neden olduğu kaydedildi (Ye & ark., 2020).

Limonenin insan meme dokusundaki dağılımını ve bununla ilişkili biyoaktivitesini belirlemek için klinik bir çalışma gerçekleştirildi. Ameliyattan iki ile altı hafta önce, günde 2 gram limonen almak için cerrahi eksizyona girmeyi seçen, yeni teşhis edilmiş, ameliyat edilebilir, meme kanseri olan 43 kadın çalışmaya dahil edildi. İlaç/metabolit konsantrasyonlarını ve doku biyobelirteçlerinde limonen kaynaklı değişiklikleri belirlemek için kan ve meme dokusu toplandı. Limonenin tercihen meme dokusunda konsantre olduğu ve yüksek doku konsantrasyonuna ulaştığı (ortalama = 41.3 µg/g doku), ana aktif dolaşımdaki metaboliti olan perilik asidin meme dokusunda konsantre olmadığı bulundu. Limonen müdahalesi, tümör dokusunda siklin D1 ekspresyonunda (P = 0.002) %22'lik bir azalmayla, ancak doku Ki67'de ve parçalanmış kaspaz-3 ekspresyonunda minimal değişikliklerle sonuçlandı. Limonen müdahalesini takiben serum leptin, adiponektin, TGF-β1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi. İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) düzeylerinde müdahale sonrası küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış oldu. Limonenin insan göğüs dokusuna geniş ölçüde dağıldığı ve hücre döngüsünün durması ile hücre proliferasyonunun azalmasına yol açabilecek göğüs tümörü siklin D1 ekspresyonunu azalttığı sonucuna varıldı (Miller & ark., 2013).

Geraniol ve Limonen içeren bazı bitkiler

Dünya genelinde tahminen 1.000.000 bitki bulunmaktadır. Bunun yaklaşık 20.000'i tıbbi bitki olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Ülkemiz yaklaşık 3.700'ü endemik olmak üzere, 12.000'den fazla bitki taksonu ile zengin bir floraya sahiptir. Bu türlerin de yaklaşık 500 tanesi tedavi başta olmak üzere parfüm, kozmetik, baharat ve pestisit amacıyla kullanılmaktadır. Bitkisel tedavi; bitkilerin ucuz, kolay ulaşılır olması ve tıp yöntemlerinin yan etkileri ve maliyeti nedeniyle, birçok hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. (Şenkul & Kaya, 2017).

Teknolojinin gelişmesiyle ile yapılan çalışmalarda, bitkilerin primer ve sekonder olmak üzere birçok bileşik bulundurduğu görülmüştür. Sağlık alanında, geraniol ve limonen içeren bitkiler (Tablo 1. ve Tablo 2.) en çok ilgi gösterilen bitkiler olmaktadır (Sözer-Karadağlı, 2017).

Tablo 1. Geraniol'ün, yoğun şekilde bulunduğu bazı bitkiler

<i>Nepta cataria</i> (Chalchar, 1997)	<i>Aframomum citratum</i> (Meffo & ark., 2019)
<i>Camellia sinensis</i> (Norastehnia & Ghorbani, 2013)	<i>Cymbopogon martinii</i> (Andrade & ark., 2014)
<i>Vitis vinifera</i> (Fenoll & ark., 2009)	<i>Aeollanthus myrianthus</i> (Baser & ark., 2005)
<i>Myristica fragrans</i> (Lima & ark., 2012)	<i>Elettariopsis</i> sp. (Setzer, 2009)
<i>Ocimum</i> sp. (da Costa & ark., 2015)	<i>Thymus</i> sp. (Beicu & ark., 2021)
<i>Coriandrum sativum</i> (Pavlic & ark., 2015)	<i>Cymbopogon nardus</i> (Pontes & ark., 2018)
<i>Monarda fistulosa</i> (Mazza, Chubey & Kiehn, 1987)	<i>Campomanesia adamantium</i> (Stefanello & ark., 2008)
<i>Juglans nigra</i> (Paudel & ark., 2013)	<i>Rosa</i> sp. (Labadie & ark., 2015)

Tablo 2. Limonen'in, yoğun şekilde bulunduğu bazı bitkiler

<i>Apium graveolens</i> (Ehiabhi & ark., 2006)	<i>Myristica fragrans</i> (Pal & ark., 2011)
<i>Canarium indicum</i> (Azzahra & ark., 2018)	<i>Pycnanthemum tenuifolium</i> (Setzer & ark., 2021)
<i>Carum carvi</i> (Raal & ark., 2012)	<i>Pimenta racemosa</i> (Brito & ark., 2021)
<i>Citrus</i> sp. (Dias & ark., 2020)	<i>Pycnanthemum</i> sp. (Lawson & ark., 2021)
<i>Elettaria cardamomum</i> (Vutakuri & Somara, 2018)	<i>Monarda punctata</i> (Li & ark., 2014)
<i>Foeniculum vulgare</i> (Keskin & ark., 2017)	<i>Illicium verum</i> (Sun-og & ark., 2007)
<i>Mentha spicata</i> (Aggarwal & ark., 2002)	<i>Thymus vulgaris</i> (Giordani & ark., 2004)

Tartışma

Monosiklik monoterenler, sayısız hastalığı tedavi etme yeteneklerinden dolayı faydalı farmakolojik bileşenler olarak kabul edilmiştir. Geraniol ve limonen, anti-tümör, antioksidan, anti-inflamatuar ve antibakteriyel ajanlar gibi biyoaktivitelere sahiptir. Bu terapötik özellikler çalışmalarla belgelenmiştir. Geraniol ve limonenin yukarıda bahsedilen biyolojik özelliklerine

dayanarak, bunların etkili ilaçlara dönüştürülmeleri faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu monosiklik monoterpenlerin daha etkili kemoprotektif ajanların tasarımı ve geliştirilmesi için yapı iskeleti olarak kullanılması, tıp bilimcileri tarafından gerekli ilgiyi görmemiştir. Her ne kadar son zamanlarda geraniol ve limonen metabolitleri hakkında bazı çalışmalar yapılmışsada, bunların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile izoprenilasyon enzimlerine karşı inhibisyonları hakkında kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Bu derlemede, geraniol ve limonen metabolitlerinin antitümör etkileri ve bu metabolitlerin, bazı bitkilerin uçucu yağlarında yoğun olarak bulunduğu vurgulanarak özetlenmiştir.

Kaynakça

- Aggarwal, K. K., Khanuja, S. P. S., Ahmad, A., Santha Kumar, T. R., Gupta, V. K., & Kumar, S. (2002). Antimicrobial activity profiles of the two enantiomers of limonene and carvone isolated from the oils of *Mentha spicata* and *Anethum sowa*. *Flavour and Fragrance Journal*, 17 (1), 59-63.
- Ahmad, S. T., Arjumand, W., Seth, A., Nafees, S., Rashid, S., Ali, N. & Sultana, S. (2011). Preclinical renal cancer chemopreventive efficacy of geraniol by modulation of multiple molecular pathways. *Toxicology*, 290, 69-81.
- Andrade, B. F. M. T., Braga, C. P., Santos, K. C. D., Barbosa, L. N., Rall, V. L. M., Sforcin, J. M., Fernandes, A. A. H. & Júnior, A. F. (2014). Effect of Inhaling *Cymbopogon martinii* Essential Oil and Geraniol on Serum Biochemistry Parameters and Oxidative Stress in Rats. *Biochemistry Research International*, 2014, 493183. doi: 10.1155/2014/493183.
- Azzahra, V. L., Mahdi, C., Srihardyastutie, A., & Aulanni'am, A. A. (2018). The Potency of Monoterpenes Contained in Essential Oils of Canary Sap (*Canarium indicum* L.) as Anti-inflammatory Agent on Asthmatic Rats (*Rattus norvegicus*). *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*, 7 (3), 292-300.
- Baser, K. H. C., Kürkçüoğlu, M. & Demirci, B. (2005). Ninde Oil (*Aeollanthus myrianthus* Taylor) Revisited: Analysis of a Historical Oil. *J. Essent. Oil Res.*, 17, 137-138.
- Beicu, R., Alexa, E., Obiştioiu, D., Cocan, I., Imbrea, F., Pop, G., Cercioban, D., Moisa, C., Lupitu, A., Copolovici, L., Copolovici, D. M., & Imbrea, I. M. (2021). Antimicrobial Potential and Phytochemical Profile of Wild and Cultivated Populations of Thyme (*Thymus* sp.) Growing in Western Romania. *Plants*, 10 (9), 1833.
- Bhattamisra, S. K., Yan, V. L. Y., Lee, C. K., Kuean, C. H., Candasamy, M., Liew, Y. K. & Sahu, P. S. (2018). *Tradit Complement Med.*, 9 (3), 206-214. doi: 10.1016/j.jtcme.2018.05.001.
- Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The lancet oncology*, 13 (8), 790-801.
- Brito, V. D., Achimón, F., Pizzolitto, R. P., Ramírez Sánchez, A., Gómez Torres, E. A., Zygadlo, J. A., & Zunino, M. P. (2021). An alternative to reduce the use of the synthetic insecticide against the maize weevil *Sitophilus zeamais* through the synergistic action of *Pimenta racemosa* and *Citrus sinensis* essential oils with chlorpyrifos. *Journal of Pest Science*, 94 (2), 409-421.
- Carnesecchi, S., Bradaia, A., Fischer, B., Coelho, D., Scholler-Gunard, M., Gosse, F. & Raul, F. (2002). Perturbation by Geraniol of Cell Membrane Permeability and Signal Transduction Pathways in Human Colon Cancer Cells. *JPET*, 303, 711–715. doi: 10.1124/jpet.102.039263.
- Carnesecchi, S., Bras-Gonc'alves, R., Bradaia, A., Zeisel, M., Gosse, F., Poupon, M. F. & Raul, F. (2004). Geraniol, a component of plant essential oils, modulates DNA synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. *Cancer Letters*, 215, 53–59.
- Chalchar, J. C. (1997). Chemical Composition of the Essential Oil Isolated from Wild Catnip *Nepeta cataria* L. cv. *Citriodora* from the Drôme Region of France. *J. Essent. Oil Res.*, 9, 527-532.
- Cherng, J. M., Shieh, D. E., Chiang, W., Chang, M. Y., & Chiang, L. C. (2007). Chemopreventive effects of minor dietary constituents in common foods on human cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71 (6), 1500-1504.

- Cho, M., So, I., Chun, J. N., & Jeon, J. H. (2016). The antitumor effects of geraniol: Modulation of cancer hallmark pathways. *International journal of oncology*, 48 (5), 1772-1782.
- Crowell P. L. (1999). Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *J. Nutr.*, 129 (3), 775-778.
- Da Costa, A. S., Arrigoni-Blank, M. D. F., Carvalho Filho, J. L. S. D., de Santana, A. D. D., Santos, D. D. A., Alves, P. B., & Blank, A. F. (2015). Chemical diversity in basil (*Ocimum* sp.) germplasm. *The Scientific World Journal*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/352638>
- De Sousa, D. P. (2012). *Medicinal Essential Oils: Chemical, Pharmacological and Therapeutic Aspects*. (1st edition). New York/USA: Nova Biomedical.
- Del Toro-Arreola, S., Flores-Torales, E., Torres-Lozano, C., Del Toro-Arreola, A., Tostado-Pelayo, K., Ramirez-Dueñas, M. G., & Daneri-Navarro, A. (2005). Effect of D-limonene on immune response in BALB/c mice with lymphoma. *International immunopharmacology*, 5 (5), 829-838.
- Dias, A. L. B., Sousa, W. C., Batista, H. R. F., Alves, C. C. F., Souchie, E. L., Silva, F. G., Pereira, P. S., Sperandio, A. M., Casal, C. M., Forim, M. R., & Miranda, M. L. D. (2019). Chemical composition and in vitro inhibitory effects of essential oils from fruit peel of three Citrus species and limonene on mycelial growth of *Sclerotinia sclerotiorum*. *Brazilian Journal of Biology*, 80 (2), 460-464.
- Efferth, T. (2010). Cancer therapy with natural products and medicinal plants. *Planta medica*, 76 (11), 1035-1036.
- Ehiabhi, O. S., Edet, U. U., Walker, T. M., Schmidt, J. M., Setzer, W. N., Ogunwande, I. A., Essien, E., & Ekundayo, O. (2006). Constituents of essential oils of *Apium graveolens* L., *Allium cepa* L., and *Voacanga africana* Staph. from Nigeria. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 9 (2), 126-132.
- Fenoll, J., Manso, A., Hellín, P., Ruiz, L. & Flores, P. (2009). Changes in the aromatic composition of the *Vitis vinifera* grape Muscat Hamburg during ripening. *Food Chemistry*, 114, 420-428.
- Galle, M., Crespo, R., Kladniew, B. R., Villegas, S. M., Polo, M. & De Bravo, M. G. (2014). Suppression by Geraniol of the Growth of A549 Human Lung Adenocarcinoma Cells and Inhibition of the Mevalonate Pathway in Culture and In Vivo: Potential Use in Cancer Chemotherapy. *Nutrition and Cancer*, 66 (5), 888-895.
- Giordani, R., Regli, P., Kaloustian, J., Mikail, C., Abou, L., & Portugal, H. (2004). Antifungal effect of various essential oils against *Candida albicans*. Potentiation of antifungal action of amphotericin B by essential oil from *Thymus vulgaris*. *Phytotherapy Research*, 18 (12), 990-995.
- Jia, S. S., Xi, G. P., Zhang, M., Chen, Y. B., Lei, B. O., Dong, X. S., & Yang, Y. M. (2013). Induction of apoptosis by D-limonene is mediated by inactivation of Akt in LS174T human colon cancer cells. *Oncology reports*, 29 (1), 349-354. doi: 10.3892/or.2012.2093.
- Jin, X., Su, J., Miao, X., Liu, G. & Zhong, D. (2013). Inhibitory effect of geraniol in combination with gemcitabine on proliferation of BXPC-3 human pancreatic cancer cells. *Journal of International Medical Research*, 41 (4), 993-1001.
- Keskin, I., Gunal, Y., Ayla, S., Kolbasi, B., Sakul, A., Kilic, U., Gok, O., Koroglu, K., & Ozbek, H. (2017). Effects of *Foeniculum vulgare* essential oil compounds, fenchone and limonene, on experimental wound healing. *Biotechnic & Histochemistry*, 92 (4), 274-282.
- Khan, A. Q., Khan, R., Qamar, W., Lateef, A., Rehman, M. U., Tahir, M., Ali, F., Hamiza, O. O., Hasan, S. K., & Sultana, S. (2013). Geraniol attenuates 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

- (TPA)-induced oxidative stress and inflammation in mouse skin: Possible role of p38 MAP Kinase and NF- κ B. *Experimental and molecular pathology*, 94 (3), 419-429.
- Kim, S. H., Park, E. J., Lee, C. R., Chun, J. N., Cho, N. H., Kim, I. G., Lee, S., Kim, T. W., Park, H. H., So, I. & Jeon, J. H. (2012). Geraniol induces cooperative interaction of apoptosis and autophagy to elicit cell death in PC-3 prostate cancer cells. *International Journal of Oncology*, 40, 1683-1690.
- Kim, Y. W., Kim, M. J., Chung, B. Y., Bang, D. Y., Lim, S. K., Choi, S. M., Lim, D. S., Cho, M. C., Yoon, K., Kim, H. S., Kim, K. B., Kim, Y. S., Kwack, S. J. & Lee, B. M. (2013). Safety evaluation and risk assessment of d-limonene. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 16 (1), 17-38.
- Lawson, S. K., Satyal, P., & Setzer, W. N. (2021). The volatile phytochemistry of seven Native American aromatic medicinal plants. *Plants*, 10 (6), 1061.
- Lee, S. O., Park, I. K., Choi, G. J., Lim, H. K., Jang, K. S., Cho, K. Y., Sh,n, S. C., & Kim, J. C. (2007). Fumigant activity of essential oils and components of *Illicium verum* and *Schizonepeta tenuifolia* against *Botrytis cinerea* and *Colletotrichum gloeosporioides*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 17 (9), 1568-1572.
- Li, H., Yang, T., Li, F. Y., Yao, Y., & Sun, Z. M. (2014). Antibacterial activity and mechanism of action of *Monarda punctata* essential oil and its main components against common bacterial pathogens in respiratory tract. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7 (11), 7389-7398.
- Lima, R. K., Cardoso, M. D. G., Andrade, M. A., Batista, P. L. G. L. R. & Nelson, D. L. (2012). Bactericidal and Antioxidant Activity of Essential Oils from *Myristica fragrans* Houltt and *Salvia microphylla* H.B.K. *J Am Oil Chem Soc.*, 89, 523–528.
- Link, A., Balaguer, F., & Goel, A. (2010). Cancer Chemoprevention by Dietary Polyphenols: Promising Role for Epigenetics. *Biochem Pharmacol.*, 80 (12): 1771–1792.
- Lu, X. G., Zhan, L. B., Feng, B. A., Qu, M. Y., Yu, L. H., & Xie, J. H. (2004). Inhibition of growth and metastasis of human gastric cancer implanted in nude mice by d-limonene. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 10 (14), 2140.
- Madankumar, A., Jayakumar, S., & Devaki T. (2013). Geraniol, a component of plant essential oils prevents experimental oral carcinogenesis by modulating glycoprotein abnormalities and membrane bound ATPase's. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5 (1), 416-421.
- Manoharan, S. & Selvan, V. (2012). Chemopreventive potential of geraniol in 7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA) induced skin carcinogenesis in Swiss albino mice. *J. Environ. Biol.*, 33, 255-260.
- Manuele, M. G., Barreiro Arcos, M. L., Davicino, R., Ferraro, G., Cremaschi, G., & Anesini, C. (2009). Limonene exerts antiproliferative effects and increases nitric oxide levels on a lymphoma cell line by dual mechanism of the ERK pathway: relationship with oxidative stress. *Cancer Investigation*, 28 (2), 135-145.
- Mazza, G., Chubey, B. B., & Kiehn, F. (1987). Essential oil of *Monardafistulosa* L. var. *Menthaefolia*, a potential source of geraniol. *Flavour and fragrance journal*, 2 (3), 129-132.
- Meffo, S. C. D., Njateng, G. S. S., Tamokou, J. D. D., Tane, P. & Kuate, J. R. (2019). Essential Oils from Seeds of *Aframomum citratum* (C. Pereira) K. Schum, *Aframomum daniellii* (Hook.

- F.) K. Schum, *Piper capense* (Lin. F) and *Monodora myristica* (Gaertn.) Dunal NL and their Antioxidant Capacity in a Cosmetic Cream. *TEOP*, 22 (2), 324 – 334.
- Miller, J. A., Lang, J. E., Ley, M., Nagle, R., Hsu, C. H., Thompson, P. A., Cordova, C., Waer, A. & Chow, H. H. S. (2015). Human Breast Tissue Disposition and Bioactivity of Limonene in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Prev Res.*, 6 (6), 577-584.
- Norastehnia, A. & Ghorbani, M. (2013). Comparison investigation of essential oils in tea (*Camellia sinensis* L. var. *sinensis*) clones. *NPAIJ*, 9 (1), 16-21.
- Paik, S. Y., Koh, K. H., Beak, S. M., Paek, S. H., & Kim, J. A. (2005). The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma cells through increased production of reactive oxygen species. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28 (5), 802-807.
- Pal, M., Kumar, R., & Tewari, S. K. (2011). Anti-termite activity of essential oil and its components from *Myristica fragrans* against *Microcerotermes besoni*. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 15 (4), 559-561.
- Paudel, P., Satyal, P., Dosoky, N. S., Maharjan, S., & Setzer, W. N. (2013). *Juglans regia* and *J. nigra*, two trees important in traditional medicine: A comparison of leaf essential oil compositions and biological activities. *Natural product communications*, 8 (10), 1481-1486.
- Pavlić, B., Vidović, S., Vladić, J., Radosavljević, R., & Zeković, Z. (2015). Isolation of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil by green extractions versus traditional techniques. *The Journal of Supercritical Fluids*, 99, 23-28.
- Pontes, E. K. U., Melo, H. M., Nogueira, J. W. A., Firmino, N. C. S., de Carvalho, M. G., Catunda Júnior, F. E. A., & Cavalcante, T. T. A. (2019). Antibiofilm activity of the essential oil of citronella (*Cymbopogon nardus*) and its major component, geraniol, on the bacterial biofilms of *Staphylococcus aureus*. *Food science and biotechnology*, 28 (3), 633-639.
- Qi, F., Yan, Q., Zheng, Z., Liu, J., Chen, Y. & Zhang, G. (2018). Geraniol and geranyl acetate induce potent anticancer effects in colon cancer Colo-205 cells by inducing apoptosis, DNA damage and cell cycle arrest. *JBUON*, 23 (2), 346-352.
- Queiroz, T. B., Santos, G. F., Ventura, S. C., Hiruma-Lima, C. A., Gaivão, I. O. M. & Maistro, E. L. (2017). Cytotoxic and genotoxic potential of geraniol in peripheral blood mononuclear cells and human hepatoma cell line (HepG2). *Genet. Mol. Res.* 16 (3), gmr16039777. doi: 10.4238/gmr16039777.
- Raal, A., Arak, E., & Orav, A. (2012). The content and composition of the essential oil found in *Carum carvi* L. commercial fruits obtained from different countries. *Journal of Essential Oil Research*, 24 (1), 53-59.
- Sawada, S., Okano, J. I., Imamoto, R., Yasunaka, Y., Abe, R., Koda, M., Murawaki, Y. & Isomoto, H. (2016). Preventive Effect of Geraniol on Diethylnitrosamine-Induced Hepatocarcinogenesis in Rats. *Yonago Acta medica*, 59, 37–43.
- Setzer, W. N. (2009). Essential Oils and Anxiolytic Aromatherapy. *Natural Product Communications*, 4 (9), 1035-1316.
- Setzer, W. N., Duong, L., Pham, T., Poudel, A., Nguyen, C., & Mentreddy, S. R. (2021). Essential Oils of Four Virginia Mountain Mint (*Pycnanthemum virginianum*) Varieties Grown in North Alabama. *Plants*, 10 (7), 1397.

- Sözer-Karadağlı, S. (2019). Yaygın Olarak Kullanılan Sedatif Etkili Tıbbi Bitkiler ve İlaç Etkileşimleri. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 44 (3), 243-253.
- Stefanello, M. É. A., Cervi, A. C., Wisniewski Jr, A., & Simionatto, E. L. (2008). Essential Oil Composition of *Campomanesia adamantium* (Camb) O. Berg. *Journal of Essential Oil Research*, 20 (5), 424-425.
- Sun, J. (2007). D-Limonene: safety and clinical applications. *Alternative Medicine Review*, 12 (3), 259.
- Şenkul, Ç., & Kaya, S. (2017). Türkiye endemik bitkilerinin coğrafi dağılışı. *Türk Coğrafya Dergisi*, 69, 109-120.
- Tobia, C., De Sena, G., & Presta, M. (2011). Zebrafish embryo, a tool to study tumor angiogenesis. *International Journal of Developmental Biology*, 55 (4-5), 505-509.
- Vutakuri, N., & Somara, S. (2018). Natural and herbal medicine for breast cancer using *Elettaria cardamomum* (L.) Maton. *International Journal of Herbal Medicine*, 6 (2), 91-96
- Ye, Z., Liang, Z., Mi, Q. & Guo, Y. (2020). Limonene terpenoid obstructs human bladder cancer cell (T24 cell line) growth by inducing cellular apoptosis, caspase activation, G2/M phase cell cycle arrest and stops cancer metastasis. *JBUON*, 25 (1), 280-285.
- Yu, X., Lin, H., Wang, Y., Lv, W., Zhang, S., Qian, Y., Deng, X., Feng, N., Yu, H. & Qian, B. (2018). d-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer. *Onco Targets Ther.*, 11, 1833–1847.

Restoratif Diş Tedavisi ve Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Musa Kazım Üçüncü¹

Restoratif Diş Tedavisi'nde MMP'lerin Yeri

Matriksmetaloproteinazlar (MMP) bazal membran ve ekstrasellüler matriksi parçalama yeteneğine sahip olup bağ dokusu içinde bulunur ve endopeptidaz olarak da isimlendirilirler. 23 tanesinin insan vücudunda üretilbildiği saptanan MMP ailesinde tanımlanmış 66 farklı enzim bulunmaktadır (Gross & Lapiere, 1962). Farklı görevlere sahip olan MMP'ler osteoblast, trombosit, makrofaj, fibroblast gibi birçok hücre tarafından salınabilirler. Bağ dokusunun yenilenmesi, yara iyileşmesi, morfogenezis, büyüme ve gelişme süreçlerinde MMP' ler aktif hale gelirken; tümör hücresi invazyonu, anjiyogenesis ve metastaz gibi patolojik olaylarda da MMP' lerin rol aldıkları bildirilmiştir (Aksun, Özmen & Bayındır, 2001; Tıp, 2013). Ekstrasellüler matriks tabakası tümörün yayılmasında bir engel görevi gördüğü için MMP'lerin kötü huylu tümörler tarafından hareke geçirilerek bu engelin aşılmasına neden olduğu belirlenmiştir (Ennis & Matrisian, 1993; Aksun, Özmen & Bayındır, 2001). Olumlu ve olumsuz etkilere sahip MMP'lerin dokudaki salınımı veya baskılanması, çeşitli inhibitörler ile sağlanmaktadır (Tıp, 2013). Birçok MMP enzimi odontoblast hücreleri tarafından üretilir ve ağız ortamına serbestlenir. Mineralize dentin matriksine tutunan MMP enzimleri, demineralize dentinin organik matriksini hidrolize etme yeteneğine sahip proteolitik enzimler olarak ifade edilmektedir (Zhang & Kern, 2009). MMP enzimleri Kollajenaz (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), Jelatinaz (MMP-2, MMP-9), Sitromelisin (MMP-3, MMP-10, MMP-11), Matrilisin (MMP-7, MMP-26), Membran tip (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25) ve diğerleri (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-23, MMP-27, MMP-28) olmak üzere 6 alt gruba ayrılır (Kreis & Vale, 1999).

MMP'lerin Diş Dokusuyla İlişkisi

Kollajenolitik etkinlikten ilk kez 1983 yılında dentin yüzeyinde yapılan bir çalışmada söz edilmiştir ve bu etkinliğe neden olan enzimler MMP enzimleri olarak isimlendirilmiştir (Dayan, Binderman & Mechanic, 1983). Aktif noktasında çinko içeren bu enzimler, dişler ve alveol kemiğinde yer alan bağ dokusu hücreleri aracılığıyla ekstrasellüler matriks yapısının üzerine salınırlar (Dayan, Binderman & Mechanic, 1983). Proenzim formdan aktif forma dönüşü tam olarak aydınlatılmamış MMP enzimleri, inaktif formdayken sitokin veya büyüme faktörü gibi mekanik kuvvetlerle; aynı zamanda çürük, periodontal rahatsızlık vb. patolojik olayların varlığında da aktif hale dönüşebilmektedir. MMP'ler nötral pH'da stabil halde kalabilmek için kalsiyum iyonuna ihtiyaç duymaktadır (Chaussain & ark., 2013). MMP-20 olarak adlandırılan enamelisin diş morfogenezi ve dokuların yapılandırılmasında rol oynamaktadır. Flor elementinin diş dokularına geçiş yapabilmesi için MMP-20 enzimin bulunması gerektiği (Den Besten & ark., 2002); bu enzimin oluşmasını engelleyen bir genetik bozukluk söz konusu olduğundan mine dokusunun sağlığının etkilenebileceği yapılan çalışmalar doğrultusunda kanıtlanmıştır (Bartlett & ark., 2004). Bu enzim odontoblastlar tarafından süt dişlenme döneminde diş dokusu içine salınmaktadır ve aynı zamanda çürük oluşumu sürecinde de ortamda gözlenmektedir (Sulkala & ark., 2002). Yapılan çalışmalar doğrultusunda MMP-2'nin amelogenini parçalayabildiği keşfedilmiştir (Martin De Las Heras, Valenzuela & Overall, 2000; Caron & ark., 2001). Ayrıca MMP-2, -8 ve -9 enzimlerinin diş çürüğü

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Biruni Üniveritesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, mucuncu@biruni.edu.tr

ve dental erozyon lezyonlarının oluşumunda görev yaptığı tespit edilmiştir (Tjaderhane & ark., 1998; Sulkala & ark., 2007; Siqueira, Cardenas & Ocampo, 2018).

MMP'ler organların oluşumu ile büyüme ve gelişme esnasında birçok ekstrasellüler matris proteiniyle birlikte uyum içinde çalışmaktadır. İnflamatuar hastalıklar ve kronik yaralar, tümör ve metastaz gibi çeşitli patolojik hastalıkların etyolojisinde yer alırlarken (Sternlicht & Werb, 2001; Ohbayashi, 2002); diş dokularının gelişmesi, diş çürüğünün ilerlemesi, rezin esaslı restorasyonlarda elde edilen hibrit tabakanın degradasyona uğraması gibi çok sayıda oluşumda rol oynayan MMP'ler odontoblastlar tarafından sentezlenmektedir (Osorio & ark., 2011). MMP'lerin aktivitesi dokudaki Matris Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP) sayesinde dengelenmektedir. Bu inhibitörler MMP'lerin ortamdaki etkinliklerini ve aktifliğini kontrol ederler. MMP'ler yıkıcı etkinliklerini TIMP'lerin inhibe edilmesi sonucu gerçekleştirebilmektedir (Uitto, Overall & McCulloch, 2003).

MMP ve Diş Çürüğü İlişkisi

Bakterilerin oluşturduğu asitler ilk olarak mine dokusunda, sonrasında dentinin inorganik matrisinde ve hidroksiapatit kristallerinde harabiyet oluşturmaktadır. Ortam pH'sı düştüğünde dentin dokusundaki kollajen matrisin demineralizasyonu başlamaktadır. Bu süreç esnasında fibröz kollajenler bakterilerin oluşturduğu asitler tarafından hidrolize edilememektedir. Yapılan in vitro çalışmalar doğrultusunda, çürükten sorumlu bakterilerin dentin demineralizasyonunda rol aldığı; ancak dentindeki organik matris yapısının yıkımından sorumlu olmadıkları tespit edilmiştir (Van Strijp, Van Steenberg & Ten Cate, 1997). Odontoblast ya da pulpa dokusu kaynaklı konak proteazların hidrolitik enzimlerle birlikte kollajen matrisin yıkımından sorumlu olduğu (Dung & ark., 1995) ve bakteri nedeniyle oluşan demineralizasyondan sonra dentin organik matrisindeki yıkımın nedeninin matris metalloproteinaz adı verilen enzimler olduğu ifade edilmiştir (Tjaderhane & ark., 1998; Sulkala & ark., 2001).

Diş çürüğü ve periodontitis gibi dental lezyonlardaki MMP enzimlerinden en dikkat çeken kollajenaz (MMP-8) enzimidir (Birkedal-Hansen & ark., 1993). Ağız ortamında birçok fonksiyona sahip olan tükürük sayesinde tükürük yapısındaki MMP enzimleri direkt olarak çürük dentine ulaşabilmekte ve dentinin yıkımında, çürük sürecinin oluşumunda rol almaktadır. Dentin matrisi içinde ve tükürükteki varlığı kanıtlanan konak kaynaklı MMP enzimler bakterilerin başlattığı yıkım sürecinden sonra yıkımı devam ettiren bir rolde ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmaya göre MMP-2, -8 ve -9'un proenzim ve aktif formlarının dentin çürüğü oluşumunda saptandığı belirlenmiştir (Tjaderhane & ark., 1998). İn vitro ortamda oluşturulmaya çalışılan dentin demineralizasyonu ve çürük oluşumu süreçlerinde ortama dışarıdan kollajenaz eklenmesinin gerekliliği saptanmış ve tükürükte asiditenin artmasıyla MMP'lerin de doğru orantılı olarak aktivasyonlarının arttığı ve demineralize dentin yapısının bozulmasına neden oldukları ifade edilmiştir (Katz, Park & Palenic, 1987; Tjaderhane & ark., 1998). Dentinde MMP-2, MMP-3, MMP-8 ve MMP-9'un, dentin lenfinden MMP-20'nin (Mazzoni & ark., 2009; Santos & ark., 2009; Mazzoni & ark., 2011; Strobel & Helwig, 2015) ve çürük dentinin tübüllerinde de MMP-2, MMP-9, MMP-20'nin bulunduğu belirlenmiştir (Sulkala & ark., 2007; Mazzoni & ark., 2009; Boushell, Nagaoka & Yamauchi, 2011; Zehnder, Wegehaupt & Attin, 2011; Mazzoni & ark., 2012). Bir in vivo çalışmada MMP inhibitörleri uygulanarak MMP enzimlerinin tükürükteki aktivitesi azaltılmış ve dentin çürüğü gelişiminin de bu doğrultuda azaltılabildiği saptanmıştır. MMP inhibitörü olarak kullanılan klorheksidin ajanının MMP-2, -8 ve -9'un aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (Gendron & ark., 1999).

MMP'ler ve Dentin Erozyonu İlişkisi

Dentin erozyonunda; demineralizasyon sonucu dentin organik matriksi açığa çıkmakta ve tip I kollajen ve kollajen içermeyen matriks proteinleri, konak kollajenolitik enzimleri olan MMP ve sistein katepsinler tarafından degrade edilmektedir. Bu enzimlerin fonksiyonları son dönemlerde sıkça araştırılmakta ve çürük oluşumu yanında erozyon gelişiminde de kollajenolitik enzimlerin rolü açıklanmaya çalışılmaktadır (Buzalaf, Charone & Tjaderhane, 2015). İnaktif prekürsör olarak salınan MMP'ler ekstrasellüler matriks bileşenlerini çözebilmek için aktif hale gelirler. Hem tükürük hem de dentinde endojen olarak yer alan MMP enzimleri ortam pH değeri asiditeye kaydığı zaman aktifleşirken (Buzalaf, Kato & Hannas, 2012); bu enzimlerin dentinin organik matriksini çözebilmeleri için pH değerinin tekrar nötrale olması gerekmektedir. MMP'lerin bu davranışı nedeniyle eroziv lezyonların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (Buzalaf, Kato & Hannas, 2012). Bir başka kollajenolitik enzim türü olan sistein katepsinler ise MMP enzimlerinin çalışma mekanizmasının tersine göre hareket ederler. Bu enzimler nötral pH'da aktif hale gelir ve ancak ortam pH değeri hafif asiditeye kaydığı zaman işlev gösterebilirler (Tjaderhane, & ark., 2013). Bu özellikleri sayesinde sistein katepsinler ve MMP'lerin dönüşümlü olarak işlev gördükleri açıktır. Dentin erozyonunda pH değeri uzun süre asidik kalmadığı için kollajenlerin yıkımında MMP'lerin sistein katepsinlere göre daha etkin olduğu ifade edilmektedir (Buzalaf, Charone & Tjaderhane, 2015).

pH değeri asiditeye kaydığında dentin demineralizasyonu ile birlikte kollajen fibrillerin açığa çıkması sonrası hem dentinde hem de tükürükte MMP enzimleri aktif hale gelmektedir. pH değeri nötrale olduğu zaman MMP'ler üçlü heiks yapısındaki kollajen dokusunda degredasyona neden olarak demineralize organik matriksi çözebilir ve dentindeki yıkım oranını artırır (Buzalaf, Kato & Hannas, 2012). Moleküllerin uç kısımlarında bulunan telopeptid yapısı, MMP'ler nedeniyle çözülerek molekülden uzaklaşır ve moleküllerin iç kısımlarında boşluklar meydana gelir. Bu sayede, MMP'ler kollajenlerin yapısında bozunmalara yol açabilmektedir. ICTP (cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen) ve CTX (C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen) adı verilen çeşitli kitlerin yardımıyla MMP enzimlerinin yapıda hangi boyutlarda yıkım gerçekleştirdiği tespit edilebilmekte ve MMP etkinliğinin varlığı nitel ve nicel olarak kanıtlanabilmektedir (Kara & ark., 2021). Bu yıkım sonrası fibriller arasındaki remineralizasyon prosesi önlenmekte ve dentin dokusunun mukavemeti olumsuz yönde etkilenmektedir. Ayrıca remineralizasyon için önemli rol oynayan kollajen içermeyen matriks proteinlerinin de yitirilmesine sebebiyet vermektedir (Buzalaf, Charone & Tjaderhane, 2015). Demineralize organik matriks ortamda bulundukça iyonik difüzyon belirli bir seviyede tutulmakta (Klont & Ten Cate, 1991; Kleter & ark., 1994); böylelikle erozyonun ilerlemesi sınırlandırılmaktadır (Ganss, Klimek & Starck, 2004). MMP inhibitörleri kullanılarak demineralize organik matriks korunması sonucu dentin erozyonunun önüne geçilebilmesi, güncel yaklaşımlardan biri olarak ifade edilmektedir (Buzalaf, Charone & Tjaderhane, 2015; Kara & ark., 2021).

MMP'lerin Restoratif Materyallerin Diş Dokusundaki Adezyonuna Etkisi

“Farklı iki madde arasında olan ve bu iki maddenin birbirine bağlanmasını sağlayan çekim kuvveti” olarak nitelendirilen adezyon, latince kökenli “adhaerere” kelimesinden türetilmiştir. Adezyonu sağlamak amacıyla kullanılan materyale “adeziv”, adezivin uygulandığı materyale de “aderent” denmektedir (Perdigao & Swift, 2006). Bu terminolojiye göre bağlayıcı ajan olarak kullanılan sistemler adeziv, diş sert dokuları da aderent olarak adlandırılır. Bağlanmanın oluşabilmesi için iki materyal arasında temas ve sonrasında bir çekim oluşumu esastır (Van Meerbeek & ark., 2006; Marshall & ark., 2010). Adeziv ajanların yardımıyla diş dokusu ve restorasyonda kullanılan materyal arasında gerçekleşen mikromekanik bağlanma sayesinde bakteri ve bakterilerin oluşturduğu ürünlerin dentin kanalları yoluyla pulpa dokusuna ulaşması

engellenmekte; postoperatif hassasiyet, restorasyon renklenmesi, sekonder çürük gibi olumsuzluklar en aza indirilmektedir (Duke, 1993; Azad & ark., 2018).

Ağız içindeki sıvılarla ve tükürükle uzun süre muamele olan restorasyonlarda, bu sıvıların materyal içine penetrasyonu söz konusu olmaktadır. Su nedeniyle adeziv materyaller hidrolitik dejenerasyona uğramakta ve yapıya penetre olan su, adeziv materyali plastikleştirir (Hashimoto & ark., 2000). Bu dejenerasyon sonucu adezyonun başarısı ve bağlanma dayanımının kalitesi olumsuz olarak etkilenmektedir (Ito & ark., 2005; Chiaraputt & ark., 2008). Kollajen fibriller hibrit tabakası içindeki stabil olmayan polimerler nedeniyle oluşmaktadır. Hibrit tabakası içinde açığa çıkmış fibriller, monomerler ile tamamen kapatılmamış olursa kollajenolitik MMP enzimleri devreye girerek bu fibrillerin yıkımına neden olur. Böylelikle, dentin-restoratif materyal bağlanması bozulur ve bağlanma dayanımı değerleri olumsuz yönde etkilenir (Hashimoto & ark., 2002; Pashley & ark., 2004). Hidrofobik rezinler kolajen fibrilleri örtülemekte yetersiz kaldığı için degradasyona meyillidir. Fibrillerin nanometrik boyutta ve deorganize bulunması monomerler ile tamamen kapatılmasını zorlaştırmaktadır (Wang & Spencer, 2002). Hibrit tabakada ya fibriller arasından rezin kaybı ya da kollajen fibrillerin organizasyonundaki bozunmalar şeklinde iki çeşit degradasyon gözlenmektedir (Hashimoto & ark., 2003). Bu noktada MMP enzimleri, hibrit tabakada bahsedilen bu degradasyonun gerçekleşmesindeki esas neden olarak öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalara göre hibrit tabakasındaki MMP-2 ve -9 aktivitesi incelenmiş olup; enzimatik aktivitenin restorasyonların bağlanma dayanımı değerlerinin düşmesine neden olduğu, çeşitli MMP inhibitörleriyle bu aktivitenin baskılanabileceği ifade edilmiştir (Mazzoni & ark., 2009; Breschi & ark., 2010; Oğuz Ahmet, Seseogullari-Dirihan & Tezvergil-Mutluay, 2020; Tekbas-Atay & ark., 2022). Son yıllarda bu alandaki çalışmaların popüleritesinin arttığı gözlenmektedir. Yine de literatür göre bu alandaki çalışmaların sınırlı sayıda olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak ideal bir restorasyon-dentin bağlanmasının elde edilebilmesi için MMP enzimlerinin yıkıcı etkinliğine karşı MMP inhibitörlerinin kullanılması restorasyonun ömrünü artıracak bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Hibrit tabaka stabilizasyonu tam olarak anlaşılammış olsa da; MMP enzimlerinin etkinliğinin MMP inhibitörleri ile baskılanması sayesinde bağlanma dayanımının zamana bağlı düşüşünün engellenebileceği konusunda umut verici gelişmeler olduğu açıktır.

KAYNAKÇA

- Aksun, S. A., Özmen, D. & Bayındır, O. (2001). Metalloproteinases, their inhibitors and related physiological and pathological conditions. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21(4), 332.
- Azad, E., Atai, M., Zandi, M., Shokrollahi, P. & Solhi, L. (2018). Structure-properties relationships in dental adhesives: effect of initiator, matrix monomer structure, and nano-filler incorporation. *Dent Mater*, 34(9), 1263-1270.
- Bartlett, J. D., Beniash, E., Lee, D. H. & Smith, C. E. (2004). Decreased mineral content in MMP-20 null mouse enamel is prominent during the maturation stage. *J Dent Res*, 83, 909-913.
- Birkedal-Hansen, H., Moore, W. G., Bodden, M. K., Windsor, L. J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo A. & Engler, J. A. (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 329, 530-535.
- Boushell, L. W., Nagaoka, H. & Yamauchi, M. (2011). Increased matrix metalloproteinase-2 and bone sialoprotein response to human coronal caries. *Caries Research*, 45(5), 453-459.
- Breschi, L., Martin, P., Mazzoni, A., Nato, F., Carrilho, M., Tjaderhane, L., Visintini, E., Cadenaro, M., Tay, F. R., Dorigo, E. D. S. & Pashley, D. H. (2010). Use of specific MMP inhibitor (Galardin) for preservation of hybrid layer. *Dent Mater*, 26(6), 571-8.
- Buzalaf, M. A. R., Kato, M. T. & Hannas, A. R. (2012). The role of matrix metalloproteinases in dental erosion. *Advances in Dental Research*, 24(2), 72-76.
- Buzalaf, M. A. R., Charone, S. & Tjäderhane, L. (2015). Role of host-derived proteinases in dentine caries and erosion. *Caries research*, 49(1), 30-37.
- Caron, C., Xue, J., Sun, X., Simmer, J. P. & Bartlett, J. D. (2001). Gelatinase A (MMP-2) in developing tooth tissues and amelogenin hydrolysis. *J Dent Res*, 80, 1660-1664.
- Chaussain, C., Boukpepsi, T., Khaddam, M., Tjaderhane, L., George, A. & Menashi, S. (2013). Dentine matrix degradation by host matrix metalloproteinases: inhibition and clinical perspectives toward regeneration. *Frontiers in physiology*, 4, 308.
- Chiaraputt, S., Mai, S., Huffman, B. P., Kapur, R., Agee, K. A., Yiu, C. K. Y., Chan, D. C., Harnirattisai, C., Arola, D. D., Rueggeberg, F. A., Pashley, D. H. & Tay, F. R. (2008). Changes in resin-infiltrated dentin stiffness after water storage. *J Dent Res*, 87, 655- 660.
- Dayan, D., Binderman, I. & Mechanic, G. L. (1983). A preliminary study of activation of collagenase in carious human dentine matrix. *Arch Oral Biol*, 28, 185-187.
- Den Besten, P. K., Yan, Y., Featherstone, J. D. B, Hilton, J. F., Smith, C. E. & Li, W. (2002). Effects of fluoride on rat dental enamel matrix proteinases. *Arch Oral Biol*, 47, 763-770.
- Duke, E. S. (1993). Adhesion and its application with restorative materials. *Dental Clinics of North America*, 37(3), 329-40.

- Dung, S. Z., Gregory, R. L., Li, Y. & Stookey, G. K. (1995). Effect of lactic acid and proteolytic enzymes on the release of organic matrix components from human root dentin. *Caries Res*, 29, 483–489.
- Ennis, B. W. & Matrisian, L. M. (1993). Matrix degrading metalloproteinases. *Journal of Neuro-oncology*, 18(2), 105-109.
- Ganss, C., Klimek, J. & Starck, C. (2004). Quantitative analysis of the impact of the organic matrix on the fluoride effect on erosion progression in human dentine using longitudinal microradiography. *Arch Oral Biol*, 49(11), 931–5.
- Gendron, R., Grenier, D., Sorsa, T. & Mayrand, D. (1999). Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 6(3), 437-439.
- Gross, J., & Lapiere, C. M. (1962). Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci Usa*, 48(6), 1014-1022.
- Hashimoto, M., Ohno, H., Kaga, M., Endo, K., Sano, H. & Oguchi, H. (2000). In vivo degradation of resin-dentin bonds in humans over 1 to 3 years. *J Dent Res*, 79, 1385-1391.
- Hashimoto, M., Ohno, H., Kaga, M., Sano, H., Tay, F. R., Oguchi, H., Araki, Y. & Kubota, M. (2002). Over-etching effects on micro-tensile bond strength and failure patterns for two dentin bonding systems. *J Dent*, 30, 99-105.
- Hashimoto, M., Ohno, H., Sano, H., Kaga, M., Oguchi, H. (2003). In vitro degradation of resin-dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy. *Biomaterials*, 24, 3795-3803.
- Ito, S., Hashimoto, M., Wadgaonkar, B., Svizero, N., Carvalho, R. M., Yiu, C., Rueggeberg, F. A., Foulger, S., Saito, T., Nishitani, Y., Yoshiyama, M. Tay, F. R. & Pashley, D. H. (2005). Effects of resin hydrophilicity on water sorption and changes in modulus of elasticity. *Biomaterials*, 26, 6449-6459.
- Kara, O., Seseogullari-Dirihan, R., Sayin Ozel, G., Tezvergil-Mutluay, A. & Usumez, A. (2021). Inhibition of cathepsin-K and matrix metalloproteinase by photodynamic therapy. *Dental Materials*, 37, e485-e492.
- Katz, S., Park, K. K. & Palenick, C. J. (1987). In vitro root surface caries studies. *J Oral Med*, 42, 40-48.
- Kleter, G. A., Damen, J. J. M., Everts, V., Niehof, J. & Ten Cate, J. M. (1994). The influence of the organic matrix on demineralization of bovine root dentin in vitro. *Journal of Dental Research*, 73(9), 1523-1529.
- Klont, B. & Ten Cate, J. M. (1991). Remineralization of bovine incisor root lesions in vitro: the role of the collagenous matrix. *Caries research*, 25(1), 39-45.
- Kreis T, & Vale R. (1999). Matrix metalloproteinases. In: Sternlicht MD, Werb Z, editors. *Guidebook to the extracellular matrix, anchor, and adhesion proteins* (2nd ed., pp.519-542). San Francisco: Oxford University Press.

Marshall, S. J., Bayne, S. C., Baier, R., Tomsia, A. P. & Marshall, G. W. (2010). A review of adhesion science. *Dental Materials*, 26(2), e11-16.

Martin De Las Heras, S., Valenzuela, A. & Overall, C. M. (2000). The matrix metalloproteinase gelatinase A in human dentin. *Arch Oral Biol*, 45, 757–765.

Mazzoni, A., Pashley, D. H., Tay, F. R., Gobbi, P., Orsini, G. & Ruggeri, A., et al. (2009). Immunohistochemical identification of MMP-2 and MMP-9 in human dentin: Correlative FEI-SEM/TEM analysis. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 88(3), 697-703.

Mazzoni, A., Carrilho, M., Papa, V., Tjäderhane, L., Gobbi, P. & Nucci, C., et al. (2011). MMP-2 assay within the hybrid layer created by a two-step etch-and-rinse adhesive: biochemical and immunohistochemical analysis. *Journal of Dentistry*, 39(7), 470-477.

Mazzoni, A., Nascimento, F. D., Carrilho, M., Tersariol, I., Papa, V. & Tjäderhane, L., et al. (2012). MMP activity in the hybrid layer detected with in situ zymography. *Journal of Dental Research*, 91(5), 467-472.

Ohbayashi, H. (2002) Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Curr Protein Pept Sci*, 3(4), 40.

Oguz Ahmet, B. S., Seseogullari-Dirihan, R., Tezvergil- Mutluay, A. (2020). Activation of matrix-bound endogenous proteases by self-etch adhesives. *Dental Materials Journal*, 39(6), 1044-1049.

Osorio, R., Yamauti, M., Osorio, E., Ruíz-Requena, M. E., Pashley, D. & Tay, F., et al. (2011). Effect of dentin etching and chlorhexidine application on metalloproteinase-mediated collagen degradation. *Eur J Oral Sci*, 119, 79-85.

Pashley, D. H., Tay, F. R., Yiu, C., Hashimoto, M., Breschi, L., Carvalho, R. M. & Ito, S. (2004). Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *J Dent Res*, 83, 216-221.

Perdigao, J. & Swift, E. J. (2006). *Fundamental Concepts of Enamel and Dentin Adhesion*. T. M. Roberson (Ed.). Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry: St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.

Santos, J., Carrilho, M., Tervahartiala, T., Sorsa, T. & Breschi, L., Mazzoni, A., et al. (2009). Determination of matrix metalloproteinases in human radicular dentin. *Journal of Endodontics*, 35(5), 686-689.

Siqueira, F. S. F., Cardenas, A. M. & Ocampo, J. B., (2018). Bonding performance of universal adhesives to eroded dentin. *J Adhes Dent*, 20, 121–132.

Sternlicht, M. D. & Werb, Z. (2001) How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 17, 463-516.

Strobel, S. & Hellwig, E. (2014). The effects of matrix-metallo-proteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss Dental Journal*, 125(2), 134-145.

Sulkala, M., Wahlgren, J., Larmas, M., Sorsa, T., Teronen, O., Salo, T., & Tjaderhane, L. (2001). The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and caries progression in rats. *J Dent Res*, 80, 1545–1549.

Sulkala, M., Larmas, M., Sorsa, T., Salo, T. & Tjäderhane, L. (2002). The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth. *J Dent Res*, 81, 603–7.

Sulkala, M., Tervahartiala, T., Sorsa, T., Larmas, M., Salo, T. & Tjäderhane, L. (2007). Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is the major collagenase in human dentin. *Arch Oral Biol*, 52, 121–7.

Tekbas-Atay, M., Seseogullari-Dirihan, R., Mutluay, M. M., Tezvergil-Mutluay, A. (2022). Long-term effect of curcuminoid treatment on resin-to-dentin bond strength. *Eur J Oral Sci*, 130, e12837.

Tıp, S. (2013). Gebelikte matriks metalloproteinazlar (MMP) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP). *Selçuk Tıp Dergisi*, 29(2), 95-99.

Tjaderhane, L., Larjava, H., Sorsa, T., Uitto, V. J., Larmas, M. & Salo, T. (1998). The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res*, 77, 1622–9.

Tjaderhane, L., Nascimento, F. D., Breschi, L., Mazzoni, A., Tersariol, I. L. & Geraldeli, S., et al. (2013). Optimizing dentin bond durability: control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. *Dental Materials*, 29(1), 116-135.

Uitto, V. J., Overall, C. M. & McCulloch, C. (2003). Proteolytic host enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology*, 31, 77–104.

Van Meerbeek, B., Van Landuyt, K., De Munck, J., Inoue, S., Yoshida, Y. & Perdigao, J. V. D. (2006). *Bonding to Enamel and Dentin*. J. B. J. W. R. Summit, T. J. Hilton R. S. Schwarz (Ed.). Fundamentals of Operative Dentistry: Quintessence Publishing Co, Inc.

Van Strijp, A. J., Van Steenberghe, T. J. & Ten Cate, J. M. (1997) Bacterial colonization of mineralized and completely demineralized dentine in situ. *Caries Res*, 31(5), 349-355.

Wang, Y. & Spencer, P. (2002). Quantifying adhesive penetration in adhesive/dentin interface using confocal Raman microspectroscopy. *J Biomed Mater Res*, 59, 46-55

Zehnder, M., Wegehaupt, F. J. & Attin, T. (2011). A first study on the usefulness of matrix metalloproteinase 9 from dentinal fluid to indicate pulp inflammation. *Journal of Endodontics*, 37(1), 17-20.

Zhang, S.C., & Kern M. (2009). The role of host-derived dentinal matrix metalloproteinases in reducing dentin bonding of resin adhesives. *Int J Oral Sci*, 1, 163-76.

Kişilik ve Sağlık Kurumlarında Kişilik Kavramı

Aslı EKİN

GİRİŞ

Yönetimin, vazgeçilemez ve en önemli parçası yöneticinin, bir birey olarak elinde bulundurduğu çeşitli özellikleri söz konusudur. Bu çeşitli özellikler, yönetim aşaması esnasındaki sürecin ya da işleyişin etkisi üzerinde önemli olan etkindir. Bu özelliklerin başında yani ilk sırasında kişiliğin olduğu görülmektedir (Koçel, 2018). Kişilik, insanın kişisel özelliklerini yansıtır. Kişilik, bireyin kendisi ve çevresiyle, başkalarına benzemeyen başka bir deyişle kendisine has ve özgün olarak geliştirdiği ilişkiler yapısını ifade eder. Kişilik, bireysel farklılıkları dolayısıyla da, başkalarından ayıran özelliklerin de ortaya çıkmasını sağlar. Ayrıca, kişilik, her türlü davranış yönünden önemli olduğu gibi, sağlık kurumları içinde yönetsel davranışlar açısından da ayrı bir öneme sahiptir. Meydana gelen olayların gerçek nedenlerine dayanan kararlar verebilen bir yönetici, çalışmakta olan ve de görevini yapmakta olan çalışanların olumlu anlamda yarar sağlayan yeteneklerinin ortaya çıkmasını ve işleri ile ilgili istedikleri bir şeyin gerçekleşmesini sağlar. Genel olarak toplumcu bir yönetici, görev verdiği kişilerin yani çalışanların tutum, istek ve davranışlarına karşı daha ilgili ve duyarlı davranır (Eren, 1993). Girişimci bir yönetici ise, kurumda gerçekleştirilecek yenilikçi ve ilerlemeye olumlu katkılar sağlayacak değişimlere önemli katkılar sağlayacaktır. Örneğin, otonomi kişilik özelliğine sahip bireyler mükemmeliyetçi her şeyin eksiksiz ve bir bütün içinde olmasını isteyen kişisel başarıya ve bağımsızlığa düşkün olan kişilerdir (Kayalar, 2016).

Yüksek bir otonomi kişilik özelliği gösteren bireyler, gün içinde gerçekleşen olay ve davranışları esnasında kendi faaliyetlerini yönlendirmekten, amaç ve hedeflerine erişmekten, çevrelerinde olup bitenleri sürekli ve aralıksız olarak kontrol etmekten ve başarılı olmaktan büyük mutluluk duyarlar. Bununla birlikte, elde ettikleri kişisel olarak kazanılmış başarı ya da başarısızlıklara büyük ölçüde önem verirler (Malak & Üstün, 2011; Akçay Didişen vd., 2015).

Literatürde değişik kişilik özelliklerini inceleyen ve farklı yaklaşımların yer aldığı kuramlar geliştirildiği görülmektedir. Bunlardan bazıları; Eysenck'in kişilik boyutları kuramı, Freud'un kişilik kuramı, Berne'nin kişilik kuramı, Cooley'in ayna benlik kuramı, Jung ve Adler'in kişilik kuramları, Horney'in kişilik kuramı, Friedman ve Rosenman'ın A Tipi ve B tipi kişilik kuramı ve Beck'in sosyotropi ve otonomi kişilik özelliği kuramlarıdır (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015; Eren, 1993; Antonioni, 1998; Beck vd., 1983). Bu kuramlardan örneğin, Freud, bilinç ve benlik düzeylerini vurgulamış (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015:73). McCrae ve Costa, dışa dönüklük-içe kapanıklık, sorumluluk-sorumsuzluk, geçimlilik-geçimsizlik, açıklık-kapalılık ve duygusal dengesizlik-duygusal tutarlılık şeklinde beş önemli kişiliği belirtirken, (Antonioni, 1998; Can vd., 2015) Friedman ve Rosenman, A tipi ve B tipi kişiliği (Can vd., 2015), Beck (1983), sosyotropi ve otonomi kişilik özelliklerini (Tokmak, Turgut & Öktem, 2013; Shih, 2006; Gorski & Young, 2002) belirlemiştir.

Kişilik bölümüyle, sağlık yöneticilerinin hem kendi hem de çalışanların ve de diğer ilişkili olduğu birey ya da grupların kişiliğine farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır.

Bu bölüm kapsamında; kişilik ve kişiliği etkileyen faktörler, kişilik-karakter ilişkisi, temel kişilik özellikleri, kişiliği belirleyen ve açıklayan perspektifler (özellik, insani ve sosyal-bilişsel perspektifler), temel kişilik özellikleri, temel kişilik kuramları ile kişilik ve iş ilişkisi açıklanmıştır.

KİŞİLİK VE KİŞİLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kişilik, Toplumbilim Terimleri Sözlüğünde, “Bireyin toplumsal yaşamı içinde edindiği alışkanlıkların ve davranışların tümü” olarak tanımlanmaktadır (Şimşek, Şerif & Akgemci 2015). Bu bağlamda kişilik, tüm bedensel özelliklerin, içgüdülerin, dürtülerin, eğilimlerin ve edinilmiş deneyimlerin tümü olarak ifade edilebilir (Tezcan, 1997). “Kişiliğin, Latincedeki persona kelimesinden geldiğini ve Roma Tiyatrosu’nda oyuncuların temsil ettikleri yani belirgin özellikleri ön plana çıkaracak şekilde yüzlerine maskeler takıp oyunlarını başka bir deyişle bir eseri sahnede oynadıklarını ve de bu taktıkları maskelerin adını da persona olarak adlandırdıkları ifade edilmiştir” (Butler, 1986). “Kişilik, bireyin kendisi ile ilgili zihinsel fizyolojik ve ruhsal özellikleri hakkında sahip olduğu bilgisidir. İnsanın, başka insanlar tarafından kişiliği, onun toplum içinde belirli özelliklere ve rollere (görevlere) sahip olmasıdır” (Eren, 1993). Kişilik, bir bireyin süreç ve zaman boyunca duyguları, düşünceleri ve eyleminin bir kalıbıdır (DeCenzo & Silhanek, 2002). Sonuç olarak, kişilik, insanın kendine has yani bireysellik özelliğini resmeder.

Kişiyi bireysel kılan özellikler başka bir deyişle kişilik, bireyin kendisi ve çevresiyle, farklı olan daha doğru açıklamayla başkalarına benzemeyen, kendine özgü biçimde ilerletip geliştirdiği ilişkiler yapısıdır. Başka bir ifade ile kişilik, bireyin net bir şekilde ortaya çıkan, değişkenlik ve farklılık göstermeyen ve aralarında çelişki bulunmayan kısaca tutarlı olan özelliklerinin bütünüdür. Kişilik yapısı, gün içinde karşılaşılan olaylara karşı bireyin, göstermiş olduğu davranışları, yaşanan olay ve durumlarla ilgili ne düşündüğü, ne söylediği, neler hissettiği ve ne yaptığı gibi konu ve etkenlerden etkilenmektedir.

Birbirinden değişik ve farklı anlamları içeren bir kavram olarak ‘kişilik’; (Zel, 2001).

*Bireyin, toplumsal çevresi içinde karşı karşıya kaldığı ve edindiği izlenimler neticesinde meydana getirdiği davranış özelliğidir.

*Bireyin, ruhsal ve toplumsal tepkilerinin hepsini kapsayacak şekilde tümüne verilen addır.

*Bireyin, kendine ait belirgin bir özelliği olması halidir.

Her kişi, çevresinde meydana gelen farklılıkları, gelişme ve durumları, değişik şekilde algılar, başkalarından farklı düşünürler, farklı farklı yeteneklere sahiptirler ve olaylar karşısında farklı tepkiler verip farklı reaksiyonlar göstermektedirler (Zel, 2001). Bu durum ancak kişilikle açıklanabilmektedir. Kişilik, geçmişte yaşanmış olan olay ve durumların, şu andaki yani yaşanmakta olan zamanın ve geleceğin oluşturmuş olduğu bir bütündür. Yaşam süresince kişinin karşılaştığı yani diğer insanlarla gerçekleştirmiş olduğu münasebetleri, ilişkileri ve bu doğrultuda oluşturmuş olduğu deneyimleri, yaşamış olduğu duruma ilişkin analizleri, yorumları ve kararları kişiliğin oluşumunu çok önemli derecede etkileyen etkenlerdir (Soysal, 2008). Ayrıca kişiliği; bir bireyi diğerinden ayıran dış görünümü (Boy, göz rengi, saç yapısı, kilo vb), bireyin faaliyet alanı ile ilgili rolü ve görevi, sahip olduğu potansiyel yetenekleri (zeka, enerji, istek vb) ve içinde yaşamış olduğu toplumsal özellikleri (Toplumun yaşama dair felsefesi, kültürel özellikleri, ahlak anlayışı vb) de etkilemektedir (Eren, 1993; Hitt, Miller & Chet 2006).

Kişiliği etkileyen en önemli iki temel faktörün ise, kalıtım ve çevre olduğu ifade edilmektedir. **Kalıtım:** Kalıtım, sayesinde gelen yani aileden miras olarak aktarılıp getirilen özellikler kişiliğin gelişme göstermesinde ve de oluşumunda önemli olmakla birlikte, her bireyi aynı derece ya da seviye

ve oranda etkilememekte dolayısıyla da birbirinden farklı ve değişik kişilik özellikleri meydana gelmektedir. **Çevre:** Çevre koşulları ise, kişiliği belirleyip davranışlara yön veren, bireyin bulunduğu ve birlikte yaşadığı toplumun sosyo-kültürel özellikleridir. Kişilik, çok farklı olmakla birlikte değişik ve çeşitli özelliklere sahiptir. “Bu özelliklerden “büyük beş” olarak isimlendirilen dışa dönüklük, işe bağlılık, duygusal istikrar, uzlaşmacı yapı ve öğrenmeye istekli olmak da kurumların iletişimlerin de önemli bir role sahiptir”. Kişiliği belirleyip önemli bir role sahip olan bir diğer faktör ise **sosyo-kültürel etkenlerdir:** İnsan, toplumsallaşma başka bir deyişle toplumla bütünleşme sürecinde, yaşamakta olduğu ortamda rahat ve huzurlu olabilecek bir şekilde hayatını sürdürmek ya da daha doğrusu yaşamak amacıyla toplumsal kuralları özümseyip benimsemesi sonucunda, diğer bireylerle olan benzer yönleri bulunurken, diğer taraftan doğuştan getirdiği kendisine özgü özellikleri ışığında kendisi üzerinde onu diğer bireylerden farklılaştıran kişilik özelliklerini kazanır, iletir ve geliştirir. Dolayısıyla, bireyler belirlenmiş olan kültürel bir yapıda yaşar ve bu yapıdan yaşamı boyunca etkilenirler. Bireylerin hedefleri, amaçları, idealleri ve ilgileri bu kültürel ortamda şekillenir (Alptekin, 2007). Bir ülkenin kültürü toplumunun baskın kişilik özelliklerini etkiler (DeCenzo & Silhanek, 2002).

Kişiliği belirleyen önemli bir diğer faktör de **aile**dir. Aile, uygun koşullarda kişilerin karşılaştığı ilk sosyal gruptur. Bu düşünce yaklaşımı ile bireylerin sosyo-kültürel değerleri tam anlamıyla ilk olarak algılamaya, öğrenmeye ve değerlendirmeye başladıkları yer de aile ortamıdır. Böylelikle, ana-baba toplumsallaşmanın temel kaynağı ve ilk modelleridir (Alptekin, 2007). Kişiliği belirleyen etkenler, kişiliği etkileyen sürecin ortaya koyduğu tamlaşma, kısaca benlik bütünleşmesi olarak ortaya çıkmaktadır. Bireyin, bu belirleyiciler sayesinde ortaya çıkan özellikleri ile bireyi başkalarından farklılaştırarak ayırmaktadır. Bu bağlamda, kişilik, her insanın tek ve özgün olduğunu göstererek anlatılmaktadır (Eren, 1993).

KİŞİLİĞİ BELİRLEYEN VE AÇIKLAYAN PERSPEKTİFLER

Kişiliğin pek çok farklı görüşleri bulunmaktadır ve bu görüşler arasında, kişiliği belirleyen, anlatan ve açıklayan üç önemli perspektiften söz edilebilir; özellik perspektifi, insani perspektif ve sosyal-biliş perspektifi (DeCenzo & Silhanek, 2002)

Özellik Perspektifi: Kişilik Özellikleri: Bazı insanlar gürültülü ve agresifken diğerleri sessiz ve pasif olabilir. Kişilik özellikleri anlamında düşünerek değerlendirdiğimizde, sessiz, pasif, gürültülü, agresif, hırslı, dışa dönük, içe dönük, sadık, gergin ya da sosyal olarak ifade edilen bu terimler sayesinde insanları tarif edebiliriz. Aslında, çok fazla sayıda kişilik özelliği olduğunu ifade edebiliriz. Bir bireyin kişiliği ise, insanları sınıflandırmakta kullanılan değişik psikolojik özelliklerin bir araya gelerek bileşimi sonucunda oluşur. Özellik perspektifinde kişiliğin sınıflandırması da, yıllar boyunca araştırmacıların, birinin kişiliğinin kaynaklarını tanımlanmasına sebep olan özelliklere odaklanmasıyla meydana gelmiştir. Kişiliklerin türü ya da sınıflaması için bu çabaların birkaçı geniş olarak tanımlanmaktadır. R.B.Cattell tarafından yapılan bir çalışmada 16 temel kişilik boyutu oluşturulmuştur. (Şekil 1). Bu yapılan çalışmada ki 16 faktörün değişen derecesi her insanın kişilik bileşimini oluşturmak amacıyla bir araya getirilerek birleştirilmiştir. Ancak her birini detaylı olarak tanımlamak neredeyse olanaksızdır. Her bir özelliğin iki kutuplu olduğuna, yani iki uç noktası olduğuna dikkat etmek gerek çekingen ve dışa dönük gibi. Bu belirtilen 16 özellik, genellikle davranışlar için değişmeyen sağlam bir kaynaktır. Bu özelliklerin durumsal uygunluğu ölçülerek kişinin spesifik durumlardaki davranışları tahmin edilebilir (DeCenzo & Silhanek, 2002). Cattell'in kuramı, çeşitli yönlerden eleştirilmiştir. Örneğin, kullanılan terimler, davranış, istek ve ihtiyaçlar kadar fikir ve duyguları da tanımlamaktadır. Bu yüzden, terimler tek başına bireysel farklılıkları yansıtmayabilir (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın,2015).

Şekil 1. Temel Kişilik Faktörleri (DeCenzo ve Silhanek, 2002).

1	Çekingen	Dışa dönük
2	Daha az zeki	Daha fazla zeki
3	Duygularından etkilenen	Duygusal olarak stabil (durağan)
4	Uysal (itaatkar)	Baskın
5	Ciddi	Kaygısız(gamsız)
6	Çıkarıcı	Vicdanlı
7	Ürkek	Maceracı
8	Ser fıkırlı	Duyarlı
9	Güvenen	Şüpheli
10	Uygulayıcı	Yaratıcı
11	Samimi, açık sözlü	Kumaz
12	Kendine güvenli	Vesveseli, endişeli
13	Tutucu	Yenilikçi
14	Gruba bağlı	Kendi kendine yeterli
15	Kontrolsüz	Kontrollü
16	Rahat	Gergin

İnsancıl Perspektif: Erken kişilik özellik teorileri bireylerin davranışını tarif etmeye ve kişilik tiplerini anlatmaya ve açıklamaya yardımcı olmasına rağmen, insanların yaptıklarını ve de niçin yaptıklarını çok az açıklamıştır. Araştırmacılar, uzun zaman boyunca organizasyonlarda kişilik ve davranış arasında bağlar aramaya sürekli olarak devam etmişlerdir. 1990'ların başlarında ünlü insancıl psikiyatristlerin bulgularına dayanarak ilerleyen araştırmacılar insan davranışını açıklamak için bütüncül birey teorilerine dönmüşlerdir. Bu araştırmayı dikkate alan iki alan ise, öz saygı ve kendine hizmet eden önyargısıdır (DeCenzo & Silhanek, 2002). **Öz saygı:** Bireyin kendi kendisini değerlendirmesi sonucunda ortaya çıkan, kendinden hoşlanma ya da hoşlanmama derecesidir. Öz saygı araştırması insan davranışını bazı ilginç öngörüler öne sürer. Örnek vermek gerekirse, öz saygı doğrudan başarı beklentileriyle ilişkilidir. Eğer birey yüksek öz saygıya sahipse, verilen görevi yani işi başarmak için gerekli yeteneklerin daha da fazlasına sahip olduğuna inanır ve düşünür. Dolayısıyla, daha fazla risk alır ve de öz saygısı azalmış ya da düşük olanlara kıyasla genel olarak sıradan olmayan işleri tercih ederler. Aksine düşük öz saygıya sahip olanlar da, diğerlerinden daha çok onay arayacak ve saygı duyanlar tarafından inançları ve davranışlarını daha fazla uyumlaştırma zorluğu hissedeceklerdir. Şaşırtıcı olmayacak bir şekilde bahsettiğimiz bu bireyler yaptıkları işlerden daha fazla tatmin olabilmektedirler. Bununla birlikte, öz saygısı düşük kişiler ise, sürekli olarak çevrelerinde bulunan bireylerden onay bekledikleri için dış etkilere karşı daha fazla hassas ve duyarlıdırlar. Bireyler, kendilerine güvenmediklerinden dolayı işlerini yaparken karşı tarafın isteklerine karşı gelemmezler. Sayısız gerçekleştirilen ve yapılan çalışma sayesinde, yüksek öz saygılı bireylerin düşük öz saygılı bireylere nazaran işleriyle ilgili daha fazla tatmin olmuş olduğu doğrulanmıştır (DeCenzo & Silhanek, 2002; Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015). **Kendine hizmet eden bir önyargı:** Daha fazla olarak son yapılan çalışmalar sayesinde, bireylerin inançları ve yargılamalarının doğruluğunda bireylerin güven sağlayabileceğinin kanıtını sağlamıştır. Kendine hizmet eden önyargı da, bir kişinin diğerlerini başarısızlıkla suçlaması sonucunda kendi göstermiş olduğu başarılarına takdir alma eğilimidir. Birçok birey, başarısızlıklar içinden başarmak ve olumsuzluklardan ya da kötüden iyi işler ortaya çıkarmak için daha fazla sorumluluk kabul eden kendine hizmet eden önyargılardan dolayı acı çeker. Çoğu bireyde, kendisini ortalamadaki sayıdan daha iyi olarak görmektedir (DeCenzo & Silhanek, 2002).

Sosyal – Bilişsel Perspektif: Sosyal bilişsel psikiyatristler daha çok kişiliğin çevremizle etkileşimlerden nasıl türetildiğine bakmaktadır. Çevremizi kontrol ettik mi? Ya da biz kontrol edildik mi? Kişiliğin önemli bir görüşü, kontrol merkezi duyumuz ya da yaşamımızdaki otorite olan kontrol alanıdır. İnsan davranışı dışsal ya da içsel olarak yaşamlarının kontrolünü insanların algılaması vasıtasıyla etkilenmektedir. Ayrıca, davranışlar üzerinde bazı farklılıklar olabilmektedir.

Örneğin, kontrol alanı dışsal olabilir. (yaşamınızın başka düşünceler tarafından kontrol edildiği ve yönlendirildiğine inandığınız anlamına gelmektedir) Diğer bir kontrol alanı içseldir (Sizin kaderinizi kontrol ettiğinize inandığınız ve düşündüğünüz anlamına gelmektedir). Kanıtlar göstermektedir ki, dış kontrol alanlı bireylerin iç kontrol alanlı bireylere göre işleriyle ilgili konularda daha az tatmin olduğunu, çalışma ortamına giderek daha da fazla yabancılaştığını ve işlerine daha az dahil olduğunu göstermektedir. Hatta, dış kontrol alanlı çalışanların yöneticilerinin önyargısı, iş arkadaşlarının yeteneksizliği ya da diğer dış kontrol olayları üzerine çalışma problemleriyle suçladıklarını ve bunu bulmalarını bekleyebiliriz. Bir iç kontrol alanlı çalışan, kendi eylemleri açısından aynı problemleri açıklayabilir (DeCenzo & Silhanek, 2002).

TEMEL KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ

Kişilik özellikleri, kurumsal anlamda düşündüğümüzde davranışın açıklanması ve tahmin edilmesiyle çok yakından ilgilidir. Kurum içindeki gerçekleşen davranışı anlamayı, özümsemeyi, öngörmeyi ve yönetmeyi daha kolaylaştıran bazı kişilik özellikleri vardır. Bu bahsettiğimiz kişilik özellikleri: İçten-dıştan denetimlilik (kontrol odağı), otoritecilik, narsizm, Makyavelcilik ve riske yatkınlık başlıklarından oluşmaktadır. Bunlar aşağıda detaylı olarak özetlenmiştir (DeCenzo & Silhanek, 2002; Robins, 1994). Bazı insanlar kendi kaderlerini yönettiklerine inanmaktadırlar ve düşünmektedirler. Diğerleri ise, kendilerini kaderin piyonları olarak görürler, başlarına gelen her şeyin şansa ve kadere bağlı olduğuna daha çok inanmaktadırlar. Birinci durumdaki **içten-dıştan denetimlilik**: İçtendir, bu insanlar kendi geleceklerine yön verdiklerini düşünürler ve kontrol ettiklerine inanırlar (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994). **Kontrol Odağı (Locus of control)**: Bireyin yaşadığı olayların ve durumların kendi kontrolünde olup olmadığına dair beslediği inançtır. İçsel ve dışsal olmak üzere ikiye ayrılır. İçsel kontrol odağı yüksek olan bireyler, yaşadıkları tüm olayları kendilerinin belirlediklerine inanırlar, bu bireyler kendi kaderlerini kendilerinin belirlediğini düşünürler. Diğer taraftan dış kontrol odağı yüksek olan kişiler başlarına gelen yani yaşamış oldukları olayların, şans, talih, kader, alın yazısı ya da diğerleri gibi dış faktörler tarafından belirlendiğine inanırlar. Örneğin içsel birey, olumsuz durumlarda ve başarısızlık durumlarında öncelikle kendisinde sorun ya da hata ararken, dışsal olan birey, başarısızlığı çevresel şartlara bağlama eğilimindedir. Yapılan araştırmalar, içsel kontrol odaklı çalışanlara göre dışsal kontrol odaklı çalışanların işlerinden daha az tatmin oldukları yani yeteri kadar mutlu olmadıkları ve de daha fazla devamsızlık yaptıklarını göstermektedir. Bu durumun temel nedeni dışsal bireylerin olayları ve sonuçları kontrol edemeyeceklerine dair inançlarıdır (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın,2015). Yaşamlarının başkaları yani diğer bireyler tarafından kontrol edildiğine inanmaktadırlar ayrıca dıştan denetimli olmaları dikkat çeken özellikleridir. İleri derecede dıştan denetimli olan çalışanların işlerinde daha az tatmin olduğunu ve daha az mutlu olduklarını, iş ortamına daha çok yabancılaştıklarını ve odaklanmada problemler yaşadıklarını yani kendilerini işlerine daha az verdiklerini gösteren kanıtlar vardır. Dıştan denetimliler, iş performansları konusunda yeterli olmayacak şekilde düşük olarak değerlendirildiğinde suçu gözetmenlerinin ön yargılarında, iş arkadaşlarında ya da kendi kontrolleri dışındaki şeylerde ararlar. İçten denetimliler ise, aynı değerlendirme sonuçlarını büyük bir olasılıkla kendi hareketlerine bağlayacaklardır (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994). **Otoritecilik**: Kurumlardaki insanlar arasında statü ve güç farklılıkları olması gerektiğine inanmaktadırlar. İleri derecede otoriteci kişilik yapısına sahiptirler, düşünce yapısı gereği oldukça katıdır. Diğerlerini yargılayıcı, üstlerine karşı aşırı hürmetkar, astlarını hırpalayıcı, güvenilmez ve değişime karşı dirençlidirler. Şüphesiz ki, ileri derecede otoriteci olan çok az insan vardır. Bu nedenle genelleme yaparken dikkatli olunmalıdır. Diğerlerinin duygularına karşı daha duyarlı olmayı gerektiren işlerde, karmaşık yapıya sahip ve değişen durumlara yönelik uyum yeteneği gerektiren işlerde ileri derecede otoriteci kişiliğin performansı olumsuz ya da azaltıcı yönde etkileyeceği ileri sürülebilir. Öte yandan çok yapılanmış ve başarının kural ve düzenlemelere sıkı bir şekilde uymaya bağlı olduğu işlerde, ileri derecede otoriteci bir çalışan çok başarılı olacaktır (DeCenzo & Silhanek, 2002; Robins, 1994). **Öz Yeterlik**: Belirli düzeyde iş başarısı elde etmek için

bireyin gerekli eylemleri yapabilme yeteneğine sahip olduğuna dair inancı anlamına gelmektedir. Yani belirli bir görevi başarılı olarak yerine getirebileceği konusunda bireyin kendine olan güvenini ifade eder. Bu duygu, ya geçmişte benzer bir işi yapmakla ya da diğerlerinin benzer bir işi yapması sonucu gözlemlenerek doğrudan ya da dolaylı deneyimler sayesinde geliştirilir. Öz yeterliği yüksek bireylerin işlerinde kısacası yaptıkları görevleri daha başarılı yaptıkları, hem işlerinde hem de yaşamlarında daha mutlu oldukları görülmüştür. Bu özellik onların deneyim kazandıkça değişebildiğini göstermiştir (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015). **Öz Değerlendirme:** Bu özellik kontrol odağı, öz saygı, öz yeterlik ve duygusal dengeden oluşmaktadır. Bireyin kendini daha yeterli, başarılı, değerli görmesi ve beğenmesi iç içe geçmiş birbirini besleyen özellikler olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, kendini yeterli görüp işinde başarılı olmayı sahip olduğu beceri ve yeteneklere bağlayan bireyin şansa ve kadere olan inancı düşük olmakla birlikte çevresini kontrol edebileceğine olan inancı da yüksek olacaktır (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015). **Ön İzleme:** Bireyin, davranışlarını durumsal ve çevresel koşullara göre uyarlayabilme yeteneğidir. Bu özelliği yüksek bireyler, değişen çevresel koşullara karşı daha fazla duyarlıdır; bu koşullara kolayca adapte olup farklı koşullarda farklı davranabilirler. Bireyler, kendi gerçek kişilik özelliklerinden farklı fakat toplumun kabul ettiği ve desteklediği kişilik özelliklerini ortaya çıkarmada ya da göstermede oldukça başarılıdır. Ön izleme düzeyi düşük bireyler ise, her durumda ya da ortamda kendi kişilik ve tutumlarını olduğu gibi sergilerler. Onlar, çevreye uyum gösterme endişesinden çok kendi içlerinde tutarlı olmayı tercih ederler. Ön izleme düzeyi yüksek kişiler, düşük olanlara göre iş yaşamında daha fazla başarılıdır, Genellikle lider olarak ortaya çıkmaktadırlar. Kariyerlerinde çok hareketlidirler, çok kısa zaman aralıklarıyla yükselirler ve düşük organizasyonel bağlılık gösterirler. Hatta, çoklu ve çelişkili rollerin egemen olduğu görevlerde daha başarılıdır (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015).

Otoritecilik, ile çok yakın olan bir kişilik türü olan ve adını 16.yüzyılda gücün nasıl kazanılacağı ve yönlendirileceği hakkında yazan Niccolo Machiavelli'den alan **Makyavelcilik**dir. İleri Makyavelci eğilimler gösteren bir kişi pragmatiktir, duygusal açıdan daha mesafelidir ve amaca ya da hedeflerine ulaşmak için her yolun mübah olduğuna inanır. "İşe yarıyorsa kullan" sözü Makyavelci bakış açısıyla tutarlıdır. Makyavelci kişiler, iyi çalışanlar mıdır? Bu işin türüne ve performansı değerlendirilerek ahlaki ölçüleri göz önüne alıp almadığınıza bağlıdır. Eğer iş uzlaştırıcı beceriler istiyorsa (toplu sözleşmelerde arabuluculuk yapan kişi gibi) ya da kazanmaya bağlı ödüller var ise (satış sonucu komisyon elde etmek gibi) Makyavelci kişilikler genellikle hayli üretken kişilerdir. Ancak amaçlar ya da hedefler araçları mübah kılmıyorsa ve mutlak performans standartları yoksa, ileri derecede Makyavelci bir kişinin performansını tahmin etmemiz daha da güçleşmektedir (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994). Bu özellik, gücün nasıl kazanılacağı, nasıl korunacağı ve nasıl sürdürüleceğine dair bilgiler veren Machavelli'nin stratejisi, "amaca ulaşmak için her yol mübahdır" cümlesiyle özetlenebilir. Başka deyişle, bu stratejide birey istediği sonuca ulaşmak için her tür amacı kullanmakta özgürdür (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015) **Narsizim:**Kelimenin kökeni, suya yansıyan görüntüsüne aşık olacak kadar kendini beğenmiş ve kibirli yunan miti Narcissus'dan gelmektedir. Bu bireyler, sürekli bir biçimde büyülenme içinde olan kendilerine hayran bireylerdir. Kendilerinin benzersiz başka bireylerden farklı olduğuna inanırlar ve empati yani kendilerini başkalarının yerine koyarak düşünemez ve de yapamazlar. Kendilerinin, herkesten farklı ve de özel olduklarına inanırlar. Bireyler, diğerlerini aşağılama yani küçük görme ve değersizleştirme vasıtasıyla kendilerini değerli ve üstün görmeye çalışan küstah kişiler oldukları için çalışma arkadaşlarıyla problemler ya da sorunlar yaşarlar. Öz değerlendirmelerini fazlasıyla abartırlar ve kendi başarısızlıklarını kabul edemezler (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015).

İnsanlar, fırsatlara atılmaya isteklilikleri bakımından birbirlerinden farklıdır. Bu durum **riske yatkınlık** ya da risk alma olarak ifade edilir. Riske yatkınlığı yüksek olan kişiler, riske yatkınlığı düşük olan kişilere göre daha hızlı karar verirler ve seçimlerini yaparken daha az bilgi kullanırlar.

Dolayısıyla çok çabuk işlerini hallederler. Yöneticiler, bu bilgiyi çalışanın riske yatkınlığı ile işin spesifik gereklerini eşleştirmek amacıyla kullanabilirler. Örneğin, yüksek derecede riske yatkınlık bir borsa aracı kurumunda hisse senedi alıp satan kişi için daha etkin performans nedeni olabilir. Bu tip bir iş hızlı karar vermeyi gerektirir. Öte yandan bu kişilik özelliği denetim faaliyetleri yapan bir muhasebeci için önemli bir engel olabilir. Bu iş riske yatkınlığı düşük olan bir kişi tarafından daha iyi yapılabilir (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994;Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015). **Proaktif Kişilik:** Bu bireyler, misyon üstlenen ve vizyon sahibi olan bireylerdir. Proaktif kişilik, belirlediği hedeflere kararlı bir biçimde ilerler; Belirledikleri bu hedeflere erişimde gerekli zeka, cesaret ve güce sahip olduklarını düşünerek inanırlar. Azim ve sabırla fırsatları kollar, ileri atılır ve eylemde bulunmaktan hiç çekinmezler. Çevredeki engellere aldırmandan kendileri için olumlu değişiklikler yaratmaya çalışırlar. Genellikle, bu bireyler lider olarak ortaya çıkarlar ve kurum içinde statükoya yani süregelen durumun korunmasına karşı değişimi desteklerler. Bu bireyler, kariyer hedeflerine ve amaçlarına biran önce ulaşmak için sağlanan fırsatları kendi lehlerine çevirmede başarılı olduklarından hızla ulaşırlar (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015). **Dogmatik-Yetkeci Kişilik:**Dogmatizm, bireyin inançlarındaki katılığı belirtir. Bu bireyler dünyayı tehditkar olarak algılar, yasal yetkiyi savunur ve otoriteye itaat etmelerine göre bireyleri benimser ya da red ederler. Onlar, açık fikirli değillerdir, kurum içindeki yasal yetki sahiplerinin rehberliğine bağımlıdırlar ve onlardan etkilenirler. Yetkeci kişilik, Dogmatizmle ilişkili olup, klasik değerlere sahip, yasal yetkiye saygılı, toplum hakkında olumsuz görüşler sergileyen katı inançlara sahip ve duyguların açığa çıkarılmasına karşı olan bir kişiliği anlatır. Kurumlarda bu bireyler otoriter liderliği tercih ederler (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015).

Diğer taraftan Littauer' de kişilik tiplerini dört boyutta olduğunu belirtmiştir. Bu kişilik tipleri: "Popüler optimistler, mükemmeliyetçi melankolikler, güçlü kolerikler (yapıcı, iyimser) ve barışçıl soğukkanlılar olarak ifade edilir" (Soysal, 2008).

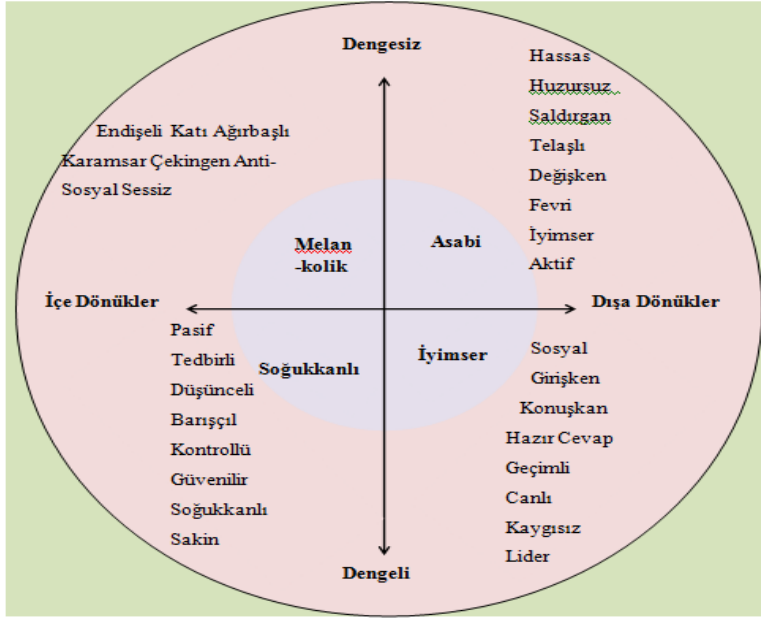
Yukarıda belirtildiği üzere kişiliğin, farklı araştırmacılar tarafından farklı özelliklerle ifade edildiği ve farklı faktörler altında incelendiği görülmektedir.

TEMEL KİŞİLİK KURAMLARI

Eysenck'in Kişilik Boyutları Kuramı

Eysenck, "kişilik envanteri ile" değerlendirdiği kişilik özelliklerini iki temel boyuta ayırmıştır. Birincisi, içe dönük ve dışa dönük kişilik, ikincisi ise duygusal anlamda dengeli kişilik ve dengesiz (nevrotik) kişilik yapısından oluşmaktadır. Dışa dönük kişilikli bireyler arkadaş canlısı yani arkadaşlıktan mutluluk duyan, girişken, yaşam dolu olup, heyecan arayan bireylerken; tersine içe dönük bireyler hayatı daha az hareketli yaşayan yani sakin, sessiz ve çekingendirler. Dengeli kişilikli bireyler, verilen görevi doğru ve zamanında yapan yani başka bir deyişle güvenilir, soğukkanlı ve geçimli olup başkalarıyla anlaşabilen kişilik özellikleri gösterirken, dengesiz kişilikli bireyler, huzursuz, endişeli ve karamsardırlar. Eysenck, belirtilen iki boyuttan hareket ederek dört kişilik tipi ileri sürmüştür. Bunlar; iyimser, soğukkanlı, melankolik ve asabi kişiliktir. İyimser birey, dışa dönük ve dengeli kişilik özellikleri gösterirken, soğukkanlı birey, içe dönük ve dengeli kişilik özellikleri göstermektedir. Melankolik birey, içe dönük ve dengesiz kişilik özellikleri ortaya koyarken, asabi birey, dışa dönük ve dengesiz kişilik özellikleri ortaya koyar (Şekil 2) (Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın,2015).

Şekil 2. Eysenck'in Kişilik Modeli (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).



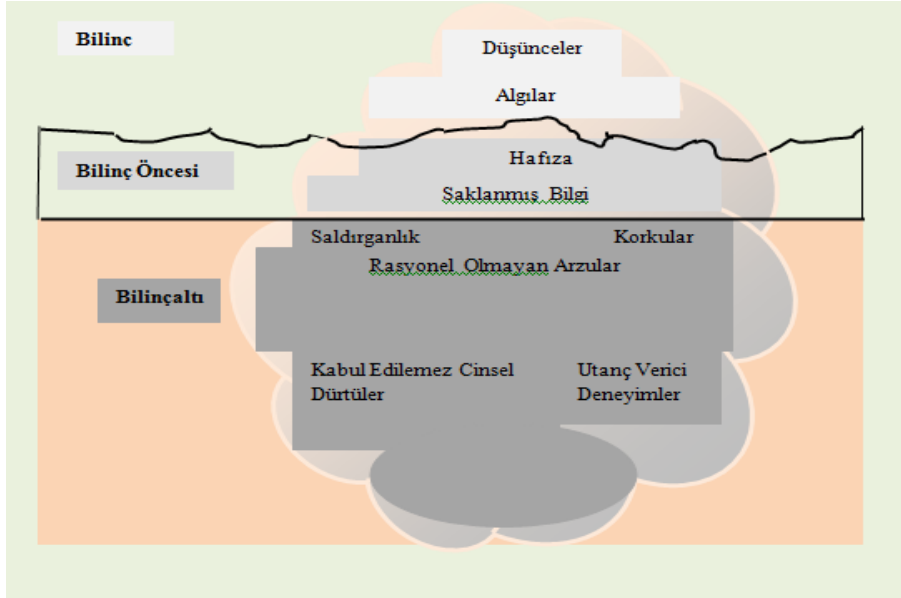
Eysenck'in modeli insan kişiliği ve davranışının karmaşıklığı karşısında yalnızca iki boyutta kişiliğin incelenmesinin oldukça basitleştirilmiş olduğu yönünde eleştirilmiştir (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).

Sigmund Freud'un Kişilik Kuramı: Freud'a göre kişiliğin güdüsü ve bireyin en büyük yoksunluğu sevgidir. Kısacası sevgiye daha fazla ihtiyaç duymaktadır. Bireyin, bilinçli davranışlardan daha ziyade bilinçdışı güçlerle hareket ettiğine inanır. Bireyin, bilinçdışı davranışları derin olarak analiz edilirse (psikanaliz) altında sevgi arayışı yatmaktadır. Eğer birey sevgi yoksunluğuna sahipse bunalıma girebilir ve anormal davranışlar gösterebilir (Eren, 1993). Freud, bilinç düzeyleri ve kişilik yapısını buzdağının farklı bölgelerine benzetir (Şekil 3). Freud çalışmalarında, bilinç, bilinç öncesi (öz bilinç) ve bilinç dışı (bilinç altı) kavramlarını vurgulayarak, bilinç altında kalmış ve kişiliği etkileyen olayları bilinç düzeyine çıkararak çözmeyi hedefler ya da amaçlar. Bilinç, farkında olunan yaşamışlıkların bulunduğu yerdir. Bilinç öncesi, farkında olunmayan fakat düşünülerek farkına varılan yaşamışlıkların bulunduğu yerdir. Bu bölge eşik bölgesi olup, buradaki bilgiler, istendiği zaman bilinç düzeyine çıkartılabilir. Bilinç dışı ise, bilincin dışında ya da altında kalan ve bazı özel tekniklerle bilinç düzeyine çıkarılabilen yaşamışlıkların bulunduğu yerdir. Kişiliğin büyük bir bölümü bu düzeyden oluşur. Psikanaliz vasıtasıyla bilinç altındaki problemler ortaya çıkarılarak çözüm aranır (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).

Freud'a göre kişiliğin psikanalitik incelemesi sonucunda; alt benlik (İd), benlik(ego) ve üst benlik(süperego) olmak üzere üçlü bir ayrım yapılabilir. Bunlar şu şekilde açıklanabilir: (Eren, 1993). Freud'a göre birey eğilimleri ve sevgi güdülerinin toplandığı yer alt ya da ilkel benliktir. Birey burada kendi haline serbest bırakılsaydı, tüm güdülerinin tatminini sağlayacak davranışlarda bulunabilirdi. Burada önemli konu, bireyin herhangi bir etki ve baskı altına alınmamış istek ve arzuları yani biyolojik eğilimlerinin oluşturduğu doğası yer almaktadır. Oysa, benlik daha çok toplumsal gelenekler ve mevzuatlar doğrultusunda ortaya çıkan kişilik olup bireyi topluma uyumlaştırmakta ve toplumca kabul edilebilir faaliyetlerin ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır. Bu anlamda, benlik ilkel benliği kontrol altında tutan ve toplumun kabul edebileceği güdülerin ve sevginin tatminini sağlayan bir kişilik bölümüdür. Baskılanan güdüler, ilkel benlikte saklı kalır ve bazen de bireyler farkında olmadan kendiliğinden anormal davranışlarla ortaya çıkabildiği gözlemlenmektedir.

Üst benlikse, bireyin daha üst düzeyde kontrolünü sağlar. Birey, koşullar uygun olduğu ve çevresindeki kimseler olmadığı halde hakkaniyet, adalet ve vicdan gibi duygularla davranışlarını kontrol altına alarak denetler. Bu duygular ağı kişiliğin üst benliğini oluşturur. Üst benlik, hem üst benliğe hem de alt benliğe hükmeden, hatta gerektiğinde bireylere doğruluk ve dürüstlük örneği olacak davranışlara yön veren bir üstün kişilik vasfıdır. Freud'un yaklaşımı çeşitli yönlerden eleştirilmiştir. Bu eleştiriler; verilerin ve istatistiksel analizlerin yokluğu; örneklemelerin özel ve orta sınıf hastalarla, kadınlardan oluştuğu, tanımların yetersizliği, bütüncül yöntem kullandığı için sonuçları sınama zorluğuna kadar çeşitlilik gösterir (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).

Şekil 3. Freud'un Buz Dağı (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).



Benlik ve kendilik kavramları, bireyin istek ve ihtiyaçlarını, değer yargılarını, yetenek ve psikolojik özelliklerini uyumlu bir şekilde birleştiren yani bir araya getirip ve de birey için belli bir anlam ifade eden bir bütün olarak ifade edilebilir. Birey, çocukluk ve ergenlik yıllarından başlayarak hangi tür davranışların, hislerin, değer yargılarının, amaçların, hedeflerin ve ilişkilerin arzu edilir olduğu hakkında belirli inançlara sahip olur ve bunlara dayanarak kendine özgü bir değer yargıları sistemi geliştirir. Birey geliştirdiği bu değerler sisteminin sonucu oluşturduğu kişilik özelliklerinin tamamını bilinçli olarak tanımayabilir. Ama bu sistem, bireyin çevresini, görüş açısını, iletişimini, algılamalarını ve davranışlarını etkileyen en önemli unsurdur. Bu görüş açısını etkileyen bir başka unsur da bireyin aile yapısı, aile değerleri ve eşlerin birbiri üzerindeki etkileridir. Sahip olunan benlik kavramı kişiliğin öyle kuvvetli bir unsurdur ki, birey kendine saygı ve benlik değerini korumak için her şeyi göze alabilir (Koçel, 2018).

Yöneticinin, başkalarını anlamadan ve dinlemeden kendisini anlama olanağı olmadığı gibi, kendisini anlamadan da başkalarını anlama olanağı ne yazık ki olmayacaktır. Bu anlamda, kendini bilmek bir yönetici için çok fazla önemlidir (Koçel, 2018).

Eric Berne'nin Kişilik Kuramı: Berne'ye göre kişilik; çocukluk (olgun olmayan bölüm) olgunluk (yetişkin bölüm) ve atalık (öğüt verici bölüm) olmak üzere üç bölümden meydana gelmektedir (Eren, 1993). Berne, çocukluk bölümünde bireyin, kişisel istek ve arzularının bulunduğu ve onlara ulaşabilmek ışığında amaç ve hedeflerini gerçekleştirme amacıyla kendini tatmin etmek için dilediğince davrandığı bölüm olarak görünmektedir. Bu bölümde ki anlamları yorumladığımızda ise, bir çocuğun davranışlarına benzetilebilir. Yani bireyin bilinçli ya da bilinç dışı olarak baskı altında kısacası kontrol altında bulundurduğu bireysel eğilimlerini, zaman zaman

çevresindekilere rağmen ortaya çıkardığı bölüm olarak anlatabiliriz. Olgunluk ya da yetişkinlik bölümünde, bireyin çocukluk bölümünü disipline eden eğilimleri ortama uygun hale gelecek şekilde düzenleme görevini gerçekleştirmektedir. Böylece, doğal olarak bireyin yapmak isteyip de yapamadığı bazı şeyler yetişkin bölüm sayesinde bilinçaltına itilir ve baskı altında geçerek orada saklanır. Doğaldır ki baskılar artar ya da herhangi bir nedenle yeterince disipline edilemezse bireyin çocukluk yönü ağır basar ve zarar verici davranışları ortaya çıkabilir.

Kurumlarda ise Berne'nin görüşü şöyle yansımaktadır; herkes zaman zaman bilinçli ya da bilinçdışı olarak bulunduğu ortam tarafından tasvip edilmeyen bazı davranışlarda bulunabilir. Bu davranışlar hata olabilir ve kurumlarda bireysel hatalar normal olarak da yorumlanabilir. Genel olarak hatasız insan olmayacağı için yöneticilerin bunlara belirli düzey ve ölçüde tolerans göstermesi, makul yani kabul edilebilir düzeyde olması ve hoşgörü ile karşılaşması önemlidir. Dolayısıyla, bu bölüm üçüncü kişilik bölümü olan atalık yapma ile tamamlanır. Atalık yapma, tavsiyede bulunma ve başkalarına yol gösterme halidir. Sonuçta, kurumlarda toleransla ve makul olarak karşılanan hataları doğru bir şekilde düzeltmek ya da yönlendirmek için bu kişilik bölümü yerine getirilmelidir. Çalışan yönetici ilişkileri ve bu ilişkilerin iyileştirilmesi açısından Berne'nin kişilik kuramı yönetime önemli katkılarda bulunmaktadır.

Cooley'in Ayna Benlik Kuramı: Bu kuram kişilik özelliklerinin detaylı olarak anlaşılabilmesi için bireyin içinde yaşadığı dünya ile nasıl ilişkilendirildiğini ve her bireyi diğerinden ayıran bireysel farklılıkları anlamak, bilmek ve yorumlayabilmek gerektiğine dayanır. Bu kurama göre, çevredeki insanlarla olan etkileşim sonucunda birey kim olduğunu öğrenir, tanır ve ona uygun benlik geliştirir. Öncelikle, birey diğerlerinin gözünden nasıl görüldüğünü bilmek ister. Bu düşüncenin gerçek nedeni ailesi ve yakınları gibi onun için önemli bireylerin kendisi hakkındaki düşüncelerini önemsemesidir. Sonrasında, birey diğerlerinin kendisini değerlendirmesi ile kendi kendisini değerlendirmesi arasında fark olup olmadığını anlamaya çalışır. Çünkü böyle düşünmesinin nedeni de bireyin, önem verdiği bireylerin kendisiyle ilgili olumlu düşünceleri ile uyumlu olarak benliğini daha da geliştirmek istemesinden kaynaklanır. Bu durum bireyi, kendisini kendine yansıtan ayna ya da karşıdakinin gözüyle kendine bakmak olarak da ifade edilebilir (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).

Carl Jung ve Alfred Adler'in Kişilik Kuramları: Freud'un öğrencileri olan Jung ve Adler Freud'un görüşlerine tepki göstererek psikanaliz yerine analitik psikoloji ile ilgilenmiş ve onun temellerini atmışlardır. Analitik psikolojinin temel kavramları psikanalize benzerdir Jung'a göre, kişiliğin önemli parçaları Freud'un öne sürdüğü gibi bilinçdışı ve benliktir. Ancak, Jung ırklara has özellikleri barındıran yani taşıyan ve ayrıca insanlığın tarihini kapsayan kalıtım ve genler vasıtasıyla nesillerce devam eden ırk bilinçdışı kavramını geliştirmiştir (Eren, 1993). Ona göre bu günkü ortamda gerçekleştirdiğimiz davranışların nedenleri geçmişteki davranışlara bağlanabilir ve birey, bilinçdışı hareket edebilir. Jung'a göre bireyin davranışları önceden yaşanmış durumlardan kısacası geçmişten etkilenir fakat geleceğe dönük olarak da gerçekleştirilir. Bu yüzden, birey gelecekte olmak istediği (amaçladığı) veya hedeflerine ulaşabilmek gayesiyle hareket eder. Hatta, Adler'de Jung'un görüşlerini tamamlar. O'na göre bireyin temel amacı kendini daha iyi bir hale getirip güçlendirecek davranışları göstermektir. Adler, bireyin davranışlarında (hem şimdiki hem de gelecekteki) ve sosyal ilişkilerinde güçlü olma isteklerinin olduğunu ileri sürmektedir. Bireyin yaratıcı ve benzersiz olduğu bir alanda yenilgiye uğraması durumunda başka bir alanda gücünü kabul ettirme ve bu yenilgiyi telefi ettirecek sosyal ilişkileri kurmaya yönelik görüşü Adler'i çağdaş kişilik kuramlarından biri yapmıştır.

Karen Horney'in Kişilik Kuramı: Horney'de psikanaliz kuramının etkisinde kalmış ve Adler gibi analitik psikoloji çözümlemesinde sosyal ilişkilerin önemini vurgulamıştır. Horney, kişiliğin güven duygusu ve tatmin eğilimiyle belirlendiğini iddia etmektedir (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015). Düşünüme göre, endişe ve korku kişiliğin temel unsuru olup her bireyin bu

endişe ve korkularının üstesinden gelmek ve yenebilmek amacıyla faaliyette bulunduğunu ifade eder. Düşünürün, endişe ve korkunun neden olduğu gerilimlerden uzaklaşmayı ya da kurtulmayı amaçlayan ve de sosyal ilişkileri yönlendiren taktikleri üç temel gruba ayrılabilir. Bu üç temel grup, aynı zamanda sosyal açıdan toplumda üç tip kişiliği belirleyen ilişkiden oluşan kalıptır:(Eren, 1993; Can, Aşan Azizoglu & Miski Aydın, 2015).

*Bireylere yaklaşarak sevgi ve yakınlık hissi göstererek endişe ve korkuları ortadan kaldıran yani gideren tipler.

*Bireylere karışmamak, mümkün olduğunca onlardan uzak durmak ve bağımsız şekilde hareket ederek endişe ve korkularını gidermek isteyen ve çoğunlukla da gideren tipler.

*Bireylerle mücadeleye girmek, onların söylediklerini uygulamayı onlara karşı gelmek, güçlülüğünü diğer bireylere kabul ettirmek suretiyle endişe ve korkularını gideren tiplerdir.

Horney'e göre, bireylere belirtilen ihtiyaçlardan birisi uygun gelmekte ve onların yaşamlarına egemen olmaktadır.

McCrae ve Costa'nın Beş Büyük Kişilik Özelliği Kuramı

McCrae ve Costa tarafından bir kişilik sistemi olarak tanımlanan "Beş Büyük Kişilik Özelliği Kuramı"na göre kişilik özellikleri beş faktörle anlatılarak açıklanmaktadır. "Bu kişilik özellikleri detaylı olarak incelenerek çift kutuplu olmak üzere şöyle sıralanmaktadır; dışa dönüklük-içe kapanıklık, geçimlilik geçimsizlik, sorumluluk-sorumsuzluk, açıklık-kapalılık ve duygusal dengesizlik duygusal tutarlılık" (Antonioni, 1998;Can, Aşan Azizoglu, & Miski Aydın, 2015). Bu kişilik özellikleri ise şu şekilde açıklanabilir: (Can, Aşan Azizoglu, & Miski Aydın, 2015; Alptekin, 2007;Yürür, 2009)

Dışa dönüklük (extroversion), dışa dönük yapıdakiler, sosyal ortamda olmayı seven, çevresinde ve sosyal ilişkilerinde aktif olan, konuşmayı yani iletişim kurmayı çok seven, insan odaklı, olumlu, iyimser, eğlenmeyi seven, sevgi dolu yapıdaki kişilerdir. Genellikle yaşadıkları deneyimlerin olumlu yönlerine odaklanan yaşadıklarından ders çıkarmayı önemseyen bir yapıdadırlar. Ayrıca, makul problem çözme ve sorunların üstesinden gelme stratejileri konusunda da bir eğilime sahiptirler.

İçe dönüklük (intraversion), dış dünyanın etkisini reddeden ve kendi üzerine kıvrılmış yapıdadırlar. Uyarıyı ise kendi iç seslerinden alırlar. İçedönük yapıdakiler genellikle, oldukça mesafeli duran, pek dikkat çekmeyen yani belirgin olmayı sevmeyen, ciddi görünümü, kararlarını kendi inisiyatifleri doğrultusunda almaktan hoşlanan bireylerdir. Endişeli olmaktan ziyade yalnızlıktan hoşlanma özelliklerinden kaynaklanan çekingen görünüşleri vardır.

Uyumluluk (agreeableness), güvenilir özellikleri olan, yumuşak yani iyi kalpli, iyi huylu olmakla birlikte olumlu duyguları daha fazla olan, yardımsever, olaylar karşısında başka kişilere merhametli, aldatılması kolay, dürüst bireyleri ifade ederken bunun tam karşıtı ise, işbirliği yapmayan, geçimsiz, özensiz, nezaketsiz, alaycı, şüpheli, merhametsiz, kinci ve sınırlı olmakla ilişkilidir.

Sorumluluk (conscientiousness), proaktif (çalışkan, hırslı) tarafları ve çekingen (düzenli, titiz, görevine düşkün) tarafları barındırmayı temsil etmektedir.

Deneyime açıklık (openness to experience) ilgi alanı fazlasıyla geniş, her şeyi detaylarıyla öğrenmek isteyen, meraklı, orijinal, yaratıcı, hayal gücü kuvvetli, yenilikçidir.

Duygusal denge (emotional stability), “bireyin duygulara dayanan hissini tutarlı olması, aralarında çelişki bulunmayan, gerilimi yani gerginliği ve tansiyonu yönetebilme seviyesidir”. Bu yaklaşımın tam tersi olan duygusal dengesizlik (neuroticism), kendine güvensiz yani yeteri kadar kendine güvenmeyen, olaylar karşısında alıngan olabilen, korkak, bazı konular karşısında sınırlı olabilen, sosyal korkusu olan, olumsuz düşünceler içinde karamsar olabilen ve çaresiz olan kişileri temsil eder.

“Bu beş kişilik özelliği, iş performansı, iş tatmini ve örgütsel bağlılık gibi örgütsel sonuçlar ya da çıktılar ve de davranışlar konuları üzerinde önemli etkileri olduğu görülmektedir. Örnek vermek gerekirse, dışa dönüklük, uyumluluk ve sorumluluk ile zamanla artan yani yüksek iş performansı arasında olumlu bir ilişki varken; duygusal denge ve dışa dönüklük ile yüksek iş ve yaşam tatmini arasında da olumlu bir ilişki söz konusudur.” (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).

Friedman ve Rosenman’ın A Tipi ve B Tipi Kişilik Kuramı

Kişilik özellikleri Friedman ve Rosenman tarafından A tipi ve B tipi kişilik sınıflandırması şeklinde belirlenmiştir (Can, Aşan Azizoğlu & Miski Aydın, 2015).

A tipi kişiliğinin özellikleri; genellikle yarışçı ve fazlasıyla rekabetçi bir yapıdadırlar. Sosyal alanda ve mesleklerinde yani yaptıkları görevleri hedef ve planları doğrultusunda en iyiye ulaşana dek çabalarlar ve uğraşırlar, kendi içlerinde hırslıdırlar, zamanlamaları oldukça iyidir ve bir yere zamanında gelirler başka bir deyişle dakiktirler ve verilen görevleri tam zamanında tamamlarlar, güçlü, kendinden emin ve diğer kişileri etkileyici anlamda dikkat çekici bir kişilik yapısındadırlar. Hatta, olabildiğince çok sabırsızdırlar, verilen görevleri ve işleri aynı anda yapmayı ve gerçekleştirmeyi severler, kişilere ve yaşamış oldukları kısacası gerçekleşmiş olaylara karşı daha çabuk sinirlenirler, görevlerini yerine getirirken takdir edilmeyi istemelerinin yanı sıra fazlasıyla onaylanmak isterler, daima aceleci ve telaşlıdırlar, problemlili ve sorunlu bir dinleme şekilleri söz konusudur, duygularını olabildiğince belirtmekten kaçınarak gizlerler ve kendilerini, başkalarına yardım ederek onların, işlerini tamamlayıp bitirmeye odaklarlar. A tipi davranış özelliklerindeki kişiler, iş ve de sosyal hayatlarında biraz daha gergin ve streslidirler. Boş zamanlarında ilgilenilecek bir konu bulamadıkları için bu konunun veya düşüncenin genellikle üstesinden gelemeyen ve aynı esnada var olan iki ya da daha fazla konuyu yapmak isterler ya da ortaya çıkan bir sorun ya da problemi çözmek için düşünmeye çalışırlar (Robbins & Judge, 2017).

B tipi kişiliğinde ise; yaşamları boyunca yaşadıkları ortamlarda ve çalışma koşullarında rekabeti genellikle pek sevmezler, daha durgun ve de sakin bir kişilik yapısındadırlar, özellikle sabır seviyeleri yüksektir ve yavaşlırlar, sosyal ortamdaki konularından ya da buldukları statü yani durumundan ve tercih ettikleri görev ve mesleklerinden memnundurlar. Bunun yanında, onların düşüncelerine katılmayı daha doğrusu onaylanmayı beklemezler, zaman zaman belirli aralıklarla dinlenmeyi severler, hiçbir durumda ya da şekilde asla telaşlanmazlar, alışılmış rutin uygulamaların dışında onlara katkı sağlayacak yeterli diyebileceğimiz derecede ilgi alanları söz konusudur, hislerini iletişim halinde olduğu kişilere doğrudan gösterebilirler. Son olarak, kendilerine ve başkaları için göstermiş olduğu çaba, gayret konusunda ve yapılan işlerde daha serbesttirler.

Beck'in Sosyotropi ve Otonomi Kişilik Özelliği Kuramı

“Beck'in bilişsel kuramında ifade edildiği doğrultuda, bireylerin sosyotropik ve otonomik olmak üzere iki farklı boyutta kişilik yapısına sahip olabilecekleri” belirtilmiştir (Beck vd., 2013). “Beck, sosyal odaklı kişileri sosyotropik, başarı odaklı kişileri de otonomi yapısına sahip kişiler olarak tanımlamıştır” (Shih, 2006 ; Gorski & Young, 2002).

Sosyotropi Kişilik

Sosyotropi (sosyal aidiyet), bireyin, dış ortamında ve de çevresinde yer alan diğer bireyler ile olumlu ve pozitif etkileşim gösterebilme özelliği olarak da ifade edilmektedir (Bagby vd., 2001) Bireylerin, olumlu yani kendileri için fayda sağlayacak kendine has özelliklerini zaman boyunca devamlı olarak sürdürebilmeleri, kişiler tarafından onaylanmalarına kısacası takdir edilmesi ve sevimlerine bağlı olarak görülmektedir (Kaya vd., 2006).

Otonomi Kişilik Kavramı

Otonomi kişilik özelliğine sahip çalışanların, bireysel yani sadece kendisinin bulunduğu ve bağımsız işlerde veya görevlerde odaklanarak çalışma konusunda daha yetenekli ve başarının daha söz konusu olduğu detaylı olarak izlenerek gözlemlenmiştir (Çetin, 2008). Otonomi; Detaylı olarak yorumlanarak analiz edilirse, kişinin kendi kendisini yönetebilmesi, sahip olduğu özgürlük hakları, edinmiş olduğu bilgiler ışığında bu bilgileri anlatıp anlatmama yani gizliliği, bireysel olarak bir konu hakkında ki fikirleri doğrultusunda seçimleri ve bireyin kendi iradesi doğrultusunda yapmak istedikleri amaç ve hedeflerini gerçekleştirme özgürlüğü kısacası kendi ile ilgili kararları alma, özgür, kimseye açıklama yapmadan bağımsız olarak davranma, paylaşılan güç ve çalışma ortamı üzerinde kontrol ve bu kontrolün belirlenmesine izin veren durum anlamına gelmektedir. Ayrıca, “Otonomi, kişinin sahip olduğu yani kendi yetenek ve becerilerini bağımsız olarak kullanması, bu davranış ve durumdan bir görev ve anlam çıkarması, işe olan memnuniyeti daha da arttırma, iş motivasyonu, örgütsel kararlar ilgili olup, aynı zamanda elde bulundurulan gücü de belirtir”(Akay, 2008; Yetim & Beydağ, 2015).

Otonomi kavramı, bireysel ve profesyonel olmak üzere iki boyutta incelenebilir. “**Bireysel otonomi kavramı;** sıkı sıkıya ve yakından denetlenmeksizin başkalarının fikir ve düşünceleri olmadan karar alabilme ve çalışma hak ve ayrıcalığını belirlemede uygulanmalıdır. Bu süreçte, çalışan kişinin belirli bir durumla karşılaştığında yani yaşadığı olay ve davranış esnasında kendi iç sesini dinleyerek en uygun gördüğü şeyi yapabilme özgürlüğüdür”.(Seren, 1998). “**Profesyonel otonomi kavramı;** mesleki uygulamalar esnasında temel kontrole sahip olmak anlamını içerir ve meslek mensuplarının çalışma alanlarında kendi fonksiyonları üzerinde kontrol kurabilmelerini ifade eder. Profesyonelliğin ana ve temel koşulu her zaman olabildiğince yapılanlardan uzaklaşıp, farklı görevler yüklenme ve bunları uygun bir şekilde yerine getirme çabasına sahip olmaktır. Otonomi, bireyin kendine duyduğu güvenini ve kendine olan saygıyı artırırken, mesleki becerilerinin gelişip daha da ilerlemesine katkı sağlar” (Koçak, 2011;Başol, 2014).

Sağlıkla ilgili alanlarda, ortaya çıkan olaylar ve durumlarla ilgili olarak eleştirel düşünebilen, gerekli ortam ya da koşullarda beliren problemleri ve sorunları çözebilme becerisi ya da yapısında olan yeteneği gelişmiş, kendi otonomisini kullanan, yardımsever ve bakıma odaklı hemşirelere gereksinim duyulduğunu çalışmalarında vurgulamışlardır (Kelleci & Gölbaşı, 2004). Otonomi kişiliği yoğun kişiler, nispeten daha soğukkanlı başka bir deyişle gerçekleşen olaylar esnasında yaşanan durumun fazlaca etkisi altında kalmadan davranmasının yanında çekingen tavırlarıyla da dikkat çekmektedirler. Diğer kişilere karşı daha az sevecen ve samimidirler, çatışmalara daha fazla yatkındırlar. Böyle kişiler, yaptıkları işlerin kısacası verilen görevleri yaparken fazlasıyla başarıyla

sonuçlanmasına odaklanmışlardır. Aynı zamanda, kendi kendilerini kontrol altında tutabilme yetilerine sahip kişilerdir. Hatta, başkalarına karşı savunmacı yani onlara karşı kendilerini haklı çıkaracak konuşmalar yaparak bir duruş ve davranış sergilemiş olurlar. Otonom bir kişide, kişisel olarak kendisine verilen görevi yapmada tekrarlanan başarısızlığın depresyona yol açması beklenebilir. “Depresif otonom kişi; kendini eleştirme, normal hayatında birçok konuda ilgi kaybı neticesinde düşüncelerini toparlayamama ve diğer insanlardan çekilmeyle kalabalık ortamlardan uzaklaşma, suçluluk duygusu, gönüllü yardım arama olasılığının azalması, olumlu ve olumsuz olaylara düşük tepki gibi belirtiler gösterebilir” (Çetin, 2008). Otonomi kişilik özelliği yüksek olan bireyler, kendi düşünceleri, istekleri ve planları sonucu oluşan yapmak istedikleri aktivitelerini yönlendirmekten, belirlemiş olduğu fikir ve hedeflerine ulaşmaktan, çevrelerinde olup bitenleri kontrol etmekten ve verilen görevlerde başarılı olmaktan büyük mutluluk duyarlar ve yaşamış oldukları geçmişten bugüne kadar olan kişisel başarı ve başarısızlıklara büyük önem verirler (Sato & Gonzales, 2009; Bieling, Beck & Brown, 2000; Çam & Engin, 2006). Otonomi, yöneticilerde kendi özelliklerini ortaya çıkarmayı, güç paylaşımı ve bağımsızlığı sağlayarak, ortaya çıkarılan hizmetlerin detaylı olarak yani tüm yönleriyle açıklayarak bu doğrultuda tanımlanabilmesini, bilinçli ve doğru karar verebilmeyi, yönetimin işleyişini, ilerlemesini ve stratejisini belirleyebilmeyi, kendilerine verilen tüm sorumlulukların gereklerini yerine getirerek otoritelerini sürdürebilmelerini sağlamaktadır (Dikmen, Kara Yılmaz & Yıldırım Usta, 2016; Doğan, Bucak & Songur, 2017; Külekcı, Karaman Özlü & Özer, 2015). Ayrıca, otonomi kişilik özelliği motivasyon ile de yakından ilişkilidir. Motivasyon, belirlenen amaç ve bir hedefe yönelik davranışı destekleyip harekete geçiren, bu davranışın uzun süreler boyunca sürdürülmesini sağlayan ve yönlendiren bir güç olarak tanımlanabilir (Yaman, Vidinlioğlu & Çitemel, 2010).

Otonomi kişilik özelliğinin de üç boyutu tanımlanmıştır; öznel özgüven, işlevsel otonomi (kişilerin, karşılaştıkları problemlerin daha doğrusu meydana gelen sorunların üstesinden gelme, yaşamla ilgili olarak her zaman bir kontrol sağlama, meydana gelen istek ve ihtiyaçların, kişinin kendisi tarafından karşılanması amacıyla harekete geçme gibi) ve duygusal otonomi (çalışanın, inanması sonucu güven duyması ve onay ihtiyacının etkilediği baskıdan bağımsız olma)’dir (Beck, Taylor & Robbins, 2003; Shih, 2006; Sato & Mc Cann, 1998; Gorski & Young, 2002). Aynı zamanda, otonomi, profesyonelliğin vazgeçilmez ve temel belirleyicileri arasında yer almaktadır. Sosyalleşme, genel anlam ve düşünce de otonominin olmazsa olmaz koşullardan biridir ve sosyalleşme davranışı için bireysel, bilişsel ve davranışsal süreçleri değiştirmek gerekmektedir (Kaya vd., 2006).

Sonuç olarak, çalışmalarda, kişiliğin, sanal kaytarma ile ilişkili olduğu ve de iş performansını dolayısıyla da bu anlam doğrultusunda bireysel ve kurumsal performansı da fazlasıyla etkileyen önemli faktörlerden olduğu kabul edilmektedir. Örneğin, Jia ve arkadaşları (2013) çalışmalarında, beş büyük kişilik özellikleri alt boyutları ile sanal kaytarma davranışları gösterilmesi arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu çalışma ile kurumsal politikalar ve işin anlamlılığının etkisi de önemli bulunmuştur. Afacan Fındıklı (2016) çalışmasında, sağlık çalışanlarının sanal kaytarma davranışı ile bireysel iş performansı arasında anlamlı ve negatif yönlü ilişki olduğu da belirlenmiştir (Afacan Fındıklı, 2016). Gellatly ve Irving (2001) çalışmalarında, kişilik boyutları (dışa dönük, uyumlu, vicdanlı) ve iş otonomisinin bağlamsal performansa etkisini incelemişler ve bağlamsal performans üzerine kişilik ve iş otonomisinin olumlu ve olumsuz etkileri olduğunu bulmuşlardır (Gellatly & Irving, 2001).

KİŞİLİK VE İŞLERİN EŞLEŞTİRİLMESİ (SEÇİMLERİ)

Özellik perspektifinin bir uygulaması da işin kişiliğiyle çalışanın, bireysel kişiliğinin karşılaştırılmasıdır. Psikiyatrist John Holland’ın mesleki seçimler teorisi iki temel unsur ortaya çıkarır. İlk de, Holland insanların kişiliğine dayanan değişik mesleki tercihlere sahip olduğunu buldu. İkincisin de, Holland eğer insanlar uygun olarak işleriyle eşleştirilirse onların işlerine daha

fazla önem vereceğini ve daha üretici olacağını göstermiştir. Holland, 6 mesleki kişilik tipi tanımlamıştır: Gerçekçi, araştırmacı, sosyal, geleneksel, girişimci ve sanatçı. Tablo 1 'de 6 Kişilik tipinin her biri için, ayrı ayrı kişilik özellikleri ve onlara özgü eşleştirilebilir meslek örnekleri gösterilmektedir (DeCenzo & Silhanek, 2002). İnsanların, kişilikleri birbirinden farklı olduğu gibi, seçtikleri ya da seçecek oldukları işlerde birbirinden farklılık gösterebilir. Bu mantıktan hareketle uygun kişilikleri uygun işlerle eşleştirmek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. En çok araştırılan ise, kişilik iş-uyum teorisi 16 kişilik modelidir. Bu model, çalışanın çalışmış olduğu kurum ya da kuruluşta göstermiş olduğu iş tatmininin ve işten ayrılma eğiliminin kişilik özellikleriyle mesleki çevrenin birbirine uyma derecesine bağlı olduğunu göstermektedir. 6 temel kişilik türü belirlenmiştir. Bu kişilikler ile uygun meslekler tablo1'de belirtilmiştir (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994).

Tablo 1. Holland'ın Altı Mesleki Kişilik Vurguları (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994).

Kişilik Tipleri	Kişilik Özellikleri	Örnek Meslekler
1.Gerçekçi -Beceri, yetenek, güç ve eşgüdüm gerektiren fiziksel faaliyetleri tercih eder.	Utangaç, ısrarcı, stabil, uyumlu, uygulamacı, özgün.	Çiftçilik, mekanikçi, ormancılık, mimari.
2.Araştırmacı -Düşünme, organize etme ve anlamayı gerektiren faaliyetleri tercih eder.	Analitik, orijinal, meraklı, bağımsız.	Biyolog, ekonomist, matematikçi, haber muhabirliği.
3.Sosyal -Diğerlerine yardım etmeyi ve geliştirmeyi içeren faaliyetleri tercih eder.	Sosyalleşebilir, arkadaşça, iş birlikçi, anlayışlı.	Sosyal çalışmacı, öğretmen, danışman, klinik psikolog.
4.Geleneksel -Düzenli bir şekilde yasalar ve kurullarla düzenlenmiş ve hırs gerektirmeyen faaliyetleri tercih eder.	Uyumlu, verimli, uygulamacı, yaratıcı değil, esnek değil.	Muhasebeci, şirket yöneticisi, bankacı.
5.Girişimci -Diğerlerini etkileyen fırsatlar ve gücü başarmak için sözel faaliyetleri tercih eder.	Öz güvenli, hırslı, enerjik, baskın.	Hukukçu, halkla ilişkiler uzmanı, küçük işletme yöneticisi.
6.Sanatçı -kendini ifade etmeyi, sanatsal yaratıcılığı ve hırslı ve sistematik olmayan faaliyetleri tercih eder.	Yaratıcı, düzensiz, idealist, duygusal, uygulamacı değil.	Ressam, müzisyen, yazar, iç mimar.

160 Meslek adını kapsayan bir Mesleki Tercih Envanteri formu geliştirilmiştir. Cevaplayıcılar, bu mesleklerden tercih ettiklerini ya da etmediklerini işaretlemektedirler ve de cevapları kişilik profillerini oluşturmada kullanılmaktadır. Şekil 4'deki altıgen diyagramı kuvvetle desteklemektedir. Bu şekil, altıgendeki iki alan birbirlerine ne denli yakınsa, birbirlerine o denli uygun olduğunu gösterir. Bitişik kategoriler tamamen benzeşmektedir. Diyagonal olarak zıt taraflar ise hiç benzeşmemektedir (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994). Tüm bunlar ne anlama gelmektedir? Teori; kişilik ve meslek ile uyumlu olduğu takdirde çalışanın verilen görevi iyi yapıp bu doğrultuda iş tatmininin çok yüksek olmasının yanında çalışan devir hızının da çok düşük olduğunu göstermektedir. Sosyal insanlar, sosyal mesleklerde olmalı, geleneksel insanlar geleneksel işlerde olmalıdır düşüncesi söz konusudur. Gerçekçi bir işteki gerçekçi bir insan araştırmacı bir işteki gerçekçi bir insana göre daha uygun durumdadır. Gerçekçi bir insanın araştırmacı bir işte olması olabilecek en uygun olmayan durumdur. Bu modeldeki ana ve önemli noktalar şunlardır:(DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994)

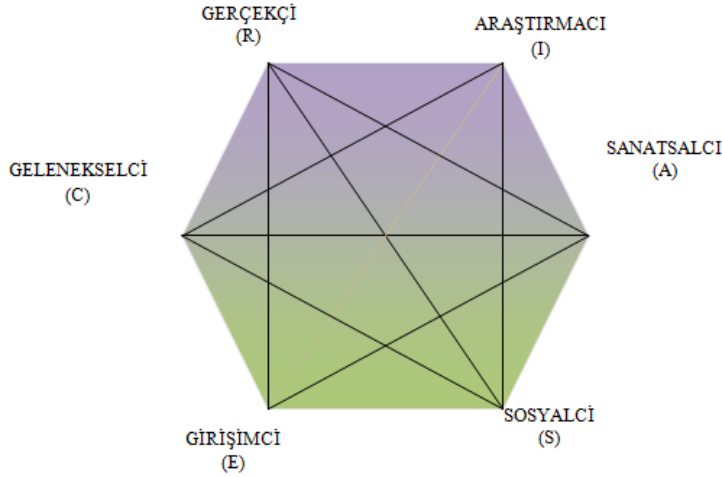
*İnsanların birbirleri arasında onların doğuştan gelen farklılıkları vardır ve bu durum doğaldır.

*Birbirinden farklı çok fazla meslek çeşitleri vardır.

*Kişiliğine uygun olabilecek işlerde çalışanlar, kişiliğine uygun olmayan işlerde çalışanlara göre işlerinde daha huzurlu ve mutludurlar ve çalışmış oldukları ortamdan yani işten ayrılmaya daha az eğilimlidirler.

Kendi kişiliğinizi anlamak iyi bir iş seçimi yapmak için ilk adımlardan biridir. Çünkü kendi yetenek ve istekler doğrultusunda seçilen meslekler sayesinde kişiler uzun süreli mutluluk ve huzur duyar. Yapılan işin istek ve zevk duyarak yapılmasıyla da kendi işlerin de başarılı olmalarının yanında performanslarının artırılması da kaçınılmaz olmaktadır. İşinden memnun olmanın yanın da sizin, kişiliğiniz ve işin gerektirdiği şeyler arasında da daha yakın karşılaştırmalar yapılması sizin kariyer hedeflerinizi başarmanız için daha büyük şans getirmektedir (DeCenzo & Silhanek, 2002).

Şekil 4. Mesleki Kişilik Tipleri Arasındaki İlişki (DeCenzo & Silhanek, 2002;Robins, 1994).



SONUÇ

Kişilik, bir bireyin zaman boyunca duyguları, hayal ettiği fikirleri, hedefleri ve amaçlarını gerçekleştirme düşünceleri ve faaliyetlerinin bir kalıbıdır. Başka bir deyişle kişilik, bireyin kişisel özelliklerinin yer aldığı bütüncül bir resmini gösterir. Yapılan araştırma ve çalışmalarda kişiliği etkileyen çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları; **kalıtım, çevre, sosyo-kültürel etkenler ve ailedir**. Öte yandan kişilik ile yakından ilişkili olan ve bazen karıştırılan bir kavram da karakterdir. Ancak, **kişilik ve karakter** birbirinden ayrı anlamlar ifade eden farklı kavramlardır. Karakter, doğuştan var olan ve süreklilik gösteren bir kavram iken; kişilik, bireyin kendini tanıması, özümsemesi, değerlemesi ve kendisini etkileyen etkenlerle farklılık gösterip değişebilen bir kavramdır. Kısaca kişilik, karakteri de içeren daha geniş bir kavramdır.

Kişiliği belirleyen ve açıklayan özellik perspektifi, insani perspektif ve sosyal-biliş perspektifi olmak üzere üç önemli perspektiften söz edilebilir:

Özellik perspektifi açısından düşünüp yorumlamak gerekirse, bir bireyin kişiliği değişik psikolojik özelliklerinin bir araya gelerek bileşimidir. Cattell tarafından yapılan bir çalışmada, çekingen-dışa dönük, çıkarıcı-vicdanlı, uygulayıcı-yaratıcı gibi 16 temel kişilik boyutu oluşturulmuştur. **İnsancıl perspektif**, insan davranışını açıklamak için bütüncül birey teorilerine odaklanmaktadır ve de öz saygı ile kendine hizmet eden önyargının önemine dikkat çekmektedir. **Sosyal-biliş perspektifi** ise, kişiliğin, bireyin çevreyle etkileşimlerinden kaynaklı nasıl türetildiği ile ilgilenir.

Temel kişilik özelliklerinden dördü kurumsal anlamda davranışın açıklanması ve tahmin edilmesiyle doğrudan ilgilidir. Bunlar: içten-dıştan denetimlilik, otoritecilik, Makyavelcilik ve riske yatkınlıktır. **İçten-dıştan denetimlilik**, bazı insanların kendi kaderlerini yönettiklerine inanmaları (içten denetimlilik), bazıları da kendilerini kaderin piyonları olarak görürler ve başlarına gelen her şeyin tesadüfen şansa ve kadere bağlı olduğuna inanmaları (dıştan denetimlilik) anlamlarına gelen

özelliklerdir. **Otoritecilik**, düşünce yapısı anlamında bakıldığında ise, katı olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, kurumlardaki insanlar arasında statü ve güç farklılıkları olması gerektiğine inanan özelliktir.

Gücün nasıl elde edileceği ve yönlendirileceği ile ilgili yazan Niccolo Machiavelli'den adını alan **Makyavelcilik**dir. Bu düşünce yapısında, bireyin, duygusal açıdan mesafeli ve amaca ulaşmak için her yolun mübah olduğuna inanması durumu söz konusudur. **Riske yatkınlık da ise**, bireylerin kendilerine sunulan fırsatlara atılma konusunda isteklilikleri bakımından birbirlerinden farklı olduğu yaklaşımı ve düşüncesiyle ilgilenmektedir. Açıkçası, riskli konularda korkusuzca ilerlemeleri ya da riske yakınlığı yüksek olan bireyler, daha hızlı karar verirler ve seçimlerini yaparken daha az bilgi kullanırlar. **Proaktif kişilikli** bireyler, misyon üstlenen ve vizyon sahibi olup, belirlediği hedeflere odaklanarak amaçları ve hedefleri doğrultusunda çok kararlı bir biçimde ilerleyen bireylerdir. **Dogmatik-yetkeci** kişilik ise, bireyin inançlarında katı olduğunu gösterir. Böyle kişilikli bireyler, dünyayı tehditkar olarak algılar yani kendilerine zarar verebileceğini düşünürler. Bunun yanında, yasal yetkiyi savunur ve yetkiye itaat durumlarına göre bireyleri benimser ya da red ederler.

Bölüm içinde literatürde temel kişilik kuramları arasında belirtilen; Eysenck'in kişilik boyutları kuramı, Freud'un kişilik kuramı, Berne'nin kişilik kuramı, Cooley'in ayna benlik kuramı, Jung ve Adler'in kişilik kuramları, Horney'in kişilik kuramı, Friedman ve Rosenman'ın A Tipi ve B tipi kişilik kuramı kısaca açıklanmıştır. Örneğin, otonomi kişilik özelliği yüksek bireyler, kendi eylemlerini kendi doğru bildikleri hedefleri ve amaçları için yönlendirmekten, hedeflerine ulaşmaktan, çevrelerinde olup bitenleri devamlı kontrol etmekten ve yaptıkları iş ve verilen görevler de başarılı olmaktan büyük mutluluk duyarlar. Özellik perspektifinden Holland'ın bir uygulaması, işin kimliği ile çalışanın kişiliğinin karşılaştırılması sonucu altı mesleki kişilik türü tanımlamıştır; gerçekçi, araştırmacı, sosyal, geleneksel, girişimci ve sanatsal.

Bu çalışma, kişiliğin meslek seçimi ve başarısında önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, girişimci kişilik özelliği baskın olan bir bireyin yöneticilik mesleği için daha uygun olması gibi. Sonuç olarak, Sağlık kurumları yöneticisi, sürekli olarak kurum içinde ilişkili olduğu tüm birey ve grupların özelliklerini tanımalı ve bu özelliklere göre davranışlarını, kullandığı süreçleri değerlendirmeli ve değerlendirme sonuçları doğrultusunda gerektiğinde değiştirebilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Afacan Fındıklı, M. (2016). Sanal kaytarma ve iş performansı ilişkisi: sağlık ve tekstil sektörü çalışanlarının karşılaştırılması. *International Journal of Social Inquiry / Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 33-62.
2. Akçay Didişen, N., Özalp Gerçeker, G., Bahire Bolışık, Z., Başbakkal, D.Z. & Gürkan, A. (2015). Pediatri hemşirelerinin sosyotropik-otonomik kişilik özellikleri ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 5(1), 14-21.
3. Akay, M. (2008). Hemşirelikte otonomi. *Vakıf Hastanesi Dergisi*, 13(4), 24-26.
4. Alptekin, M. (2007). Sağlık Sektörü Bazında Kamu ve Özel Sektörde Üst Düzey Yöneticilerin Kişilik Yapılarının Karşılaştırması: Ankara Örneği. Gazi Üniversitesi, İşletme Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
5. Antonioni, D. (1998). Relationship Between The Big Five Personality Factors And Conflict Management Styles. *International Journal Of Conflict Management*, 9 (4), 336-355.
6. Bagby, M.R., Gilchrist, E.J., Rector, N.A., Dickens, S.E., Joffe, R.T. & Levitt, A, et al. (2001). The stability and validity of the sociotropy and autonomy personality dimensions as measured by the revised personal style inventory. *Cognitive Therapy and Research*, 25(6), 765-79.
7. Beck, R., Taylor, C. & Robbins, M. (2003). Missing home: sociotropy and autonomy and their relationship to psychological distress and homesickness in college freshmen. *Anxiety Stress Coping*, 16, 155-166.
8. Bieling, P.J., Beck, A.T. & Brown, G.K. (2000). The sociotropy–autonomy scale: Structure and implications. *Cognitive Therapy and Research*, 24(6),763-780.
9. Butler, W.E. Kişilik. Çeviren: Cem Çiloğlu. <http://www.hermetics.org/kisilik.html>, 1986, Erişim Tarihi: 10 Nisan 2007.
10. Can, H., Aşan Azizoğlu, Ö. & Miski Aydın, E. (2015). Örgütsel Davranış. Ankara: Siyasal Kitabevi.
11. Çam, O. & Engin, E. (2006). Psikiyatri kliniğinde çalışan hemşirelerde farkındalık eğitiminin bireysel performans standartlarına etkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 7(2), 82-91.
12. Çetin, A. (2008). Yaşlılarda Sosyotropi- Otonomi Kişilik Özellikleri İle Depresyon. Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
13. DeCenzo, D.A. & Silhanek, B. (2002). Human Relations Personal and Professional Development. By Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, New Jersey.
14. Dikmen, Y., Kara Yılmaz, D. & Yıldırım Usta, Y. (2016). Hemşirelerin Otonomi Düzeylerinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 8(8),72-87.

- 15.Doğan, F., Bucak, İ.H. & Songur, L. (2017). Hastane Yöneticilerinin Otonomi Kişilik Özelliği ve Çatışma Yönetim Tarzlarının Değerlendirilmesi. Editör Okumuş N, Dilsiz A. VII. Uluslar arası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi, Miki Matbaacılık, Ankara, (s.73-84).
- 16.Eren, E. (1993). Yönetim Psikolojisi. Bölüm II:Kişilik ve Kişisel Farklılıkların Analizi (s.40-64). 4.Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım.
- 17.Gellatly, I.R. & Irving, P.G. (2001). Personality Autonomy and Contextual Performance of Managers. *Human Performance*, 14(3), 231–245.
- 18.Gorski, J. & Young, M.A. (2002). Sociotropy/autonomy, selfconstrual, response style, and gender in adolescents. *Pers Individ Diff*, 32, 463-478.
- 19.Hitt, A., Miller, M. & Chet, C.A. (2006). *Organizational Behavior*. Publisher: Wiley J, Sons. 3rd edition, United States of America
- 20.Jia, H., Jia, R. & Karau, S. (2013). Cyberloafing And Personality: The Impact Of The Big Five Traits And Workplace Situational Factors. *Journal Of Leadership&Organizational Studies*, 358-365.
- 21.Kaya, N., Aştı, T., Acaroğlu, R., Kaya, H. & Şendir, M. (2006). Hemşire Öğrencilerin Sosyotropik-Otonomik Kişilik Özellikleri Ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(3), 1-11.
- 22.Kayalar, F. (2016). Eğitim Yöneticilerinin Bazı Değişkenlere Göre Sosyotropi Otonomi Kişilik Özelliklerinin Karşılaştırılması. *Uluslararası Eğitim Bilimleri Dergisi*, 3(6), 309-22.
- 23.Koçak, E. (2011). İlköğretim Okullarında Görev Yapan Öğretmenlerin, Yetki Devri, Otonomi ve Hesap Verebilirliklerine İlişkin Algılarının Belirlenmesi. *Osmangazi Üniversitesi, Temel Eğitim Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*, Eskişehir.
- 24.Koçel, T. (2018). İşletme yöneticiliği. Genişletilmiş 17. Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım.
- 25.Köknel, Ö. (1995). Kaygıdan Mutluluğa Kişilik,13. Baskı, İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi
- 26.Külekcı, E., Karaman Özlü, Z. & Özer, N. (2015). Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Sosyotropik ve Otonomik Kişilik Özelliklerinin Belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(2),79-86.
- 27.Malak, B. & Üstün, B. (2011). Hemşirelerin Sosyotropi Otonomi Kişilik Özellikleri ve Tükenmişlik Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 18(2), 1-16.
- 28.Malak Akgün, B. (2017). Sosyotropi Otonomi Kişilik Özellikleri ve Hemşirelik. *Archives Medical Review Journal*, 26(1), 163-177.
- 29.Öktem, Ş., Turgut, H. & Tokmak, İ. (2013). Sosyotropik- Otonomik Kişilik Özelliklerinin Çalışanların Motivasyonuna Etkisi: Ankara’da Bulunan Konaklama İşletmelerinde Yapılan Bir Araştırma. *İşletme Araştırmaları Dergisi*, 5(1), 79-92.
- 30.Robbins, S.P. (1994). Örgütsel davranışın temelleri. *Essentials of organizational behavior*. Çev. S.A.Öztürk. Eskişehir: ETAM Basım Yayım A.Ş. Prentice-Hall International, Inc.

31. Robbins, P.S. & Judge, A. T. (2017). Örgütsel Davranış. (İnci ERDEM, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık
32. Sato, T. & Mc Cann, D. (1998). Individual differences in relatedness and individuality: an exploration of two constructs. *Personality and Individual Differences*, 24(6), 847-59.
33. Sato, T. & Gonzales, A.M. (2009). Interpersonal Patterns in Close Relationships: The Role of Sociotropy–Autonomy. *British Journal of Psychology*, 100(2), 327– 345.
34. Seren, Ş. (1998). Hemşirelerin otonomi düzeylerinin belirlenmesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
35. Shih, J.H. (2006). Sex differences in stres generation: an examination of sociotropy/autonomy, stres and depressive symptoms. *J Soc Clin Psychol*, 32(4), 434-446.
36. Şimşek, M., Şerif, T. & Akgemci, A.Ç. (2015). Davranış Bilimlerine Giriş ve Örgütlerde Davranış, 9. Baskı, Ankara: Eğitim Yayınevi
37. Tezcan, M. (1997). Türk Kişiliği ve Kültür- Kişilik İlişkileri, Ankara: T.C. Kültür Bakanlığı Kültür Eserleri Dizisi
38. Tokmak, İ., Turgut, H. & Öktem, Ş. (2013). Turizm ve Otelcilik Öğrencilerinin Sosyotropik-Otonomik Kişilik Özelliklerinin İletişim Becerilerine Etkisi. *Turizm Araştırmaları Dergisi*, 24(1), 83-95.
39. Yaman, E., Vidinlioğlu, Ö. & Çitemel, N. (2010). İşyerinde Psikoşiddet, Motivasyon ve Huzur: Öğretmenler Çok Şey Mi Bekliyor? Psikoşiddet Mağduru Öğretmenler Üzerine. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 7(1), 1137-1151.
40. Yetim, S. & Beydağ, K.D. (2015). Nazilli Devlet Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Mesleki Otonomileri ve Etkileyen Faktörler. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetim Dergisi*, 2(2), 63-69.
41. Yürür, Ş. (2009). Yöneticilerin Çatışma Yönetim Tarzları ve Kişilik Özellikleri Arasındaki İlişkinin Analizine Yönelik Bir Araştırma. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 10(1), 23-42.
42. Zel, U. (2001). Yönetimde Kişilik ve Kişilik Özellikleri, Yönetim ve Organizasyon (İçinde), Editör: S. Güney, Ankara: Nobel Yayınları

Sağlıkta Performans Yönetimi ve Performans Değerlendirme

Aslı EKİN

GİRİŞ

Kurumlar, belirlemiş oldukları amaç ve hedefleri gerçekleştirmek doğrultusunda kurulurlar. Sağlık hizmetleri, kişilerde var olan hastalıkların ortaya çıkarılmasını sağlayan teşhis, tedavinin yanı sıra hastalıkların daha da ilerlemeden önce önlemek amacı ile korunmanın sağlanması ile birlikte toplumun ve bireyin sağlık ile ilgili bilgi düzeyinin geliştirilmesiyle ilgili faaliyetlerin birleşimidir. Sağlık kurumlarında, hizmet sunum sistemine, toplumsal, kamusal gruplar tarafından destek ve katkı sağlanmaktadır. Bu sağlanan katkı sürekli olarak devam eden gelişimin ve ilerlemenin sürdürülebilirliğini sağlamaktadır (Shultz & Johnson, 1976). Sağlık hizmetleri, toplumdaki kişilerin sağlığının korunmasının yanında bu sürecin devam ettirilmesi ve de geliştirilmesi, hastalıkların doğru bir şekilde tedavi edilmesinin yanı sıra rehabilitasyonunu sağlamak amacıyla da sağlık kurumları ve sağlık profesyonellerince sunulan hizmetlerdir (Kavuncubaşı & Yıldırım, 2015; Ağırbaş, 2016). Sağlık profesyonelleri, hekimler, hemşireler, sağlık teknisyenleri ve diğer sağlık mesleklerine ait tıbbi çalışanlardan oluşmaktadır.

Sağlık yöneticilerinin asıl ana temel görevi ise, sağlık kurumlarının amaç ve belirlenen hedefleri en iyi diyebileceğimiz düzeyde ortaya koymaktır. Performans değerlendirme, kurumsal performans yönetim sisteminin en esas parçasıdır (Uyargil, 2013). Performans, hastane yöneticileri için ayrı ve vazgeçilemez bir öneme sahiptir. Performans, çalışan kişinin ya da bir grubun, bağlantılı oldukları bölümün ya da birimin, kurum ve kuruluşların amaçlarına, niteliksel ve niceliksel gerçekleştirilmesindeki emeğin toplam ölçüsüdür. Bu sebepten, kişilerin sahip olduğu bireysel iş performansı, kurum ve kuruluşlar için ayrı bir öneme sahiptir. Sağlık kurum ve kuruluşlarında, görev alan kişilerin performanslarının güçlü ya da zayıf olması etkinlik düzeyinin değişmesine neden olacaktır. Yöneticinin görevi, sağlık kurum ve kuruluşların performansını arttırarak istenilen seviyeye getirmek ve aynı zamanda çalışmakta olan kişilerin performanslarını da yükseltmek en önemli görevlerindedir. Sağlık işletmelerinde, performans kavramı “hizmetin kalitesi” olarak düşünülmektedir. Her işletme belirlediği hedef ve amaçlarını gerçekleştirmek ister. Bu açıdan işletmelerin varlığı, devamlılığı ve de sürekliliği performans anlayışının geçerliliğine ve doğruluğu ile doğrudan ilgilidir (Beyatlı, 2016). Yüksek bir performansa ulaşmak için ise, ekipte yer alan her bireyin uyumlu çalışması, ekibin amaç ve hedeflerini belirlemek yani netleştirmek, iş prosedürlerini ortaya çıkarmak, rol tanımını belirlemek, güven duygusu sağlamak ve yerel sorumlulukların baskısını anlamak için, yüz yüze iletişim önemlidir. Ayrıca, odaklanma ve liderlik esastır (Bloch & Whiteley, 2010).

Performans değerlendirme sisteminin hedefi, geçmişte kalmış veya geleceğe yönelik çalışmakta olan kişilerin performansının gerçek resmini oluşturur. Bu bağlamda, ilk olarak performans standartları meydana getirilir. Standartlar ise, başarılı iş performansını en iyi belirleyen iş ilişkili ölçütlere dayanmaktadır. Sonrasında, mümkün olduğu zaman ve yerde gerçek performans doğrudan ve nesnel olarak ölçülebilir. Uzmanlar, farklı değerlendirme yöntemlerinden, öncesinde oluşturulmuş olan standartları karşılayan, çalışan performansını etkili ve çok iyi ölçebilen yöntemleri tercih ederler. Yöntemler, aslında geçmiş performansı gözden geçirmenin yanında gelecek performansı da tahmin etmek amacıyla seçilebilir (Werther & Davis, 1994). Performans değerlendirme; ücret artışları, ödüller, ikramiyeler gibi ücret yönetimi, eğitim ihtiyaçlarının tespiti, kariyer planlaması ve geliştirilmesi, kurumsal transferler, görev değişiklikleri ve işten çıkarma gibi

insan kaynaklarına yönelik kararlarda da belirleyicidir (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). Performans değerlendirme yöntemleri ve modelleri farklılık gösterebilir. Yöneticiler, performans değerlendirmede; kişinin kendisi, çalışmakta oldukları iş arkadaşları, astlar, müşteriler, 360 derece geri besleme gibi modellerden yararlanabilirler (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012).

Sağlık kurumlarında başta hekimler olmak üzere yönetsel ve kurumsal performansın değerlendirilmesi sağlık açısından önemlidir. Bu anlamda, uygun değerlendirici belirleme modelleri sayesinde belirlenmiş olan değerlendiricilerle duruma göre bir ya da birden fazla yöntemi içeren karma performans değerlendirme yöntemlerinden yararlanılabilir. Değerlendirme süreci, genellikle insan kaynakları departmanı tarafından planlanır ve tasarlanır. Yeni bir değerlendirme yönteminin, doğru ve zamanında uygulanması için değerlendirme yapanlar, değerlendirme süreci ve amaçları hakkında departman yöneticilerine yöntem konusunda teorik ve pratik eğitimler tasarlanarak bilgi verilir. Değerlendirme sürecinin önemli unsurlarından biriside, değerlendirme sonucunda çalışanlara geri besleme sağlanmasıdır. Değerlendirici, performans eksikliği olan kişilere, ilgili alanlarla olumlu performans alanlarını dengelemeye çalışır (Werther & Davis,1994). Dolayısıyla, çalışanda gerçekçi bir değerlendirme anlayışını benimser. Çalışanlar ise, verilmiş olan rol ve sorumluluk alanlarını daha iyi kavrar. Olumlu yönlü geri besleme ile, çalışmakta olan kişilerin, iş tatmini ve güven duyguları daha da artar. Ayrıca, kurumun hizmet kalitesi artar, bireylerin gelişme potansiyelleri daha iyi ortaya çıkar, kariyer planlama ve eğitim konularında yönetime gerekli bilgi sağlanmış olur, çalışanların motivasyonu artar (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). Süreç içinde, performans değerlendiriciler tarafından en önemli zorluk, bölümün performansı ile ilgili sağlanan geri beslemedir. İnsan kaynakları uzmanları, kötü olan performansı ortaya çıkarmaya ihtiyaç duyar. Çünkü, kötü performans hızla yayıldığında ileri aşamada ve de öncelikle insan kaynakları, sonrasında da kurumun yönetsel faaliyetleriyle ilgili problemler yansıyabilir (Werther & Davis,1994).

Performans yönetimi bölümünde amaç, performans değerlendirme ve performans yönetim sistemi ayrımının açıklanması, performans değerlendirmenin amaçları ve kullanım alanlarının ayrıntılarıyla ifade edilmesi, performans değerlendirme hataları ya da zorluklarının belirlenmesinin yanı sıra sağlık yöneticilerinin, sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan performansını geliştirmeye ve ilerletmeye yönelik bir performans yönetim sistemi ve de performans değerlendirme sistemi oluşturarak geliştirmelerine ve uygulamalarına fayda ya da katkı sağlamaktır.

Bu bölümde; performans kavramı, performans değerlendirme ve performans yönetim sistemi ayrımı, performans değerlendirme felsefesi ve sistemsel performans, performans değerlendirmenin amaçları ve kullanım alanları, performans değerlendirme yöntemleri, geçmiş ve gelecek odaklı performans değerlendirme yöntemleri, dengeli performans göstergesi modeli, performans değerlendirme süreci, değerlendiricilerin belirlenmesi modelleri, değerlendirmelerde açık görüşme, performans değerlendirme hataları ya da zorlukları, performans değerlendirmenin yönetsel etkileri ve başarıyı sağlamak konuları açıklanmıştır.

PERFORMANS DEĞERLENDİRME VE PERFORMANS YÖNETİM SİSTEMİ AYRIMI

Kurumlarda çalışanların performanslarının 1900'li yılların ilk zamanlarında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) kamu hizmeti veren kurumlarda sistematik ve formel olarak değerlendirme örnekleri görülmektedir. Sonrasında, F.Taylor'un iş ölçümü ile ilgili uygulamaları aracılığıyla çalışanların verimliliklerinin ölçülmesi sayesinde, bilimsel anlamda performans değerlendirme kavramı organizasyonlarda kullanılmaya başlamıştır. 1950'li yılları takiben ABD'deki kurumlarda bireyin ürettiği iş ya da sonuçlara ilişkin kriterleri esas alan teknikler daha yaygın kullanılmaya

başlanmıştır. İlerleyen zamanlarda yöneticiler ile çalışanların performansının değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Çalışanların performansının değerlendirilmesine yönelik teknikler ve yaklaşımların sayısı gün geçtikçe artması ile birlikte kurumların daha etkin kullanabilecekleri diğer organizasyon sistemleri ile bütünlük içinde ve uyumlu faaliyet gösterecek sistemlerin arayışı söz konusu olmuştur (Uyargil, 2013).

Aslında, performans değerlendirme, “çalışanın kendisinden beklenen ve istenilen görevleri ne derece de daha iyi gerçekleştirdiğini ortaya çıkarmaya yönelik bir süreçtir” (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012).

Performans değerlendirme kavramını statik yani ilerleme göstermeyen değerlendirme faaliyeti yerine, dinamik ve etkin bir sürecin gereği olarak görerek çalışanların performanslarının belirlenmesi ve planlanması, değerlendirilmesi ve de ilerleyip geliştirilmesini hedefleyen ve daha geniş anlamda konuya yaklaşan kurumsal sistem, güncelde **performans yönetim sistemi** kavramıyla anlatılmaktadır. Bu kavramlar, bazen eş anlamlı olarak kullanılmakta olmasına rağmen, ikisi arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Kurumlarda performans değerlendirme sistemleri, çalışanların belirli bir zaman dilimindeki fiili başarılarını ve geleceğe yönelik gelişme potansiyellerini tespit etmeye ilişkin çalışmalar olarak ifade edilir. Genellikle, yılda bir veya birkaç kez çalışanların, yöneticileri tarafından formlar eşliğinde değerlendirilmesini içerir. Oysa performans yönetim sistemi, çalışanları belirli zaman periyotlarında formlar eşliğinde değerlendirerek performanslarının belirlenmesine daha kapsamlı bir bakış açısı ile yaklaşır. Dolayısıyla performans yönetim sistemi, daha geniş kapsamlı ve devam eden bir süreç olarak yöneticiler ve çalışanların karşılıklı beklentilerini birbirleriyle paylaştıkları, kriterleri belirleyerek performansı planladıkları, etkili ve uygun geri beslemenin sağlandığı ve süreç tamamlandığında da değerlendirmenin yapıldığı bir sistemdir. (Tablo 1) (Uyargil, 2013).

Tablo 1. Performans Değerlendirme ve Performans Yönetimi (Uyargil, 2013).

Performans Değerlendirme	Performans Yönetimi
Yukarıdan aşağı, yöneticilerin, çalışanları yani görev verilen kişileri değerlendirmesi.	Karşılıklı olarak görüşmelerle değerlendirme.
Yılda, genel olarak bir ya da iki kez yapılan değerlendirme görüşmesi.	Bir ya da daha çok formel değerlendirme görüşmesinin yanı sıra sürekli görüşme.
Sayısal olarak ortaya çıkan sonuç ve hedeflere odaklanma.	Hedeflere, değerlere ve davranışlara odaklanma.
Çoğunlukla ücretlendirme konusu ile ilgili ve ilişkili.	Ücretlendirme ile direk bağlantıya her zaman rastlanmaması.
Pragmatik, karmaşık formlar ve belgeler içermesi.	Daha sade formlar ve daha az belge içermesi.
İnsan kaynakları bölümünün ya da departmanın temel sorumluluğunda olması.	Yöneticilerin sorumluluğunun daha belirgin olarak belirlenmiş olması.

Tablo 1’de görüldüğü gibi, performans yönetim sisteminin, yöneticiler tarafından daha fazla kabul edilmesi ve uygulanması esnasında yöneticilerin üstlendiği sorumluluklar, sistemin, kurumun temel hedeflerine etki ve katkısını arttırmakla birlikte yararlı olmasını sağlamaktadır.

Performans yönetimi, yöneticilerin (ilk, orta ve üst kademe) çalışanların performansı ile kurumun hedeflerine dayanan amaçlarını uyumlu hale getirmeye çalıştıkları süreçtir. Etkili bir performans yönetim süreci, performansın kusursuzluğunu anlatır, sisteme uygun etkili ölçme ve değerlendirme araçları kullanarak çalışanlara, performansa yönelik geri besleme sağlamaktadır (Uyargil, 2013). C.B.Hendry ve S.Perkins (1997). Kurum hedeflerini başarmak amacıyla birey ve takım performansını ilerletici ve geliştirici sistematik bir yaklaşım olarak performans yönetimini ifade eder. Performans yönetimi, ödülleri içeren insan kaynakları işlevlerini bütünlendirir (Walton,

1999). Sonuçta, performans yönetimi, kurumsal hedefler ve amaçlarla bireysel hedefler ve amaçları bağlantı sağlayarak her iki tarafın hedef ve amaçlarının gerçekleşmesini sağlayan, koordine edici ve yineleyici bir süreçtir (Kavuncubaşı & Yıldırım, 2015). Bu süreç, kurumun rekabet üstünlüğü açısından da çok önemlidir. Bu yüzden, performans yönetim sistemi, hem bireysel performansı hem de kurumsal performansı planlayıp değerlendirmek amacıyla geliştirilmesi ve bu uyumlaştırmaya önemli düzeyde desteği söz konusudur (Uyargil, 2013). Performans değerlendirme ve potansiyel olarak gözden geçirme planları artan ve yükselen bir şekilde entegre olan kurumsal performans yönetim sisteminin en gerekli unsuru ve ögesidir (Walton, 1999). Performans değerlendirme, bir başka deyişle iş performansı algısının değerlendirilerek yorumlanmasıdır. Hastane ya da başka bir kurumda, insan kaynakları yönetiminin en önemli işlevlerinden birisi performans değerlendirme olarak görülmektedir (Yıldız, Dağdeviren & Çetinyokuş, 2008). Ronald W. Clement ve George E. Stevens'in söylediği gibi, performans değerlendirme artan bir şekilde hem kamu hem de özel sektörde önemli bir insan kaynakları uygulaması olmaktadır (Werther ve Davis, 1994).

PERFORMANS DEĞERLENDİRME FELSEFESİ VE SİSTEMSEL PERFORMANS

İlk zamanlarda ve dönemlerde performans değerlendirme felsefesi, çalışanların özellikleri, eksiklikleri ve yeteneklerini ifade etme eğilimindeyken, modern değerlendirme felsefesi ise, mevcut var olan performansı ve geleceğe ilişkin hedefleri ve amaçları belirtmektedir. Modern felsefe, yöneticilerle birlikte hedefleri belirlemeyi sağlamanın yanında ortaya çıkan sonuçlar ile ilgili bilgilendirmekle çalışan katılımını önemle belirtir. Bu bağlamda, modern performans değerlendirme felsefesinin özellikleri de şöyledir: (Newstrom & Davis, 2002) **Performans uyumu:** İleri düzey ve aşamada çaba ortaya çıkarmak, çalışanlar için yeterli olarak görülmemektedir; gösterilen çaba istenilen sonuçlar başka bir deyişle, ürünler ya da hizmetlerin başarılmasıyla neticelenmelidir. **Hedefler ya da amaçlara odaklanmak:** Amaç ve belirlenen hedefler doğrultusunda yönetimin gösterdiği şekilde, çalışanların yapması gereken görevleri arasındaki öncelikleri ve ulaşacakları sonuçlar hakkında net bir görüşe sahip olunmalıdır. “Nereye gitmek istediğini bilirsen, büyük olasılıkla oraya varırsın” sözünde belirtildiği gibi. **Yöneticiler ve çalışanlarla ortak hedef belirleme:** Yöneticiler ile çalışanlar belirlenen hedefler ve amaçlara katıldıkları takdirde insanların, daha iyi çalışacağı düşünülür. İstekler arasında değerli bir görevi başarmak, grup içinde çabayı ve amaçları belirlemeyi paylaşmak, çabanın sonucunda ödülleri paylaşmak ve de sürekli kişisel gelişme içerir. Y Teorisi varsayımı, insanların çalışması ile bazı ihtiyaçlarının karşılanma isteğini ve yönetimin destekleyici bir çevreyle bunu sağlayabileceğini ve de onların işlerini yapabileceğini varsayar (Ortak amaç belirleme ve geri besleme). **Davranışsal beklentilerin sınıflaması:** Davranışa dayalı değerlendirme ölçeği (Behaviorally Anchored Rating Scale-BARS) baskısıyla yapılır. Ölçek, çalışan ve yöneticiye değişik davranış düzeylerinin somut örneklerini sağlar. Muhteşem, çok iyi, kabul edilebilir, ortalamanın altında ve kabul edilemez davranışların kısa açıklamaları kurum beklentileri ile ilgili olarak ilerde çalışana ipucu sağlayan bir işin her önemli boyutu için spesifik hale getirilir. Ayrıca BARS, yöneticilerin çalışanların tutumları, kişiliği ve tuhafliklarına odaklanma eğilimini azaltmaya ve üretici davranışlar yönünde vurguları değiştirmeyi sağlar. **Kapsamlı geri besleme sistemleri:** Çalışanlar, kurumun gözünden işleri nasıl ve ne kadar yaptıklarını bilirlerse, performansları daha iyi uyarlanabilir.

Bu ifade edilen felsefi özelliklerin yanında performans değerlendirme sistemi; işle ilgili konulara ve davranışlara uygun, adil, motive edici, geçerli, güvenilir, kapsamlı (iş, çalışan, çalışma ortamını bütün olarak ele almalı), geliştirici olmasının yanı sıra sürekli olmalı ve de çalışanların katılımını sağlamalıdır (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). Eğer, bahsedilen bu özelliklerin performans değerlendirme sisteminde, yerine getirilmesi sayesinde sistem oldukça başarılı olabilir.

Ancak, bu özelliklerin yanı sıra, sistemin başarılı olmasında aşağıda belirtilen hususların gerçekleştirilmesi de önemlidir: (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014).

*Üst yönetimin, değerlendirme sistemini kabul etmesi yani desteklemesi ve kararlılığı gereklidir. *Hedeflerin ve amaçların, istekler doğrultusunda doğru olarak belirlenmesi ile sonuca başarıyla ulaşmayı daha kolaylaştırır. *Yöntemler net bir şekilde belirlenmeli ve uygun bir değerlendirme yöntemi seçilmelidir. *Uyumlu şekilde çalışabilecek çalışma takımı oluşturulmalıdır. *Faaliyet alanları detaylı olarak incelenip analiz edilerek öncelikler belirlenmeli ve öncelikler dikkate alınarak değerlendirilmelidir. *Performans değerlendirme yöntemleri, belirli aralıklarla gözden geçirilerek sürekli geliştirilmelidir. *Performans kavramı, sağlık kurumları açısından değerlendirildiğinde, genellikle hizmet kalitesi olarak düşünülmektedir. Bu çerçevede, Sağlık Organizasyonları Akreditasyonu Ortak Komisyonu'na (The Joint Commission on Accreditation Healthcare Organizations-JCAHO) göre, performans ise, doğru olan işi iyi yapmakla sağlanır. Örneğin, bir laboratuvar da performans, incelenen tetkiklerin güncel mesleki bilgi ve becerilerin yardımıyla en uygun cihaz ve malzemeleri kullanarak, zamanında, eksiksiz ve güvenli olarak sonuçlandırarak insanlara sunulmasıdır.

Ayrıca performans, iş yaşamının önemli yönlerinden biri de, çalışma ortamında stresli olmasıdır. İş performansı, bireyin duygu durumuna göre değişebilmektedir. Çalışma alanındaki başarılar ya da başarısızlıklar birçok bireyi etkileyerek iyi ya da kötü performans göstermelerine neden olabilir. İyi ya da kötü performans gösterilmesi, psikolojik sağlık ve aile hayatını da etkileyebilmektedir (Winefield, Boyd & Winefield, 2014; Bozionelos & Kumar Singh, 2017).

Kurumların sosyal çevresi, son zamanlarda bir hayli değişerek farklılaşmıştır. Ulusal ya da uluslararası mevzuatlar (kanunlar, Yönetmelikler, Yönergeler vb.), değerlendirme planlarına eklenmiştir. Örneğin, Tablo 2 'de gösterildiği gibi eşit hizmet fırsatına uyma kriterleri bulunur. Yönetim, bu kurallara uymak için hassasiyetle değerlendirme sistemlerini tasarlamaya ve faaliyete geçirmeye ihtiyaç duyar (Newstrom & Davis, 2002).

Tablo 2. Performans Değerlendirmede Eşit Hizmet Fırsatı Sağlamak İçin Gerekli Kriterler (Newstrom & Davis, 2002).

*Performans değerlendirme sistemi, kurumsal bir gereklilik olmalı.
*Performans değerlendirme, iyi tanımlanmış ve objektif kriterlere dayanmalı.
*Dikkatli iş analizlerine dayanmalı.
*Sadece işle ilişkili kriterler kullanılmalı başka kriterler olmamalıdır.
*Yeterli düzeyde ve uygun sayıda çalışmalarla değerlendirme desteklenmeli.
*Konusunda uzman, eğitilmiş ve nitelikli değerlendiriciler tarafından uygulama yapılmalı.
*Değerlendirme, organizasyon çapında objektif yani tarafsız olarak uygulanmalı.
*Yasalar tarafından açıklandığı üzere, ayrımcı olmayan şekilde değerlendirme yapılmalı.

PERFORMANS DEĞERLENDİRMEİNİN AMAÇLARI VE KULLANIM ALANLARI

Performans değerlendirme, genel olarak çalışanların performansını değerlendirme, karşılıklı olarak onlarla bilgi paylaşımı içerisinde olma ve onların performansını geliştirmeyi sağlama sürecidir (Newstrom & Davis, 2002). Çalışanlar, gelecekteki davranışlarına ait bir rehber olarak düşünerek performanslarıyla ilgili geri beslemeyi almak isterler. Bu rehberlik ihtiyacı, işlerini ve çalışma ortamını anlamaya çalışan yeni işe başlayanlar arasında daha dikkat çekicidir. Kurumda ve kuruluşlarda uzun yıllardır çalışanlar iyi ve doğru yaptıkları işler için genellikle pozitif yani olumlu geri besleme beklerler (Werther & Davis, 1994).

Yöneticiler, yapılan eylemleri görmek ve bilmek amacıyla performans değerlendirmeye gereksinim duyarlar. Ayrıntılı ve spesifik olarak verilen geri besleme, ihtiyaç olan eğitime ve iyi performansa rehberlik sağlar. Ayrıca, Spesifik geri besleme de, ücret artışları, terfiler ve diğer durumsal kararlar ile ilgili bilgilerde yöneticilerin, doğru karşılaştırmalar yapmalarını sağlar.

Performans geri beslemesi, yöneticilerin, istenilen hedefleri teşvik etmesi ve de düşük performansı önlemek amacıyla eyleme geçilmesini sağlamanın yanı sıra gelişen standartlarla kıyaslamalar yaparak gelişimi sağlayacak kararlar almalarına olanak sağlar.

Aynı zamanda, insan kaynakları departmanları performans değerlendirme aracılığı ile elde edilip toplanan bilgiyi kullanır. İyi ya da kötü değerlendirme kalıpları, personel sağlama, seçme, oryantasyon, yerleştirme, eğitim ve diğer aktivitelerin başarısı hakkında geri besleme sağlar. İnfornel ve sürekli değerlendirmeler gerekli olmasına rağmen, bu yöntemler insan kaynakları bölümünün ihtiyaçları için yeterli değildir. Formel değerlendirmeler, yerleştirme, ücretleme ve diğer insan kaynakları kararları veren yöneticileri desteklemek için bölüm ya da departman tarafından aranır (Werther & Davis, 1994). Performans değerlendirme, ödül sistemlerinde anahtar bir rol oynar. Çalışanın, katkılarının takdir ifadesi kurumlarda çok daha sıklıkla yapılması gereken şeyi yapmak için formel bir fırsattır. Bu yüzden, değerlendirme sistemleri etkili yönetme ve çalışan geliştirme için gereklidir (Newstrom & Davis, 2002).

Performans değerlendirmede amaç, çalışanlar tarafından kurumsal amaçların anlaşılma ve benimsenme derecesinin belirlenmesinin yanında herkes tarafından, amaçların asgari düzeyde gerçekleştirilmesinin sağlanması ve mutlu olduğu dinamik çalışma ortamının devamlı olarak sağlanmasıdır (Tengilimoğlu, Işık & Akbolat, 2014). Performans değerlendirme birçok amaca hizmet eder.

Genel olarak performans değerlendirmeyi gerektiren amaçlar şöyledir; (Newstrom & Davis, 2002; Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012)

*Çalışanların, kuruma görelî katkısını belirlemek, *Dinamik bir çevrede kaynaklar tahsis etmek, *Sürekli olumlu ve başarı odaklı çalışanları motive etmek ve varsa alması gerekli eğitimleri sağlamak. *Çalışanları, başarıları ile orantılı olarak ücretlendirmek ve ödüllendirmek. *Fazla yetki ve sorumluluk isteyen işler için uygun çalışanları belirlemek ve onları geliştirerek verilen görev için hazırlamak. *Çalışanlara, çalışmaları hakkında geri besleme sağlamak, *İnsan gücü planlamasına katkı sağlamak. *Değerlendirici ile değerlendirilen arasındaki güven duygusunu arttırmak. *Grup içindeki eşit ve karşılıklı ilişkilerin sürdürülebilirliğini sağlamak. *Çalışanlara koçluk etmek ve onları geliştirmek, *Yasalar ve düzenlemelere uymak. *Çalışanların, performansını belgelemek.

Kurumların yaklaşık %94'ünün formel bir değerlendirme sistemine sahiptir. Yapılan bir çalışmaya göre, değerlendirmenin, önemli kullanım alanları: ödüllendirme, performans geliştirme, geri besleme, yerleştirme ilişkili kararlar ve belgeleme olarak bulunmuştur. (Tablo 3). Kurum için performans değerlendirme oldukça önemli ve yararlıdır. Geçmiş performans olarak değerlendirme odağını düşünebiliriz.

Değerlendirme süreci de, gelecek performansı ifade ettiğinde yönetsel ve profesyonel çalışanların olduğu bazı vakalarda süreç, amaç oluşturmayı ve gelecekteki davranışlara rehberlik eden diğer eylemleri kolaylaştırabilir. Oysa, iyi yönetilmiş organizasyonlarda bile, değerlendirme sistemi problemlerle karşılaşabilir. Yöneticiler sık sık formal değerlendirmeleri gereksiz olarak görür. Neden böyle görür? Onlar, zaten çalışanların nasıl performans gösterdiğini bildiklerine inanırlar. Dolayısıyla onlar, insan kaynakları departmanı tarafından geliştirilen bazı formlarla niçin boşuna zaman harcadıklarını sorarlar. Dahası, sistem tasarımı çalışanlar ve yöneticiler tarafından sınırlandırılmayan eylemleri teşvik edebilir (Werther & Davis, 1994).

Tablo 3. Performans Değerlendirmenin Kullanım Alanları (Werther & Davis, 1994).

Performans geliştirme	Performans geri beslemesi, performansını geliştirmek için uygun eylemlerle müdahale ederek çalışanlara ve yöneticilere destek sağlar.
Tazmin/mükâfat uyarlamaları.	Performans değerlendirmeler, ücret artışlarını belirleyen karar vericilere yardım eder. Ücret artışları ve ödüller, çoğunlukla performans değerlendirmelerle belirlenir.
Yerleştirme kararları	Terfiler, transferler, rütbe düşürmeler, genellikle geçmiş ya da tahmin edilen performansa dayanır. Sıklıkla terfiler, geçmiş performans için bir ödüdür.
Eğitim ve geliştirme ihtiyaçları	Kötü performans, yeniden eğitime ihtiyacını gösterebilir. Benzer şekilde, iyi performans, geliştirilmesi gereken kullanılmayan potansiyeli gösterebilir.
Kariyer planlama ve geliştirme	Performans geri beslemesi, araştırılması gereken spesifik kariyer yolları hakkında kariyer kararlarına rehberlik eder.
Kadrolama süreci eksiklikleri	İyi ve kötü performans, insan kaynaklarının kadrolama prosedürlerinde güçlü ya da zayıf tarafları ortaya çıkarır.
Bilgisel hatalar	Kötü performans, iş analizi bilgisi, insan kaynakları planları ya da diğer insan kaynakları yönetim bilgi sisteminin diğer bölümlerinde hataları gösterebilir. Doğru olmayan bilgiye güvenmek, uygun olmayan işe alma, eğitim ya da danışmanlık kararlarına sebep olabilir.
İş tasarım hataları	Kötü performans, hastalıklı iş tasarımının bir belirtisi olabilir. Değerlendirmeler bu hataları teşhis etmeye yardım eder.
Eşit işe alma fırsatı	Gerçekten iş ilişkili performans ölçen doğru performans değerlendirmeleri, iç yerleştirme kararlarının ayrımcı olmamasını sağlar.
Dışsal zorluklar	Bazen performans, aile, finansal, sağlık ya da diğer kişisel sorunlar gibi çalışma çevresi dışındaki faktörlerden etkilenir. Eğer değerlendirmeler kapsamlı değilse, insan kaynakları departmanı destek sağlayabilir.
İnsan kaynakları için geri besleme	Tüm kurumun iyi ya da kötü performansı, insan kaynaklarını bu işlevinin başarısının ne kadar iyi olduğunu gösterir.

PERFORMANS DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Performans değerlendirmede çeşitli yöntemler kullanılabilir.

A. Geçmiş Odaklı Performans Değerlendirme Yöntemleri

En yaygın kullanılan geçmiş odaklı performans değerlendirme yöntemleri şunlardır: (Werther ve Davis, 1994)

Karşılaştırmalı Değerlendirme Yöntemleri: Karşılaştırmalı yöntem, bir çalışanın diğer bir çalışan ile karşılaştırılarak performansının değerlendirilmesi esasına dayanır. Bu yöntemler; basit sıralama, sıraya koyarak değerlendirme, ikili karşılaştırma ve zorunlu dağıtım yöntemidir. ***Basit sıralama yöntemi:** En eski, en basit ve en yaygın kullanılmakta olan bir yöntemdir. Değerlendirici, tüm çalışanların performansını en başarılıdan en başarısıza doğru sıraya koyar. Değerlendirme kapsamında yararlanılacak iş birliği ve davranış gibi nitelikler belirlenerek değerlendirilecek birey sayısına göre bir çizelge hazırlanır. Belirlenen nitelikler doğrultusunda en başarılı olan çalışan en başa, en başarısız olan çalışan da en sona yazılır. İlk ve son çalışanlar belirlendikten sonra, diğerleri onlara göre sıralanır (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012; Söyük, 2017). Subjektif bir değerlendirme

yöntemidir. Değerlendirme sadece değerlendiricinin fikirlerine dayanır. Pek çok vakada değerlendirme doğrudan iş performansı ile ilişkili değildir. Sayısız dezavantajları vardır; değerlendirici ön yargıları yansıtılır. İş değişkeni gibi spesifik kriteri ihmal edilebilir. Çok sınırlı geri besleme sağlar. Bu değerlendirmeler daha çok bireysel yorumlamalara dayanır. Spesifik performans kriterlerini tanımlamak zordur ve uygun olmayan kişilik özelliklerine göre değerlendirme yapılır. (Werther & Davis, 1994). ***Sıraya Koyarak Değerlendirme Yöntemi:**Sıraya koyma yönteminde, öncelikle değerlendirme nitelikleri belirlendikten sonra başarısı değerlendirilecek çalışanların isimleri bir kağıdın sol tarafına yazılır. Değerlendirici, kağıda yazılmış olan isimler arasından kendi yargılarına dayanarak «en fazla değer» taşıdığına inandığı çalışanın ismini işaretleyerek kağıdın sağ tarafına yazar. Aynı değerlendirici, ikinci iş olarak da «en az değer» taşıdığına inandığı çalışanın seçip ismini işaretleyerek kağıdın sağ tarafında en alta yazar. Bu şekilde devam edilir. Sonuçta belirlenen nitelikler dikkate alınarak çalışanlar en başarılıdan en başarısız olana doğru önceden hazırlanan tabloya yerleştirilmiş olur. Kısa zaman alması, uygulanmasının kolay olması ve düşük maliyetle gerçekleştirilebilmesi avantajları arasındadır (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012; Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). ***İkili karşılaştırma yöntemi:** Bu yöntem, aynı grupta değerlendirilen her bir çalışanın diğer tüm çalışanlarla karşılaştırmasıdır. Bu karşılaştırma, değerlendiricileri zorlar. Karşılaştırmanın, temeli genellikle genel performanstır. Çalışanın isimleri bir kağıda ya da kartlara yazılır. Ardından her çalışan diğer çalışan ile tek tek karşılaştırılarak başarısı diğerinden yüksek bulunan çalışanın isminin karşısına ya da kartına bir işaret konulur. Kurumdaki tüm çalışanlar tamamlandıktan sonra, bu işaretler sayılır ve başarı sıralaması ortaya çıkar. Seçilen kriterde en tercih edilen çalışan en iyi çalışandır. Uygulaması kolay, kısa zamanda ve az maliyetle gerçekleştirilebilen bir yöntemdir. Halo ve yakın zaman etkisine rağmen, fazla hoşgörü, katılık ve merkezi eğilim hataları önlenir. Çünkü bazı çalışanlar diğerlerinden daha iyi değerlendirilmek zorundadır (Werther & Davis, 1994;Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012).

Sıralama yönteminin kullanım alanı günümüzde oldukça sınırlıdır. Çünkü; sıralama yönteminde genellikle kişilerin, kurumdaki genel başarısı, değeri ya da katkısı gibi tek bir genel kriter üzerinden karşılaştırmalar söz konusudur. Bazen sıralamada birden fazla kriter üzerinden değerlendirme yapıldığı görülse de, böyle uygulamalarda da gözlemlenmesi epeyce zor ve çok genel kriterler, değerlendirmeleri subjektif hale getirmekte ve karşılaştırma sayısını oldukça artırmaktadır. Öte yandan, sıralama yönteminde bireylerin görev ve pozisyonlarına bakılmaksızın bir havuz içinde toplanarak birbirleriyle karşılaştırılıyor olmaları, pozisyondan etkilenme hatasını ortaya çıkaracaktır (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). ***Zorunlu Dağıtım Yöntemi:** Değerlendiricilerin, çalışanları farklı sınıflar içine sınıflamasını gerektirir. Çalışanların, belirli oranları genellikle her kategori içine yerleştirilmelidir. Zorunlu dağıtım yönteminde, değerlendiricilerin başarısını değerlendirdikleri çalışanları değerlendirme ölçeği ya da çizelgesinin yüksek noktasında veya herhangi bir yerinde kümelenmelerini engellemek için geliştirilmiştir. Değerlendirmelerin normal dağılıma uygun şekilde yapılması gerekir. Çalışanın başarısı, işin miktarı, kalitesi ve iş birliği boyutları açısından ölçülebilir. Başarı sınıflarına göre, dağıtılması gerekmektedir. Normal dağılım eğrisi özelliklerinden yararlanılarak geliştirilmiştir. Yöntem, çalışanların belirli yüzdeler içinde gruplandırılmalarını öngörmektedir. Bu yöntem de çalışanlar arasında spesifik farklılıklar yoktur ve bu yöntem merkezi eğilim, fazla hoşgörü ya da katılık gibi ön yargıların üstesinden gelmeyi sağlar (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012; Werther & Davis, 1994; Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). **Zorunlu seçim yöntemi:** Çalışanın değerlendirilmesine yönelik bir çift ifadeden en tanımlayıcı olanı değerlendiricinin seçmesini gerektirir. Her çift ifade olumlu ya da olumsuzdur. Örneğin: (Werther & Davis, 1994). 1. Hızlı öğrenir..... Sıkı çalışır. 2. İşine güvenilir.....Performansı diğerleri için iyi bir örnektir. 3. Çok sık devamsızlık yapar.....Genellikle işe geç gelir. Bazen değerlendiriciler, en iyi ifade çiftini seçmelidir. Uzmanlar; öğrenme yeteneği, performans ve kişiler arası ilişkiler gibi önceden belirlenen kategoriler oluşturularak yapılandırır. Sonrasında etkililik, değerlendirici tarafından seçilen her kategorinin sayısı ilave edilerek her kategori için hesaplama yapılır. Ayrıca, geliştirilmesi gereken alanlar gösterilir. Yöneticiler, genellikle değerlendirmeyi

yapanlardır. Zorunlu seçim yöntemi, çalışanlar birbirleri ile ilişkilendirildiğinden dolayı değerlendiricinin ön yargılarını azaltan avantajlar sağlar. Yöntemi yönetmek kolaydır, yaygın iş türlerine de uygulanabilir. Ancak pratik ve kolay standardize edilmesine rağmen genel olarak kullanılan ifadeler iş ilişkili olmayabilir. Bu yüzden çalışanların performansını geliştirmede sınırlı yarar sağlar. Bu yöntem, çok az yararlı geri besleme sağladığı için hem değerlendirici hem de değerlendirilen yöntemden hoşlanmaz (Werther & Davis, 1994). **Kontrol Listeleri Yöntemi:** Değerlendirmeye esas olarak her niteliğe yönelik tanımlayıcı ifadelerden oluşan bir liste hazırlanır. Değerlendiriciden çalışan performansı ve niteliklerine en uygun olan ifadenin işaretlemesi istenir. Değerlendirici, çalışanın davranış ve niteliklerini en iyi yansıtan işaretler ya da çeşitli soru ifadelerine evet ya da hayır cevaplarını vererek değerlendirmesini gerçekleştirir (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). Ancak, değerlendiricinin bilgisi (knowledge) olmaksızın, insan kaynakları departmanı kontrol listesindeki ifadeler için her ifadenin önem derecesine göre ağırlıklar belirleyebilir. Böylece, ağırlıklı bir kontrol listesi oluşturulur. Ağırlıklar, toplam puanın nitelikli sıralamasına izin verir ve değerlendirme bu ağırlıklı listeye göre sonuçlandırılır. Kontrol listesinin avantajları; ekonomiktir, yönetilmesi kolaydır, sınırlı değerlendirici eğitimi gerektirir ve de standardizasyon sağlamaktadır. Dezavantajları arasında ise; değerlendirici önyargıları (Özellikle, halo etkisi), performans kriteri yerine kişilik kriterinin kullanılması, kontrol listesi ifadelerini yanlış yorumlama, ağırlıklandırmanın yanlış yapılması sayılabilir (Werther & Davis, 1994). **Kritik Olay Yöntemi:** Değerlendirici, işinin başında çalışanı gözlemleyerek etkili ve etkisiz olan yönlerini belirleyerek kayıt eder. Bu kayıtlar, çalışanın işe ilişkin davranışı ve çalışma koşullarıyla ilgili tanımlamalardan oluşur. Ayrıca, performansla ilişkili aşırı iyi ya da kötü olan çalışan davranışlarını tanımlayan ifadeleri kaydetmek için değerlendirici gerektirir. İfadeler kritik olaylar olarak adlandırılır. Bu olaylar, genellikle her çalışanın değerlendirme periyodunda yöneticiler tarafından kayıt altına alınır. Kaydedilen olaylar, olanların kısa bir açıklamasını içerir. Bu aşamada, hem olumlu hem de olumsuz olaylar kaydedilir ve de güvenlik tehlikeleri, çalışan geliştirme gibi kategorilerde sınıflandırılır. Sonrasında, değerlendirici, elde ettiği sonuçları çalışana bildirir. Böylece, çalışan, üstün ve yetersiz yönlerini kavrayarak kendini geliştirebilir. Bu yöntem de, çalışanların işleri ile ilgili geri besleme sağlaması nedeniyle oldukça yarar sağlar. Hatta, yakın zaman ön yargısını azaltır. Çünkü değerlendirme periyodu süresince değerlendiriciler olayları kaydeder. Ancak olayların süreçte kaydedilmesinde aksamalar olursa etkisi azalır. Zaman alıcı ve karşılaştırma yapma zorluğu söz konusudur (Werther & Davis, 1994; Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **İşaretleme yöntemi:** İşaretleme yönteminde, değerlendirilecek bireylerin çeşitli nitelik ve davranışlarına ilişkin fazlaca tanımlayıcıdan oluşan ifadeler listesi hazırlanır. Genellikle, ifadeler kritik olaylar temelinde geliştirilir. Değerlendiriciler, değerlendirmelerini belirlenen ifadelerden bireye uygun olanını seçerek yaparlar (Uyargil, 2013). Yöntemde, iyi performans değerlendiriciler, kötü performans değerlendiricilerden daha fazla noktaya önem verirler. Halo etkisi ve yakın zaman ön yargısına kıyasla yöntemin avantajı, değerlendiricilerin, çalışanlar arasındaki nispi farklılıkları tanımlayabilmesidir (Werther & Davis, 1994). Yöntemin iki türü vardır; ağırlıklı işaretleme listesi ve zorunlu seçim yöntemi (Uyargil, 2013). Ağırlıklı işaretleme listesi yönteminde, işleri iyi bilen yönetici ve uzmanlar tarafından çeşitli kritik olaylar ve ilgili iş için taşıdığı önemi gösteren katsayılar belirlenir. Ancak, listede uygun olan ifadeleri işaretleyen değerlendirici, bunlara ait katsayıları bilmez. Yüksek puanlara yönelmek gibi bazı değerlendirme hatalarını önlemek için işaretleme listeleri ise, birden fazla ifade gruplarından oluşur. Zorunlu seçim yöntemi adıyla anılan bu tür işaretleme listelerinde değerlendirici genellikle gruptaki iki ifadeden birini tercih etmek mecburiyetindedir. Bireyin performansına etkisi farklı olan bu ifadelerden zorunlu seçim yöntemi ile daha hassas bir ölçüm yapmak amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, güvenilirlik ve geçerlilik açısından bazı yönlerden üstün olduğu düşünülse de, bireylere geri besleme sağlamak oldukça güçtür. Dahası, kendilerine sunulan ifadelerle yöneticilerin değerlendirmelerinin kısıtlanmış olması, bazı yazarlarca değerlendiricilerin güven duygusunu sarsıcı olarak düşünülmektedir. **Grafik Değerlendirme Yöntemi:** Öncelikle, bölümde ya da küçük bir kurumda çalışanlar listede alt alta yazılır, sonra karşılarında belirtilen çok yetersiz, yetersiz, normal, yeterli ve çok yeterli gibi beş ölçekli değerlendirme tablosunda işaretlenir. Böylece, bireylerin

buldukları performans noktaları toplu olarak tek tabloda görülmüş olur ve de diğerleriyle kolaylıkla karşılaştırılabilir. Pratik görünmesine karşın ikili karşılaştırmada olduğu gibi, bu yöntemin bireyi bir bütün olarak değerlendirmesi nedeniyle sağlıklı olduğu söylenemez (Sabuncuoğlu, 2011). **Davranışsal Sınıflandırma Yöntemi:** Performans, davranışsal düzeyde değerlendirilir. 1963 yılında geliştirilmiştir ve davranışa dayalı değerlendirme ölçeği (Behaviorally Anchored Rating Scale-BARS) aracılığı ile değerlendirme yapılmaktadır. Yöntem, uygun iş ilişkili davranışların tanımlanması ve değerlendirmesini sağlayan değerlendirme yaklaşımları ailesidir. Bu spesifik ölçekte, her boyut davranış türünden ifade edilir. Çalışanların, gösterdiği genel davranışlardan ziyade, işlerinde beklenen spesifik davranışlar esas alınarak değerlendirilir. Bu yüzden, beklenen davranış ölçeği olarak da adlandırılır. İlk olarak, uzmanlar tarafından kritik olaylar belirlenir. Sonrasında, her bir kritik olaya yönelik gerekli spesifik davranışlar ya da performans düzeyleri olumsuzdan olumluya doğru sıralanır. Son olarak da, değerlendiriciler, performans puanlaması yaparak değerlendirmelerini gerçekleştirirler. Yöntem; ölçeğin ilgili meslek alanına özgü olması, ölçeği geliştirmenin maliyetli ve zaman alıcı olması ile her iş grubu için ayrı ayrı ölçeğe gereksinim duyulması gibi dezavantajlara sahiptir (Werther & Davis, 1994; Söyük, 2017). **Davranışsal Gözlem Yöntemi:** Davranışsal beklenti ölçeğinin problem yaratan yönlerini ortadan kaldırmak için geliştirilmiştir. Bu spesifik yöntemde, çalışanlardaki gözlemlenen davranışlarına göre değerlendirilir. Yani, çalışanların kendilerinden beklenen davranışlara göre değerlendirilmesi söz konusu değildir. Elde edilen sonuçların çalışanlara açıklanması, geri besleme sağlanarak gelişmeleri desteklenir. Bu yüzden, kabul oranı diğer yöntemlere göre daha yüksektir. Maliyetinin fazla olmasının yanı sıra çok süre alması gibi sınırlılıkları da söz konusudur (Söyük, 2017).

B. Gelecek Odaklı Performans Değerlendirme Yöntemleri

Öz Değerlendirme (Kendi Kendini Değerlendirme): Hem özel hem kamu sektöründe bazı kurumlar sürecin formal bir parçası olarak kendi kendini değerlendirmeyi esas alır. Yöntem de, çalışanın başarıları, güçlü ve zayıf taraflarının kişisel bir değerlendirmesi ve kendi iç gözlemini yapmasıdır (Newstrom & Davis, 2002). Bu yöntemde, yönetici çalışana kendini değerlendirmesi için değerlendirme formu verir ve çalışan algıladığı ya da gördüğü hali ile kendisini değerlendirir. Amaç, çalışanların kendi performansına ilişkin düşüncelerini öğrenmek ve onları teşvik edecek etkenlerin anlatılmasını sağlamaktır (Sabuncuoğlu, 2011). Yöntemde, çalışana doğrudan sorular da sorulabilir: Bu periyot süresince senin için çok iyi giden şey nedir? Karşılaştığın problemler nelerdir? Katkılarını artırmak için mevcut fikirlerin nelerdir? Çalışanlar, bu soruları değerlendiricinin değerlendirmesi ve yorumlaması ile karşılaştırarak cevaplar. Bu yöntem, açık olarak tartışılan fikrin ve çözümün farklılıklarını ifade eder (Newstrom & Davis, 2002). Dolayısıyla, yönetici çalışanın doldurduğu formu alıp, kendi değerlendirmesiyle karşılaştırarak örtüşen ya da ayrışan noktalarını belirler. Araştırmalar, yöneticilere göre çalışanların kendilerini daha çok değerlendirdiğini gözlemlemişlerdir. Bu yöntem sayesinde, gelecekteki bireysel hedefler ve gelişmeler oluşturulabilir (Werther & Davis, 1994; Sabuncuoğlu, 2011).

Kendini değerlendirme yönteminde problemler ortaya çıkabilir. Bazı kişilerin performansları kötü olabilir. Bazıları ise, kendilerini oldukça yumuşak huylu olarak değerleyecektir. Ancak bu sınırlamalar, çalışanların çoğunun, güçlü ve zayıf taraflarını tanımlamaları istendiğinde, doğru bir yaklaşımla daha önceki beklentilerle performanslarını karşılaştırabildiği gerçeğiyle dengelenir (Newstrom & Davis, 2002). Yöntemde, değerlendirme hedefi çoğunlukla kendini geliştirmekse, yararlı bir değerlendirme yöntemi olabilir. Sonuçta, çalışanlar kendilerini değerlendirdiğinde, savunmacı davranışlar daha az olur; kendilerini geliştirmeleri sağlanır. Şüphesiz ki, her çalışanın kendisini fazla hoşgörülü ve çok önemli değerlendirme riski vardır (Werther & Davis, 1994). Kendi kendini değerlendirmeler, değişim ve gelişme için daha üretici bir zemin sağlar (Newstrom & Davis, 2002). Örneğin; çalışmanızı değerlendirmeyi nasıl öğrenebilirsiniz? Sorunun cevabı ise, geri besleme analizinden yararlanılabileceğidir. En iyi gücünüz nedir? Son yüzyılın en önemli yönetim

düşünürlerinden biri olan Peter F. Drucker şöyle söyler: “ Çoğu insan iyi olduğu şeyi bildiğini düşünür fakat genellikle yanılır.”. Drucker, yine de kendisini daha iyi bilmeyi sağlamak için basit zeki bir teknik üretmiştir (Krogerus & Tschöppeler, 2017). Önemli bir karar vermeniz gerektiğinde, olmasını beklediklerinizi yazın. Bir yıl sonra, gerçek sonuçla beklentinizi karşılaştırın. Yaşamı boyunca Drucker, sürekli olarak gerçek sonuçlarla beklentilerini karşılaştırmıştır. Drucker, kendisine geri besleme vermeyi öğrenmiştir ve zamanla ihtiyacı olan gelişme türünü ve yerini tanımlamaya başlamıştır. Kendisini başka bir yöne doğru yönlendirmek için güçlerini koyduğu yeri ve gerçekleştiremediği yeri çalışmıştır. (Krogerus ve Tschöppeler, 2017). **Amaçlara Göre Değerlendirme Yöntemi:** Amaçlara göre yönetimden (AGY), bir performans değerlendirme yöntemi olarak yararlanılabilir. Kurumların, hayatta kalmaları, genellikle çalışanlarının, tutarlı düzeylerde yüksek performans göstermelerini gerektirir. Çoğu kurum, sonuçlara odaklı planlama kontrol sistemlerinin bazı oluşumlarını kullanır (Newstrom & Davis, 2002). Amaçlara göre yönetim, yönetici ve çalışanların birlikte belirledikleri amaçları, sorumluluk alanları ile ulaşacakları sonuçları kararlaştırırlar ve bu amaçların ve sonuçların gerçekleşip gerçekleşmediğini belirli dönemlerde beraber inceledikleri bir süreçtir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012).

Amaçlara göre yönetim, arzulanan performansı başarmanın bir yönü olarak sıklıkla dört adımdan oluşan bir döngüsel süreçtir: (Newstrom & Davis, 2002).

*Bir amaç belirleme. Genel birim amaçları ve kaynakları bağlamında çalışanlar için gelecekteki performanslarının uygun düzeylerini belirlemek amacıyla yöneticiler ve çalışanların sürece katılmasıdır. Bu amaçlar sıklıkla gelecek takvim yılı için belirlenir.

*Eylem planlama. Bu eylem nasıl ulaşılacağına ilişkin çalışanlar tarafından katılım ya da bağımsız planlama yapılması. Çalışanlara bazı otonomiler sağlanması paha biçilmezdir; böyle olunca planın başarısına daha fazla bağlı hissederler ve becerilerini kullanırlar.

*Periyodik gözden geçirmeler. Yöneticiler ve çalışanlar tarafından informal olarak bazen kendiliğinden başarılan amaçlar yönünde ilerlemenin değerlendirilmesine katılma.

*Yıllık değerlendirme. Çalışanların, yıllık amaçlarını başarısında, performansın daha formal değerlendirmesi yenilikçi bir planlama döngüsüyle ikiye katlanmıştır. Bazı amaçlara göre, yönetim sistemleri de başarılan sonuçların düzeyi için çalışanlara ödüller bağlayan performans değerlendirmesini kullanır. Sonuç olarak, çalışanların ve de yöneticilerin gelecek için ortak performans hedef ve amaçları meydana getirdikleri bir yöntemdir. Bu amaçlar birlikte nesnel olarak oluşturulur ve ölçülür. Böylece çalışanlar, amaçlarını başarabilmek için fazlaca motive olur. Gelişmeler ölçülebildiği için çalışanlar amaçlarını gerçekleştirmek için davranışlarını değiştirebilirler. Ancak, çabalarını uyarlamaları için belirli zamanlarda geri besleme sağlanmalıdır (Werther & Davis, 1994). Yöntemin odağı amaçlardır. Çalışanların hepsini aynı havuza koymak yerine çalışanlar bireysel değerlendirilir. Yöntem, başka planlama stratejileriyle birleştirilebilir. Ayrıca, Çalışanların, gelecekteki performanslarını ifade ettiği için yöneticilerin ve de çalışanların performansının geliştirilmesi yönünde yapılması gerekenleri müzakere etme olanağı sağlamakla birlikte yöneticilerin gereğinde çalışanlara önerilerde bulunması ve onları yönlendirme olanağı da sağlar (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). **Psikolojik Değerlendirme Yöntemi:** Psikologlar tarafından uygulanır, çalışanlarla bazı derin görüşmeler yapılır, psikolojik testler uygulanır, çalışanların yöneticileri ile görüşülür ve diğer değerlendirmeler gözden geçirilir. Toplanan verilere göre, çalışanın duygusal, zihinsel ve işle ilgili özellikleri değerlendirilir (Söyük, 2017). Psikologlar, çalışanların geçmiş performanslarını değil, gelecekteki potansiyel performanslarını değerlendirir. Bireyin potansiyelini ortaya çıkaran entelektüel bilgisi, duyguları, motivasyonu ve diğer iş ve göreviyle ilgili özellikleri değerlendirilerek gelecekteki performansı tahmin edilebilir. Değerlendirme esnasında, bireyin kariyer planından faydalanılabilir. Yöntemin başarısında değerlendiricilerin yeteneği önemlidir. Özellikle kültürler arası farklılıklardan kaynaklı hatalara dikkat etmek gerekir. Çalışanın

yetkinliklerinin değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olmasına karşın, kalabalık büyük organizasyonlar için uygulanması maliyetli, zaman alıcı ve zordur (Söyük, 2017; Werther & Davis, 1994). **Kompozisyon Yöntemi:** Öz değerlendirmeye yönelik etkili bir yöntemdir. Çalışanlar, kompozisyon şeklinde kendi performanslarıyla ilgili düşüncelerini yazar ve sonra bunları yöneticilerle beraber değerlendirir. Çalışanların, kendilerini ifade etmesi ve gelecekteki kariyer planları için olumlu bir yöntemdir. Sınırlılığı ise, bireyin yazılı olarak yeterince kendini ifade edememesidir (Söyük, 2017). **Yetkinliklere Dayalı Performans Değerlendirme:** Yöntem, geleceğe yöneliktir. Bu yönteminin temel amacı; üstün performans gösteren çalışanları ortalama düzeyde performans gösteren çalışanlardan ayırmaktır. Bu yöntemde, çalışanların üstün performans göstermesi gerekli olan tanımlanmış ve yapılandırılmış doğru davranışları yapmalarıdır. Böylece, kurumdaki tüm pozisyonu içeren gerekli yetkinlik düzeylerinin ve derecelerinin belirlenmesi ve belirlenen yetkinliklere göre kabul gören davranış tanımlarının oluşturulması gerekir. Örneğin, genel yetkinlikler, kurumsal yetkinlikler, liderlik yetkinlikleri ve işlevsel yetkinlikler gibi (Söyük, 2017). **Değerlendirme Merkezleri:** Gelecekteki performans potansiyeli değerlendirir. Çoklu değerlendirme türleri ve çoklu değerlendiricilere bel bağlayan standardize bir değerlendirme (Werther & Davis, 1994). Ayrıca, gerekli becerilere yönelik geliştirilmiş testler kullanılır. Adaylardan, çeşitli olaylarla ilgili verilen bilgileri değerlendirmeleri istenir. Bu bilgilere dayanarak karar almaları, hangi işlemlerin hangi sırayla yapılması gerektiğini belirlemeleri ve nihayetinde başarılı olarak işi tamamlamaları istenir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). Bu yöntem, genellikle yüksek düzey sorumluluk gerektiren işleri başarma potansiyeli olan yöneticilere uygulanır. Yöntem, zaman alıcı ve de maliyetlidir. Fakat, yönetim geliştirme ve yerleştirme kararları konusunda etki düzeyi yüksektir. İnsan kaynakları için faydalıdır. Elde edilen sonuçlar, gerçek iş performansının iyi bir tahminidir. Ancak değerlendirme sonuçları, iyi bir perspektif sağlamalıdır. Örneğin, kurumda kariyer geliştirme için tek belirleyici olursa insanlar tarafından tehdit edici olarak görülecektir. Bu yüzden yöntem bireylerin güçlü ve zayıf yanlarını ortaya çıkartırsa, gelecekteki potansiyel performansı için olumlu bir yönde geliştirilecektir. Bu yöntem, daha az maliyetlidir (Werther & Davis, 1994).

DENGELİ PERFORMANS GÖSTERGESİ MODELİ

Dengeli Performans Göstergesi Anlamı

Kurumların hızla değişen çevrede rekabet üstünlüğü sağlamaları amacı ile önerilen yeni yönetsel uygulamalardan biri de “Balanced Scorecard” modelidir. Dengeli performans göstergesi, toplam dengeli performans göstergesi karnesi ya da dengeli puan kartı olarak bilinmektedir. Robert S. Kaplan ve David P. Norton’un 1992’de birlikte yazdıkları “Dengeli puan kartı -Performansı yönlendiren ölçütler” başlıklı Harvard Business Review’deki yazıları ile ilk kez ortaya atılmıştır. Bu yazı “neyi ölçebilirsen onu alırsın”, ilkesine dayanır. Yani 19. yüzyılın büyük İngiliz fizikçisi Lord Kelvin’in ileri sürdüğü gibi: “Ölçemediğin şeyi, iyileştiremezsin”. Örneğin, sadece finansal performansı ölçersen, sadece finansal performansta iyileştirme bekleyebilirsin (Hindle, 2014).

Yönetim işlevleri; planlama, örgütlenme, yönlendirme ve sonucusu da kontroldür. Kontrolün esası, planlama aşamasında belirlenen hedeflere ulaşılıp ulaşılmadığını belirleme ve meydana gelen sapmaları ortaya çıkarmaktır. Sonrasında var olan sapmaların yorumlanmasıyla düzeltici yeni planlar uygulanacaktır. Dengeli performans göstergesi ise, Klasik kontrol yaklaşımı düşüncesinden ilham alır ve hareket eder. Genellikle iş tamamlandıktan sonra ve daha çok finansal göstergelerle ilgili ulaşılan sonuçları irdelemektedir. Oysa organizasyonların başarılı yönetimi için en azından iki husus üzerinde durulmalıdır: İlki, kontrol işinde, sadece finansal nitelikteki göstergelerin değil, aynı zamanda kurumun diğer alanlarına ait göstergelerin de kullanılması gerekir. Sonuçta, dengeli veya kurumun toplam performansını ifade eden tablo oluşturulur. İkincisi ise, kurumların performansını

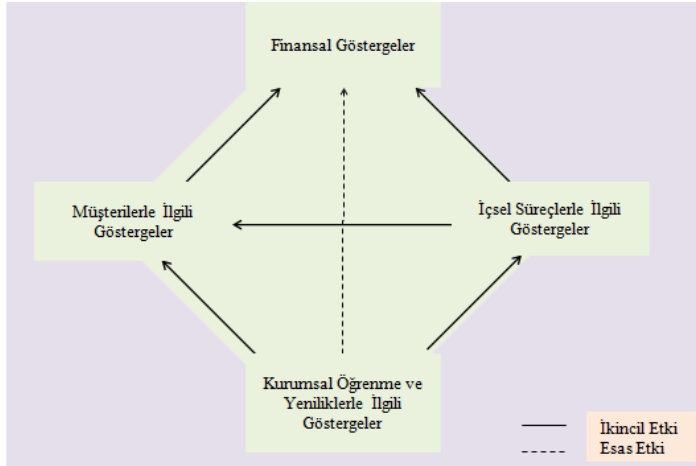
gösteren göstergeler ile takip edilen stratejiler arasında bir ilişki kurulmalıdır. Dolayısıyla, her strateji uygulamanın başarısını gösteren belirli performans göstergeleri ile ilişkilendirilmeli ve bağlanmalıdır. Bu performans göstergelerinin periyodik olarak değerlerini gösteren doküman, o kurumun bir anlamda performans karnesi olacaktır. Böylece stratejilerin uygulamaya aktarılması ve uygulamanın takip edilmesi daha anlamlı hale gelecektir. Bu model, kurum stratejilerini, uygulamaya yönelik hedeflerle ilişkilendirmek ve bu ilişkileri temsil eden göstergeleri izleyerek stratejilerin beklenen sonuçlara ulaştırılıp ulaştırılmadığını kontrol etmek ana fikrine dayanmaktadır (Koçel, 2018). Stratejiler, kurumların dış ve iç çevre koşullarına bağlı olarak belirledikleri misyon ve vizyonları doğrultusunda kaynakların hangi alan ve amaçlar için tahsis edileceğini gösteren temel tercihlerdir. Sonrasında, kurumun farklı alanlarında belirlenen temel stratejiler değişik amaçlara dönüştürülecek; çeşitli kararlar ve politikalarla uygulamaya konulacaktır. Strateji uygulamaları iletişim, organizasyon, bilgi sistemleri, liderlik, çatışma yönetimi, motivasyon, değişim, bütçeleme, prosedürler ve sistem gibi çeşitli konuları içeren faaliyetlerdir. Amacı ile ilgili dengeli başarı göstergesi modeli, hem çeşitli performans göstergelerini kullanan bir kontrol ve performans ölçüm ve değerlendirme aracı hem bütünlük bir yönetim aracı ve hem de bir kurumsal öğrenme aracıdır (Koçel, 2018). Kaplan ve Norton, kurumların özellikle dikkate alınmaları gereken noktaları şöyle belirtmişlerdir: (Hindle, 2014).

***Müşterinin perspektifi:** Müşteri, kurumu nasıl görüyor ve kurum müşterisine istediği ürün ya da hizmeti temin eden değer verdiği tedarikçi olarak kalmak için ne yapmalıdır? ***Kurum için perspektif:** Kurumun müşterileri, hissedarları ve diğerleriyle ilgili hedeflerine ulaşabilmesi için iyileştirmesi gereken iç süreçler nelerdir? ***Yenilik ve iyileştirme:** Kurum, kendini geliştirmeye ve değer yaratmaya gelecekte nasıl devam edebilir? Bunun gerçekleşmesi için neleri ölçmelidir?

Dengeli Performans Göstergesinin Temel Göstergeleri

Dengeli performans göstergesi modeli, kurumun performansını bütün olarak ve dengeli olarak görülebilmesi için dört grupta toplanan temel göstergeleri kullanır. Göstergelerde önemli olan husus başarıyı gösteren temel göstergeler arasındaki ilişkilidir. (Şekil 1). Bu dört gösterge ise: (Koçel, 2018). ***Finansal nitelikli göstergeler:**Uygulanan stratejiler neticesinde ulaşılan ve finansal nitelikteki değişkenlerdir. Bu göstergeler, kurumun hissedarlara ya da sahiplere nasıl görüldüğünü gösterir. Örneğin, satış gelirlerindeki büyüme, maliyet yönetimi ve varlıkların kullanımı. ***Müşterilerle ilgili göstergeler:**Uygulanan stratejiler sonucu müşterilerle ilgili beklenen hedefleri göstermektedir. Kısaca, kurumun müşterilerine nasıl görüldüğünü gösterir. Memnun olmuş müşteri, kurumla iş yapmaya devam eder, kurumu başkalarına tavsiye eder ve yeni müşteriler getirir. ***İçsel süreçlerle ilgili göstergeler:** Kurumun iç işleyişinde hangi süreçler itibarıyla geliştirmeler göstermesi ya da mükemmelliğe doğru ilerlemesini gösterecektir. ***Kurumsal öğrenme ve yeniliklerle ilgili göstergeler:** Sürdürülebilir olarak değişim ve geliştirme ile ilgili kurumsal yeteneklerin muhafaza yöntemlerini ifade eder. Böylece, kurumun, öğrenen organizasyon haline gelebilmesine yardım edecektir.

Şekil 1 Temel Performans Göstergeleri (Koçel, 2018).



Bu şeklin anlamı da: Başarının nihai göstergesi olan finansal ölçütlerin alacağı değerler esasında kurumsal öğrenme (öğrenen organizasyon olma) ile başlamaktadır. Bu durum kurumun işlevsel (operasyonel) süreçlerini etkilemesinin yanı sıra süreçlerde mükemmellik sağlanmasına önem verilmektedir. Böylece, hem müşteri tatmini artırılıp mevcut müşteriler daha bağlı sadık hale gelmekte, hem de yeni müşterilere ulaşma olanağı doğmaktadır. Sonuçta, finansal başarı ölçütlerinin değeri yükselmesiyle dengeli performans göstergesinin bir kontrol sistemi olmasından ziyade, bir performans yönetim sistemi veya bir performans izleme ve yönetim sistemi olduğunu göstermektedir. Böyle bir sistemin işleyebilmesi için de, başarı ölçüt ve göstergeleri ile ilgili değerleri kaydeden ve karar vericilere ulaştıran bir bilgi ve iletişim sisteminin mevcudiyeti şarttır (Koçel, 2018).

Dengeli Performans Göstergesi Uygulamasının Başlıca Yararları

Dengeli performans göstergesi ölçütlerine stratejilerin dönüştürülmesi ile amaçlar ve alt amaçlar konusunda kurum içinde ilgili bireylerle iletişim kurmak daha da kolaylaşacaktır. Bu model kullanılarak: (Koçel, 2018). *Kurumun, vizyonu tüm çalışanlar tarafından bilinir hale gelecektir. *Hedeflerin gerçekleşmesi ile stratejik amaçlara katkı sağlanması güvenceye alınmış olacaktır. *Çalışanların, çabalarını temel hedef ve ölçütlerde bir araya getirmeleri sağlanacaktır.

Uygulamanın diğer yararları da: (Hindle, 2014). *Kurumların çığır açıcı performans gösterebilmeleri amacıyla gerçekleştirilmesi gerekenlere odaklanmalarını sağlar. *Kurumlarda, normalde birbirinden farklı işleyen kurumsal programlardan olan kalite, yeniden yapılandırma, süreç yenileme ve müşteri hizmetlerini bütünleştiren bir araç görevi görür. *Stratejiyi, performans ölçütleri ve hedefleri biçiminde ifade eder. *Kurum çapındaki ölçütlerin, yerel yöneticilerin ve çalışanların kurumun genel etkinliğine ne şekilde katkı yapabileceklerini görebilmelerini sağlayarak daha alt düzeylere indirgenmesine yardımcı olur. *Kurumu birbirinden yalıtılmış ve bağımsız işlev ve departmanların bir toplamı olarak gören geleneksel anlayışın aksine geniş kapsamlı bir bakış ortaya koyar.

Dengeli performans göstergesi, giderek sağlık kurumlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yukarıdaki açıklandığı üzere dört açıdan (finans, tüketici, içsel süreçler ve öğrenme) performansın ölçülmesine ve değerlendirilmesine olanak sağlar. Böylece hem performans amaçlarını hem de sağlık kurumlarında kaliteyi geliştirmeye önemli ölçüde katkıda bulunur.

PERFORMANS DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Çoğu kurumsal değerlendirme sistemlerinde, üretim(sonuçları), davranışı ya da bireysel özelliklerini değişik görüşlerde çalışanları değerlendirmek için değerlendiriciler olmalıdır. Üç boyutlu örnekleri ise; çalışma kalitesi ya da çıktı niteliği, katılım ile başlatma ve genel tutumdur. Değerlendirme sistemlerinin çoğu, bireyin geçmiş performansının yanında potansiyel büyüme ve gelişme yönünü de incelemektedir. Gerçek formlar ve prosedürler, yaygın olarak bu bilgi değişimini değerlendirmekte yarar sağlar. Bazı kurumlar, değerlendiricilerden çalışan performansını açıklayan makaleler yazmasını isterler; diğerleri kritik olayların (hem pozitif hem de negatif) bir kaydını biriktirmelerini önermektedirler; pek çok firma A-B-C-D-E ya da 1-2-3-4-5 sistemlerinde çalışanları derecelendiren grafik oranlama ölçeklerinin değişik türlerini kullanırlar (Newstrom & Davis, 2002). Aynı zamanda, kurumların aralıksız olarak değişim ve gelişim içinde olması gibi, kurumlarda performans değerlendirme yöntemleri de aynı şekilde değişir ve gelişir. Ancak, hangi değerlendirme yöntemi kullanılırsa kullanılsın sistemin başarısı, görev ve iş analizleri yapılarak iş ve görev tanımları ile gerektirdiği niteliklerin belirlenmesini gerektirir.

Performans değerlendirmenin yapılabilmesi için bazı sorular cevaplanmalıdır: (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). *Hangi değerlendirme kriterleri kullanılacak? *Değerlendirme standartları neler olacak? *Değerlendirme ne kadar sıklıkla gerçekleşecek? *Değerlendirmeyi kim veya kimler yapacak? *Değerlendiriciler, eğitimi nasıl sağlanacak? Kullanılan sisteme bakılmaksızın, değerlendirme bir değerlendirme görüşmesinde çalışana iletilir. Çalışana yani görev verilen kişiye, ortaya çıkan problemleri açıklayarak görüşme ve cevap vermesi sağlanması gibi geçmiş performansı üzerine değerlendiricinin geri besleme sağladığı bir oturumdur. Sonrasında, iki taraf da gelecek zaman periyodu için amaçlar belirler ve çalışana, gelecekteki ücreti konusunda bilgi aktarımı yapılır. Ayrıca, değerlendirme görüşmesi çalışanı motive etmek için olanak sağlamaktadır. Örneğin, Herzberg modeli kullanılarak yönetici, çalışanını güncelde memnuniyetsizlik yaratan temel faktörleri araştırmak için teşvik edebilir. Eğer olumsuzluk yaratan sorunlar çözülürse, görüşme, başarı, sorumluluk ve mücadele için daha fazla iş fırsatları oluşturmayı sağlayabilir (Newstrom & Davis, 2002). Performans değerlendirmesi, genel olarak zaman alıcı, hassasiyet gerektiren görevdir. Bu yüzden, değerlendirme çalışmalarının gereğinden sık yapılması verimli olmadığı gibi, çalışanları baskı altındaymış gibi hissettirebildiği gibi zaman da alabilir. Dolayısıyla, değerlendirme zaman aralıkları iş ya da göreve uygun belirlenmelidir. Yapılan iş ya da göreve göre, birey ya da takım bazlı değerlendirmelerin yapılması daha etkili ve uygun olabilir (Tengillimoğlu, Işık & Akbulut, 2014). Kapsamlı araştırma, en etkili değerlendirme süreci ve özellikleri üzerine yapılmıştır.

Değerlendirici, belirtilen unsurları yerine getirdiğinde başarılı olacaktır: (Newstrom & Davis, 2002). *Çalışanın işi ile ilgili bilgilendirilmesi, *Önceden ölçülebilir performans standartları setine sahip olmak, *Çoğunlukla performans hakkında spesifik kanıt elde etmek, *Kurumda, diğer değerlendiricilerden girdi sağlamanın yanında girdilerden yararlanmak, *Birkaç önemli şey için eleştiri boyutunu sınırlamak (Böylece, çalışanlar kendilerini geliştirme çabalarına odaklanabilir), *İyi yapılan görevler için destek, kabullenme ve övgü sağlamak, *Aktif olarak çalışanların girdi ve tepkilerini dinlemek, *Çıktılar için sorumluluğu paylaşmak ve geleceğe yönelik öneriler sunmak, *Görüşmeye katılıma izin vermek,

Performans değerlendirme sistemi, belirli bir sürecin başlatılmasından sonra sürece ilişkin ön çalışmaların yapılmasıdır. Değerlendirmenin kim ya da kimler tarafından kim ya da kimler için yapılacağı, değerlendirme periyotlarının ne olacağı, değerlendirme hangi zamanda gerçekleştirileceği ve hangi değerlendirme yönteminin seçileceği gibi hususların açık ve anlaşılır bir şekilde belirlenmesi gerekir (Sabuncuoğlu, 2011). **İlk aşama.** Kriterlerin belirlenmesi (Hazırlık), **İkinci aşama.** Değerlendirme standartlarının belirlenmesi, **Üçüncü aşama.** Değerlendirme süre ve periyotlarının belirlenmesi ya da tespit edilmesi, **Dördüncü aşama.** Değerlendiricilerin

belirlenmesi ve eğitimi, **Beşinci aşama**. Yönetici ve çalışanlara bilgi verilmesi için Rehberler (Newstrom & Davis, 2002).

DEĞERLENDİRMELERDE AÇIK GÖRÜŞME

Seçilen değerlendirme modeli uygulandıktan sonra değerlendirici ile değerlendirilen birey arasında açık görüşme gerçekleştirilmelidir. Yapılacak görüşme, geri besleme süreci olarak işleyerek önem ve fayda sağlar. Örneğin, değerlendirilen birey hangi yönlerde başarılı ve başarısız olduğunu öğrenir, bireyin gelişim gereksinimi belirlenir, bireye kariyer geliştirme ve yükselme yolları gösterilir. Bireyin eksik niteliklerinin nasıl geliştirileceği tespit edilir. Değerlendirme görüşmesinde amaç, değerlendirilen bireyin yetersizliklerini ortaya koymaktan çok onun gelişimini sağlamaktır. Ayrıca, performans değerlendirme görüşmesi, değerlendirme sürecinden elde edilen bilgilerin verimli kullanılmasını sağlayacaktır (Sabuncuoğlu, 2011).

Değerlendirme görüşmeleri, çalışanlara geçmiş ya da gelecekteki performansları hakkında geri besleme sağlayan performansı gözden geçirme toplantıdır. Geri besleme, gelişmenin ortaya çıkması için gereklidir. Görüşmenin önemi, hazırlığı gerektirir. Hazırlık, normal olarak önceki değerlendirmelerin gözden geçirmesini, değerlendirme görüşmesi boyunca teşvik edilen spesifik davranışların tanımlanmasını ve geri besleme sağlamada kullanılmak üzere plan veya yaklaşımı içerir. Değerlendirici, birkaç yaklaşım vasıtasıyla geri beslemeyi sağlayabilir: **Söyle ve sat**, **söyle ve dinle**, **problem çözme** ve **bilgilendirme**: (Werther & Davis, 1994; Sabuncuoğlu, 2011). **Söyle ve sat yaklaşımı**: Çalışanın performansını gözden geçirir ve daha iyi başarması için çalışanı ikna eder. Bu yaklaşım, daha çok yeni çalışmaya başlayanlar ile gerçekleştirilir. **Söyle ve dinle yaklaşımı**: Çalışana, performansı hakkındaki nedenleri, gerekçeleri ve savunmacı duyguları açıklamaya izin verir. Çalışanın, nasıl başaracağını sağlayacak tepkilerin üstesinden gelmeye çalışır. Amaç, çalışanın zayıf ve güçlü taraflarını ona iletebilmektir. **Problem çözme yaklaşımı**: Çalışan, performansı ile müdahale eden problemleri ortaya çıkarır. Sonra yetersizlik ve eksikleri yok etmek için eğitim, koçluk ya da danışmanlık vasıtasıyla gelecekteki performansa ilişkin hedefler oluşturur. Son görüşmeden sonra, çalışanın işinde karşılaştığı; gereksinimler, sorunlar, yenilikler, memnuniyet ve memnuniyetsizlik yaratan durumları görüşerek çalışanı, geliştirmenin yönlerini arar. **Bilgilendirme yaklaşımı**: Değerlendirilen bireye gerekçeleriyle birlikte değerlendirmeye ilişkin sonuçlar bildirilir. Ancak, onun herhangi bir itirazı kabul edilemez ve tartışmaya girilmez.

Çalışana, geri besleme sağlamak için kullanılan yaklaşıma bakılmaksızın, daha etkili performans değerlendirmeye yardım edebilen hususları içeren rehberler Tablo 4'de listelenmiştir. Bu önerilerin amaç, olumlu ve performans geliştirici bir diyalog görüşmesi yapmaktır. Çalışan performansının arzulanabilir görüşlerini vurgulayarak değerlendirici, çalışanın yeteneği doğrultusunda başarmasına yenilikçi olarak güven verebilir. Bu olumlu yaklaşım perspektifinde, çalışanın arzulanmayan performansını sürdürmesi sağlanır. Çünkü, yaklaşım, bireyleri performans görüşme toplantılarının tamamıyla olumsuz olduğu duygusundan kurtarır. Olumsuz yorumlar yapıldığında, sadece çalışma performansına odaklanılır bireysel kişiliğe odaklanılmaz. Genel ve belirsiz olmayan spesifik çalışan eksikliklerinin örnekleri, davranışlarının değişmesi gerektiği birey tarafından tam olarak bilindiğinde kullanılır. Gözden geçirme toplantıları, çalışanın kötü performans alanlarını geliştirmek için yapılan eylemlere odaklanarak sonuçlanır. Görüşmenin sonucunda, değerlendirici genellikle çalışanın görüşülen eksikliklerinin üstesinden gelmesi için gereksinim duyduğu her ne olursa yardım sağlamayı teklif eder. Performans değerlendirme süreci, aynı zamanda insan kaynakları işlevlerinin etkililiği için öngörü sağlar (Werther & Davis, 1994).

Tablo 4. Etkili Performans Değerlendirme Görüşmeleri için Rehberler (Werther & Davis,1994).

1	Çalışan performansının olumlu ya da pozitif görüşlerini önemle belirtmek.
2	Disiplin ile ilgili olmayan performansı geliştirmeye yönelik değerlendirme toplantılarını her çalışana belirtmek.
3	Özeld minimum kesintilerle performans gözden geçirme toplantılarını yapılandırmak.
4	Yeni çalışmaya başlayanlar ya da başarısı kötü olanlar için yıllık olarak ve daha sıklıkla formel olarak performanslarını değerlendirerek gözden geçirmek.
5	Genel ve belirsiz olarak değil de daha çok spesifik eleştirilerde bulunmak.
6	Kişilik özelliklerinden ziyade performansa yönelik eleştirilere odaklanmak.
7	Sakin kalmak ve sadece değerlendirilecek birey ile görüşmek.
8	Çalışanın performansını geliştirebilen spesifik eylemler tanımlamak.
9	Çalışanın çabalarına destekleyici olarak yardım etmek ve performansı geliştirmek için değerlendiricinin gönüllülüğünü vurgulamak.
10	Çalışan performansının olumlu görüşlerini vurgulayarak değerlendirme toplantılarını sonlandırmak.

PERFORMANS DEĞERLENDİRME HATALARI YA DA ZORLUKLARI

Performans değerlendirme sisteminin tasarımı, sıklıkla insan kaynakları profesyonellerinin karşılaştığı zorluklara doğrudan ya da dolaylı olarak katkı sağlar. Önemli zorluklar; yasal sınırlamalar, değerlendirici önyargıları ya da hataları ve değerlendirmeye yönelik kabuldür (Werther & Davis, 1994).

A. Yasal Sınırlamalar: Performans değerlendirmeler, bağımsız olmalıdır. Departmanın kullandığı değerlendirme formu, hem güvenilir hem de geçerli olmalıdır. Örneğin, eşit işe alma fırsatı sağlaması gibi. Biri uygunsuz olarak işten çıkarıldığında ortaya çıkan yanlış çıkarma durumu olumsuz bir örnek olabilir. Benzer olarak işten çıkarmanın yanı sıra, rütbe düşürme ya da terfi hatası durumlarında da yasalara başvurulacak önemli bir dayanaktır (Werther & Davis, 1994).

B. Değerlendirici Önyargıları ve Hataları: Değerlendirme sürecinde çoklu işlevleri başarma ihtiyacı, değerlendirmeyi zorlu yapar. Ayrıca, süreçte, içeriğinde olan bazı davranışsal problemler vardır: (Newstrom & Davis, 2002).

*Değerlendirmede yüzleşme (karşılaşma) olabilir. Çünkü, taraflar diğerlerini kendisinin daha doğru olduğuna ikna etmeye çalışır (Bu görüşler, tutuma dayalı eğilimler tarafından bozular). *Değerlendirme, tipik olarak duygusal olabilir. Yöneticinin rolü, kritik bir perspektifi aradığı için çalışanın kolaylıkla savunmasına sebep olan yüzleşmeden kurtulma isteği duygusallığa neden olabilmektedir. *Değerlendirme, yargısaldır. Çünkü, yönetici çalışanın davranışını ve sonuçlarını değerlendirmelidir. Performans değerlendirme, işi anlamayı, performans gözlemlemeyi, çalışanların ihtiyaçlarına duyarlılığı gerektiren yöneticiler için kompleks görevlerdir. Yöneticiler, kendi içinde tartışılan kendiliğinden ortaya çıkan sorunlarla baş etmeye çalışır. Subjektif ölçümlü problem, hata ya da önyargı için bir fırsattır. Önyargı, bir ölçümün doğru olmayan bozulmasıdır.

Performans değerlendirmenin yapısındaki eğitim, önyargıyı azaltmaya yardım edebilmesine rağmen, önyargı genellikle çalışan performansını değerlendirirken duygusal olarak bağımsız olmada başarısız olup değerlendiriciler tarafından meydana gelir (Werther & Davis, 1994). Yöneticiler, etkili değerlendirme görüşmelerini yapılandırmak için başarısız olabilirler. Onlar, sistematik olarak veri toplamakta başarısızdırlar. Önceki değerlendirmelerde beklenen performans gelişmelerini belirleyemeyebilirler. Hatta, tutum ve davranışa yönelik değişimler sonucu ortaya çıkaran olasılıkları önemsemeyebilirler. Bazısı da, değerlendirmeleri anlamsız bir oyun olarak görebilir ve hatta kasıtlı olarak sınıflamaları ve verilen geri beslemeyi bozabilirler. Bu faktörlerin hepsi, diğer girdilerin kullanımıyla düzenli olarak yapılandırılmadıkça ya da düzeltilmedikçe değerlendirme görüşmesinin

yararlılığı üzerine güçlü sınırlılıklar oluşturabilir (Newstrom & Davis, 2002). En yaygın değerlendirici önyargıları ya da hataları şunlardır: (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012; Werther & Davis, 1994). *Halo etkisi, *Merkezi eğilim hatası, *Fazla hoşgörü ya da katılık, *Kültürlerarası farklılıklar. *Kişisel önyargı, *Nesnel davranmama, *Yakın zaman etkisi, *İşler arasındaki bağımlılığın dikkate alınmaması, *Pozisyondan etkilenme hataları, * Atıf hataları, *Başarı standartlarının yetersizliği ve belirsizliği, *Değerlendirici önyargılarını azalmak.

Halo etkisi: Bir değerlendiricinin, çalışanı belirli bir iş alanındaki mükemmelliğini dikkate alarak diğer alanlarda da olduğundan yüksek değerlendirmesi ya da bunun tam tersinin yapılmasıdır. Çalışan, işin tüm yönlerinde başarılı olduğu halde tek bir yönde pek başarılı değilse, başarılı olmadığı yöne odaklanılarak performansı olduğundan düşük değerlendirilebilir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). Halo etkisi, değerlendiricinin çalışan hakkındaki kişisel düşüncesinin değerlendirilenin performans ölçümünü etkilediğinde ortaya çıkar. Değerlendiriciler, davranışlar yerine kişilik özellikleri, onların arkadaşlığı ya da güçlü olarak onların sevmediği şeyler açısından değerlendirdiğinde çok önemlidir (Werther & Davis, 1994). Performans değerlendirmesinin işin tüm yönlerini dikkate alacak şekilde kapsamlı olması, probleme çözüm olabilir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Merkezi eğilim hatası:** Bazı değerlendiriciler, çalışanları etkili ya da etkisiz olarak değerlendirmeyi sevmez ve böyle değerlendirmeler her çalışanın ortalama görülmesiyle bozular. Değerlendirme formlarında, bu bozulma değerlendiricilerin çok kötü ya da mükemmel olarak belirtilen uç noktalardan kaçınmasına neden olur. Bunun yerine, onlar değerlendirme tablosunun merkezine yakın işaretler yerleştirirler. Bu yüzden, merkezi eğilim hatası terimi bu önyargı için uygulanır. İnsan kaynakları departmanları bazen kasıtlı olmayan bir şekilde değerlendiricilerin aşırı olarak yüksek ya da düşük değerlendirmelerini yargılamayı gerektirerek bu davranışı teşvik eder (Werther ve Davis, 1994). Dolayısıyla, yöneticiler, iyi ya da kötü olarak nitelenen iki uçtan birine göre çalışanı değerlendirirse, bu yargının rahatsızlık oluşturacağını düşünerek çoğu kez orta ya da vasat gibi değerlendirme merkezinin ortasında kalan değerleri işaretler. Bu yöntemin olumsuzluğu zorunlu dağıtım yöntemi gibi teknikler kullanılarak giderilebilir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Fazla hoşgörü ya da katılık:** Fazla hoşgörü hatası ya da değerlendirme enflasyonu, yöneticinin, çalışanın performansını olduğundan daha yüksek değerlendirmesidir. Değerlendiricilerin, çalışanların performansını değerlendirmede kolaycı eğilimde olması durumunda oluşur. Değerlendiriciler, tüm çalışanların performansını iyi olarak görür ve onların lehine değerlendirir. Katılık hatası, aşırı hoşgörünün tersidir; çalışanların hak ettiklerinden daha düşük olarak değerlendirilmesidir. Değerlendirici, çalışanların zayıflıklarına, hatalarına ve eksikliklerine daha çok dikkat eder (Werther & Davis, 1994; Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). Katılık, değerlendiricilerin değerlendirmelerinde çok sert olmalarından kaynaklanır. Hem hoşgörü hem de katılık hataları daha yaygın olarak performans standartları belirsiz olduğunda ortaya çıkar. Bu tür değerlendirme, çalışanları küçük düşürür, üretkenliği azaltır ve çalışanların gelişme şevklerini kırar. Bu hatalara, yöneticilere performans değerlendirme eğitimi verilmesi ve nesnel kriterlere dayalı performans değerlendirmesi çözüm olabilir (Werther & Davis, 1994; Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Kültürlerarası farklılıklar:** Değerlendirici, kültürüne dayanan insan davranışı hakkında beklentilere sahiptir. Farklı kültürlerden insanların diğerlerini değerlendirmesi beklendiğinde, kendi kültürel beklentilerini uygulayabilir. Değerlendirici, kültürler arası farklılıklardan dolayı önyargılı değerlendirmeler yapabilir. Daha büyük kültürel farklılıklar ve uluslararası çapta çalışan hareketliliği ile bu potansiyel hata kaynağı daha olası olur (Werther & Davis, 1994). **Kişisel önyargı:** Değerlendiricinin, insanların bir grubu ya da sınıfını sevmemesi, bu insanların yer aldığı değerlendirmeleri bozabilir. Bazen değerlendiriciler, önyargılarının farkında değildir ve de önyargıların üstesinden gelmesi zorlaşır. Yine de uzmanlar önyargılı olan değerlendirme kalıpları için yakın dikkat gösterirler. Halo etkisi, bir bireyi etkilerken, önyargı tüm grubu etkiler (Werther ve Davis, 1994). **Nesnel davranmama:** Değerlendirmenin, çalışanın işe ilişkin davranışları ve etkililiği yerine kişisel ve sosyal özelliklerine ağırlık verilerek yapılmasıdır. Değerlendirmede nesnel olmak ve işle ilgili ölçülebilir kriterlere odaklanmak çözüm olabilir (Can,

Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Yakın zaman etkisi:** Çalışanın, son zamanlardaki performansına göre değerlendirilmektedir. Subjektif performans ölçümleri kullanıldığında, değerlendirmeler güçlü olarak çalışanın en son eyleminden etkilenir. Ya iyi ya da kötü olan eylemler, değerlendirici tarafından daha fazla hatırlanır. Yöneticilerin, değerlendirme sürecinde sürekli notlar alması ve bunları performans değerlendirmesinde kullanması çözüm olabilir (Werther & Davis, 1994; Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Pozisyondan etkilenme hataları:** Değerlendiriciler, bireylerin kurumda buldukları pozisyonlarından etkilenerek, önemli kabul edilen pozisyonlardaki bireyleri yüksek, önemsiz kabul edilen pozisyonlardakileri düşük puanlar ile değerlendirebilmektedir (Söyük, 2017). **İşler arasındaki bağımlılığın dikkate alınmaması:** Kendisinden önce iş yapan çalışanın iyi çalışmaması durumunda verimliliği düşen bir çalışan başarısız olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan, çok başarılı bir çalışanın çıktılarını işleyen bir çalışan, başarılı olsa da, kendisinden önceki çok başarılı çalışan kadar başarılı olmayabilir. Bu durumda, o çalışanın başarısızmış gibi değerlendirilmesi söz konusu olabilir. Terside mümkündür. Dolayısıyla, işler arasındaki bağımlılığın göz önüne alınarak başarı değerlendirilmesinin yapılması çözüm olabilir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Atıf hataları:** Bireyler, kendileri ya da başkalarının davranışlarının nedenlerini belirli varsayımlara dayanarak açıklama eğilimindedir. Eğer bu davranışlar kişiliğe atfedilirse içsel atıf, davranışın nedeni kişilikten değil, dış çevreden kaynaklanırsa dışsal atıf adını alır (Söyük, 2017). **Performans standartlarının yetersizliği ve belirsizliği:** Çalışanlar çok çeşitli iş ya da görevler yapar ve bunlar iş tanımlarında belirtilir. Eğer değerlendirici, değerlendirmesinin tümünü tek bir ölçüte dayandırır, problemler ortaya çıkması kaçınılmaz olur. Performans standartlarının gereken düzeyde iyi tanımlanmaması da sorunlara neden olur. Standartların açık ve iyi tanımlanması gerekir (Can, Kavuncubaşı & Yıldırım, 2012). **Değerlendirici Önyargılarını Azaltmak:** Değerlendirici önyargıları, subjektif performans ölçümleri kullanılmak zorunda kalındığında artabilir. Bu durumda eğitim, geri besleme ve performans değerlendirme tekniklerinin uygun seçimi vasıtasıyla önyargılar azaltılabilir. Değerlendiricilerin eğitimi 3 aşamada gerçekleştirilmelidir: (Werther & Davis, 1994).

*İlki, hatalar ve onların sebepleri açıklanmalıdır. *İkincisi, çalışan kararlarında performans değerlemenin rolü bütün olarak ve objektif şekilde ifade edilmelidir. *Üçüncüsü, subjektif ölçümler kullanılması durumunda değerleyiciler onları eğitimlerinin parçası olarak uygulamaları gerekmektedir.

PERFORMANS DEĞERLENDİRMENİN YÖNETSEL ETKİLERİ VE BAŞARI

Profesyonel yaşamda başarıyı sağlamak için yönetim ve liderlikten ağ sistemleri ve kişisel gelişime kadar daha yüksek düzey becerilerin bir araya getirilmesine ihtiyaç vardır. Deneyimli bir yönetici sayesinde ya da yalnız olarak gelişmeyi düzenli izlemek ve yönlendirmek sürecin bütünleştirici ögesidir (Baron, vd., 2010). Yüksek performans gösteren kurumlar, zamanla başarıya adanmışlık üst düzey çalışan tatminiyle sürekli başarılı olmayı becerebilen kurumlardır. Baron ve diğerlerine göre (Baron, vd., 2010). Bir kurum açısından performansın bazı özellikleri vardır ve bunlar en sade şekliyle: (Baron, vd., 2010). *Yüksek performanslı kurumların gelmek istedikleri yer ve performans ölçümlerinin net belirlenmesi gerekir. * Kurumların, geçmişten kaynaklanan ve saygı duyulan konuları bilmeleri önemlidir. *Ayrıca, kurumların şimdiki yerlerini ve de rekabetçilerine karşı dayanaklarını iyi anlayıp tanımlamaları gerekir.

Yapılandırılmış performans değerlendirme ve yönetim sistemi, değerlendirici üzerinde bir hayli etkiye sahiptir. Olumlu yönde formel bir değerlendirme sistemi, yöneticilerin çalışanları hakkında daha analitik ve yapıcı düşüncelerini destekler. Yüz yüze görüşme gereksinimi, yöneticileri, her çalışanın yetenekleri, ilgileri ve motivasyonunu tanımlama konusunda daha spesifik olmaya teşvik eder. Yöneticiler, her çalışanın farklı olarak davranabileceğini algılamaya başlar. Örneğin, çalışan iyi katılım için bilgilendirilebilir, gerekli olan güç için özgür ve de geçmişte kabul edilebilir performans gösterdiğinde bu katılım daha uygun olabilir. Ancak, yöneticiler bazen doğru bir şekilde değerlendirmeleri bildirmekten kaçınırlar. Çünkü, onlar olumsuz geri besleme sağlayarak

çalışanla aralarında ortaya çıkan ilişkiyi engellemek istemezler. Bu açıdan, özellikle sık izlenmesi ve gözden geçirilmesi gereken düşük performanslı çalışanlar ile baş etmek zordur. Gerçekte, yöneticiler, onların değerlendirme sürecinden kaynaklanan herhangi bir kurumsal ödülü etkilediğini fark edemezler. Görevi başarmak için dışsal ve içsel dürtüye gereksinim duymayan yöneticiler, onu bütünüyle ihmal edebilir (Newstrom & Davis, 2002). Değerlendirme görüşmeleri, yetenekli olan yöneticiler tarafından yapılırsa bile, onların kendileri tarafından uzun dönem performans değişimleri üretip üretmeyeceği şüphelidir. Değerlendirme, sadece bir geri besleme ve psikolojik ödülün kaynağı olarak rol oynayabilir. Dolayısıyla, ekonomik teşvikler hala çalışan motivasyonunu elde etmek için gereklidir (Newstrom & Davis, 2002). Bir kurumda yüksek performanslı insanlar; değerli ve saygın hissetmeye, iş ile ilgili gereken konuları bilmeye, işlerini iyi yapabilmesi için araçlara ve de kaynaklara sahip olmaya, kurumunun başarılı olmasına yardım eden, yaptıkları şeyi nasıl yaptığını bilmeye, beslenmeye ve gelişmeye gereksinim duyarlar. Yüksek performanslı kurumlar ise; açık ve gerçekçi amaçlara sahip olmayı, bir amaç duygusu paylaşmayı, açık bir atmosfer yaratmayı, düzenli ve amaca yönelik ilerlemeyi gözden geçirmeyi, deneyimlerini giderek artırmaya ve zor zamanlarda birlikte çalışmayı isterler (Baron, vd., 2010).

Yönetici olarak performansı sağlamak önemlidir. Yöneticinin rolü, mevcut kaynakların yönetimi vasıtasıyla kurum stratejisini uygulamaktır. Tıpkı liderlik rolü gibi, çözülmek zorunda olan çatışmalar ve gerginlikler esnasında yöneticiler belli ölçüde liderdirler. Görevlerin dağıtımı, kaynakların verimli kullanımı ve koordinasyonu, kurum ya da takım içindeki insanların yeteneklerini geliştirmek, bir yöneticinin odağında olmalıdır. Yönetici, fark etmelidir ki her şeyi kendisi yapamaz, kendisi ve diğerleri için amaçlar setinde beceriler geliştirir, görevleri delege eder, kurumu yönetir (Baron, vd., 2010). Başarılı bir performans değerlendirme sistemi, iyi bir teknikten daha fazlasını gerektirir. Sistem, sonuçlar, açık standartlar, ölçümler ve önyargısız değerlendirmelerin karşılaştırılabilmesi için tutarlı bir yaklaşıma bel bağlar. Çoklu değerlendiriciler kullanmak, hatta meslektaşlar, önyargıları azaltabilen ve daha iyi bir değerlendirme teklif eden çoklu görüş noktaları önerir. Böyle olursa, çalışanlar sürecin eşitlikçi olduğunu hissedebilir. Başarılı değerlendirme, nerdeyse daima yönetime katılımı ve desteği gerektirir (Werther & Davis, 1994).

Günümüz koşullarının getirdiği yenilikler; E-performans uygulamaları, internet erişimi, ücretsiz Wi-Fi ağları, akıllı telefonlar ve bilişim şirketleri gibi çevrimiçi teknolojilerden yararlanılmasıdır. Video konferans, internet üzerinden ses protokolü, sanal iş ve sanal ticaret üzerinden tamamen erişilebilmesi e-performans uygulamalarını arttırmaktadır. Tüm kıtalarda 3,7 milyar kullanıcının yüzde 70'i interneti bu amaçlar ve ticaret ile ilgili konular için kullanmaktadır (Bernardez, 2017). Dolayısıyla bazı kurumların performans değerlendirme sürecinin etkinliğini artırmak için kendi yazılımlarını geliştirerek veya piyasadan satın alarak elektronik ortamdan yararlanmaktadırlar. Bu yöntemde, değerlendirmeye ilişkin formlar bilgisayar ortamında doldurularak, formlarda yer alan bilgiler insan kaynaklarının diğer süreçleriyle bütünleştirilebilmekte ve bireylerle ilgili farklı kararlar daha hızlı ve etkin olarak alınabilmektedir. Ancak, değerlendirilen çalışana sağlanacak geri beslemenin hala yüz yüze verilmesi önemini korumaktadır (Uyargil, 2013).

Yöneticilerin, kurumlarının performanslarını yönetmeleri için bazı hususları takip etmeleri ve özen göstermeleri önemlidir: (Baron, vd., 2010).

*Büyük resim çalışanlara iletmeli. Kurumun başarmaya çalıştığı konu ne olduğu ve de takım bunu uygun şekilde nasıl başarabileceği belirtilmeli. *Başarmak zorunda olunan amaçlar ve yargılanacak ölçümler belirtilmeli. *Takım olarak nasıl başarılacağı konusu tartışılmalı ve de taslak plan geliştirilmeli. *Kurumdaki takımlar arasında plan içindeki görevlerin nasıl dağıtılacağına, başarılabilecek köşe taşlarına ve gerçekleştirilecek şeyler için kimlerin sorumlu olacağına karar verilmeli. *Takım üyelerine görevler delege edilmeli. Görevin nasıl başarılacağı detaylandırılarak insanlara söylemekten kaçınılmalı. Görev delege edildiğinde, onlar görevleriyle bırakılarak yönetici ayrılmalı. *Düzenli aralıklarla bireysel üyeler, karşılaştırılmalı. Gelişmeler izlenmeli, onların ihtiyaçları,

endişeleri dinlenmeli ve destek sağlanmalı. *Düzenli aralıklarla gelişmeleri gözden geçirmek, performans ölçümlerini izlemek, gerektiğinde kaynakları yeniden tahsis etmek ve ihtiyaç olduğunda planı revize etmek için takım olarak karşılaştırılmalıdır. *Takımın başarısı paylaşılmalı ve başarısızlıkların kişisel sorumluluğu kabul edilmelidir.

SONUÇ

Performans değerlendirme, çalışanların performansını uygun olarak planlama, değerlendirme ve geliştirmeyi amaçlayan kurumsal sistemdir. Sağlık kurumlarında sunulan hizmetlerin hayati önem taşıdığı düşünüldüğünde, performans değerlendirme daha da önemli olmaktadır. Çağdaş performans değerlendirme felsefesi, performans uyumu, hedefler ya da amaçlara odaklanmak, davranışsal beklentilerin sınıflaması, kapsamlı geri besleme sistemlerini içermelidir. Ayrıca sistem, işle ilgili durumlara uygun, adil, motive edici, geçerli ve güvenilir, kapsamlı (iş, çalışan, çalışma ortamını bütün olarak ele almalı), geliştirici, sürekli ve çalışan katılımına olanak vermelidir. Performans değerlendirme, dinamik bir çevrede kaynakları uygun olarak tahsis etme, çalışanları motive etmek, eşit ilişkileri sürdürmek, çalışanlara danışmanlık yapmak, onları geliştirmek ve yasal düzenlemelere uymak gibi pek çok nedenle yapılabilir. Performans değerlendirme, temelde çalışan performansının geliştirilmesi, kurumsal amaçlarla çalışan amaçlarının uyumlaştırılarak hem çalışanın hem de kurumun başarılı olmasını sağlar. Performans değerlendirme süreci, performans kriterlerinin belirlenmesi ile başlar. Sonrasında, değerlendirme standartlarının saptanması, değerlendirme dönemlerinin belirlenmesi, değerlendiricilerin belirlenmesi ve eğitimi, yönetici ile çalışanlara bilgi verilmesi ile süreç ilerler. Bu aşamada, yönetsel kararlar alınır ve süreç iyileştirilerek döngünün sürekliliği sağlanır. Performans değerlendirme yöntemleri; geçmiş odaklı ve gelecek odaklı yöntemler olmak üzere iki grupta incelenebilir. Geçmiş odaklı yöntemler; karşılaştırmalı değerlendirme yöntemleri (basit sıralama, sıraya koyarak değerlendirme, ikili karşılaştırma ve zorunlu dağıtım yöntemi), kontrol listeleri yöntemi, kritik olay yöntemi, işaretleme yöntemi, grafik değerlendirme, davranışsal sınıflandırma yöntemi ve davranışsal gözlem yöntemi. Gelecek odaklı performans değerlendirme yöntemleri; öz değerlendirme, amaçlara göre değerlendirme yöntemi, psikolojik değerlendirme yöntemi, kompozisyon yöntemi ve değerlendirme merkezleri yöntemi. Performans değerlendirme sonucunda, çalışanlar rol ve sorumluluklarını çok daha iyi anlarlar. Olumlu yönlü geri besleme ile çalışanların iş tatmini ve güven duyguları gelişir. Kurumun hizmet kalitesi gelişir, bireylerin gelişme potansiyeli daha doğru belirlenir, kariyer planlama ve eğitim konularında yönetime gerekli bilgi sağlanır, çalışanların motivasyonu artar. Tüm bunlar iş performansının dolayısıyla kurumsal performansın yükselmesi ve kurumsal etkinliğin artmasını sağlar.

Sağlık kurumlarında özellikle hekim performansının değerlendirilmesi ayrı bir öneme sahiptir. Performans değerlendirme hataları ya da zorlukları genellikle yasal sınırlamalar ve değerlendirici hatalarına dayanır. Değerlendirici hataları; halo etkisi, merkezi eğilim hatası, fazla hoşgörü ya da katılık, kültürlerarası farklılıklar, kişisel önyargı, nesnel davranmama, yakın zaman etkisi, işler arasındaki bağımlılığın dikkate alınmaması, pozisyondan etkilenme hataları, atıf hataları ve başarı standartlarının yetersizliği ve belirsizliğine bağlı hatalar olarak sıralanabilir. Değerlendirici önyargılarını azaltmaya yönelik düzeltici önlemler alınmalıdır. Sağlık kurumları açısından iş performansı önemlidir. İş performansı, endüstriyel ve kurumsal psikoloji ile insan kaynakları yönetimi açısından hassasiyetle üzerinde durulması gereken bir kriterdir. İş performansı, yöneticilerin neler yaptığını belirlemek ve belirlenen yönetsel faaliyetler aşamasında işlevsel bakış açıları geliştirerek bu süreçte yöneticilerin ve kurumun hedeflerinin ölçülmesini sağlamaktadır. Görev ve bağlamsal performans olarak incelenebilir. Performans değerlendirmenin yöneticiler, çalışanlar ve kurumlar açısından çok çeşitli yararları vardır. Profesyonel yaşamda performansı sağlamak için liderlik ve yönetimden ağ sistemleri ve kişisel gelişime kadar değişen daha yüksek düzeyde becerilerin kapsamlı bir setinin bir araya getirilmesi gerekmektedir. Gelişmeyi düzenli

olarak izlemek ve yönlendirmek bu sürecin bütünleştirici bir parçasıdır. Bir yönetici olarak performansı sağlamak için gerekli performans yönetim sistemi kurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ağırbaş, İ. (2016). Hastane Yönetimi ve Organizasyon. Ankara: Siyasal Kitabevi.
2. Baron, E., Benoliel, M., Bourne, M., Bourne, P., Doke, D., Hobbs, P., et al. (2010). The book of management. The ten essential skills for achieving high performance. (s.68-69). Ed. Mills D. London: Dorling Kindersley Ltd.
3. Bernardez, M. (2017). The Future of Jobs of The Future: A Decade of E Performance. Performance Improvement, 56(10), 33-42.
4. Beyatlı, Z.H. (2016). Hastane ve Sağlık İşletmeleri Yönetimi. Ankara:Nobel Akademik Yayıncılık
5. Bloch, S. & Whiteley P. (2010). Düz Bir Dünyada Yöneticilik. (Ümit ŞENSOY, Çev. Ed.).İstanbul: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, Yayıncılık Matbaacılık
6. Bozionelos, N., & Kumar Singh, S. (2017). The relationship of emotional intelligence with task and contextual performance: More than it meets the linear eye. Personality and Individual Differences, 116, 206–211.
7. Can, H., Kavuncubaşı, Ş., & Yıldırım, S. (2012). Kamu ve Özel Kesimde İnsan Kaynakları Yönetimi. 7.Baskı, Ankara: Siyasal Kitapevi.
8. Hindle, T. (2014). Yönetim de Çığır Açan Fikirler ve Gurular. (Ümit ŞENSOY,Çev. Ed.) Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, 1.Basım, İstanbul: Ayhan Matbaası.
9. Kavuncubaşı, Ş. Yıldırım, S. (2015). Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi. Ankara: Siyasal Kitapevi.
10. Koçel, T. (2018). İşletme yöneticiliği. Genişletilmiş 17. Baskı. Beta Basım Yayımları.
11. Krogerus, M. & Tschöppeler, R. (2017). The decision book, fifty models for strategic thinking. Great Britain: Profile Books.
12. Newstrom, J.W. & Davis, K. (2002). Organizational Behavior: Human Behavior at work. 11th edition. McGraw-Hill Higher Education. United State.
13. Sabuncuoğlu, Z. (2011). İnsan Kaynakları Yönetimi, Bölüm 6: Performans Değerlemesi 5. Baskı, Beta Basım: İstanbul.
- 14.Schulz, R., & Johnson Alton, C. (1976). Management of Hospitals. Chapter 13: Management of Conflict (p.223-233). McGraw- Hill Book Company, New York.
15. Söyük, S. (2017). Sağlık İşletmelerinde İnsan Kaynakları Yönetimi. Beta Basım Yayımları. İstanbul.
- 16.Tengillimoğlu, D., Işık, O., & Akbulut, M. (2014). Sağlık İşletmeleri Yönetimi. Ankara: Gazi Kitabevi

17.Uyargil, C. (2013). Bölüm 5: Performans Değerlendirme. İnsan Kaynakları Yönetimi. (Kitabın diğer yazarları; Uyargil, Sadullah, Acar, Özçelik, Dünder, Ataay, Adal & Tüzüner, 2013: 212-264). 6. Baskı. Beta Basım Yayım Dağıtım A. Ş., İstanbul.

18.Yıldız, O., Dağdeviren, M. & Çetinyokuş, T. (2008). İşgören Performansının Değerlendirilmesi İçin Bir Karar Destek Sistemi ve Uygulaması. Gazi Üniv. Müh. Mim. Fak. Der, 23(1), 239-248.

19. Walton, J. (1999). Section 7: The emerging role of managers and staff in strategic human resource development. Strategic Human Resource Development. (s.181-207). Pearson Education Lmt. FT Prentice, London/England.

20. Werther, W.B. & Davis, K. (1993). Human Resources And Personel Management. Fourth Edition. McGraw- Hill International Editions.

21. Winefield, H.R., Boyd, C., & Winefield, A.H. (2014). Work-family conflict and well-being in university employees. Journal of Psychology, 148(6),683–697.

Astım Tedavisinde Biyolojik Ajanlar

Engin AYNACI¹
Gökhan KARAKURT²

Giriş

Astım; ana patolojik özellikleri, değişken hava akımı sınırlamasından ve bronş aşırı duyarlılığından sorumlu olan hava yolu inflamasyonu ve remodelingini içeren çok yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır (Holgate & ark., 2015, Khalaf & ark., 2019). Şu anda dünya çapında 300 milyondan fazla insan astım hastasıdır. Bu sayının önümüzdeki yıllarda daha da artması muhtemeldir (To & ark., 2012, Pelaia & ark., 2020). Astımı olan çoğu hastada, standart inhale tedaviler kullanılarak iyi bir hastalık kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte astımlı bireylerden oluşan küresel popülasyona dahil edilen hastaların yaklaşık %5-10'u kontolsüz ve tedavisi zor astımın çeşitli alt tiplerini deneyimlemektedir (Heffler & ark., 2018).

T2 Astım

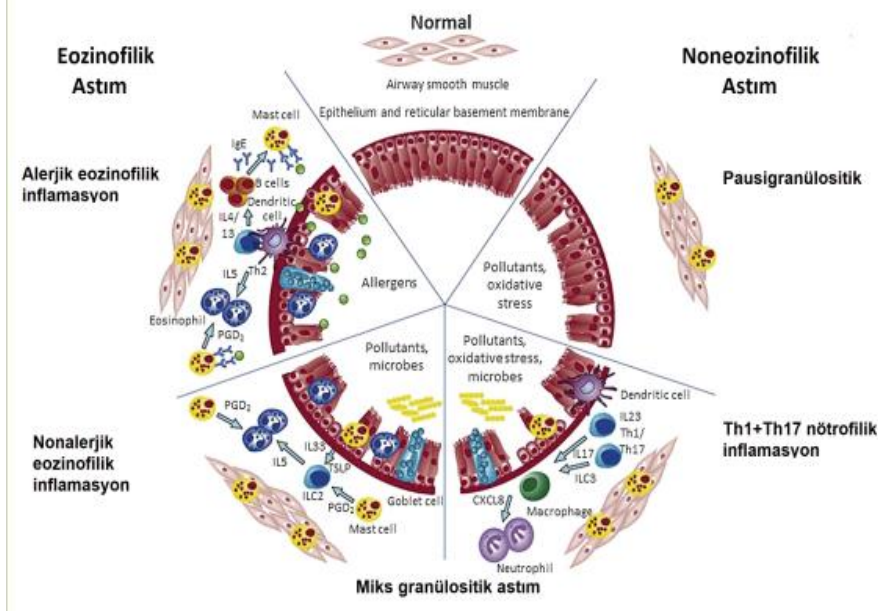
Tip 2 inflamasyon hava yolu eozinofilisi ile ilişkili olup astım hastalarının yaklaşık olarak yarısında tanımlanmıştır (Diamant & ark., 2019, Lambrect & Hammad, 2015). T2 astım tabiri hem alerjik (atopik) eozinofilik hem de nonalerjik eozinofilik astımı içerir (Woodruff & ark., 2009). TH2 hücreleri ve innate lenfoid hücreler, tip 2 sitokin üretimini kontrol eden GATA3 transkripsiyon faktörünü eksprese ederek tip 2 inflamasyonda rol oynar. IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinler; eozinofil, bazofil, mast hücrelerini aktive eder. Sonuçta ise hava yollarında mukus üretimi artışı, yapısal değişiklikler ve bronş duyarlanması gelişir (Fahy, 2015, Godar & ark., 2018). Alerjik astımda alerjenlere karşı IgE bağımlı duyarlanma söz konusudur. B hücrelerinden salınan IgE, mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanarak bu hücreleri aktive eder ve bu patogenez alerjen spesifiktir (Godar & ark., 2018). Alerjik astımda aile öyküsü olağan olup daha çok çocukluk çağında başlar. Nonalerjik eozinofilik astım ise genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen; atopi olmaksızın kronik rinosinüzit, nazal polip eşlik edebilen tiptir. T2 sitokinler burada da önemli rol oynar (Lambrect & Hammad., 2015, Godar & ark., 2018).

Non-T2 Astım

Patogenezinde havayolu eozinofilisi sınırlı olup sıklıkla nötrofil hakimiyetiyle karakterize astım fenotipidir. Daha çok ağır hastalık formlarından muzdarip hastalar bu gruptadır (Ray & Kolls, 2017). Non-T2 astım hava yollarında Nötrofilik, miks ya da paucigranülositik inflamasyonu kapsar. Bu inflamasyon T1 ve Th17 hücrelerin aktivasyonu ile oluşsa da altta yatan mekanizmalar net şekilde anlaşılamamıştır.

Hastalık grubu heterojendir. Obesite, solunum yolu infeksiyonları, sigara ve iritanların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalar inhaler kortikosteroidlere daha az yanıt verirler.

Daha az alerjiktirler ve ileri yaşta tanı alırlar (Lambrecht & Hammad, 2015).



Şekil 1. immüno patolojik özellikler (Papi & ark., 2018)

Ne zaman biyolojik tedaviler düşünülmeli?

T2 astım fenotipinde yüksek doz inhale kortikosteroid ile birlikte uzun etkili beta agonist tedavisi altındaki hastalarda; tedavi uyumunun ve inhaler tekniğinin doğruluğuna, komorbid durumların (uyku apnesi, reflü gibi) tedavi edilmesine ve çevresel faktörlerin (sigara, mesleki maruziyetler, ortam kirliliği vs.) ortadan kalkmasına rağmen kontrol altına alınamayan ya da bu tedaviler altında takipte inhale kortikosteroid dozu düşürülemeyen- kontrolü bozulan astımda biyolojik ajanlar düşünülmelidir. İnhaler teknik ve hastanın uyumu düzeldiğinde belirgin iyileşme gösteren olgular tedavisi zor astım tanımına girer ve ağır astım olarak olarak sınıflandırılmamalıdır (FitzGerald & ark., 2016, GINA 2022).

T2 hedefli tedaviler

Omalizumab

Omalizumab, humanize Anti-IgE antikordur ve astımda ilk onaylanan biyolojik ajandır. Serbest IgE'ye bağlanarak etkinlik gösterir (D'Amato & ark., 2004). Omalizumab, GINA basamak 4/5 tedavisi altında, kalıcı bir alerjene karşı belgelenmiş duyarlılığa rağmen kontrol edilemeyen, IgE kaynaklı orta ya da şiddetli alerjik astımı olan yetişkinlerde onaylanmıştır (GINA, 2022). Omalizumab'a iyi astım yanıtının potansiyel belirleyicileri Değerlendirildiğinde (GINA, 2022):

Temel IgE seviyesi, yanıt olasılığını tahmin etmemektedir.

Kan eozinofilleri $260/\mu\text{l}$ veya FeNO ≥ 20 ppb olduğunda alevlenmelerde daha büyük bir azalma gözlemlenmektedir.

Çocuklukta başlayan astım veya alerjen kaynaklı semptomları düşündüren klinik öykü tedaviye yanıt açısından diğer potansiyel durumlardır. Şiddetli alerjik astımı olan hastalarda

gözlemsel çalışmaların bir meta analizinde, alevlenme oranında %59 azalma, idame sistemik steroid alan hastaların oranında %41 azalma ve semptom kontrolünde önemli bir iyileşme olmuştur (Bousquet & ark., 2021). Nazal polipozisli hastalarda da omalizumab subjektif ve objektif sonuçları iyileştirmiştir (Gevaert & ark., 2020). Gebelikte de omalizumabın kayıt çalışması, konjenital malformasyon riskinde artış olmadığını saptamıştır (Namazy & ark., 2015). Potansiyel yan etkileri enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ~%0.2 hastada anafilaksidir. Önerilen başlangıç denemesi ise en az 4 aydır (GINA, 2022). Omalizumabın gerçek hayattaki terapötik etkinliği, uzun vadeli çok iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile bir arada bulunur (Di Bona & ark., 2017).

Mepolizumab

İnterlokün 5 (IL-5), temelde Th2 lenfosit ve innate lenfoid

hücreler (ILC)-2 tarafından üretilir. Eozinofillerin aktivasyonu, üretimi ve yaşam döngüsünde görev alan başlıca sitokindir. Anti-IL-5 ajanlar eozinofilik hava yolu inflamasyonunu IL-5 yolağı üzerinden baskırlar (Busse, 2019, McGregor & ark., 2019). Mepolizumab, 2015 yılında FDA tarafından şiddetli astım tedavisi için onaylanan ilk anti-IL-5 antikordur. Basamak 4/5 tedavisine rağmen kontrolsüz eozinofilik astımı olan ve kan eozinofil sayısı ilk uygulama sırasında ≥ 150 hücre/ μl ya da önceki yılda ≥ 300 hücre/ μl ve son bir yılda sistemik steroid gerektiren en az 2 astım alevlenmesi olan hastalarda endikedir. Mepolizumab, 28 günde bir 100 mg sabit dozda deri altı enjeksiyonla uygulanır (EMA, 2015, FDA 2016). Kontrolsüz eozinofilik astım için mepolizumabı değerlendiren çalışmalarda; alevlenmelerin sayısı, sistemik kortikosteroid kullanımı, acil servis başvurusu ve hastaneye yatışlar açısından belirgin bir azalma ve astım kontrolleri ile solunum fonksiyon parametrelerinde de iyileşme gösterilmiştir (Ortega & ark., 2014, Dragonieri & Carpagnano, 2021).

Araştırmalarda mepolizumaba yanıt tahmininin en önemli belirteçlerinin önceki yıl alevlenme oranı ve başlangıç periferik kan eozinofil sayısı olduğunu vurgulanmaktadır. 4 aylık tedavi sonrası değerlendirme önerilir (Ortega & ark., 2014, Dragonieri & Carpagnano, 2021). Yan etki açısından güvenli bir profile sahip olsa da yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, yorgunluk, grip semptomları, idrar yolu enfeksiyonu, karın ağrısı, kaşıntı, egzama ve kas spazmları yer alır (Lulugo & ark., 2016, Dragonieri & Carpagnano, 2021).

Reslizumab

Reslizumab, IL-5'e yüksek afinite ile bağlanan, 2016 yılında onaylanmış monoklonal antikordur (Egan & ark., 2011). Mepolizumaba benzer bir etki mekanizmasıyla reslizumab, dolaşımdaki kan eozinofil düzeylerini düşürür (Corren & ark., 2016). Yüksek dozlarda inhale kortikosteroid ek başka bir inhaler bronkodilatör ile tedaviye rağmen kontrolsüz kalan ve şiddetli eozinofilik astımı olan 18 yaş üzerindeki hastalar için onaylanmıştır. ≥ 400 eozinofil/ μl olan ve önceki 12 ayda astım alevlenmesi öyküsü olan hastalarda endikedir (FDA, 2016). 3 mg/kg dozunda 28 günde bir intravenöz olarak uygulanır. Mepolizumaba benzer şekilde reslizumabı değerlendiren çalışmalar; yüksek kan eozinofil düzeyleri olan hastalarda astım alevlenmelerinin sayısında azalma, astım kontrolü ve akciğer fonksiyon parametrelerinde iyileşme göstermiştir (Corren & ark., 2016). Reslizumabın güvenlik profili 24 aya kadar değerlendirilmiş olup herhangi bir parazitik ve fırsatçı enfeksiyon bildirimi olmaksızın minör yan etkileri ortaya çıkarmıştır. En sık görülen yan etkiler arasında öksürük, baş dönmesi, kaşıntı, deri döküntüsü ve yorgunluk yer alır (Murphy & ark., 2017). Bununla beraber kanıtlanmış klinik etkinliğine rağmen intravenöz formülasyon, mepolizumab/benralizumab ile karşılaştırıldığında uygulama kolaylığı açısından dezavantajdır (Dragonieri & Carpagnano, 2021).

Benralizumab

Mepolizumab ve reslizumabtan farklı olarak benralizumab, ikili bir etki mekanizması ile karakterize edilir. Eozinofiller ve bazofiller üzerinde eksprese edilen IL-5Ra'nın a-alt birimine daha yüksek afinite ile bağlanarak IL-5'e karşı rekabetçi bir inhibitör gibi davranır (Ghazi & ark., 2012). ≥ 300 kan eozinofili/ μL olan 18 yaş üzerindeki hastalarda kontrolsüz şiddetli eozinofilik astım için ek tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır (FDA, 2019). 30 mg benralizumab dozu, ilk 3 uygulama için 28 günde bir ve daha sonra 56 günde bir subkutan olarak enjekte edilir.

benralizumabla ilgili yapılmış iki büyük çalışma

olan SIROCCO ve CALIMA çalışmalarında eozinofil

düzeyi $\geq 300/\mu\text{L}$ olan ağır astım hastalarında yıllık

atak sayısını azalttığı FEV1 de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (FitzGerald & ark., 2016, Bleeker & ark., 2016).

BORA çalışması, benralizumab kullanımının uzun vadeli güvenlik ve tolere edilebilirlik ile ilişkili olduğunu belgelemiştir. En sık bildirilen yan etki viral üst solunum yolu enfeksiyonları (%15) olmuştur (Busse & ark., 2019).

Dupilumab

Tamamen insan IgG4 monoklonal antikordur. IL-4 ve IL-13'ün ikili reseptör antagonisti gibi davranır. IL-4 reseptörünün a alt birimini spesifik olarak tanır ve bağlanır. Böylece hem IL-4 hem de IL-13'ün biyolojik etkilerini inhibe eder (Peters & Wenzel, 2020, Harb & Chatila, 2020). 2018 yılında onaylanmış bir monoklonal antikordur. Dupilumab, artan kan eozinofilleri ve/veya yükselmiş FeNO ile karakterize tip 2 inflamasyonlu astımlı hastalarda GINA basamak 4/5'te 12 yaş üzerinde ek idame tedavisi olarak ruhsatlandırılmıştır. Dupilumab; her biri 200 mg'lık iki enjeksiyonluk (toplam 400 mg) bir başlangıç dozunda, ardından 14 günde bir 200 mg'lık bir enjeksiyon veya 600 mg'lık bir başlangıç dozunda (14 gün arayla her biri 300 mg'lık iki enjeksiyon) subkutan olarak uygulanır. İkinci rejim sistemik steroid bağımlı olan veya atopik dermatiti olan astımlı denekler için önerilir. Dupilumab ayrıca orta ila şiddetli atopik dermatit ve nazal polipozis için endikedir (EMA 2021, Dragonieri & Carpagnano, 2021). LIBERTY ASTHMA QUEST çalışması, kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olan astımlı hastalarda dupilumabın astım alevlenmelerini %65'ten fazla azaltabildiğini ve FEV1'i 200 mL'den fazla artırabildiğini göstermiştir (Castro & ark., 2018, Pelaia ve ark., 2020). Dupilumab oldukça güvenlidir ve bazı hastalarda bu biyolojik ilaç konjonktivit veya belirgin bir kan eozinofilisini indükleyebilse bile çoğu durumda belirgin sonuçlar olmaksızın birkaç ay içinde kendiliğinden düzelme eğilimi gösterir (Peters & Wenzel, 2020). Dupilumab ayrıca atopik dermatit ve nazal polipozis gibi ilgili astım komorbiditelerinin tedavisinde de çok etkilidir (Seegraber & ark., 2018).

Tezepelumab(Anti- TSLP)

Targeting thymic stromal lymphopoietin (TSLP)

hava yolu epitelinde alerjenler ve proinflamatuvar

etikleyicilere bağlı olarak üretilmektedir (Edris ve ark., 2019).

Tezepelumab, astım patofizyolojisinde yer alan çoklu süreçlerde rol oynayan bronşiyal epitel hücresi kaynaklı bir alarmin olan dolaşımdaki TSLP'ye bağlanarak etki gösterir.

Son 1 yılda sık alevlenme olan ağır astım hastalarında yeni bir tedavi seçeneği olarak tedavide düşünülebilir. Ayrıca yüksek T2 belirteçleri olmayan hastalarda da anti-TSLP düşünülebilir. 12 yaş ve üzeri için 4 haftada bir subkutan enjeksiyonu 210 mg uygulanır (GINA, 2022).

Şiddetli alevlenmeleri olan şiddetli astım hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda: Tezepelumabın, alerjik durumdan bağımsız olarak şiddetli alevlenmelerde %30-70 oranında azalma ve beraberinde yaşam kalitesi, akciğer fonksiyonu ve semptom kontrolünde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Daha yüksek bazal kan eozinofilleri veya FeNO ile daha iyi klinik sonuçlar arasında açık bir korelasyon saptanmıştır. Ancak idame sistemik steroid alan hastalarda anti-TSLP, plaseboya kıyasla sistemik steroid dozunun azalmasına yol açmamıştır. Henüz tezepelumabın ekstrapulmoner komorbiditeler üzerinde bir etkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur (Corren & ark., 2017, Menzies-Gow A & Corren J, 2021).

Anti-TSLP'ye iyi astım yanıtının potansiyel belirleyicileri:

Daha yüksek kan eozinofilleri (güçlü öngörü) ve yüksek FeNO seviyeleridir (GINA, 2022).

Yan etkiler aktif kullanan ve plasebo grupları arasında benzer olup genellikle Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Anafilaksi nadirdir. Önerilen başlangıç deneme süresi en az 4 aydır (GINA, 2022).

Tablo 1. Ağır astımda (Tip 2 fenotip) tedavi onayı almış biyolojik ajanlar.			
İlaç	Mekanizma	Endikasyon	Pozoloji
Omalizumab	Anti-IgE	> 6 yaş (ülkemizde: > 12 yaş), ağır alerjik astım Total IgE \geq 30 IU/mL ve Perennial alerjenlere karşı spesifik IgE veya deri testi pozitifliği	Kilo ve IgE düzeyine göre İki-dört haftada bir SC
Mepolizumab	Anti-IL-5	> 6 yaş, ağır eozinofilik astım (ülkemizde: > 18 yaş), Kan eozinofili \geq 150-300 hc/ μ L Son bir yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	100 mg dört haftada bir SC
Reslizumab	Anti-IL-5	> 18 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili \geq 400 hc/ μ L veya steroid bağımlı astım	3 mg/kg dört haftada bir IV
Benralizumab	Anti-IL-5R	> 12 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili \geq 300 hc/ μ L Son 1 yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	30 mg İlk üç doz dört haftada bir sonra Sekiz haftada bir SC

Dupilumab	Anti-IL-4R	> 12 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili > 150 hc/ μ L Son bir yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	300 mg iki haftada bir SC
Tezepelumab	Anti-TSLP	Son 1 yılda sık alevlenme olan ağır astım hastalarında ***Non T2 Fenotipte de düşünülebilir.	4 haftada bir SC 210 mg

Özetle; Astımın geleneksel tedavisinde kullanılan ilaçlar inhaler kortikosteroidler, bronkodilatörler, lökotrien antagonistleridir. Ancak hastaların bir bölümünde maksimum kombinasyon tedavilerine rağmen kontrol sağlanamaz. Hastalığın karmaşık patofizyolojinin kısmen anlaşılması farklı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamıştır. Ağır astımda uzun etkili

beta-2 agonist ilaçla birlikte orta yüksek doz inhaler kortikosteroid tedavi altında kontrol sağlanamadığı (basamak 4/5) veya ancak bu dozlarla kontrol sağlanabilen hastalarda biyolojik ajanlar tedavide aklı gelmelidir. Hava yolu inflamasyonu fenotipik olarak T2 ve Non-T2 olarak iki alt gruba ayrılmış ve endotipler tanımlanmıştır. Günümüzde, Th2 hedefli mevcut biyolojik ajanlar olan monoklonal antikolar: Omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab, benralizumab (anti-IL-5) ve dupilumab (anti- IL-4/IL-13) ağır astımda son yıllarda öne çıkan tedavi seçenekleridir. Tezepelumab (Anti-TSLP) en yeni tedavi ajanıdır. Non-T2 fenotip hastalarda da kullanılabilir.

Çok hızlı ilerleme gösteren tıp alanında biyolojik ajanların önemi her geçen gün daha da artmaktadır. Standart tedavilerin gelişmelerle birlikte biyolojik ajan tedavilerine kaymakta olduğu aşikardır. Ayrıca uzun vadede yapay zeka ile birlikte genetik tedavilerin daha da ön plana çıkacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO Study Investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27
2. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2702-2714
3. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019; 68: 158-66
4. Busse ER, Bleecker JM, FitzGerald GT, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* (2019) 7:46–59. 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
5. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe K, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* (2018) 378:2486–96. 10.1056/NEJMoa1804092
6. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma. *Chest*. 2016;150(4):799–810
7. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936- 946
8. D’Amato G, Liccardi G, Noschese P, Salzillo A, D’Amato M, Cazzola M. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory diseases. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2004; 3:227-9
9. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74: 1835-51
10. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term “real life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med* (2017) 130:55–60 10.1016/j.rmed.2017.07.013
11. Dragonieri S, Carpagnano GE. Biological therapy for severe asthma. *Asthma Res Pract*. 2021;7(1):12
12. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20: 179.
13. Egan R, Athwal D, Bodmer M, Carter J, Chapman R, Choua CC, et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 2011;49:779–790.
14. European Medicines Agency. Nucala. EMEA/H/C/003860-N/0027.2015. Accessed 1 Jun 2021

15. European Medicines Agency. Dupinex: EMEA/H/C/004390. 2018. Accessed 4 Jun 2021
16. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65
17. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. CALIMA Study Investigators. Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41
18. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595-605
19. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5Ra with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):113–118
20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2022
21. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy* (2020) 50:5–14. 10.1111/cea.13491
22. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. MAbs. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: Current status and future prospects. 2018;10: 34-45
23. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. SANI network. The severe asthma network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2019) 7:1462–8. 10.1016/j.jaip.2018.10.016
24. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* (2015) 1:15025. 10.1038/nrdp.2015.25
25. Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, De Luca E, Giorgis V, et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol* (2019) 46:101294. 10.1016/j.smim.2019.101294
26. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16:45–56
27. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058–2070
28. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-45.
29. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800-1809

30. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;5:1572–1581
31. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412
32. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
33. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783e800
34. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312
35. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet* (2020) 395:371–83. 10.1016/S0140-6736(19)33005-3
36. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol* (2017) 38:942–54. 10.1016/j.it.2017.07.003
37. Seegraber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* (2018) 11:467–74. 10.1080/17512433.2018.1449642
38. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* (2012) 12:204. 10.1186/1471-2458-12-204
39. US Food and Drug Administration. NUCALA (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use. 2015
40. US Food and Drug Administration. CINQAIR (reslizumab) injection, for intravenous use. ReferenceID:3906489.2016.
41. US Food and Drug Administration. FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use. ReferenceID:4181236.2019
42. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-95

Status Epileptikus ve Refrakter Status Epileptikus Tedavisi

Derya Tatlısuluoğlu

Status epileptikus tedavisi

Status epileptikus (SE), hızlı değerlendirme ve tedavi gerektiren nispeten yaygın bir tıbbi ve nörolojik acil durumdur. Generalize konvulzif status epileptikus (GCSE) ≥ 5 dakikadan daha süren nöbetler veya bilincin tam olarak düzelmediği iki ayrı nöbet(1) olarak tanımlanmaktadır.

Etyoloji; akut yapısal beyin hasarı (inme, kafa travması, subaraknoid kanama, serebral anoksi veya hipoksi gibi), enfeksiyon (ensefalit, menenjit, apse) veya beyin tümörü; önceki kafa travması veya nöroşirürjikal operasyonlardan uzun süre sonra; uzun süredir var olan yapısal beyin hasraları (perinatal serebral iskemi, kortikal malformasyonlar, arteriyovenöz malformasyonlar ve iyi huylu beyin tümörleri) gibi durumlardan sonra görülebilir. Antiepileptik ilacın kesilmesi veya uyumsuz kullanılması; alkol, barbitüratlar veya benzodiazepinlerin kesilmesiyle ilişkili yoksunluk sendromlarında; metabolik anormallikler (örneğin, hipoglisemi, hepatik ensefalopati, üremi, hiponatremi, hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi) veya sepsis; nöbet eşiğini düşüren ilaçlarının kullanılması veya yüksek dozde kullanılması (örneğin; teofilin, imipenem, penisilin, sefepim, kinolon grubu antibiyotikler, metronidazol, izoniazid, trisiklik antidepresanlar, bupropion, lityum, klozapin, flumazenil, siklosporin, lidokain, bupivakain, metrizamid, dalfampridine düşük dozlarda; fenotiyazinlerde özellikle daha yüksek dozlarda) status epileptikusa neden olabilirler (2).

Tedavi:

SE'nin tipini ve mümkünse etiyolojisini belirlemek için hızlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Genel tıbbi değerlendirme, solunum ve dolaşım durumu değerlendirmeli, hava yolu, solunum ve dolaşıma dikkat edilmelidir. Destekleyici tedavi (örn. Oksijen, mekanik ventilasyon) gerektiği şekilde başlatılmalıdır. İlk tedaviye hızlı yanıt vermeyen GCSE'li hastaların çoğu entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirdiğinden, arteriyel kan gazlarının ölçümü genellikle değerlidir. Hastaya intravenöz damar yolu takılmalı, tüm elektrolitler, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri çalışılmalıdır; serum glikozu, toksikoloji çalışılmalıdır. Her zaman hızlı bir parmak ucu glikozu elde edilmeli ve hipoglisemi 100 mg tiamin ve 50 mL % 50 dekstroz çözeltisi ile tedavi edilmelidir. IV erişimi yoksa, intramuskuler (im) glukagon veya intraosseöz (IO) % 50 dekstroz verilebilir. Kardiyak izleme, sık kan basıncı ölçümü ve nabız oksimetresi uygulanmalıdır. Bu görevler en az bir ile beş dakika gerektirir ve bir sonraki tedavi aşamasıyla örtüşmelidir.

İlk farmakolojik tedavi

Benzodiazepinler, GCSE için ilk seçenek tedavidir. Ek olarak, benzodiazepin tedavisini takiben konvülsiyonlar kesilse bile rekürrensi önlemek için benzodiazepin olmayan bir antiepileptik ilacı (yani fosfenitoin , valproat veya levetirasetam) ile tedavi önerilmektedir (3).

Lorazepam 0.1 mg / kg, maksimum 2 mg / dakika hızında intravenöz olarak uygulanmalıdır (4). Diazepam 0.15 mg / kg IV, doz başına 10 mg'a kadar, lorazepam mevcut değilse ikame

edilebilir. Bu aşamada nöbet aktivitesi dursa bile, nöbet kontrolünü sürdürmek için benzodiazepin olmayan bir antiepileptik ilacının yükleme tedavisi ile devam edilmelidir. İntravenöz olarak yüklenebilen ilaçlar arasında, fosfenitoin, valproat ve levetirasetamın eşit derecede etkili ve benzer yan etkilere sahip olduğuna dair yüksek kaliteli kanıtlar bulunmaktadır (5).

Fosfenitoin , 20 mg / kg fenitoin eşdeğeri (FE; veya fenitoin için 20 mg / kg) yükleme dozu ile başlatılır, 100 ila 150 mg FE / dakika (veya fenitoin için 25 ila 50 mg / dakika) infüzyon yapılır, ancak infüzyon önemli yan etkiler meydana gelirse oran azaltılmalıdır. Fenitoin (fosfenitoin değil) benzodiazepinlerle aynı damar yolundan infüze edilirse çökebilir; aynı fenitoin ve glikoz / dekstroz içeren herhangi bir sıvı için de geçerlidir. Nöbetler devam ederse, yükleme infüzyonundan 10 dakika sonra 5 ile 10 mg FE / kg fosfenitoin veya 5 ile 10 mg / kg fenitoin ek doz, maksimum kümülatif 30 mg / kg doza kadar verilebilir.

Valproat yetişkinlerde 30 mg / kg yükleme dozu ile verilir ve 10 mg / kg/ dk oranında infüze edilir.

Levetirasetam, 15 dakika boyunca infüze edilen 60 mg / kg (maksimum 4500 mg) yükleme dozunda verilir. Optimal olarak, bu tedavi aşaması 10 ila 20 dakika içinde tamamlanır. İlk iki doz lorazepam veya diğer benzodiazepine rağmen aktif olarak nöbet geçiren hastalarda, fosfenitoin, valproat veya levetirasetam uygulamasıyla aynı anda sürekli bir midazolam veya propofol infüzyonu hazırlığı yapılmalıdır, çünkü benzodiazepin olmayan antiepileptik ilacının birincil rolü nöbet kontrolünden çok nüksü önlemektir.

IV erişimi yoksa, IM midazolam başlangıçtaki benzodiazepin tedavisi için güvenli ve etkili bir alternatiftir (6). IV erişimi yoksa, tüm benzodiazepinler, fenitoin ve levetirasetam dahil olmak üzere birçok antiepileptik ilaçlar IO olarak verilebilir . Vücut ağırlığı > 40 kg olan hastalar için midazolam IM, nazal veya bukkal uygulama yoluyla 10 mg dozunda verilebilir(7).

Benzodiazepinler - Benzodiazepinler, nöbetleri hızla kontrol ettikleri için konvülsif SE için ilk seçenek tedavidir (7). IV tedavisi için, lorazepam yetişkinlerde tercih edilmektedir (9); IM, intranazal veya bukkal terapi için midazolam tercih edilir; ve diazepam rektal uygulama için tercih edilir.

Diazepam - Diazepam , yüksek lipid çözünürlüğüne sahiptir ve bu nedenle kan-beyin bariyerini hızla geçebilir. 0.1 ile 0.15 mg / kg, doz başına 10 mg'a kadar olan dozlarda intravenöz olarak uygulandığında nöbetleri hızla sonlandırmada oldukça etkilidir. Nöbet aktivitesi üzerindeki etki, uygulamadan 10 ila 20 saniye sonra görülebilir ve beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonları, üç dakika içinde maksimum değerlerinin yarısına ulaşır. Bununla birlikte, ilacın daha sonra yağ dokusuna yeniden dağıtılması nedeniyle, diazepamın akut antikonvülsan etkisinin süresi tipik olarak <20 dakikadır. İntravenöz diazepam ile nöbet aktivitesinin ilk sonlandırılması hastaların yüzde 50 ila 80'inde görülmektedir (10), ancak başka bir ilaç sağlanmazsa, önümüzdeki iki saat içinde nöbetin tekrarlama şansı yüzde 50'dir (11).

Midazolam - Lorazepam ve diazepam gibi midazolam da nöbetleri hızla sonlandırmada çok etkilidir (sıklıkla bir dakikadan kısa sürede), ancak merkezi sinir sisteminde kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. Midazolamın intramüsküler, nazal ve bukkal uygulaması (0.2 mg / kg, maksimum 10 mg), IV erişimin zor olduğu durumlarda, IV lorazepamın etkili alternatifleridir (6). Sürekli IV midazolam infüzyonu, refraktör status epileptikusun (RSE) tedavisinde de kullanılır.

Klonazepam - Amerika Birleşik Devletleri dışında, IV klonazepam (0.015 mg / kg), yaygın olarak status epileptikus için birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (12).

Fenitoin - Fenitoin genellikle 50 mg / dakika ile toplam 20 mg / kg doz arasında infüze edilir. Hipotansiyon veya diğer olumsuz kardiyovasküler olaylar meydana gelirse, infüzyon hızının değiştirilmesi çok önemlidir. Hipotansiyon ve kardiyak aritmi riskleri, kısmen fenitoini çözündürmek için kullanılan propilen glikol nedeniyle daha yüksek infüzyon hızları ile artar. Ek olarak, lokal ağrı ve yaralanma riskleri (venöz tromboz ve nadir görülen mor eldiven sendromu dahil) daha hızlı infüzyonlarla artar. İlk infüzyon sırasında kardiyak izleme zorunludur çünkü kardiyak aritmiler meydana gelebilir.

Valproat; IV valproat, SE tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Primer jeneralize epilepsi hastalarında fenitoine tercih edilir. 30 mg / kg'lık bir yükleme dozunun, yetişkinlerde, kan basıncı veya kalp hızı üzerinde yan etkiler olmaksızın, dakikada 10 mg / kg oranında güvenli bir şekilde infüze edilebileceğini göstermektedir (13). Hali hazırda enzim indükleyen nöbet önleyici ilaçlar kullanan hastalar daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilir ve eş zamanlı uygulama ile serbest fenitoin seviyesi yükselebilir.

Levetirasetam; SE kılavuzları, levetirasetam IV dozu farklılık gösterir; biri yetişkinlerde 1000-3000 mg IV önerirken (1), diğeri 60 mg / kg'dan maksimum 4500 mg'a kadar önermektedir (3).

Ek ikinci veya üçüncü basamak ilaçlar; fenobarbital ve lakozamid , fokal veya konvülsif olmayanSE ve RSE'u olan hastalarda ek bir tedavi olarak kullanılabilir.

Fenobarbital; yüksek doz fenobarbital hemen hemen her nöbeti kontrol eder (14), ancak önemli ölçüde sedasyon, kan basıncında düşme, solunumda azalmaya neden olabilir. Fenobarbital genellikle yetişkinlerde birinci basamak tedavi olarak kullanılmaz çünkü uygulama yavaştır, uzun süreli sedasyona, benzodiazepinler, fenitoin, valproat veya levetirasetamdan daha yüksek hipoventilasyon ve hipotansiyon riski içerdüğinden etkili olmasına rağmen birinci basamak ilaç tedavisi için kullanılmaz. Genellikle 30 ila 50 mg / dakika hızında infüze edilen 20 mg / kg'lık başlangıç dozları kullanılır. Solunum ve kalp durumunun dikkatle izlenmesi zorunludur. Benzodiazepinleri takiben fenobarbital uygulandığında, güvenli bir hava yolu sağlamak ve aspirasyon riskini en aza indirmek için sıklıkla entübasyon gereklidir. Fenobarbital ile uzun süreli sedasyon riski, kısmen 87 ila 100 saatlik yarı ömrü nedeniyle, diğer nöbet önleyici ilaçlardan daha fazladır.

Lakozamid; 200- 400 mg IV bolus RSE kullanılabilir (15). Nadir görülen ciddi yan etkiler ikinci derece ve tam atriyoventriküler bloktur (15). Lakozamid kullanımından önce ve bakım sırasında PR uzamasını izlemek için bir elektrokardiyogram yapılmalıdır.

Diğerleri ; Topiramate , geniş spektrumlu bir nöbet önleyici ilaçtır. 1600 mg / gün'e kadar olan dozlarda nazogastrik tüple uygulandığında, Retrospektif vaka serilerinde bildirildiği gibi (16) RSE bir miktarda etkinliğe sahip gibi görünmektedir. Topiramate, propofol alan hastalarda özellikle endişe verici olan metabolik asidoza neden olabilir. İntravenöz formu yoktur.

Klobazam , nazogastrik tüp ile enteral olarak verildiğinde dirençli status epileptikus için yardımcı tedavi olarak yararlı olabilir (17).

REFRAKTER STATUS EPİLEPTİKUS

Uygun dozlarda verilen bir başlangıç benzodiazepin ve benzodiazepin olmayan bir antiepileptik ilacının uygulanmasını takiben devam eden konvülsif veya konvülsif olmayan nöbetler olarak tanımlanır (18). RSE'u olan hastalar entübe edilmeli ve sürekli elektroensefalografi (EEG)

ile izlenmelidir(4). RSE için ilk sırada kullanılan ilaçlar midazolam , propofol ve pentobarbitaldir (veya bazı ülkelerde tiyopental) (19).

Genel yaklaşım: Sürekli EEG, pulse oksimetri takibi ile birlikte bir arteriyel kateter ile devamlı basıncı takibi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Hasta başında vazopressörler bulundurulmalıdır. Yüksek doz pentobarbital (veya Avrupa'da daha çok kullanılan tiyopental) ile tedavi, nöbet kontrolünde alternatif ilaçlara göre daha fazla etkili bulunduğu için yaygın kullanılmaktadır (19). Birçok uzman midazolam veya propofol ile başlamayı tercih etmektedir. Bu ilaçlar da SE' ta hızlı bir düzelme ve daha kısa sedasyon süresi olasılığı sunar. Hem barbitüratlar hem de propofol, stabil olmayan hastalarda hemodinamik sorunları şiddetlendirebilir; birincil alternatif olan midazolam infüzyonu bu durumda genellikle iyi tolere edilir. Sürekli iv infüzyonla uygulanan ilaçlara ek olarak, uzun etkili bir veya daha fazla antiepileptik ilaçta tedaviye eklenmelidir. Fenitoin / fosfenitoin ek olarak, bu ortamda yaygın olarak kullanılan ilaçlar valproat , fenobarbital , levetirasetam ve lakozamiddir.

Spesifik ilaçlar:

Midazolam; nöbetleri dakikalar içinde kontrol edebilen suda çözünebilir, hızlı etkili bir benzodiazepindir (20). Genellikle 2 mg / dk hızında verilen 0.2 mg / kg bolus ile başlanır. Nöbetler durana kadar (maksimum 2 mg / kg'a kadar) her beş dakikada bir ek bolus verilmeli, ardından 0,1 mg / kg / saatlik sürekli infüzyondan 3 mg / kg / saate kadar titre edilebilir. 45 ila 60 dakika içinde bu başarıysız olursa, propofol veya pentobarbital infüzyon başlatılmalıdır. Hipotansiyon, pentobarbital veya tiyopentalden daha az yaygın olabilir (21), ancak genellikle daha yüksek dozlarda ortaya çıkar. Midazolamın kısa yarılanma ömrü (1-4 saat) günlük kullanımdan sonra belirgin şekilde artabilir (22). Taşifilaksi yaygındır ve midazolamın antikonvülsan etkileri tedavi durdurulduğunda hızla sona erebilir.

Propofol ; oldukça lipofilik bir fenol türevidir ve antikonvülsan özelliklere sahip gama-aminobütirik asit A (GABA-A) agonistidir. Hipotansiyon ve solunum depresyonu, kullanımını zorlaştırabilir. SE tedavisinde propofol dozajına ilişkin veriler sınırlıdır. Propofol infüzyon 1 ila 2 mg / kg yükleme dozu ile başlatılır, yaklaşık beş dakika boyunca uygulanır ve nöbetler durana kadar (0,5 ila 2 mg / kg), maksimum toplam 10 mg / kg doza kadar tekrarlanır. İlk yükleme dozundan sonra, sürekli propofol infüzyonu dakikada 20 mcg / kg ile başlatılmalıdır (24).

Propofolün yan etkileri, doza bağlı hipotansiyonu içerir. hipovolemiyi intravenöz sıvılarla düzeltmek, kan basıncını izlemek ve gerekirse vazopressörlere başlamak önemlidir.

Propofol infüzyon sendromunda rabdomiyoliz, ciddi metabolik asidoz ve kalp ve böbrek yetmezliği görülebilir (25). Bu komplikasyondan kaçınmak için dozun 5 mg / kg / saatin altında ve 48 saatin altında tutulmasını önermektedir (25). Asidoz riski gibi karbonik anhidraz inhibitörü alan hastalarda artabilir asetazolamid , topiramid veya zonisamid. Sürekli infüzyon sırasında arteriyel kan gazları ve serum kreatin fosfokinaz (CPK), laktik asit, trigliseritler, amilaz ve lipaz seviyeleri takip edilmeli ve kardiyovasküler fonksiyon dikkatle izlenmelidir.

Nöbetler propofol ile kontrol ediliyorsa, etkili infüzyon hızı 24 saat sürdürülmeli ve ardından saatte % 5 oranında infüzyon azaltılmalıdır. Propofol 45 ila 60 dakika içinde nöbet sona etmezse genellikle başarısız olduğu düşünülmelidir. Bu durumda, bir benzodiazepine geçmek veya eklemek veya yüksek doz barbitürat infüzyona geçmek yardımcı olabilir.

Pentobarbital ; başlangıç dozu olan 5 mg / kg pentobarbital , yaklaşık 10 dakikada (maksimum hız 50 mg / dakika) infüze edilmelidir. Nöbet aktivitesi devam ederse, EEG ve

hemodinamik duruma dikkat edilerek ilave 5 mg / kg dozlar uygulanmalıdır. Bunu, nöbet kontrolü veya EEG'de bir burst supresyon paterni elde edinceye kadar 1 mg / kg / saat'lik sürekli bir infüzyon başlanıp 5 mg / kg / saate kadar gerektiği şekilde titre edilmelidir.

Bu noktada hipotansiyon yaygındır ve birçok hasta, kristaloid infüzyonların yanı sıra vazopressör desteğine ihtiyaç duyacaktır. Nöbetler pentobarbital ile sonlandırılırsa, infüzyon tipik olarak durdurulmadan önce en az 24 saat sürdürülür. Pentobarbitali azaltmadan önce, diğer nöbet önleyici ilaçların (örn. Fenitoin , fenobarbital , valproat veya diğerleri) yüksek terapötik konsantrasyonları korunmalıdır.

Ketamin; RSE için bir tedavi olarak umut vaat eden bir NMDA antagonistidir (26). Glutamat antagonistleri, GABA agonistlerinin veya promoterlerinin (örn., Benzodiazepinler ve barbitüratlar) bir miktar etkinliğini yitirdiği ve aşırı glutamaterjik aktivite nöbetlerinin devam ettiği durumlarda, SE' un sonraki aşamalarında özellikle yararlı olabilir (27). Tipik bir ketamin yükleme dozu 2 mg / kg'dır, ardından elektrografik olarak nöbetlerin baskılanması için 1.5- 10 mg / kg /sa infüzyon titre edilmelidir. Optimal dozlama henüz tanımlanmamıştır. RSE tedavisinde kullanılan diğer ilaçların çoğunun aksine ketamin, kardiyovasküler fonksiyonu baskılamaz ve hipotansiyon riski taşıyan hastalar için avantajlara sahip olabilir

İmmünomodülatör tedavi; anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti gibi inflamatuvar veya otoimmün etiyojiler, hiçbir etiyojisi tanımlanmayan yeni başlangıçlı refrakter durumu olan hastalarda dikkate alınmalıdır. immünomodülatör tedavilerin erken uygulanması (örneğin, glukokortikoidler, immün globulin) sonuçları iyileştirebilir (28). Otoimmün veya paraneoplastik bir etiyojiye sahip olarak tanımlanan GCSE vakalarının oranı %2-6 arasında değişmektedir (28).

Diğerleri; inhalasyon anestezikleri olan izofluran ve desfluranın bazı yüksek derecede dirençli vakalarda etkili olduğu bildirilmiştir (29). Refrakter status epileptikus için vagus sinir stimülasyonu (30), cerrahi yaklaşımlar (31), ketojenik diyet (32) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (33) gibi çeşirli tedavilerde vardır. Ayrıca pridoksin, akut izoniazid zehirlenmesinde ki GCSE ile tüm nöbet geçiren hastalar içinde önerilmektedir.

Kaynaklar

- 1.Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5:246.
- 2.Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55:693.
3. Glauser T, Shinnar S, Gloss D ve diğerleri. Kanıtı Dayalı Kılavuz: Çocuklarda ve Yetişkinlerde Konvülsif Status Epileptikus Tedavisi: Amerikan Epilepsi Derneği Kılavuz Komitesi Raporu. *Epilepsy Curr* 2016; 16:48.
- 4.Brophy GM, Bell R, Claassen J, vd. Status epileptikusun değerlendirilmesi ve yönetimi için kılavuzlar. *Nörokrit Bakımı* 2012; 17: 3.
- 5.Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381:2103.
- 6..Alshehri A, Abulaban A, Bokhari R, et al. Intravenous Versus Nonintravenous Benzodiazepines for the Cessation of Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Acad Emerg Med* 2017; 24:875.
- 7.Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366:591.
8. Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 124:99.
9. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003723.
10. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:792.
- 11.Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 2005; 331:673.
12. Shorvon S, Baulac M, Cross H, et al. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49:1277.
13. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007; 48:478.
14. Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988; 38:1035.
15. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54:393.
16. Fechner A, Hubert K, Jahnke K, et al. Treatment of refractory and superrefractory status epilepticus with topiramate: A cohort study of 106 patients and a review of the literature. *Epilepsia* 2019; 60:2448.

17. Sivakumar S, Ibrahim M, Parker D Jr, et al. Clobazam: An effective add-on therapy in refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56:e83.
18. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59:205.
19. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43:146.
20. Ulvi H, Yoldas T, Müngen B, Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002; 23:177.
21. Bellante F, Legros B, Depondt C, et al. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol* 2016; 263:799.
22. Naritoku DK, Sinha S. Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. *Neurology* 2000; 54:1366.
23. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004; 45:757.
24. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39:18.
25. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29:1417.
26. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2020; 95:e2286.
27. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5:246.
28. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015; 85:1604.
29. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61:1254.
30. Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34:190.
31. Duane DC, Ng YT, ReKate HL, et al. Treatment of refractory status epilepticus with hemispherectomy. *Epilepsia* 2004; 45:1001.
32. Kossoff EH, Nabbout R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol* 2013; 28:1049.
33. Liu A, Pang T, Herman S, et al. Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit. *Seizure* 2013; 22:893.

İnrakraniyal Hipertansiyon

Derya Tatlısuluoğlu

İnrakraniyal hipertansiyon

Kafa içi basıncı (KİB) yetişkinlerde 15 mmHg'dir ve patolojik intrakraniyal hipertansiyon (İKH) durumlarında ise basınç ≥ 20 mmHg büyüktür (1). **İnrakraniyal bileşenler** - Yetişkinlerde intrakraniyal kompartman, sabit i hacmi 1400 ila 1700 mL olan sert bir yapı olan kafatası tarafından çevrelenir. Fizyolojik koşullar altında intrakraniyal içerikler şunları içerir (hacimce) (2): ●Beyin parankimi - % 80, ●Beyin omurilik sıvısı (BOS) - % 10 ●Kan - % 10

Özet olarak, KİB da artışı ana nedenleri şunları içerir:

- İnrakraniyal kitle lezyonları (tümör, hematom)
- Serebral ödem (akut hipoksik-iskemik ensefalopati, büyük serebral enfarktüs, ciddi travmatik beyin hasarı gibi)
- Artmış BOS üretimi (Koroid pleksus papillom)
- Azalmış BOS emilimi (bakteriyel menenjit sonrası araknoid granülasyon yapışmaları)
- Obstrüktif hidrosefali
- Venöz ıkışı engellenmesi (venöz sinüs trombozu, juguler ven basısı, boyun cerrahisi)
- İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (IKH) (psödötümör serebri)

KLİNİK BULGULAR: Baş ağrısı, kusma, bilinç düzeyinde bozulmalar, VI kranial sinir felci, papilödem, spontan periorbital morarma (3) ve bradikardi, solunum depresyonu ve hipertansiyon üçlüsü (Cushing triadi) (2) görülebilir. Yüksek İKB' nin fokal semptomları ise herniasyon sendromlarından kaynaklanmaktadır (2). Hipotansiyon, özellikle hipoksemi ile birlikte reaktif vazodilatasyona ve İKB'de yükselmelere neden olabilir. Vazopresörlerin İKH'li çoğu hastada kullanım için güvenli olduğu ve serebral perfüzyon basıncını (SPB) > 60 mmHg tutulması gerektiği gösterilmiştir (4). Bu hastalarda:

- Baş elevasyonu,
- PCO₂ 35-45 mmHg olacak şekilde ventilasyon
- İntravenöz **mannitol** (1-1,5 g / kg) tedavisi başlanabilir.

Bu önlemlerle birlikte, nörogörüntüleme, ayrıntılı nörolojik muayene ve öykü alma da dahil olmak üzere, altta yatan tanı için agresif değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca hiperventilasyon, travmatik beyin hasarı ve akut inme durumunda kontrendike olabilir

İKB artışından şüpheleniliyor ise İKB m3niterizasyonu yapılmalıdır. Tedavide ise amaç İCP'yi <20 mmHg tutmak olmalıdır (5).

Sıvı y3netimi - Genel olarak, İKB y3kseklęi olan hastaların ciddi şekilde sıvı kısıtlaması olması gerekmez (6). Hastalar 3volemik ve normo ile hiperozmolar tutulmalıdır. Bu, t3m serbest sudan (%5 dekstroz ile % 0,45 [yarı normal] tuzlu su ve enteral serbest su dahil) kaçınarak ve yalnızca izotonik sıvılar (y3zde 0,9 [normal] salin gibi) kullanılarak elde edilebilir. Serum ozmolalitesi > 280 mOsm / L tutulmalı, genellikle 295 - 305 mOsm / L aralığında olmalıdır. Hiponatremi, 3zellikle subaraknoid kanama ile birlikte y3ksek İKB durumunda yaygındır.

Res3sıtasyon - Oksijenasyon, kan basıncı (KB) ve son organ perf3zyonunun acil değerlendirilmelidir (7). Y3ksek İKB'den ş3pheleniliyorsa, uygun kas gevşetici ve yeterli sedasyon yoluyla ent3basyon sırasında İKB'de daha fazla y3kselmeyi en aza indirmek için 3zen g3sterilmelidir. KB b3y3k değişimlere, hipotansiyonu 3nlemek için 3zel dikkat g3sterilerek en aza indirilmelidir. Hipotansiyon, 3zellikle hipoksemi ile birlikte reaktif vazodilatasyona ve İKB'de y3kselmelere neden olabilir. Vazopress3rlerin İKH'li çoğu hastada kullanım için g3venli olduğu ve serebral perf3zyon basıncını (SPB) > 60 mmHg tutmak için gerekebileceği g3sterilmiştir (4).

Sedasyon - Hastaları uygun şekilde sedasyonda tutmak, metabolik ihtiyaı, ventilat3r asenkroniyi, ven3z konjesyonu ve hipertansiyon ve taşikardinin sempatik yanıtlarını azaltarak İKB'yi azaltabilir (8). **Propofol**, kolayca titre edildiği ve kısa bir yarılanma 3mr3ne sahip olduğu ve b3ylece sık n3rolojik yeniden değerlendirmeye izin verdiği için bu ortamda iyi bir etki için kullanılmıştır.

Kan basıncı kontrol3 - Genel olarak, kan basıncı SPB > 60 mmHg'yi korumak için yeterli olmalıdır. Hipertansiyon, genellikle sadece SPB > 120 mmHg ve İKB > 20 mmHg olduğunda tedavi edilmelidir.

Pozisyon - Y3ksek İKH'li hastalar, baştan ven3z çıkış maksimum olacak şekilde konumlandırılmalıdır. 3nemli manevralar arasında, boynun aşırı fleksiyonunu veya rotasyonunu azaltmak, kısıtlayıcı boyun bantlamasından kaçınmak ve endotrakeal aspirasyon gibi valsava yanıtını ind3kleyebilecek uyaranları azaltmak gerekmektedir. Başın 30 3elevasyonun SPB d3ř3rebileceği unutulmamalıdır (4)

Ateş - Metabolik talebi azaltmak, kan akışını azaltarak İKB' yi d3ř3rebilir. Ateş metabolizmayı artırır ve hayvan modellerinde beyin hasarını artırdığı g3sterilmiştir (9). Bu nedenle, İKB artışı olan hastalarda **asetaminofen** ve mekanik soğutma dahil ateşin agresif olarak tedavisi 3nerilmektedir

Antiepileptik tedavisi - N3betler hem karmaşıklaştırabilir hem de İKB'nin y3kselmesine katkıda bulunabilir (10). N3betlerden ş3pheleniliyorsa antikonv3lzan tedavi başlanmalıdır; profilaktik tedavi supratentoryal kortikal yerleşimli y3sek riskli kitle lezyonları veya subdural hematomlar ile subaraknoid kanama gibi kortekse bitişik lezyonlarda d3ř3n3lebilir.

SPESİFİK TEDAVİLER

Ozmotik terapi ve di3rez - Hipertonik **salin**, birçok kurumda **mannitol3n** yerini alarak, birinci basamak ajan olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Bolus dozlarındaki hipertonik **salin**, İCP'yi akut bir şekilde d3ř3rebilir (11). Çalışmalarda kullanılan salinin hacmi ve dansitesi (% 7,2- 23,4) geniş çapta değişiklik g3stermiştir. Bir çalışmada travmatik beyin hasarı olan 226 hastayı 250 mL hipertonik salin (% 7,5) kullanılmıştır

(12). Hipertonik salin ve mannitolü karşılaştıran meta analizler, yüksek İKB'yi yönetmede hipertonik salinin daha fazla etkinliğe sahip olduğunu bulmuştur, ancak klinik sonuçlar sistematik olarak incelenmemiştir (12) .

Mannitol - Ozmotik diüretikler, beyin hacmini dokudan serbest suyu çekerek azaltır. Bu su ise dolaşıma girer ve böbrek yolu ile atılır. Sonuçta beyin parankimi dehidrate edilmiş olur (13). En sık kullanılan ajan **mannitoldür** . % 20'lik çözelti olarak hazırlanır ve 1 g / kg bolus olarak verilir. İdame tedavi gerektiğinde 0,25- 0,5 g / kg, genellikle her 6-8 saatte bir verilebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir ozmotik ajanın kullanımında dikkatli olunmalıdır. Etkisi genellikle dakikalar içinde ortaya çıkar, yaklaşık bir saatte zirve yapar ve 4 ile 24 saat sürer (14). Mannitol tedavisi sırasında İKB'de " rebound" artışlar bildirilmiştir; bu muhtemelen **mannitol** , tekrarlanan kullanımdan sonra, bozulmuş kan-beyin bariyerinden beyne girip, ozmotik gradient terse çevrilmekte ve rebound İKB' ye neden olabilmektedir (15). Mannitol tedavisi sırasında izlenecek faydalı parametreler serum sodyum, serum ozmolalitesi ve böbrek fonksiyon testleridir.

Mannitol kullanımıyla ilişki olarak, serum sodyum > 150 mEq, serum ozmolalitesi > 320 mOsm veya gelişen akut tübüler nekroz (ATN) görülebilir. Buna ek olarak, mannitol sistemik kan basıncını (KB) düşürebilir ve serebral perfüzyon basıncında (SPB) bir düşüş ile ilişkili ise dikkatli kullanımı gerektirir.

Diğer ajanlar - **Furosemide**, 0,5 - 1,0 mg / kg intravenöz olarak, etkisini güçlendirmek için **mannitol** ile birlikte verilebilir. Bu etki dehidratasyonu ve hipokalemiyi şiddetlendirebilir (16).

Glukokortikoidler - Orta ila şiddetli kafa travmalarında kullanılmalarının geniş bir randomize klinik çalışmalarında daha kötü bir sonuçla ilişkilendirilmiştir (17). Glukokortikoidlerin serebral iskemi veya intrakraniyal kanamanın tedavisinde yararlı olduğu düşünölmektedir. Beyin tümörleri ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının neden olduğu İKH'da faydalı olabilir.

Hiperventilasyon - Mekanik ventilasyon ile PaCO₂' yi 26-30 mmHg'ye düşürmek vazokonstriksiyon ve intrakraniyal kan hacminde bir azalma ile İKP'yi azaltmaktadır (18). Hiperventilasyon ayrıca yaralanma sonrası asidozu tamponlayabilen solunumsal alkaloz ile sonuçlanır (18). Hiperventilasyonun ICP üzerindeki etkisi kısa sürelidir (1-24 saat) (19). Terapötik hiperventilasyonun ardından, ribaund etkisinden kaçınmak için hastanın solunum hızı birkaç saat içinde normale döndürölmelidir (20). Terapötik hiperventilasyon, yüksek ICP serebral ödem, intrakraniyal kanama ve tümörü komplike ettiğinde acil bir müdahale olarak düşünölmelidir. Artmış İKB'nin nedeni ne olursa olsun, hiperventilasyon kronik olarak kullanılmamalıdır.

Travmatik beyin hasarı veya akut inme geçiren hastalarda hiperventilasyon en aza indirilmelidir. Bu ortamlarda vazokonstriksiyon, özellikle ilk 24 ila 48 saat içinde, lokal serebral perfüzyonda kritik bir azalmaya ve nörolojik hasarı kötüleştirebilir (21).

Barbitüratlar - Barbitüratların kullanımı, beyin metabolizmasını azaltarak, dolayısıyla İKB'yi azaltma ve nöroprotektif bir etki uygulama yeteneklerine dayanmaktadır (22). **Pentobarbital** genellikle 5-20 mg / kg'lık bir bolus yükleme dozu ve ardından saatte 1-4 mg / kg yükleme dozu ile kullanılır (23). Tedavi İKB, SPB ve yan etkilerin varlığına göre değerlendirilmelidir. Sürekli elektroensefalografi (EEG) izleme genellikle kullanılır; EEG'de burst supresyon maximum dozlanmanın bir göstergesidir.

Barbitürat tedavisi, muhtemelen vazopresör desteği gerektiren hipotansiyon ile komplike hale gelebilir. Barbitüratların kullanımı aynı zamanda nörolojik muayenenin kaybı ile ilişkilidir. Tedaviye

sırasında yakın İKB, hemodinami ve EEG takibi gerekir. Ayrıca tiopentalın indüksiyon sonrası hipokalemi, kesildiğinde hiperkalemi yaptığı bildirilmiştir (24).

Terapötik hipotermi - Hipotermi, serebral metabolizmayı azaltır ve beyin kan akımını ve İKB'yi azaltabilir. İlk hipotermi çalışmaları, kardiyak aritmiler ve şiddetli koagülopati gibi sistemik yan etkilerle sınırlıydı. Daha sonra hipotermimin ICP'yi düşürmede de etkili olduğu görülmüştür (25).

Hipotermi, lavaj ve soğutma battaniyeleri dahil olmak üzere tüm vücut soğutma kullanılarak, 32- 34°C'lik bir hedef çekirdek sıcaklığa kadar elde edilebilir. En iyi soğutma yöntemi (yerel ve sistemik), optimum hedef çekirdek sıcaklığı ve uygun tedavi süresi bilinmemektedir (26). Yeniden ısıtmanın 24 saatten daha kısa bir süre içinde gerçekleştirilmesi gerektiği görülmektedir (27).

Diğer yaklaşımlar - Hidrosefali belirlendiğinde, bir ventrikülostomi diğer bir seçenektir.

Dekompresif cerrahi - İKB yüksekliği olan hastalarda tek başına kraniektominin İKP'yi yüzde 15 düşürdüğü, ancak kemik kafatasına ek olarak duranın açılması İKP'de ortalama % 70' lik bir düşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (28). Dekompresif kranyektomi aynı zamanda beyin dokusu oksijenasyonunu iyileştiriyor gibi görünmektedir (29).

Kaynaklar:

1. Welch K. The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 1980; 52:693.
2. Kaye AH. *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*, 2nd ed, Churchill Livingstone, New York 2001. p.205.
3. Hadjikoutis S, Carroll C, Plant GT. Raised intracranial pressure presenting with spontaneous periorbital bruising: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1192.
4. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83: 949.
5. Bullock R, Clifton G. *Guidelines for the Management of Severe Brain Injury*, Brain Trauma Foundation/American Association of Neurologic Surgeons, New York 1995.
6. Schmoker JD, Shackford SR, Wald SL, Pietropaoli JA. An analysis of the relationship between fluid and sodium administration and intracranial pressure after head injury. *J Trauma* 1992; 33: 476.
7. Davella D, Brambilla GL, Delfini R, et al. Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part III). Criteria for surgical treatment. *J Neurosurg Sci* 2000; 44: 19.
8. Lassen NA, Christensen MS. Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 1976; 48: 719.
9. Busija DW, Leffler CW, Pourcyrous M. Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs. *Am J Physiol* 1988; 255:H343.
10. Gabor AJ, Brooks AG, Scobey RP, Parsons GH. Intracranial pressure during epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57: 497.
11. Ware ML, Nemani VM, Meeker M, et al. Effects of 23.4 % sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery* 2005; 57: 727.
12. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg* 2012; 116:210.
13. Paczynski RP. Osmotherapy. Basic concepts and controversies. *Crit Care Clin* 1997; 13: 105.
14. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1986; 64: 754.
15. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, et al. Increases in spinal fluid osmolarity induced by mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 584.
16. Chesnut RM, Marshall LF. Management of head injury. Treatment of abnormal intracranial pressure. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 267.

17. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; 365:1957.
18. McLone D. *Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System*, 4th ed, W.B. Saunders, Philadelphia 2001. p.626.
19. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347: 43.
20. Yundt KD, Diringner MN. The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin* 1997; 13: 163.
21. Imberti R, Bellinzona G, Langer M. Cerebral tissue PO₂ and S_{ijv}O₂ changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002; 96: 97.
22. Nordström CH, Messeter K, Sundbärg G, et al. Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg* 1988; 68: 424.
23. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg* 1979; 50: 26.
24. Ng SY, Chin KJ, Kwek TK. Dyskalaemia associated with thiopentone barbiturate coma for refractory intracranial hypertension: a case series. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1285.
25. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al. Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 1998; 89: 206.
26. Mellergård P. Changes in human intracerebral temperature in response to different methods of brain cooling. *Neurosurgery* 1992; 31: 671.
27. Burkert W, Paver HD. [Decompressive trepanation in therapy refractory brain edema]. *Zentralbl Neurochir* 1988; 49: 318.,
28. Jourdan C, Convert J, Mottolese C, et al. [Evaluation of the clinical benefit of decompression hemicraniectomy in intracranial hypertension not controlled by medical treatment]. *Neurochirurgie* 1993; 39: 304.
29. Jaeger M, Soehle M, Meixensberger J. Effects of decompressive craniectomy on brain tissue oxygen in patients with intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:513.

Otizm Spektrum Bozukluğunda Güncel Beslenme Yaklaşımları

Nisa HIZIROĞLU¹
Aliye ÖZENOĞLU²

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), doğuştan gelen veya doğumdan itibaren ilk 3 sene içerisinde gelişilebilen nöro-gelişimsel farklılıklar olarak tanımlanan bir hastalıktır (APA,2013). Psikolojik bir hastalık olarak bilinen OSB, başlangıçta yaygın gelişimsel bozukluk olarak tanımlanırken, DSM-5 kriterlerinde olarak 'Nörogelişimsel Bozukluklar' kategorisinde değerlendirilmektedir (APA,2013). OSB tanısı almış bireylerde temel olarak sosyal iletişim ve etkileşim kurmada zorluklar; streotip davranışlar (tekrarlı ve takıntılı motor davranışlar), dikkat dağınıklığı, hafızada güçlük görülür (Özeren,2013). Belirli semptomların yanında OSB tanısı almış çocuklarda komorbid olarak epilepsi, anksiyete, hiperaktivite, bipolar bozukluğu, uyku problemleri ve gastrointestinal bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (Kittana & ark., 2021).

OSB'nin son 10 yılda dünyadaki prevalansı artış göstermiş olup; 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanan Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control) raporuna göre dünyadaki her 68 çocuktan 1'sinin OSB olduğu saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde OSB prevalansının %1,5'ten daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (Lyll & ark.,2017). Ülkemizdeki OSB prevalansı net olarak bilinmemektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2018 yılında tanı alan birey sayısı 82.079 erkek ve 25.755 kız olmak üzere toplam 107.834 kişi olarak saptanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019). OSB tanısı alan bireyler arasında hastalık erkek çocuklarda kızlardan daha fazla görülmektedir (Kadak, 2019).

OSB, yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkmakta ve etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. OSB oluşumunda tek bir faktörden çok, genetik ve çevresel faktörlerin çoklu mekanizmalar halinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (Risch & ark.,2014). Bir meta-analizde, genetik faktörlerin OSB oluşumunda %74-93 oranında katkıda bulunmakla birlikte yine de tek başına yeterli olmadığı belirlenmiştir (Tick & ark.,2016). Ebeveyn yaşının ileri olması, endokrin bozucu kimyasal ve radyasyon maruziyeti, ilaç alımı, civa/kurşun/alimünyum gibi çevresel toksinlerin OSB oluşumunda etkili olabileceği bildirilmiştir (Lyll vd., 2017 & Cekici ve Sanlier., 2019). Prematüre doğum, annenin gebelik boyunca başta folik asit olmak üzere yeterli vitamin ve mineral alamaması, bozulmuş otoimmünitenin OSB oluşumunda etkili mekanizmalar arasında sayılmaktadır (Lyll & ark., 2017; Cekici & Sanlier., 2019). Anne-çocuk arasındaki psikososyal bağın yetersiz olmasının da OSB gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (Özeren,2013). İlk 6 ay ve 2. yaşa kadar elzem olan anne sütü tüketiminin, OSB riskini azalttığını gösteren bulgular mevcuttur (Say, Babadağı & Karabekiroğlu, 2015; Huang & ark., 2021)

¹ Diyetisyen, İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, nisahiziroglu@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0397-3679

² Prof. Dr. İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, aozenoglu@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-3101-7342

OSB ve Mikrobiota-Bağırsak-Beyin Eksenini

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda, bağırsak mikrobiyotasının OSB oluşumunda ve hastalığın şiddetinde etkili olduğu düşünölmektedir (Berding & Donovan, 2016). Mikrobiyota ve beyin arasındaki çift yönlü iletişim vagus siniri ve enterik sinir sistemi aracılığı ile gerçekteşir. Böylece beyin, gastrointestinal sistemin motor, duyuusal ve salgılayıcı yönlerini etkileyebilirken; bağırsak da enterik nöronların uyarılması sonucu meydana gelen metabolik değişimler aracılığı ile beyin fonksiyonları etkileyebilir (Özer, Özyurt & Harsa., 2019).

Mikrobiyatada bulunan patojen/kommensal/simbiyotik mikroorganizmalar arasındaki dengesizlik 'disbiyosize' neden olur. Bunun sonucunda intestinal bariyerin bütönlüğü bozulur, toksin ve metabolitler sistematik dolaşıma katılarak kan-beyin bariyerine geçer ve nörolojik semptomlar meydana gelir (Fattorusso & ark., 2019). Literatürde 'Sızdıran Bağırsak Hipotezi – Leaky Gut Syndrome' olarak geçen bu hipotezin OSB etiyolojinde etkili olduğu düşünölmektedir (Karhu & ark.,2020; Kitanna & ark.,2021). Yapılan araştırmalarda OSB tanısı almış bireylerin mikrobiyotalarında disbiyotik ortam olduğu saptanmıştır (Finegold & ark., 2010; Fottorusso & ark., 2019)

Beyin-bağırsak aksının bozulması; bağırsakta disbiyotik bir ortam oluşmasına ve inflamasyona neden olarak nöropsikolojik hastalıklarda artış gösteren IL-1, IL-6, IL-18 gibi sitokinlerin salınımına yol açarak bağırsak geçirgenliğini arttırdığı düşünölmektedir (Fottorusso & ark., 2019; Özenoğlu,2020). Enterik nöronların uyarılması sonucu salgılanan dopamin, serotonin ve GABA gibi nöropeptid ve hormonların vagus siniri aracılığı ile kan-beyin bariyerini geçerek nörolojik semptomlara neden olabilir (Özer, Özyurt & Harsa., 2019). GİS semptomları, %95'i bağırsaklarda üretilen serotonin düzeyini etkilemektedir. Serotonin düzeylerindeki dengesizliğin otizm ve şizofreni gibi nöropsikolojik hastalıkların etiyolojinde etkili olduğu saptanmıştır (Doğan & ark., 2018).

Prenatal ve postnatal evrede bireylerde çevresel faktörlere bağlı olarak bağırsaklarda disbiyosiz görölmesi sonucu artan bağırsak geçirgenliğinin, OSB tanısı almış bireylerde gastrointestinal problemlerin (gaz, diare, konstipasyon vs) sıklıkla görölmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Kittana & ark.,2021). OSB'li çocuklarda sızdıran bağırsak sendromunun varlığında GİS semptomlarının aslında hastalığın bir sonucu olduğu düşünölmektedir (Al-Ayadhi & ark., 2021). GİS semptomlarının OSB tanısı almış bireylerde kaygı ve huzursuzluğu artırarak hastalığın şiddetini arttırdığı görölmüştür (Kittana & ark.,2021). Bir araştırmada otizm şiddeti ile GI disfonksiyonunun şiddeti arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Tomova & ark., 2015).

Diyet şekli (rafine şeker ve doymuş yağ tüketimi vs), konakçının genetik özellikleri ve doğum şekli (normal/sezeryan), stres, antibiyotik kullanımı ve yaşam şekli bağırsak mikrobiyotasının ekolojik popölyasyonunu ve çeşidini etkileyerek var olan dengenin bozulmasına neden olabilir (Özenoğlu, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının dengesinin bozulması, metabolizmada düzensizliklere neden olarak ve beyin-bağırsak aksını etkileyerek metabolik hastalıklara (obezite, alerjik hastalıklar, IBS, GİS problemleri) ve nörolojik bozukluklara (anksiyete, depresyon, dikkat eksiliği ve hiperaktivite, duygu durum bozukluğu) neden olmaktadır (Özer, Özyurt & Harsa., 2019). Nöropsikolojik hastalıkların varlığı da beyin-bağırsak aksını etkileyerek çeşitli metabolik hastalıkların gelişmesinde risk faktörü olarak rol oynayabilir.

Çalışmaların bir kısmı erken dönemde antibiyotik kullanımının mikrobiyatada dengesizliğe neden olabileceğini ve OSB riskini artırabileceği gösterirken bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Łukasik & ark., 2019; Gürsoy & Andaç.,2019). Bunun yanında, OSB'li bireylerin enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskinin fazla olmasına dayanarak yüksek dozda antibiyotik

tedavisi uygulanması, bireylerde disbiyosize yol açarak nörotoksin üretiminde artış meydana getirdiği ve böylece, nöro-bilişsel fonksiyonları ve OSB semptomları arttırabileceği düşünülmektedir (Berding & Donovan.,2016; Kraneveld & ark., 2016; Gürsoy & Andaç., 2019). Malezyalı çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada, sezeryan doğum şeklinin OSB riskini arttıran bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (Galvan & ark.,2020). Prenatal dönemde enfeksiyon maruziyetinin OSB riskini arttırabileceğini düşündüren çalışma bulguları da mevcuttur (Atladóttir & ark., 2010).

Otizimde Beslenme Sorunları

Otizm spektrum bozuklukları, beslenme de dahil olmak üzere günlük yaşamın birçok alanını etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. OSB'li hastalarda, hastalığın patofizyoloji doğrultusunda beslenme sorunları oldukça sık görülmekte olup makro ve mikro besin eksikleri ve bu eksiklerden kaynaklanan sağlık problemleri ortaya çıkmaktadır. Otizmlili bireylerde en sık gözlemlenen beslenme sorunu besin seçiciliğidir. OSB hastalığı ile karakterize basmakalıp ve tekrarlayıcı davranışlar besin seçimini de etkileyebilir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019). Literatürde otizmlili çocukların yemeklerde seçici davrandıkları; yeni yiyecek denemeyi reddetmenin yaygın olduğu, yiyecekleri renk, tat ve koku özelliklerine göre de tercih ettiklerini yönünde görüş birliği vardır (Mari-Bauset & ark., 2014; Güner & Bilkay., 2022).

OSB'li çocuklarda besin seçiciliğine bağlı olarak mikro besin öğelerinin yetersizliği görülmesi muhtemel bir sonuç olarak düşünülmüş olup yapılan araştırmalarda; OSB tanısı almış çocukların OSB olmayan çocuklara göre daha az miktarlarda A, D, E vitaminleri, folik asit ve kalsiyum, protein ve B grubu vitaminlerini (B1, B2, B3, B6) tükettikleri görülmüştür (Sun & ark., 2013 & Barnhill & ark.,2018). Vitamin ve mineral eksiklerine bağlı olarak OSB çocuklarda raşiztm, skorbut ve göz problemleri görüldüğünü bildiren araştırmalar bulunmaktadır (Ma, Thompson & Weston., 2016; Hartman& Silver.,2021; Adachi & ark.,2021).

OSB bireylerde görülme olasılığı yüksek olan; kronik diare, konstipasyon, kusma, bulantı, karında şişlik, besin intoleransı gibi GİS bozukluklarının varlığı çocuklarda besin alımını etkileyebilmektedir. Besin seçiciliğine bağlı olarak lif içeriği yüksek olan sebze ve meyve tüketiminin az olması konstipasyona veya basit şeker içeriği yüksek olan besinleri fazla tüketmek diare gibi GİS semptomların gelişmesine ya da şiddetinin artmasına neden olabilir (Kittana & ark.,2019). Aynı zamanda GİS problemlerinin olması; besinler emilimi ve sindirimi etkileyerek mikrobeyin öğelerinin yetersizliklerine yol açabileceği ve bu yetersizliklere bağlı hastalıkların oluşum riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

Literatürde OSB'li bireylerde obezite oranının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (Kahathuduwa & ark.,2019) yanında OSB'li bireylerin OSB tanısı olmayan yaşlılarına göre Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerlerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Mari-Bauset & ark., 2015).

OSB tanısı almış çocuklarda spesifik olarak görülen besin seçiciliği ve yetersiz fiziksel aktivite varlığının, bireylerde kilo artışına ve daha sonrasında obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde 2020 yılında yapılan bir araştırmada OSB tanısı almış bireylerin BKİ değerlerine göre çocukların %18'i hafif şişman ve %42'si şişman olduğu saptanmış iken (Çiftçi,2020); İspanya'da yapılan bir araştırmada 40 OSB'li çocuktan yaklaşık %20'sinin BKİ değerleri 5.persentil değerinden küçük olduğu saptanmıştır (Mari-Bauset & ark., 2015). Besin seçiciliği ve gastrointestinal bozuklukların olması sonucu çocuklarda yetersiz ve dengesiz beslenmenin vücut ağırlığında kayıplar meydana gelebileceği düşünülebilir.

Güncel Beslenme Yaklaşımları ve Etkinlikleri

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde hastalığın etiyolojisi ve patofizyolojisi doğrultusunda beslenme eksiklerinin giderilmesinde, hastalığa neden olan metabolik yollarda rol alan besin öğelerinin elverişli kullanıldığı tıbbi beslenme tedavisi ile semptomların azalabileceği öngörülmüştür.

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet (KD), OSB'de en çok araştırma yapılan beslenme tedavisi yaklaşımıdır. OSB tanısı almış bireylerde epileptik nöbetlerin yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır (Şener&Özkul, 2018). Ketojenik diyet iki temel mekanizma hedef alınarak tedavi yaklaşımı olarak kullanılmıştır. Epileptik nöbet geçiren ve ilaca dirençli oran OSB tanısı almış bireylerde KD tedavisinin hiperaktivite ve zihinsel bulanıklığa karşı teröpatik etki gösterebileceği düşünülmüştür. Diğer bir yaklaşım ise OSB olan bireylerde hastalığın patofizyolojisine dayalı olarak bozulmuş glikoz metabolizması sonucu gelişen mitokondriyal hasarın giderilmesi amacıyla tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir (Cekici & Sanlier., 2019).

Araştırma bulguları ketojenik diyet tedavisinin, OSB'de meydana gelen metabolik düzensizlikleri etkileyerek, çocuklarda epileptik nöbetlerin yanında hiperaktivite, mental retardasyon ve dikkat eksikliği sıklığının azaldığını göstermekte olup, KD tedavisinin OSB üzerinde teröpatik etkinliğinde fikir birliği sağlanmıştır (Castro & ark., 2015; Varesio & ark., 2021). Bir vaka raporunda, yüksek OSB semptomları ve epileptik nöbet geçiren 6 yaşındaki bir çocukta; 6 ay boyunca uygulanan KD tedavisi süresince semptomlarda ciddi bir iyileşme görülmüş ve bu süreçte hiçbir psikofarmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmadığı belirtilmiştir (Zarnowska & ark, 2018).

Uzun süreli ketojenik beslenmenin mikrobiyota üzerinde bazı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Zhang ve ark, (2018), epilepsi tanılı çocuklara uygulanan 6 aylık ketojenik diyet tedavisi sonrasında tedaviye yanıt verenlerde nöbet sayılarında azalma olduğu, incelenen gaita örneklerinde Firmicutes suşunda azalma ve Bacteroidetes düzeylerinde artış olduğunu gözlemlenmiştir. Farelerde otizm benzeri semptomlar gösteren BTBR fare modelinde KD uygulaması sonucu farelerin dışkı örnekleri incelendiğinde mikroorganizmaların genel zenginliğini azaldığı, OSB'de yaygın olan bozulmuş Firmicutes/Bacteroides oranının iyileştirerek KD diyet tedavisinin terapötik etkiye neden olduğu ve semptomları iyileştirdiği görülmüştür (Newell & ark., 2016). Çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, ketojenik diyetin epileptik atak ve bozulmuş mitokondriyal fonksiyonlardaki etkinliğinin yanında, OSB'li bireylerde bağırsak florasında anti-mikrobiyal etkiye neden olarak davranışsal semptomları iyileştirdiği düşünülebilir.

OSB tanısı alan çocuklarda besin seçiciliğinin fazla olması nedeniyle ketojenik diyet tedavisinin tolere edilmesi ve sürdürülmesi oldukça zordur. KD uygulanan çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada; tedavinin yan etkisi olarak 2-4 hafta içerisinde konstipasyon, diyare ve kusma gözlemlendiği bildirilmiştir (Dhamija, Eckert & Wirrell., 2013; Varesio & ark., 2021). Yüksek yağ (%90) ve çok düşük oranda karbonhidrat (%7) ve protein (%3) içeren ketojenik diyetin uzun süreli uygulanması sonucunda çocuklarda besin öğelerinin eksiklerine bağlı sorunlar gelişebilir. Klasik ketojenik diyet doğrultusunda lezzet ve toleransı arttırmak amacıyla Modifiye Atkins Diyeti (MAD), Orta Zincirli Ketojenik Diyet (MCT-KD) ve Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (LGIT) diyetleri geliştirilmiştir (Kossoff & ark., 2018). Bu diyetlere ilişkin çalışmalar daha çok epilepsi üzerinden yapılmış olup OSB'de etkinliğini belirtilen çalışmalar azdır (Uyar & Şanlier., 2018; Gümüş & Yardımcı., 2018).

Orta zincirli yağ asitleri (MCT) mitokondriyal fonksiyona ihtiyaç duymadan organizmada kolayca oksitlenip, asetil-coa üretimini artırarak keton cisimciklerinin oluşumunu sağlar (Gümüş & Yardımcı., 2018). MCT içeren beslenme tedavisi uygulanan dirençli epilepsi hastası çocuklarda nöbetler daha az oranda görüldüğü, bazı çocukların nöbetlerin tamamen kontrolünün sağlandığı saptanmıştır (Lambrechts & ark., 2015). Lee ve ark (2018) yaptıkları çalışmada ise tek bir beslenme tedavisinin yanında MCT ile modifiye edilmiş ketojenik- glutensiz diyetin OSB’li bireylere 3 ay boyunca uygulanması sonucunda otizm semptomlarının ciddi bir oranda iyileşme gösterdiği; özellikle rutinde ısrar etme ve tekrarlayan davranışlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Aynı zamanda korku, sinirlilik, vücut kullanımı ve taklit yeteneğinin geliştiği gözlenmiştir (Lee&ark., 2018). Klasik ketojenik diyetten çok MCT ile modifiye edilmiş ketojenik diyet uygulamasının, yağ içeriğinin daha düşük ve protein ve karbonhidrat miktarının daha fazla olması dolayısıyla çocuklara daha kolay tüketilmektedir. Fakat teröpatik etkinliğini kanıtlamak için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Başka bir yaklaşım olan Yüksek Yağlı Diyet (YYD) uygulamaların OSB tanısı alan bireylerde semptomları artırabileceği düşünülmektedir. Ketojenik diyetten farklı bir kavram olarak karşımıza çıkan YYD ile beslenen bireylerde hipotalamustaki dopamin sinyallerini azaltarak sinir sistemi ve dopamin mekanizmasında disfonksiyona neden olur. Bozulan dopamin mekanizması sonucunda bireyde OSB semptomlarının artabileceği aynı zamanda bireyde haz duygusunun kaybolması sonucu iştah-tokluk mekanizmasını bozarak kilo alımına yol açabileceği düşünülmektedir (Cekici & Sanlier., 2019; Özenoğlu, 2020). Farelerde otizm benzeri semptomlar gösteren BTBR fare modelinde YYD uygulaması sonucunda otistik benzeri davranışlarında artış meydana geldiği; YYD ile beslenen farelerin kontrol grubuna göre daha yüksek ağırlığa ve hipotalamusta daha az dopamin reseptörüne sahip oldukları saptanmıştır (Zilkha, Kuperman & Kimchi., 2017). Özellikle literatürdeki doymuş ve trans yağların olumsuz sağlık sonuçlarını düşünüldüğünde, YYD diyetinin metabolik durumu etkilediği ve OSB ile ilişkili olabileceği öngörülebilir (Carpita, Muti & Dell’Osso., 2018).

Glutensiz – Kazeinsiz Diyet (GF-KF)

Ketojenik diyetten sonra etkinliği en çok araştırılan beslenme yaklaşımı ‘glutensiz-kazeinsiz’ beslenme modelidir. Üç varsayımdan hareketle bu beslenme yaklaşımı oluşturulmuştur. 1: Gluten ve kazeinin metabolik süreçlerde proinflamatuvar ajan olarak görev alıp anormal sitokin artışına neden olmasıdır. Yapılan araştırmalarda OSB’li çocuklarda gluten, kazein ve soya protein alımının var olan inflamasyonu arttırdığı bilinmektedir. 2: Gluten ve kazeinin immün yollarda bozukluklar meydana getirerek otoimmün hastalıkların oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. 3: Gluten ve kazein merkezi sinir sisteme hasar verir; OSB’li çocuklarda bozulmuş bağırsak mikrobiyotası nedeniyle gluten ve kazein villüslardan kana geçerek nörotoksin olan kaze-morfin ve gluteo-morfine dönüşür. Böylece kan-beyin bariyerini geçerek Merkezi Sinir Siteminde (MSS) oluşturduğu hasar sonucunda otizm semptomları gelişir (Baspınar&Yardımcı, 2020). GF-KF diyetin etkinliğini inceleyen bir meta-analizde, araştırmaya dahil edilen 3 çalışmada diyet sonrası davranışlarda iyileşmeler gözlemlenirken; 5 çalışmada stereotipik davranışlarda önemli azalmalar belirtilmiştir (Quan & ark., 2022). GF-KF ile beslenen OSB’li bireylerde diyet uygulama öncesinde var olan GİS semptomları ve davranış bozukluklarının kontrol grubuna göre azaldığını tespit edilmiştir (Ghalichi&ark., 2015). Bununla birlikte, GF-KF diyet uygulaması sonucu OSB semptomların değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır (Hyman & ark., 2015; González-Domenech & ark., 2019; Alamri, 2020). Ülkemizde yayımlanan bir tez çalışmasında, otizmlili bireylerde GF-KF diyet uygulanan çocuklarda; diyet sonrası konstipasyon, karın ağrısı, gaz şikayetlerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Tekkeli, 2021).

Gluten ve kazein metabolizma üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ve bu nedenle, OSB’li bireylerde semptomları artırabileceği düşünülse de gluten ve kazeinin diyetten elimine

edilmesinin etkinliğini gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Aynı zamanda, GF-KF diyetin çocuklar tarafından sürdürülebilir bir beslenme yaklaşımı olmadığı, (González-Domenech & ark., 2019), uzun süre tüketilmesinin bireylerde mikro-besin eksiklerine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır

Özel Karbonhidrat Diyeti (Specific Carbonhydrate Diet- SCD)

Spesifik karbonhidrat türlerinin (polisakkarit ve disakkarit) kısıtlandığı eliminasyon diyeti olan SCD; OSB hastalarının mikrobiyotaların da bulunan patojenik mikroorganizmaların aşırı büyümesini engellemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu nedenle, bağırsaklarda patojenik mikroorganizmalar için prebiyotik özellik gösterecek olan kompleks karbonhidratların bazıları ve tüm basit karbonhidrat çeşitlerinin beslenmeden elimine edilmesi esasına dayanır.

SCD diyet uygulamasının Crohn ve Irritabl Bağırsak Sendromu (IBS) tedavisinde kullanıldığında, semptomları iyileştirici etkileri olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (O'Dwyer & Darville., 2015; McCormick & Logomarsino., 2017). Bir çalışmada, OSB ve Frajil X Sendromu (Kadak,2019) olan 4 yaşındaki bir çocuğa belirli bir süre SCD uygulanması sonucunda çocuğun büyüme ve gelişmesinin ilerlediği, gastrointestinal semptomların azaldığı ve sosyal davranışların iyileştiği gözlenmiştir (Barnhill & ark.,2020). SCD müdahalesinden sonra postür / kendine zarar verme, davranış, sinirlilik ve anksiyete gibi GI semptomlar ile ilgili davranışlarda önemli azalmalar bildirilmiştir (Barnhill & ark., 2019). Genel olarak, bu sonuçlar, SCD müdahalesinin gastrointestinal sistem ile ilgili davranışlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Otizmlili bireylerde gastrointestinal bariyerin bütünlüğünü sağlamak için tasarlanan SCD diyetinin IBS, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olduğu bulunmuş olup, OSB üzerinde de teröpatik etki gösterebileceği düşünülmektedir.

Gaps Diyeti

GAPS diyeti, nöroloji ve beslenme alanında uzmanlaşmış tıp doktoru olan Dr. Natasha Campbell-McBride'in tarafından öne sürülmüştür. Diyet aslında Özel Karbonhidrat Diyeti – SCD'nin daha fazla geliştirilmiş halidir. Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (GAPS) diyet yaklaşımının temel hedefi otizmlili bireylerde sızdıran bağırsak sendromuna karşı etkinlik göstererek; toksinlerin bağırsak lümeninden geçişini önlemek ve böylece kan-beyin bariyerinin aşılmasına izin vermeyerek semptomları hafifletebileceği düşünülür. Yaklaşık 2 yıl süren GAPS diyeti; Giriş/Ön Hazırlık, Tam Gaps Diyeti ve Gaps'ten Çıkış olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Tam GAPS diyetinde amaç dengeli bir bağırsak florası ile psikolojik ve fizyolojik problemleri ortadan kaldırmak olup, diyetten çıkış aşamasında bağırsak florası ve epitelinin tamamen iyileşmiş olması beklenir (Campbell-McBride, N, 2018). GAPS diyetinde bağırsaktaki patojen bakterileri besleyen, nörotoksin üreten besinler ve işlenmiş gıdalar çıkartılır. Bu doğrultuda, şeker ve yapay tatlandırıcılar, alkol, soya, çay, kahve, pirinç, mısır, yulaf, nişasta içeriği yüksek olan besinler elimine edilir. Aynı zamanda, OSB'li çocuklarda yeteri kadar sindirilemeyen gluten ve kazeinin kan-beyin bariyerini geçmesi sonucu opioid türü benzer metabolik ürünlere dönüşmesi nedeniyle GAPS diyetinde de elimine edilir (MacSharry, G. 2018). Diyette özellikle bağırsak florasını düzenleyecek fermente yiyecekler ve probiyotik kaynakları beslenmeye dahil edilir. Otizmlili bireylerde GAPS diyet etkinliğini gösteren oldukça az çalışma olup, ülkemizde Çıkılı ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, GAPS diyeti uygulayan 15 OSB'li çocuğun ailesi ile yapılan görüşmede; katılımcıların %20'si çocuklarının konuşma durumunda iyileşme olduğunu, %16'sı konstipasyonun düzeldiğini, %12'si öfke nöbetlerinde azalma olduğunu ve %8'i göz temasında artış olduğunu bildirmiştir. SCD ve GAPS diyeti yanında omega-3, askorbik-palmitat, probiyotikler, D ve C vitamini takviyeleri içeren kombine beslenme protokolünün uygulandığı OSB'li çocuklarda sinirlilik ve hiperaktivite davranışlarında gerileme görüldüğü, gastrointestinal semptomlardan özellikle karın ağrısı ve

şişkinlik şikayetlerinin azaldığı tespit edilmiştir (Abele & ark., 2019). GAPS diyetinin sadece otizm değil dikkat eksikliği, şizofreni, disleksi ve bipolar bozukluk gibi diğer nöro-psikolojik hastalıkların tedavilerinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Ciddi ve uzun bir eliminasyon sürecini kapsayan GAPS diyetinin aileler tarafından uygulanabilirliği, maliyetinin yüksek olması ve diğer faktörler nedeniyle sürdürülebilir olması güçtür (Çıkkılı, Deniz & Çakal., 2019). Otizimli bireylerde GAPS diyetinin etkinliğini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Candida Diyeti

OSB'li bireylerin fekal mikrobiyotaları incelendiğinde maya benzeri bir mantar olan 'Candida albicans' cinsinin fazla olduğu saptanmıştır (Strati & ark., 2017). Organizmada Candida albicans mantar cinsinin fazla olmasının hiperaktivite ve saldırganlık gibi otizm semptomlarında artışa yol açtığı yönündeki bulgulara dayanarak beslenmeden Candida albicans türünün artmasına yönelik yaklaşımların elimine edilmesi esasına dayanır. Bu doğrultuda, gluten (mısır ve pirinç dahil) ve kazein içeren, şeker ve nişasta içeriği yüksek besinler, asit-baz dengesini korumak amaçlı salisilat içeren besinler (domates, elma, üzüm vs) ve renklendirici içeren besinler beslenmeden elimine edilir (Emam, Mamdouh & Abdelrahim.,2012; Önal & Uçar., 2017). Otizimli çocuklarda candida ekoloji diyetinin etkinliği kanıtlayan çalışmalar oldukça az olup yeterli fikir birliği sağlanamamıştır.

Omega-3 Takviyeleri

Çoklu doymamış yağ asitlerinden olan Omega-3, içerisindeki Eikosa Pentaenoik Asit (EPA) ve Dokosa Heksaenoik Asit (DHA) nedeniyle beyin gelişimi için oldukça elzemdir. Eksikliğinde nörolojik fonksiyonlarda aksaklıklar; dikkat eksikliği, hiperaktivite, depresyon ve otizm riskini arttırdığı bilinmektedir (Lange,2020). Bir çalışmada, OSB'li bireylerde DHA, EPA ve Araşidonik Asit (ARA) düzeylerinin daha düşük ve Omega-6 / Omega-3 oranının daha fazla olduğu saptanmıştır (Mazahery & ark., 2017). Proinflamatuvar sürecin artmasına neden olan Araşidonik Asidin (Omega-6) organizmada daha fazla olmasının; inflamasyonu arttırması ve oksidatif strese neden olarak metabolik yolları etkileyebileceği ve otizmde görülen semptomların artışına neden olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmaların (Martins, Bandarra & Figueiredo-Braga., 2020 & Veselinović & ark., 2021) bulgularına dayanarak nörolojik fonksiyonlar için olarak elzem omea-3 yağ asitlerinin takviye olarak alınmasının otizm semptomlarının iyileştirilmesine katkıda bulunacağı varsayılmaktadır. ABD'de OSB tanısı almış 5-8 yaş arasındaki çocuklarda yürütülen bir çalışmada, deney grubuna 6 hafta boyunca günlük 1.5 g omega-3 takviyesi verilirken kontrol grubuna plasebo verilmiştir (Bent, 2014). Çalışmada, deney grubunun, kontrol grubuna göre hiperaktivite oranının azaldığı tespit edilmiş olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Doaei ve ark (2021), çalışmalarında omega-3 takviyesi sonrasında basma kalıp davranışlar ve sosyal iletişim becerileri başta olmak üzere otizm semptomlarının azaldığını tespit etmişlerdir. Erken doğan bebeklerde ileride OSB semptomlarının görülme riskine karşı yapılan çoklu doymamış yağ asit takviyelerinin dil gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür (Sheppard & ark., 2017).

Hollanda'da okul öncesi (2-5 yaş) dönemde OSB tanısı almış toplam 38 çocuk üzerinde yürütülen plasebo kontrollü benzer bir çalışmada, günlük 1.5 g EPA + DHA takviyesinin davranışlar üzerinde bir etkisinin olmadığı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmediği saptanmıştır (Mankad & ark., 2015). Litatürde sadece omega-3 takviyesinin OSB semptomlarını kesin bir şekilde iyileştirdiğini gösteren bulgular oldukça az olup (Cheng & ark., 2017); genellikle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (Martins, Bandarra & Figueiredo-Braga., 2020). Prematüre doğan çocukların otizme yakalanma riskinin normal zamanında doğan çocuklara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (Pinto-Mart'in & ark., 2011). Düşük doğum ağırlığı ve otizm semptomları görülen çocuklara yapılan çoklu ve tekli doymamış yağ asit takviyesi sonucunda; deney grubunda plasebo grubuna göre otizm semptomlarında azalmalar

istatistiksel olarak saptanmıştır (Keim & ark., 2018). OSB için nöroinflamatuvar terimin kullanılması sonucunda, güçlü bir anti-inflamatuvar olan omega-3 takviyesinin inflamasyonu azaltarak semptomları düzelteceği düşüncesi ile yeteri kadar alınması hastalığın seyri için önemli olabilir. Tek başına omega-3 takviyesi yerine elzem olan tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin belirli bir kombinasyon tedavisi olarak alınmasının terapötik etkinliği artırabileceği sonucuna varılmıştır (Keim & ark., 2018).

Probiyotik ve Prebiyotik Takviyesi

Otizmli bireyler üzerine yapılan araştırmalarda bağırsak florasında ekolojik çeşitlilikte farklılık olduğu ve bu farklılık sonucunda gastrointestinal ve nörobilişsel semptomlar arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır (Patusco & Ziegler., 2018). Otizmli bireylerin mikrobiyotaları incelendiği zaman yüksek Clostridium, Bacteroidetes ve düşük Bifidobacterium, Firmicutes seviyeleri bildirilmiştir (Navarro, Liu & Rhoads., 2016). Bacteroidetes/Firmicutes oranının OSB'li bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (Tomova & ark., 2015; Xu & ark., 2019).

Shaaban ve arkadaşları (2019) OSB tanılı çocuklara 3 ay boyunca uyguladıkları probiyotik takviyesi sonucunda incelenen fekal mikrobiyotalarda; Bifidobacteria ve Lactobacillus türlerinde artış, otizm şiddetinde ve GİS semptomlarda iyileşmeler gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, bireylere uygulanan takviye sonrası vücut ağırlıklarında önemli bir azalma olduğu rapor edilmiştir. On probiyotik suşu içeren VSL#3 karışımını takviye olarak alan otizmli bireylerde GİS rahatsızlıkları ve otizmde görülen semptomlarda terapötik etki gösterdiği saptanmıştır (Garcia-Gutierrez, Narbad & Rodriguez., 2020). Probiyotik takviyesinin otizmli bireylerde yüksek miktar bulunan proinflamatuvar sitokin IL-13 ve TNF- α üretimindeki azalmada etkili olabileceği saptanmıştır (Sanctuary & ark., 2019).

Probiyotiklerin beslenmeye dahil edilmesinin OSB bireylerde bozulmuş mikrofloral dengeyi etkileyip çift etkili yolak olan beyin-bağırsak aksını düzelterek gastrointestinal semptomları hafiflettiği ve otizmde görülen davranışları iyileştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Arnold & ark., 2019; Ng & ark., 2019). Probiyotik takviyelerinin bağırsak geçirgenliğini düzenlemeye yardım ettiği bilinmekte birlikte davranışlar üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Gastrointestinal mikroflora için besin kaynağı olan prebiyotiklerin beslenmeye dahil edilmesi sonucunda anksiyete ve OSB davranışlarında azalma görüldüğü ve uyku kalitesinin arttığı saptanmıştır (Grimaldi & ark., 2018).

Vitamin ve Mineral Takviyeleri

Çocuklarda besin reddi, takıntılı besin seçimi, GİS problemleri ve özel diyetler (KD, GF-KF, SCD) otizmde vitamin-mineral eksikliğinin başlıca nedenleri olarak kabul edilir. OSB tanısı almış çocuklarda B grubu vitaminleri (B1, B3, biotin, B12, B6), A vitamini, C vitamini, D vitamini; kalsiyum, demir, selenyum, çinko, magnezyum, iyot, folik-asit eksikliklerinin görüldüğü bildirilmiştir (Stewart & ark., 2015). OSB'li çocuklarda kronik olarak görülen vitamin ve mineral yetersizliklere bağlı olarak çeşitli sağlık sorunları saptanmıştır (Hartman & Silver., 2021; Adachi & ark., 2021)

Organizmada çeşitli görevlerin yürütülmesindeki fonksiyonları nedeniyle büyüme ve gelişme için elzem olan A vitamininin serum düzeyinin, OSB çocuklarda daha düşük olduğu (Hyman & ark., 2012; Zhu & ark., 2020); bu durumun OSB semptomları ve şiddeti ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Liu & ark., 2021). Özellikle, A vitamini eksikliğinin nörolojik sistemde sinaptik

fonksiyonu ve beyin gelişimini etkileyerek otizmde görülen semptomların oluşumunda bir risk oluşturabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda OSB'li bireylerde görülen A vitamini eksikliğinin geri dönüşü olmayan görme bozukluklarına neden olduğu saptanmıştır (Adachi & ark., 2021 & Cheah & ark., 2022). OSB bireylere 6 ay boyunca yapılan A vitamin takviyesi sonucunda, fekal mikroflorada Bacteroidetes/Fimicutes oranının önemli ölçüde arttığı ve metabolik yollarda iyileşmeler olduğu gözlenmiş, ancak takviye öncesi ve sonrasında CARS (Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği) puanlarında bir değişim bulunamamıştır (Liu & ark., 2017). A vitaminin sindirim sisteminde bağırsak mikroflorasını düzenlediği ve epitel bütünlüğü sağladığı düşünülürse serumda yeterliliğinin otizmlili bireylerde GİS semptomlarının azalmasında etkili olabileceğini gösteren çalışma bulguları mevcuttur (Stewart & ark., 2015; (Guo & ark., 2018). A vitaminin yeteri kadar alınmasının otizmlili bireylerde yüksek serotonin düzeylerini (Gabriele, Sacco & Persico., 2014) etkileyerek OSB semptomları üzerinde teröpatik etkinliği olabileceği düşünülmektedir (Martinez-Gonzalez & Andreo-Martinez., 2020). Aynı zamanda, OSB bireylerde artmış oksidatif strese karşı güçlü bir antioksidan olan A vitaminin etkili olabileceği düşünülebilir.

OSB'li bireylerde besin seçiciliğe bağlı olarak gelişen C vitamin eksikliğinin skorbüt gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Abe & ark., 2021). Geçmiş yıllarda yayınlanan bir vaka çalışmasında; OSB tanısı almış bir çocuğa günde 1000 mcg B12 vitamini, 5000 mg C vitamini ve 4000 mg E vitamini takviyesi yapılmış ve daha iyi göz teması kurduğu, tekrarlayan davranışlarda azalma olduğu, dokunma ve yürümede iyileşmeler gözlemlenmiştir (Malhotra & ark., 2013). OSB'li çocuklara 3 ay boyunca yapılan C ve B6 vitamin takviyesi sonucunda GİS ve uyku problemlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Önal & Uçar., 2017).

OSB tanılı bireylerde serum homosistein seviyelerinin arttığı gösteren çalışmalar vardır (Puig-Alcaraz & ark., 2015). Besin alımında yetersizlik ve malabsorbsiyon nedeniyle görülen B12, B6 ve folik asit eksikliği, homosistein seviyelerinin artmasında etkili olabilir. Bu nedenle yeteri kadar alımı oldukça önemlidir. B12 takviyesi yapılan OSB'li bireylerde mitokondriyal metabolizmada iyileşme, glutatyon oranında artış ve metilasyon kapasitesinin düzeldiğini kanıtlayan çalışmalar vardır (Rossignol & Frye., 2021). B12 takviyesinin metionin metabolizması ve hücrel metilasyon kapasitesini düzelterek semptomları hafiflettiği görülmüştür (Hendren & ark., 2016). Piridoksin ve magnezyumun birlikte serotonin, dopamin ve norepinefrin sentezinde kofaktör olarak yer alması nedeniyle kombine olarak takviye edilmesinin teröpatik etkileri olabileceği düşünülmektedir (Gürsoy & Öztürk., 2019). Piridoksinin aynı zamanda hücrel metilasyon için elzem bir vitamin olduğu unutulmamalıdır.

Organizmada nöro-streoid hormon olarak rol alan D vitamini; immün-sistem ve nörolojik fonksiyonların gelişimi için elzem olup metabolik yolların düzenlenmesinde esas bileşenlerdendir. D vitamini eksikliğinin çocuklarda OSB ve diğer nöropsikolojik bozuklukların oluşma riskini arttırdığı düşünülmektedir (Berridge, 2018). Özellikle, maternal dönemde annede D vitamin eksikliğinin ileride çocukta OSB riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (Principi & Esposito., 2020). D vitamini eksikliğinin OSB etiyojisinde rol oynayabileceğine ilişkin çalışmalara dayanarak (Wang & ark., 2020), bireylerde bozulmuş immün-sistem, artmış oksidatif stres ve bozulmuş nörolojik fonksiyonları iyileştirmek için D vitamin takviyesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Otizmlili bireylere uygulanan D vitamin takviyesi sonucu, serum düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Bazı çalışmalarda stereotip davranışlarda bir gelişim gösterilmese de çoğu çalışmada takviye alan gruplarda otizm davranışlarını değerlendiren ölçek puanlarında gelişmeler olduğu ve stereotip davranışlarda azalma olduğu saptanmıştır. (Kerley & ark., 2017; Moradi & ark., 2020; Javadfar & ark., 2020)

Demir eksikliği görülen bireylerde gelişimsel ve bilişsel süreçler etkilenecek duygu durum değişiklikleri ortaya çıkabilmektedir (Pivina & ark., 2019). Bir çalışmada, OSB'li çocukların serum demir düzeyinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Bener & ark., 2017). Fakat

demir takviyesinin OSB semptomları üzerinde etkisini inceleyen veya kanıtlayan çalışmalar yetersizdir (Reynolds & ark., 2020).

Hücre sinyalleşmesinin önemli bir unsuru olan çinko, gebe ve yeni doğanda enzim fonksiyonu, nükleik asit metabolizması, büyüme ve hücre onarımında önemli bir rol oynar. Çinko eksikliği davranış ve duyu durum bozukluklarında önemli bir faktör olabilir. OSB tanısı konan çocuklarda çinko eksikliğinin yüksek olduğu görülmüştür (Babaknejad & ark., 2016). OSB'li bireylere yapılan çinko takviyesinin çocukların bilişsel-motor performanslarında olumlu etkilere neden olduğu görülmüş ve beslenme tedavilerinde çinko takviyesinin önemli bir faktör olabileceğini vurgulamıştır (Meguid & ark., 2019).

OSB'li çocukların beslenme durumlarını saptamak için yapılan araştırmalarda kalsiyum eksikliğinin çocuklarda oldukça fazla olduğu görülmüştür (Stewart & ark., 2015).

OSB'li çocuklarda bozulmuş metilasyon, glutatyon metabolizması, oksidatif stres, ATP, NADH ve NADPH metabolizmalarını düzenlemek amacıyla vitamin ve mineral takviyelerinin kullanımı önerilmektedir. Kombine yapılan vitamin ve mineral takviyelerinin; metabolik süreçleri iyileştirdiği, beslenmeyi düzenlediği, hiperaktivite ve öfke nöbetlerinde gelişmeler olduğu saptanmıştır (Adams & ark., 2011).

Anti-Oksidanların Takviyesi

OSB'li bireylerde hastalığın patofizyolojisinde düşük immün sistem aktivitesi ve yüksek inflamasyona bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin fazlalığı oksidatif streste bir artış meydana getirmektedir (Björklund & ark., 2020). OSB'li bireylerin plazmalarında pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF- alfa vb) artış göstermesi, nörol toksisiteye karşı savunma mekanizmasında aksaklıklara neden olur (Pangrazzi vd., 2020). OSB'li bireylerde bozulmuş glutatyon metabolizması nedeniyle süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde değişiklikler olması sonucu antioksidan kapasitesinin bozulduğu öne sürülmüştür (Liu vd., 2022). Bu nedenle, metioninin transmetillasyon / transsülfürasyon metabolizmasında önemli bir kofaktör olan anti-antioksidan besin öğelerinin tüketiminin detoksifikasyon kapasitesini artırarak toksinlerin kan-beyin bariyerine geçmesini engelleyerek semptomların azalmasında etkili olabileceği düşünülebilir (Manivasagam vd., 2020)

Organizma için elzem olan selenyum, glutatyon peroksidazın öncül maddesi olarak kullanıldığı için oldukça önemlidir. OSB'li çocuklarda besin seçiciliğine bağlı olarak daha az selenyum aldıklarını gösterilmiştir (Esteban-Figueroa vd., 2019; Błażewicz, vd., 2020).

Organizmada yüksek antioksidan etki gösteren alfa-tokoferol, askorbit asit ve glutatyonun serumdaki dengesizliği OSB semptomları ilişkilendirilmiştir. Sekiz hafta boyunca kombine anti-oksidan takviyesi sonucunda OSB tanısı olan bireylerde görülen olumsuz davranışlarda ve gelişimsel becerilerde iyileşme görülmüştür (Pangrazzi, Balasco, & Bozzi., 2020). Çalışmalarda, vitaminlerin yanı sıra fonksiyonel gıdaların ve nütrosotiklerin antioksidan kapasitesinin otistik davranışlarda etkili olabileceğini düşünülmüştür (Pangrazzi, Balasco, & Bozzi., 2020).

Karatenoid sınıfından spesifik olarak astaksantin, nörodejeneratif bozukluklarda umut verici terapötik etkiler göstermesi nedeniyle, OSB'li bireylerde semptomları hafifletmek için astaksantin bakımından zengin besinlerin tüketiminin yüksek anti-oksidan kapasiteye katkı sağlayabileceği düşünülmüştür (Arpacı& Ayaz., 2011; (Pangrazzi, Balasco, & Bozzi., 2020; Aslankoç, Kavruk, & Özmen., 2020).

Yüksek antioksidan ve anti-inflamatuar özellik gösteren resveratrol gibi polifenollerin OSB'li bireylerde bozulmuş mitokondri metabolizmasını düzenlediğini (Jardim & ark., 2018) ve bağırsak lümeninde yüksek konsantrasyonlarda bulunması sonucu OSB semptomlarını hafifleteceği düşünülmektedir (Duda-Chodak & ark., 2015).

OSB'li çocuklarda polifenollerin takviyeleri sonucunda otizm semptom ve davranışlarında azalma saptanan çalışmalar mevcuttur (Taliou & ark., 2013; Tsilioni & ark., 2015; Pangrazzi, Balasco, & Bozzi., 2020).

Yüksek antioksidan içeren kakao tüketimin OSB'li çocuklarda stereotipik davranışlar, hiperaktivite ve sosyal iletişimde iyileşmeler görüldüğü saptanmıştır (Sadek & ark., 2018). Alerjen maddeler olan beta-kazein ve beta-laktoglobulin içermeyen ve yüksek mineral içeriğine sahip olan deve sütünün OSB bireylerde glutasyon disfonksiyonunu önlediği ve OSB semptomlarını azalttığı bulunmuştur (Al-Ayadhi & Elamin., 2013). Zerdeçal ve karabiberin de yüksek antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle OSB davranışları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Pangrazzi, Balasco, & Bozzi., 2020).

Yüksek inflamasyon ve oksidatif stres ile karakterize olan OSB tedavisinde anti-inflamatuar ve anti-oksidan özellikteki besinler teröpatik etkinlik gösterebilir.

Sonuç

Nöro-psikolojik bir hastalık olan otizm spektrum bozukluğunda çeşitli beslenme tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır. Ketojenik diyet ve GF-KF beslenme yaklaşımlarındaki kanıtlar yeterli düzeyde olsa da her çocuk için olumlu sonuç veremeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Birden fazla beslenme yaklaşımının kombine olarak uygulanmasının OSB semptomlarında daha etkili olabileceği varsayılabilir.

Uygulanan beslenme tedavilerinin yan etkileri göz önünde bulundurarak, OSB tanısı almış çocuğun özel gereksinim ve ihtiyaçları doğrultusunda bireysel olarak beslenmesi düzenlenmeli ve uygulanan beslenme yaklaşımının etkinliği bu alanda deneyimli uzman sağlık profesyonelleri tarafından düzenli olarak izlenmelidir.

KAYNAKÇA;

Abe, K., Kibe, R., David, K., Reddy, V., Allard, B., & Fakaosita, M. (2021). Reversible right-sided heart failure and pulmonary hypertension caused by scurvy in a 7-year-old boy with autism spectrum disorder and a review of the literature. *Paediatrics and International Child Health*, 1-5.

Abele, S., Tzivian, L., Meija, L., & Folkmanis, V. (2019). Low Carbohydrate Diet (SCD/GAPS) for Children with Autistic Spectrum Disorder. International society for nutritional psychiatry research (ISNPR) conference, London, United Kingdom, 20-22 October 2019.

Adachi, S., Torio, M., Okuzono, S., Motomura, Y., Ichimiya, Y., Sonoda, Y., ... & Ohga, S. (2021). Vitamin A deficiency-associated corneal perforation in a boy with autism spectrum disorder: A case report and literature review. *Nutrition*, 90, 111275.

Adams, J. B., Audhya, T., Geis, E., Gehn, E., Fimbres, V., Pollard, E. L., ... & Quig, D. W. (2018). Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial. *Nutrients*, 10(3), 369.

Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., ... & Lee, W. (2011). Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC pediatrics*, 11(1), 1-30.

Alamri, E. S. (2020). Efficacy of gluten-and casein-free diets on autism spectrum disorders in children. *Saudi Medical Journal*, 41(10), 1041.

Al-Ayadhi, L. Y., & Elamin, N. E. (2013). Camel milk as a potential therapy as an antioxidant in autism spectrum disorder (ASD). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

Al-Ayadhi, L., Zayed, N., Bhat, R. S., Moubayed, N., Al-Muammar, M. N., & El-Ansary, A. (2021). The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: A systematic review. *Gut pathogens*, 13(1), 1-16.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. The web site:

Arnold, L. E., Luna, R. A., Williams, K., Chan, J., Parker, R. A., Wu, Q., ... & Savidge, T. (2019). Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: a placebo-controlled pilot trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 29(9), 659-669.

Arpacı, N., & Ayaz, A. (2011). Astaksantin ve Sağlık. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 39(1-2), 67-74.

Aslankoç, R., Kavruk, O., & Özmen, Ö. (2020). Elektrik alanın DNA Hasarı ve Beyin Dokusu Üzerine Etkileri-Astaksantin'in Rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(2), 166-172.

Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., & Parner, E. T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 40(12), 1423-1430.

Babaknejad, N., Sayehmiri, F., Sayehmiri, K., Mohamadkhani, A., & Bahrami, S. (2016). The relationship between zinc levels and autism: a systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of child neurology*, 10(4), 1.

Barnhill, K. M., Richardson, W., Rodriguez, L., Moreno, H. T., & Devlin, M. (2019). Caregiver Perspective on Use of the Specific Carbohydrate Diet In Children with Autism Spectrum Disorder. *J Nutri Health*, 5(1), 6.

Barnhill, K., Devlin, M., Moreno, H. T., Potts, A., Richardson, W., Schutte, C., & Hewitson, L. (2020). Brief report: implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and Fragile X syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 50(5), 1800-1808.

Barnhill, K., Gutierrez, A., Ghossainy, M., Mareadya, Z., Devlin, M., Sachdev, P., ... & Hewitson, L. (2018). Nutritional status and food intake of children with autism spectrum disorder: a case-control study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 50, 51-59.

Baspınar, B., & Yardımcı, H. (2020). Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems?. *The Eurasian Journal of Medicine*, 52(3), 292.

Bener, A., Khattab, A. O., Bhugra, D., & Hoffmann, G. F. (2017). Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. *Annals of African medicine*, 16(4), 186.

Bent, S., Hendren, R. L., Zandi, T., Law, K., Choi, J. E., Widjaja, F., ... & Law, P. (2014). Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(6), 658-666.

Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutr Rev*. 2016;74(12):723-36.

Berridge, M. J. (2018). Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 314(2), C135-C151.

Bjørklund, G., Meguid, N. A., El-Bana, M. A., Tinkov, A. A., Saad, K., Dadar, M., ... & Chirumbolo, S. (2020). Oxidative stress in autism spectrum disorder. *Molecular neurobiology*, 57(5), 2314-2332.

Błażewicz, A., Szymańska, I., Dolliver, W., Suchocki, P., Turło, J., Makarewicz, A., & Skórzyńska-Dziduszko, K. (2020). Are Obese Patients with Autism Spectrum Disorder More Likely to Be Selenium Deficient? Research Findings on Pre-and Post-Pubertal Children. *Nutrients*, 12(11), 3581.

Campbell-McBride, N. (2018). *Gut and psychology syndrome: Natural treatment for autism, dyspraxia, ADD, dyslexia, ADHD, depression, schizophrenia*. Chelsea Green Publishing.

Carpita, B., Muti, D., & Dell'Osso, L. (2018). Oxidative stress, maternal diabetes, and autism spectrum disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

Castro, K., Faccioli, L. S., Baronio, D., Gottfried, C., Perry, I. S., & dos Santos Riesgo, R. (2015). Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 20, 31-38.

Cekici, H., & Sanlier, N. (2019). Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutritional neuroscience*, 22(3), 145-155.

- Centers for Disease Control and Prevention (2012). Literature: MMWR Surveill Summ. Mar
- Cheah, J. A. S. S., Muhammed, J., Tharmathurai, S., Hamzah, N., & Rahmat, J. (2022). Optic Neuropathy in an Autistic Child With Vitamin A Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 14(2).
- Cheng, Y. S., Tseng, P. T., Chen, Y. W., Stubbs, B., Yang, W. C., Chen, T. Y., ... & Lin, P. Y. (2017). Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 2531.
- Çıkılı, Y., Deniz, S., & Çakal, B. (2019). Gaps diyetinin otizm spektrum bozukluğu olan bireyler üzerindeki etkisinin incelenmesi. *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi*, 1(1), 1-11.
- Çiftçi, Ç. (2020). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(3), 203-209.
- Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013; 40:158-167.
- Doaei, S., Bourbour, F., Teymoori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Torki, S. A., ... & Gholamalizadeh, M. (2021). The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 27(1), 12-18.
- Doğan A, Yaşar S, Kayhan S, Kırmızıgöz Ş, Kaplan A. Bağırsak-beyin aksı. *Türk Nöroşir Derg*. 2018;28(3):377-9.
- Duda-Chodak, A., Tarko, T., Satora, P., & Sroka, P. (2015). Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European journal of nutrition*, 54(3), 325-341.
- Emam, A. M., Mamdouh, E., & Abdelrahim, S. (2012). Candida albicans infection in autism. *Journal of American Science*, 8(12), 739-744.
- Esteban-Figuerola, P., Canals, J., Fernández-Cao, J. C., & Arijal Val, V. (2019). Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism*, 23(5), 1079-1095.
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.
- Finegold, SM, Dowd, SE, Gontcharova, V., Liu, C., Henley, KE, Wolcott, RD, ... & Green III, JA (2010). Otistik ve kontrol çocukların fekal mikroflorasının pirosequencing çalışması. *Anaerob*, 16 (4), 444-453.
- Gabriele, S., Sacco, R., & Persico, A. M. (2014). Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 919-929.
- Galvan, J. A. A., Ramalingam, P. N., Patil, S. S., bin Shobri, M. A. S., Chinna, K., Sahrir, M. S., & Chidambaram, K. (2020). Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Helijon*, 6(10), e05068.

Garcia-Gutierrez, E., Narbad, A., & Rodríguez, J. M. (2020). Autism spectrum disorder associated with gut microbiota at immune, metabolomic, and neuroactive level. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 1072.

Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A., & Ostadrahimi, A. (2016). Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World Journal of Pediatrics*, *12*(4), 436-442.

González-Domenech, P. J., Díaz Atienza, F., García Pablos, C., Serrano Nieto, S., Herreros Rodríguez, Ó., Gutiérrez-Rojas, L., & Martínez-Ortega, J. M. (2019). Influence of a gluten-free, casein-free diet on behavioral disturbances in children and adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: A 3-month follow-up pilot study. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, *12*(3-4), 256-272.

Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., ... & Costabile, A. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, *6*(1), 1-13.

Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Liu, X., Liu, J., ... & Li, T. (2018). Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study. *Brain Research Bulletin*, *137*, 35-40.

Gümüş, A. B., & Yardımcı, H. (2018). Bazı Kronik Hastalıklarda Orta Zincirli Yağ Asitlerinin Kullanımı. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *3*(3), 25-29.

Güner, Ü. Ç., & Bilkay, İ. (2022). Ebeveynlerin otizmlı çocukları için obezite algıları ve endişeleri. *Yobü sağlık bilimleri fakültesi dergisi*, *3*(1), 14-24.

Gürsoy G, Andaç Öztürk S. Otizm spektrum bozukluğunda beslenme yaklaşımı. *Aydın Sağlık Dergisi*. 2019;5(2):111-9.

Hartman, J. S., & Silver, A. H. (2021). Nutritional Rickets Due to Severe Food Selectivity in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *42*(1), 66-72.

Hendren, R. L., James, S. J., Widjaja, F., Lawton, B., Rosenblatt, A., & Bent, S. (2016). Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *26*(9), 774-783.

Huang, S., Wang, X., Sun, T., Yu, H., Liao, Y., Cao, M., ... & Jing, J. (2021). Association of Breastfeeding for the First Six Months of Life and Autism Spectrum Disorders: A National Multi-Center Study in China. *Nutrients*, *14*(1), 45.

Hyman, S. L., Stewart, P. A., Foley, J., Peck, R., Morris, D. D., Wang, H., & Smith, T. (2016). The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *46*(1), 205-220.

Hyman, S. L., Stewart, P. A., Schmidt, B., Lemcke, N., Foley, J. T., Peck, R., ... & Ng, P. K. (2012). Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*, *130*(Supplement_2), S145-S153.

Jardim, F. R., de Rossi, F. T., Nascimento, M. X., da Silva Barros, R. G., Borges, P. A., Prescilio, I. C., & de Oliveira, M. R. (2018). Resveratrol and brain mitochondria: a review. *Molecular neurobiology*, *55*(3), 2085-2101.

Javadfar, Z., Abdollahzad, H., Moludi, J., Rezaeian, S., Amirian, H., Foroughi, A. A., ... & Mostafai, R. (2020). Effects of vitamin D supplementation on core symptoms, serum serotonin, and interleukin-6 in children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *Nutrition*, 79, 110986.

Kadak, M. T ve Merak, Y. (2019). Meral, Otizm Spektrum Bozuklukları- Güncel Bilgilerimiz Neler? İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi. *İKSSTD 2019;11(Ek sayı):5-15*

Kahathuduwa, C. N., West, B. D., Blume, J., Dharavath, N., Moustaid-Moussa, N., & Mastergeorge, A. (2019). The risk of overweight and obesity in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 20(12), 1667-1679.

Karhu, E., Zukerman, R., Eshraghi, R. S., Mittal, J., Deth, R. C., Castejon, A. M., ... & Eshraghi, A. A. (2020). Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutrition reviews*, 78(7), 515-531.

Keim, S. A., Gracious, B., Boone, K. M., Klebanoff, M. A., Rogers, L. K., Rausch, J., ... & Rhoda, D. A. (2018). ω -3 and ω -6 fatty acid supplementation may reduce autism symptoms based on parent report in preterm toddlers. *The Journal of nutrition*, 148(2), 227-235.

Kerley, C. P., Power, C., Gallagher, L., & Coghlan, D. (2017). Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Archives of Disease in Childhood*, 102(11), 1030-1036.

Kittana, M., Ahmadani, A., Al Marzooq, F., & Attlee, A. (2021). Dietary Fat Effect on the Gut Microbiome, and Its Role in the Modulation of Gastrointestinal Disorders in Children with Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 13(11), 3818.

Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., ... & Practice Committee of the Child Neurology Society. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia open*, 3(2), 175-192.

Kraneveld AD, Szklany K, De Theije CG, Garssen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: Central role for the microbiome. *Int Rev Neurobiol*. 2016; 131:263-287.

Lambrechts, DA., De Kinderen, R.J., Vles, H.S., Louw, A.J., Aldenkamp, A.P., & Majoje, M.J. (2015). The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. *Epilepsy & Behavior*, 51, 261–266.

Lange, K. W. (2020). Omega-3 fatty acids and mental health. *Global Health Journal*, 4(1), 18-30.

Lee, R. W., Corley, M. J., Pang, A., Arakaki, G., Abbott, L., Nishimoto, M., ... & Wong, M. (2018). A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiology & behavior*, 188, 205-211.

Li, Q., Liang, J., Fu, N., Han, Y., & Qin, J. (2021). A ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in Pediatrics*, 341.

Liu, J., Liu, X., Xiong, X. Q., Yang, T., Cui, T., Hou, N. L., ... & Li, T. Y. (2017). Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders-a pilot study. *BMC microbiology*, 17(1), 1-14.

Liu, X., Lin, J., Zhang, H., Khan, N. U., Zhang, J., Tang, X., ... & Shen, L. (2022). Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder (ASD)-Current progress of Mechanisms and Biomarkers. *Frontiers in Psychiatry*, 162.

Liu, Z., Wang, J., Xu, Q., Hong, Q., Zhu, J., & Chi, X. (2021). Research Progress in Vitamin A and Autism Spectrum Disorder. *Behavioural Neurology*, 2021.

Łukasik, J., Patro-Golańb, B., Horvath, A., Baron, R., & Szajewska, H. (2019). Early life exposure to antibiotics and autism spectrum disorders: a systematic review. *Journal of autism and developmental disorders*, 49(9), 3866-3876.

Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M. D., Ladd-Acosta, C., Lee, B. K., ... & Newschaffer, C. (2017). The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual review of public health*, 38, 81.

MacSharry, G. (2018). *Campbell-McBride, N. Gut and Psychology GAPS Natural treatment for autism*. (05/06/2022 tarihinde [Gut and Psychology GAPS Natural treatment for autism \(consultantnutritionist.com\)](http://Gut_and_Psychology_GAPS_Natural_treatment_for_autism(consultantnutritionist.com)) adresinden ulaşılmıştır.)

Malhotra, S., Subodh, B.N., Parakh, P., Lahariya, S. Brief report: childhood disintegrative disorder as a likely manifestation of vitamin B12 deficiency. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(9), 2207-2210.

Manivasagam, T., Arunadevi, S., Essa, M. M., SaravanaBabu, C., Borah, A., Thenmozhi, A. J., & Qoronfleh, M. W. (2020). Role of oxidative stress and antioxidants in autism. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*, 193-206.

Mankad, D., Dupuis, A., Smile, S., Roberts, W., Brian, J., Lui, T., ... & Anagnostou, E. (2015). A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular autism*, 6(1), 1-11.

Mari-Bauset, S., Llopis-Gonzalez, A., Zazpe-Garcia, I., Mari-Sanchis, A., & Morales-Suarez-Varela, M. (2015). Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(1), 203-212.

Mari-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-González, A., & Morales-Suárez-Varela, M. (2014). Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review. *Journal of child neurology*, 29(11), 1554-1561.

Martínez-González, A. E., & Andreo-Martínez, P. (2020). Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 13(3), 150-164.

Martins, B. P., Bandarra, N. M., & Figueiredo-Braga, M. (2020). The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(9), 1431-1446.

Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M. C., Conlon, C. A., Beck, K. L., & Von Hurst, P. R. (2017). Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and

autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients*, 9(2), 155.

McCormick, N. M., & Logomarsino, J. V. (2017). The specific carbohydrate diet in the treatment of Crohn's disease: a systematic review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 6(4), 2392-2399.

Meguid, N. A., Bjørklund, G., Gebril, O. H., Doşa, M. D., Anwar, M., Elsaeid, A., ... & Chirumbolo, S. (2019). The role of zinc supplementation on the metallothionein system in children with autism spectrum disorder. *Acta Neurologica Belgica*, 119(4), 577-583.

Moradi, H., Sohrabi, M., Taheri, H., Khodashenas, E., & Movahedi, A. (2020). Comparison of the effects of perceptual-motor exercises, vitamin D supplementation and the combination of these interventions on decreasing stereotypical behavior in children with autism disorder. *International Journal of Developmental Disabilities*, 66(2), 122-132.

Navarro, F., Liu, Y., & Rhoads, J. M. (2016). Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders?. *World journal of gastroenterology*, 22(46), 10093.

Newell, C., Bomhof, M. R., Reimer, R. A., Hittel, D. S., Rho, J. M., & Shearer, J. (2016). Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Molecular autism*, 7(1), 1-6.

Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. S., & Yeo, W. S. (2019). A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina*, 55(5), 129.

O'Dwyer, D. D., & Darville, R. L. (2015). Specific carbohydrate diet: irritable bowel syndrome patient case study. *Nutrition & Food Science*.

Önal.S. & Uçar, A. (2017). Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde beslenme yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 179-194.

Özenoğlu,A. (2020). Beslenme Psikiyatrisi. *Beslenme ve Diyetetiğin Psikososyal Boyutu* içinde (s. 127- 158). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık.

Özer, M., Özyurt, G., & Harsa, Ş. T. (2019). Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. *Akademik Gıda*, 17(2), 269-280.

Özeren, G. S. (2013). Otizm Spektrum Bozukluğu OSB ve Hastalığa Kanıt Penceresinden Bakış. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2), 57-63.

Pangrazzi, L., Balasco, L., & Bozzi, Y. (2020). Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3293.

Patusco, R., & Ziegler, J. (2018). Role of probiotics in managing gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorder: an update for practitioners. *Advances in Nutrition*, 9(5), 637-650.

Pinto-Martin, J. A., Levy, S. E., Feldman, J. F., Lorenz, J. M., Paneth, N., & Whitaker, A. H. (2011). Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing < 2000 grams. *Pediatrics*, 128(5), 883-891.

Pivina, L., Semenova, Y., Doşa, M. D., Dauletyarova, M., & Bjørklund, G. (2019). Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *Journal of Molecular Neuroscience*, 68(1), 1-10.

Principi, N., & Esposito, S. (2020). Vitamin D deficiency during pregnancy and autism spectrum disorders development. *Frontiers in psychiatry*, 987.

Puig-Alcaraz, C., Fuentes-Albero, M., Calderón, J., Garrote, D., & Cauli, O. (2015). Increased homocysteine levels correlate with the communication deficit in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry research*, 229(3), 1031-1037.

Quan, L., Xu, X., Cui, Y., Han, H., Hendren, R. L., Zhao, L., & You, X. (2022). A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutrition reviews*, 80(5), 1237-1246.

Reynolds, A. M., Connolly, H. V., Katz, T., Goldman, S. E., Weiss, S. K., Halbower, A. C., ... & Malow, B. A. (2020). Randomized, placebo-controlled trial of ferrous sulfate to treat insomnia in children with autism spectrum disorders. *Pediatric Neurology*, 104, 30-39.

Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M ve ark. (2014) Familial recurrence of autism spectrum disorder: Evaluating genetic and environmental contributions. *Am J Psychiatry* 171: 1206-13.

Rossignol, DA ve Frye, RE (2021). Otizm Spektrum Bozukluğu için Kobalamin (B12) Tedavisinin Etkinliği: Sistematik Bir İnceleme ve Meta-Analiz. *Kişiselleştirilmiş tıp dergisi*, 11 (8), 784.

Sadek, A., Berk, L. S., Mainess, K., & Daher, N. S. (2018). A pilot study: parent perceptions of behavior change in their child with autism spectrum disorder following high antioxidant cacao consumption. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 17(5), 31.

Sanctuary, M. R., Kain, J. N., Chen, S. Y., Kalanetra, K., Lemay, D. G., Rose, D. R., ... & Angkustsiri, K. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PloS one*, 14(1), e0210064.

Say, G. N., Babadağı, Z., & Karabekiroğlu, K. (2015). Breastfeeding history in children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. *Breastfeeding Medicine*, 10(5), 283-284.

Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional neuroscience*, 21(9), 676-681.

Sheppard, K. W., Boone, K. M., Gracious, B., Klebanoff, M. A., Rogers, L. K., Rausch, J., ... & Keim, S. A. (2017). Effect of omega-3 and-6 supplementation on language in preterm toddlers exhibiting autism spectrum disorder symptoms. *Journal of autism and developmental disorders*, 47(11), 3358-3369.

Stewart, P. A., Hyman, S. L., Schmidt, B. L., Macklin, E. A., Reynolds, A., Johnson, C. R., ... & Manning-Courtney, P. (2015). Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1237-1248.

Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., ... & De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1), 1-11.

Sun, C., Xia, W., Zhao, Y., Li, N., Zhao, D., & Wu, L. (2013). Nutritional status survey of typically developing children aged 4-6 years with autism in Heilongjiang Province, China. *Journal of Nutritional Science*, 2 .

Şener, E. F., & Özkul, Y. (2013). Otizmin genetik temelleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(1), 86-92.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ. (2019). *Otizm Spektrum Bozukluğu (Osb) Olan Bireylere Yönelik Sağlıklı Beslenme Önerileri Rehberi*. (05/06/2022 tarihinde [Otizm Spektrum Bozukluğu OBS Olan Bireylere Yönelik Sağlıklı Beslenme Önerileri Rehberi.pdf](#) adresinden erişilmiştir)

Taliou A., Zintzaras E., Lykouras L., Francis K. An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. *Clin. Ther.* 2013; 35:592–602. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.04.006.

Tekkeli, Ş. (2021). *Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda glutensiz ve keşinsiz diyetin gastrointestinal semptomlara etkisi* (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595.

Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & behavior*, 138, 179-187.

Tsilioni, I., Taliou, A., Francis, K., & Theoharides, T. C. (2015). Children with autism spectrum disorders, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. *Translational psychiatry*, 5(9), e647-e647.

Uğur, Ç. (2018). Bir Çocuk Psikiyatrisi Ünitesine Başvuran Olgularda Otizm Spektrum Bozukluğu: *Demografik ve Klinik Bulgular*. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 13(3), 177-183.

Uldall Torp, N. M., & Thomsen, P. H. (2020). The use of diet interventions to treat symptoms of ADHD in children and adolescents—a systematic review of randomized controlled trials. *Nordic journal of psychiatry*, 74(8), 558-568.

Uyar, G. Ö., & Şanlıer, N. (2018). Çocukluk Çağı Dirençli Epilepsilerinde Ketojenik Diyet Uygulamalarının Etkisi. *Türk Noroloji Dergisi*, 24(3), 216.

Varesio, C., Grumi, S., Zanaboni, M. P., Mensi, M. M., Chiappedi, M., Pasca, L., ... & De Giorgis, V. (2021). Ketogenic Dietary Therapies in Patients with Autism Spectrum Disorder: Facts or Fads? A Scoping Review and a Proposal for a Shared Protocol. *Nutrients*, 13(6), 2057.

Veselinović, A., Petrović, S., Žikić, V., Subotić, M., Jakovljević, V., Jeremić, N., & Vučić, V. (2021). Neuroinflammation in autism and supplementation based on omega-3 polyunsaturated fatty acids: A narrative review. *Medicina*, 57(9), 893.

Wang, J., Huang, H., Liu, C., Zhang, Y., Wang, W., Zou, Z., ... & Liu, Y. (2022). Research Progress on the Role of Vitamin D in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16.

Wang, Z., Ding, R., & Wang, J. (2020). The association between vitamin D status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(1), 86.

Xu, M., Xu, X., Li, J., and Li, F. (2019). The relationship between the gut microbiota and the autism spectrum system: a systemic review and meta-analysis. *Open. Psychiatry* 10:473. doi: 10.3389/fpsy.2019.00473

Żarnowska, I., Chrapko, B., Gwizda, G., Nocuń, A., Mitosek-Szewczyk, K., & Gasior, M. (2018). Therapeutic use of carbohydrate-restricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings. *Metabolic Brain Disease*, 33(4), 1187-1192.

Zhang Y, Zhou S, Zhou Y ve ark. (2018) Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res* 145: 163-8.

Zhu, J., Guo, M., Yang, T., Lai, X., Tang, T., Chen, J., ... & Li, T. (2020). Nutritional status and symptoms in preschool children with autism spectrum disorder: a two-center comparative study in Chongqing and Hainan Province, China. *Frontiers in pediatrics*, 469.

Zilkha, N., Kuperman, Y., & Kimchi, T. (2017). High-fat diet exacerbates cognitive rigidity and social deficiency in the BTBR mouse model of autism. *Neuroscience*, 345, 142-154.

Gebelikte Kilo Alımı, Sağlıklı Yaşam ve Beslenme

Elif Külahçı ASLAN

GEBELİK VE KİLO

Gebelik, hem annenin hem de dünyaya gelecek olan bebeğin yaşam boyu sağlık durumunu etkileyebilen özellikli ve önemli bir dönem olduğundan bu döneme dikkatle ve bilinçli yaklaşılması önemlidir. Annenin gebelik öncesindeki sağlık durumu ve kilosunun, ayrıca gebelik boyunca yetersiz ya da aşırı kilo alımının hem gebelik komplikasyonlarını hem de anne ve bebeğin gelecekteki sağlık durumunu etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle gebe kalmadan önce ideal kiloya ulaşmak en doğrusudur. İdeal kilo, boy ve kilo ölçümlerinden vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamasına göre bulunur (Bknz Tablo:1)

Tablo 1: Vücut Kitle indeksi Hesaplama ve Sınıflandırması

Vücut Kitle İndeksi [Kilo(kg)/ Boy ² (cm ²)]	Sınıflama
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Aşırı kilolu
30.0-34.9	Obezite Sınıf 1
35.0-39.9	Obezite Sınıf 2
>40	Obezite Sınıf 3

Gebelik ncesi Kilo Kontrolü

Vücut kitle indeksi normal sınırların dışında iken gebe kalanlarda, gebelik ve doğum komplikasyonlarının görülme riski daha fazladır. Obezite tanısı olan kadınlarda özellikle PCOS birlikteliği nedeni ile gebe kalamama riski söz konusu olsa da normalden fazla kilolu iken gebe kalanlarda spontan abortus, gestasyonel diyabet, makrozomik bebek, preterm eylem gibi riskler artış gösterir. Yine bu grupta konjenital malformasyon riski artmış obezite ile korele şekilde artış göstermektedir. VKİ de her bir birimlik (kg/m²) artışta nöral tüp defekti (NTD) riski de %7 artar. Bu duruma zayıf emilimden dolayı embriyoya ulaşan folik asit seviyelerinin düşük olmasının neden olduğu dşnlmektedir. Nedeni tam olarak açıklanamasa da obezitesi olan gebelerde omfalosel sıklığında 3 kat, özellikle septal defektler başta olmak üzere kardiyak defektlerde de 2 kat artış olduğu bilinmektedir. Bu grupta fetal makrozomi riskinde artış nedeni ile doğum travması ve müdahaleli doğum (omuz distosisi ya da 3.ve 4. Derece laserasyon) riski artış göstermektedir. Ayrıca doğum eylemi sırasında sürekli fetal kalp trasesinin izlenmesinde zorluklar yaşanması ve sezaryen doğum ihtimalinde artış söz konusudur. Ancak sezaryen sırasında zor entübasyon, aspirasyon, spinal ya da epidural anesteziye başarısızlık gibi bazı anestezi komplikasyonlarının yaşanması da söz konusudur.

Normalden zayıf iken gebe kalan kadınlarda ise fetal gelişim kısıtlılığı görülme riski daha fazladır.

Tüm bu bilgiler ışığında gebe kalmayı planlayarak doktora başvuran kadınlarda gebe kalmadan önce ideal kiloya ulaşmanın önemi vurgulanmalı ve sağlıklı beslenme, egzersiz eşliğinde kontrollü şekilde kilo kaybı önerilmelidir. Gebe olarak başvuranlarda yapılan ilk değerlendirmede mutlaka gebenin boy ve kilosunun değerlendirilmesi ve olası riskler konusunda detaylı bilgilendirme yapılması önerilir. Yapılan çalışmalar, gebelerden sözel olarak öğrenilen boy ve kilo değerlerinin güvenilir olmadığını göstermektedir. Bu nedenle ilk görüşme sırasında sözel bilgi yerine mutlaka boy ve kilo ölçümü alınmalıdır. Vücut kitle indeksi normalden yüksek olan gebelerde abdominal yağlanma nedeni ile ultrason görüntülemesinde ve fetal monitorizasyonda da zorluklar yaşanabilir. VKI 97 persantil üstünde olan gebelerde ultrasonda net görüntü alma başarısının %63 oranında azaldığı bilinmektedir. İlk görüşme sırasında bu duruma da değinilmeli ve obezite nedeni ile bazı anomalilere tanı koymanın gecikebileceği, gebelik ve doğum komplikasyonlarının artabileceği mutlaka gebe ile paylaşılmalıdır.

Nadir bir durum olsa da gebelik öncesinde ideal kiloya ulaşmak için bariatrik cerrahi düşünülmekteyse hem hızlı kilo kaybının hem de olası beslenme sorunları ve vitamin eksiklerinin sebep olabileceği risklerden korunmak için gebe kalmadan önce en az 12-24 ay beklenmesi önerilir. Böyle bir cerrahi öyküsü olan gebelere daha özel yaklaşılmalı ve yeterli düzeyde beslenmenin sağlandığından emin olmak için mümkünse gebelikten önce ve her trimesterde diyetisyen desteği alınmalıdır. Bu gebelerde vitamin ve mineral depolarında eksiklik olabileceğinden ek vitamin destekleri alması gerekebilir.

Gebelik Boyunca Kilo Alımı

Gebelikte kilo alım hedefleri 1990'da IOM (the Institute of Medicine) tarafından belirlenmiştir. Belirlenen bu optimum kilo alım hedeflerinde amaçlanan gebelik sonuçlarını iyileştirip sağlıklı ve yaklaşık 3000-4000 gram ağırlığında bir bebeğin termde doğmasını sağlamaktır. Aynı zamanda hem annenin hem de bebeğin tüm gereksinimlerini dengelemek gerekir. Gebelik boyunca belirlenen kilo alımı hedefleri annenin pregestasyonel dönemdeki VKI'sine göre belirlenir. (Bknz Tablo.2) Gebelik boyunca kilo alımı önerilen sınırların dışına çıktığında yani hem yetersiz hem de fazla kilo alındığı durumların her ikisinde de gebelik komplikasyonlarında artış görülür

Gebelikte fazla kilo alımı ayrıca postpartum dönemde de kilo retansiyonuna neden olacağından anne sağlığı için obezite ve beraberindeki sağlık sorunları açısından risk oluşturur Bu nedenle gebelik süresince kilo alımının sağlıklı sınırlarda kalmasını sağlamak önemlidir

Tablo 2: Gebelikte Önerilen Kilo Alımı Değerleri

Vücut Kitle İndeksi	Önerilen Kilo Alımı	*2.ve3.Trimesterde Önerilen Haftalık Kilo Alımı
<18.5	12.5-18.0	0.51 (0.44–0.58)
18.5-24.9	11.5-16.0	0.42 (0.35–0.50)
25-29.9	7.0-11.5	0.28 (0.23–0.33)
>30	5.0-9.0	0.22 (0.17–0.27)

Australian Government Department of Health Clinical Practice Guidelines Pregnancy Care (2020) *İlk trimesterde 0.5-2 kg kilo alınması önerilir.

Prekonsepsiyonel VKI düşük;<18.5) olup gebelikte önerilenden az kilo alan gebelerde düşük doğum ağırlığı, preterm eylem, gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA) riski arttığı ve emzirmeye başlamada başarısızlık yaşandığı görülmüştür. Özellikle azalmış kilo alımı ile hiperemezis gravidarum, yeme bozukluğu öyküsü, hiperkalemi, dış problemleri, intrauterin gelişme geriliği gibi belirtilerin birlikteliği protein ve kalori malnutrisyonunu işaret edebileceğinden gebelikte dikkatle ele alınmalıdır

Prekonsepsiyonel VKI yüksek olup gebelikte önerilenden fazla kilo alan gebelerde ise gebelik komplikasyonları (gestasyonel diyabet, preeklampsi, acil sezaryen doğum), preterm eylem, gebelik yaşına göre büyük bebek (LGA) ve postpartum kilo retansiyonu riskinin arttığı ve bu grupta da emzirmeye başlamada ve sürdürmede başarısızlık yaşandığı görülmüştür. Gebelikte beklenenden fazla kilo alan gebelerin çocuklarında obezite riski de daha fazladır. Postpartum kilo retansiyonunun bir sonraki gebeliğe daha yüksek VKI ile başlanmasına ve sonraki gebelikte de buna bağlı komplikasyon riskinde artışa neden olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3: Gebelikte Alınan Kilonun Vücutta Dağılımı

	Yaklaşık Kilo Dağılımı
Bebek	3.4 kg
Plasenta	0.7 kg
Amniotik Sıvı	0.9 kg
ANNE	
Meme	0.9 kg
Uterus	0.9 kg
Vücut Sıvısı	1.8 kg
Kan	1.8 kg
Depo(yağ doku.protein vb)	3.2 kg
TOPLAM	13.6 kg

*Değerler yaklaşık değerler olup gebelik öncesi dönemde VKI Normal sınırlarda olan gebelere göre verilmiştir ACOG,2000

Gebelik boyunca alınan kilo vücutta farklı kompartmanlarda dağılım gösterir. (Bakınız Tablo:3) Bu değerleri incelediğimizde çoğul gebelik, maternal sıvı tutulumu, fetal amnios mayii ile ilişkili problemler gibi gebelik kaynaklı durumların maternal ağırlık artışını etkileyeceğini görmekteyiz. Bu nedenle kilo alımının aşırı yemeye bağlı olduğunu düşünmeden önce çoğul gebelik ya da fazla sıvı tutulumuna sebep olabilecek altta yatan preeklampsi gibi durumlar dışlanmalı ve her gebe bireysel olarak değerlendirilip alışkanlıkları detaylıca sorgulanmalıdır. Örneğin, gebe kaldıktan sonra sigarayı bırakan gebelerde kilo alımının daha fazla olduğu görülmüştür. Olası risklerden korunmak için bu gebelerde diyet konusunda ek danışmanlık verilmesinde fayda olacaktır

Çoğul gebeliklerde, gebelik öncesinde normal vücut kitle indeksi olan kadınlarda 17-25 kg, aşırı kilolu olan kadınlarda 14-23 kg ve obez kadınlarda 11-19 kg alımı önerilir. Ancak üçüz ve dördüz gibi diğer çoğul gebeliklerde net bir sınır bulunmamaktadır. Üçüz gebeliği olup normal vücut kitle indeksi olanlarda en az 15.9-20.5 kg kadar kilo alımının gebelik komplikasyonlarında

azalma sağladığı görülmüştür. Toplamda ise 24. Gebelik haftasında yaklaşık 16.3 kg, 33. Gebelik haftasında ise yaklaşık olarak 23 kg alınması önerilir. Diğer oğul gebelikler için net bilgi verilememektedir.

Güncel kanıtlar gebelerin erken gebelik döneminde kilo alımı, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite konusunda detaylı bilgilendirilmeleri halinde hedeflenen kilo alımı değerlerine ulaşmalarının daha mümkün olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tüm gebelerin erken gebelik döneminde detaylıca değerlendirilip bilgilendirilmesi ve gerekirse diyetisyene yönlendirilmesinin oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır.

C. Gebelik ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite efor gerektiren herhangi bir hareket olarak tanımlanabilir. Bu tanım spor, egzersiz, gün içinde yaptığımız herhangi bir aktiviteyi kapsamaktadır. (Markette dolaşmak, merdiven inip çıkmak gibi)

Gebelik boyunca,

- Haftalık en az 150 dakikalık orta şiddette egzersiz yapılması
- Uzun süre oturmaktan kaçınılıp ve oturma sürelerinin bölünmesi
- Gebelik boyunca ve postpartum dönemde düzenli pelvik taban egzersizlerinin yapılması önerilir.

Orta zorlukta egzersiz efor gerektiren ancak aktivite sırasında kişinin rahatlıkla konuşabildiği fiziksel egzersiz olarak tanımlanabilir. (Bakınız Tablo :4)

Tablo 4: Egzersiz şiddetinin Tanımlanması

Orta Zorlukta Egzersiz	Efor gerektiren ancak aktivite sırasında kişinin rahatlıkla konuşabildiği fiziksel egzersiz
Ağır Egzersiz	Kişinin daha sık ve güçlü nefes almasına neden olan daha fazla efor gerektiren egzersiz

Australian Government Department of Health Clinical Practice Guidelines Pregnancy Care (2020)

Bu seviyedeki egzersizin vücut kondisyonunu ve dengesini arttırıp gebelik boyunca oluşabilecek yaralanma ve kazaları azalttığı ayrıca antenatal ve postpartum dönemde depresyon riskini azalttığı bilinmektedir. Gebelikte koşu bandı, bisiklet, yürüyüş, dans, yüzme gibi aerobik egzersizler ya da pelvik taban egzersizleri gibi kas güçlendirici egzersizler önerilmektedir. Gebeliğin 36. Haftasına kadar haftada üç kez, altmış dakika düzenli egzersiz yapan gebelerde hiç yapmayanlara göre aşırı kilo alımı, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, makrozomi, sezaryen ve neonatal komplikasyon riskinde azalma görülmüştür. Egzersiz kan şekerı kontrolünde akut dönemde bile çok etkilidir. Gebelik ncesi dönemde VKI<25 olan gebelerde düzenli egzersiz ile hiperglisemi riskinin %48 oranında azaldığı görülmüştür.

Pelvik taban egzersizleri gebeliğin ilerleyen haftalarında ve postpartum dönemde üriner inkontinans ihtimalini azaltır. Ayrıca düzenli egzersiz gebelik boyunca sırt ve bel ağrısını azaltır.

Ancak ağır kaldırmamanın (>200 kg/gün) pelvik ağrını arttırabileceği ve ilk gebeliği olanlarda preterm eylemi tetikleyebileceği düşünülmektedir.

Orta şiddetteki hiçbir egzersizin düşük ya da erken doğum riskini arttırmadığı bilinmektedir. Ancak gebelikten önceki dönemde sedanter olan gebelerin aşama aşama ilerlemesi ve 10 dakikalık setler halinde başlayıp haftalık toplam 150 dakikaya ulaşması önerilir.

GEBELİK VE SAĞLIKLI BESLENME

Gebelik, annenin ve beraberinde dünyaya gelecek olan fetüsün yaşam boyu sağlık durumunu etkileyebilen özellikli ve önemli bir dönemdir. Bu dönemdeki beslenme ile yetişkin çağıdaki hastalıklar arasındaki ilişki ilk kez 25 yıl önce “Baker Hipotezi” inde öne sürülmüştür. Sonrasında yapılan birçok çalışmalar ise besin öğelerinin fazla ya da yetersiz alındığı her iki durumun da bebek için olumsuz sonuçlar doğurduğunu göstermiştir. Özellikle implantasyonu takip eden ilk 24 aylık süreçteki beslenmenin fetusun sonraki yaşamında kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve yüksek tansiyon görülme riski ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Maternal açıdan ele alındığında ise sağlıklı bir beslenme ile gebelikte fazla kilo alımının önüne geçilebilir. Gebelik boyunca gestasyonel diyabet ve hipertansiyon görülme riski azalır. Ayrıca yapılan çalışmalar antenatal depresyon riskinin de azaldığını göstermiştir. Aksine sağlıksız beslenildiği durumlarda ise gebelikte gestasyonel diyabet ve antenatal depresyon görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle gebelik süresince hem fetal hem de maternal açıdan özenli ve bilinçli davranılmalıdır.

Gebelikte Tüketilmesi Önerilen Besin Grupları

Gebelik boyunca bilinçli şekilde uygulanan, besin değeri yüksek olan ve yeterli enerji alımını sağlayan bir diyet ile hem anne bedeninin hem de fetüsün sağlıklı gelişimi için gerekli olan tüm besin öğelerinin karşılanması gerekir. Maternal dokuların büyümesi (uterus, meme, kan, ekstrasvasküler sıvı ve maternal yağ dokusu) ve plasenta ve fetusun gelişimi nedeni ile gebelikte birçok besin öğesine daha yüksek miktarda ihtiyaç duyulurken aksine özellikle ilk trimesterde ihtiyaç duyulan kalori miktarı ise gebelik öncesi dönemdeki ile benzerlik gösterir. İkinci ve üçüncü trimesterde ise sadece 340 ve 450 kcal/ günlük ihtiyaç artışı söz konusudur. Bu nedenle kalori alımını arttırmadan ihtiyacı karşılayabilecek zengin içerikli ve bol çeşitli gıdalar tüketmek daha doğrudur. Örneğin az yağlı süt içmek, yağsız et ya da yağ eklenmeden pişirilmiş et tüketmek, bitkisel protein tüketimini arttırmak (fasulye, mercimek vb), meyve suyu ya da tatlandırıcı katkılı içecekler yerine bol su içmek gibi ufak değişiklikler sağlıklı beslenmeye geçiş için iyi bir başlangıç olabilir. Aşırı kalorili, yağlı, şekerli ve tuzlu gıdaların tüketiminin kısıtlanması önerilir. Genel olarak sağlıklı bir diyetle yer alması gereken besin gruplarını kısaca şu şekilde gruplandırabiliriz:

- **Sebze, meyve, baklagil:** Gebelik öncesinde ve süresince bolca tüketilmeleri yüksek vitamin içerikleri nedeni ile hem fetal hem de maternal açıdan oldukça önemlidir. Yeterli tüketilmelerinin nöral tüp defekti riskinde azalma sağladığı bilinmektedir. Ayrıca gebelikte yeterli meyve, sebze ve baklagil tüketiminin fetusta ilerleyen dönemde çocukluk çağı lösemilerinin görülme riskini azalttığı düşünülmektedir. Yeterli tüketilmemeleri halinde ise maternal major depresyon ve anksiyete bozukluklarına yakınlık söz konusudur.
- **Tam tahıllı yiyecekler:** Özellikle demir ve folik asit açısından zengindir.

- **Yağsız kırmızı ve beyaz et, yumurta, kuruyemiş** : Yağsız kırmızı ve beyaz et protein, demir ve çinko kaynağıdır. Özellikle baklagiller ve kuruyemişler vegan ya da vejetaryen beslenen gebeler için ete alternatif olarak tüketilmesi önerilen önemli ürünlerdir. Demir, kalsiyum, B12 eksiklikleri açısından bu ürünlere ağırlık verilmesi ve gerekirse replasman yapılması önemlidir.
- **Balık**: Gebelikte yeterli balık tüketiminin fetüsün nörolojik gelişimine pozitif sonuçları olacağı ve bebeğin iletişim ve dil ile ilgili becerilerini geliştireceği düşünülmektedir. Ayrıca çocukluk çağı lösemilerinin görülme riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yetersiz balık tüketiminin ise antenatal depresyon riskinde artışa neden olabileceği bilinmektedir. Özellikle soğuk su balıklarının tüketilmesi omega 3 yağ asitleri ve protein açısından zengin kaynak oluşturur. Bu nedenle gebelerin haftada 340 gram ya da 2 öğün pişirilmiş balık tüketmesi önerilir. Bir sonraki bölümde de tartışılacağı gibi yeterli balık tüketimi oldukça önemli olmasına rağmen yüksek dozda cıva maruziyetinden kaçınmak için tüketilen balıkların türüne ve miktarına dikkat edilmesi gerekmektedir (Bakınız Tablo:4)
- **Süt ve süt ürünleri**: Çok önemli kalsiyum kaynaklarıdır. Ayrıca gebeliği boyunca bol miktarda süt ürünü tüketen annelerin bebeklerinde daha az tüketenlere kıyasla egzema , nöral tüp defekti, astım, alerjik rinit ve çocukluk çağı inek sütü alerjisi görülme riskinin daha az olduğu bilinmektedir. Gebelik boyunca daha fazla yoğurt tüketimi gebelik boyunca depresyon ve belirtilerinin görülme riskini azaltır
- **Su**: Fetal dolaşım, amniotik sıvı, maternal yüksek kan volümü ve artan enerji ihtiyacı gibi durumlar nedeni ile gebelerde sıvı ihtiyacı gebe olmayan bir bireye göre yaklaşık 300-750 ml/gün artış gösterir. Bu ihtiyaç sıcak havalarda ya da fiziksel aktivite ile daha da artabilir. Dehidratasyon, özellikle hiperemesis gravidarum nedeni ile ağır bulantı ve kusma atakları yaşayan gebelerde görülebilir. Böyle gebelerin özel danışmanlık sağlanıp bir diyetisyene konsülte edilmeleri ve gerekli ise yeterli hidrasyonlarının sağlanması hayati önem taşır. Hidrasyonun gerekliliği için idrar rengi ve sıklığı takip edilebilir, günde en az 3-4 kez idrar yapan ve idrar rengi berrak açık sarı olan bir gebe için yeterli hidrate olduğu söylenebilir. Susama hissi ancak orta dereceli dehidratasyon durumlarda hissedilebildiği için hidrasyonun yeterli olduğunu düşünmek için susamamak yeterli değildir Sıvı ihtiyacı vücuttaki oksidatif stres yolaklarından dolayı meyve ve sebzelerdeki su ile de karşılanabilmesine rağmen tüm popülasyonda olduğu gibi gebelerde de asıl sıvı kaynağının su olması önerilir. Sıvı kaynağı olarak diğer içecekler yerine suyu tercih etmek aşırı kilo alımının önüne geçer ve diş çürüklerinin artmasını da önler.

B. Gebelikte Dikkat Edilmesi Gereken Gıdalar

Gebelikte sağlıklı beslenme için tüm besin öğelerinden yeterli ve dengeli şekilde tüketilmesi gerekirse de olası riskler ve fetal yan etkiler nedeni ile tüketimine dikkat edilmesi veya kaçınılması gereken gıdalar gerekçeleri ile birlikte aşağıda sıralanmıştır:

1. Toksoplazmozis Riski: Toksoplazma çiğ ya da az pişmiş et, pastörize edilmemiş keçi sütü, toprak, kedi dışkısı ve arıtılmamış suda bulunabilen bir parazittir. Toksooplazmozis, bu parazit ile temas etmek ya da bu parazit ile enfekte olan gıdaları tüketmekle bulaşır ancak çoğu kişide asemptomatik seyrettiği için genellikle tanı koyulması zordur. Eğer gebelik boyunca geçirilirse parazit fetüse geçip konjenital toksoplazmozis adı verilen tabloya neden olabilir Konjenital toksoplazmozis eğer tedavi edilmezse fetal sinir sistemini etkileyerek nörolojik sorunlar

ve görme kusurlarına neden olabilir. Hastalık gebeliğin ilerleyen haftalarında geçirilirse fetusa geçme riski daha yüksektir. Her ne kadar toplumda genellikle toksoplazmanın ana bulaş şeklinin kedi dışkısı ile temas olduğu sanılsa da aslında toksoplazma yiyeceklerle de bulaşabilen bir parazittir ve tüketilecek olan gıda iyi pişirildiğinde içeriğindeki parazite ait kistler öleceğinden bulaş kolaylıkla engellenebilir. Bu hastalıktan kaçınmak için özellikle et içerikli yiyecekler başta olmak üzere tüm gıdalar pişirilerek tüketilmelidir. Her ne kadar beslenmenin konusu olmasa da evde kedi besleyen gebelerin kedi kumunu kendilerinin yerine evdeki başka bir ferden temizlemesi önerilir. Ancak eğer gebe bir kadın kedi kumunu temizlemek zorunda ise mümkünse eldiven kullanılmalı ve sonrasında ellerini mutlaka sıcak ve bol sabunlu suyla iyice yıkamalıdır. Aynı şekilde bahçe ya da toprak ile uğraşırken de eldiven giyilmesi önerilir.

2. Listeriozis Riski: Listeria toprakta ve suda bulunabilen bir bakteri çeşididir. Pişmemiş et ve sebzelerde, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinde, özellikle de işlenmiş şarküteri ürünlerinde bulunabilir. Buzdolabındaki gıdalarda bile yaşayabildiği bilinmektedir ancak pişirmek ya da pastörizasyon ile ölebilir. Listeriozis, listeria ile bulaşı olan bir gıdanın tüketilmesi ile bulaşır ve gebelikte geçirildiğinde annede hayati bir soruna yol açmasa da abortus, preterm doğum, ölü doğum gibi gebelik komplikasyonlarına ve fetal sorunlara yol açabilir. Bu nedenle Listeriozis riskinden kaçınmak için gebelik boyunca bazı tedbirler alınması önerilir.

- Çiğ ya da az pişmiş et, baharatlı ancak pişmemiş et ürünleri (pastırma, et ezmeleri vb) ya da çiğ şarküteri ürünleri pişirilmeden tüketilmemelidir
- Pastörize edilmemiş süttten üretilen hiçbir gıda ve özellikle yumuşak kıvamlı peynirler asla tüketilmemelidir
- Paketli ve önceden kesilip hazırlanmış şekilde bekletilen meyve ya da sebzeler tüketilmemelidir. (Örneğin açık büfedeki salata ya da kesilmiş meyveler)
- Tütsülenmiş deniz ürünleri pişirilmediği sürece tüketilmemelidir.

3. Salmonella Riski: Salmonella riski nedeni ile çiğ yumurta içeren gıdalardan uzak durulmalıdır.

4. Metil cıva: Cıva hem çevrede doğal olarak bulunabilen hem de endüstriyel atıklara bağlı oluşan ve dokularda biriken bir nörotoksindir. Özellikle besin zincirinin en tepesinde yer alan avcı balıkların (kral uskumru, köpekbalığı, kılıç balığı gibi) vücudunda yüksek oranda metil cıva birikimi görülür Cıva plasentadan geçebilir ve yapılan çalışmalarda fetusta annedeki miktarından daha fazla miktarda biriktiği görülmüştür. Gebelikte yüksek düzeyde metil cıva maruziyetine bağlı nörolojik ve davranışsal sorunlar ortaya çıkabilir. Özellikle fetusta geç konuşma ve konsantrasyon güçlüğü, mikrosefali, serebral palsi, gelişme geriliği, mental retardasyon, görme kusurları, kas güçsüzlüğü ve konvulsiyon gibi sorunlara neden olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle gebelik boyunca yüksek cıva içeren balıkların tüketiminden kaçınmak önemlidir. (Bakınız Tablo: 5)

Tablo 5: Gebelikte nerilen Balıklar ve Ttetim Sıklığı

Gebelikte Düzenli Tttilmesi nerilen Balıklar (Haftada en az 2 Porsiyon)	Gebelikte Tttiliminin Sınırlandırılması nerilen Balıklar (Haftada Sadece 1 Porsiyon)	Gebelikte Tttilmesi nerilmeyen Balıklar
• Mezgit	• Kerevit	• Tonbalığı (Bigeye)
• Uskumru	• Alabalık	• Kral Uskumru
• Levrek	• ipura	• Kılıç Balığı
• Somon	• Hamsi	• Turuncu İmparator Balığı
• Tonbalığı (skipjack)	• Barbun	• Köpekbalığı
• Sardalye	• Tekir	• Deniz Turna Balığı
• Yengeç	• İstavrit	
• Dil Balığı	• Lüfer	
• Anuez	• Palamut	
• Kalamar	• Istakoz	
• Karides	• Yayın	
	• Kırlangıç	
	• Beyaz Tonbalığı (Albacore)	
	• Yellowfin Ton Balığı	
	• Sazan	
	• Lagos	
	• Pisi Balığı	
	• izgili Levrek	

FDA, US Food & Drug, Advice about Eating Fish,2022

5. Biyotoksinler: Biyotoksinler deniz ve tatlı sularda fitoplankton olarak adlandırılan bir hücreli mikroskobik algler tarafından üretilmektedir. Özellikle ilkbahar sonu ve sonbahar başı arasındaki ani ısınma periyodu sırasında, kapalı koy ya da krfezlerdeki bazı planktonların çok üremesi sonucu ortaya çıkar. Biyotoksinler bu planktonları tteten midye, istiridye, deniz tarağı gibi kabuklu deniz hayvanlarında ve yumuşakçalarda birikir ancak bu canlılarının kendileri toksinlerden etkilenmez. Biyotoksinler pişirilme ya da ısıtma ile yok edilemez ya da etkisiz hale getirilemez olduğundan bu kabuklu deniz canlılarının tttilmesi insanlarda gastrointestinal hastalık ya da multipl organ hasarlarına, nörotoksisiteye hatta lme bile neden olabilir. Fetal etkileri hakkında yeterli çalışma henüz yoktur. Hayvan çalışmalarında bu toksinlerin plasentayı geçtiği ve ilerleyen dönemde öğrenme ve hafıza güçlüklerine neden olabileği görülmüştür. Bu nedenle gebelik ve emzirme dönemindeki kadınların bu yumuşakaları ttmemesi önerilir.

6. Vitamin A: Önceden oluşturulmuş A vitamini yani vitaminin aktif formu (Retinol aktivitesi eşdeğeri (RAE)) yüksek dozlarda alındığında teratojenik olabilmektedir. Hepatotoksisite ve teratojenite riski açısından tolere edilebilen maksimum önceden oluşturulmuş A vitamini düzeyi 3000 ug/ gün iken bir porsiyon dana ciğeri 5800 ug/ gün içermektedir. Bu nedenle özellikle ilk trimesterde gebelerin yüksek dozda önceden oluşturulmuş A vitamini içeren ciğer ve ciğer bulunduran diğer tüm gıdalardan uzak durması önerilir. (Balık ciğeri yağları da dahil). İlk trimesterden sonraki dönemde ise aşır olmamak kaydı ile tttilimi (haftada 1 porsiyon (75 gr)) güvenli kabul edilebilir. Önceden oluşturulmuş A vitamininin aksine, vitamin A ncleri olan beta-karoten ve diğer karotenoidlerin gebelik boyunca teratojenite riski yoktur Gebelik için üretilen vitamin desteklerinin çoğunun içinde vitamin A'nın ana kaynağı olan beta-karoten bulunmaktadır, bu vitamin desteklerinin ve beta-karotenin gebelik boyunca kullanımı güvenlidir.

7. Alkol: Gebelik boyunca yüksek ve sık miktarda alkol alımı gebelikte abortus, ölü doğum ve preterm doğum riskini arttırdığı bilinmektedir. Alkol plasentayı geçer ve neredeyse maternal kandaki miktarına eşdeğer şekilde fetüse ulaşır. Maternal kronik ya da aralıklı alkol alımına bağlı olmaksızın anne karnında yüksek dozda alkole maruz kalan bebeklerde alkole bağlı problemler ve fetal alkol sendromu görülebilmektedir. Bu sendromda karakteristik yüz anomalileri ve santral sinir sistemi anomalileri görülebilmektedir. Ancak anne karnında alkol maruziyeti olan tüm bebeklerde bu sendrom görülmeylebilmektedir. Özellikle fetal gelişimin hangi aşamasında alkole maruz kalındığı, alkolün dozu ve sıklığı, sosyal risk faktörleri (maternal yaş, alkol alma süresi, ırkı, ilaç kullanımı vb) gibi bazı durumlar hastalığın görülmesini etkileyebilir. Ancak Anne karnında alkole maruz kalmış bebeklerde fetal alkol sendromu görülmeyle bile davranışsal ve nörolojik gelişim bozuklukları görülme ihtimali artmıştır. Ayrıca bu bebeklerin ilerleyen yaşamlarında alkol ve ilaç bağımlılığı ihtimali, öğrenme güçlüğü, mental hastalık ihtimali artmaktadır. Özellikle bebekte yapısal anomalilerin oluşabileceği gebeliğin ilk 3-6. haftalık (yani henüz gebeliğin fark edilip doğrulanmadığı haftalar) döneminde alkol maruziyetinin etkileri çok daha risklidir. Bu nedenle prekonsepsiyonel dönemden itibaren tüm gebelik boyunca alkol alınmaması önerilir. Her ne kadar yüksek dozda alkol alımının daha riskli olduğu söylene de yapılan tüm çalışmalara rağmen gebelikte alkol için güvenli kabul edilen net bir sınır belirlenmemiştir

8. Kafein: Kafein orta dereceli bağımlılık yapan uyarıcı bir maddedir. Aşırı kafein alımının fetüs üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini gösteren veriler olduğu için gebelerde ve gebelik planlayan kadınlarda kafein alımının günlük 200 mg ile sınırlandırılması önerilir. Kahve, çay (beyaz ve yeşil çay da dahil), kakao, çikolata, gazlı içecekler, soğuk algınlığı ve nezle ilaçları, ağrı kesiciler, sakız gibi birçok gıdanın içerisinde bulunur. Günlük önerilen miktarı hesaplamak için bazı gıdalardaki kafein miktarı örneklerini şu şekilde sıralayabiliriz. Kahve (145 mg/50 mL espresso; 80 mg/250 mL hazır toz kahve), çay (50 mg/220 mL), kola (36 mg/375 mL), enerji içecekleri (80 mg/250 mL) ve çikolata (10 mg/50g). İçeceklerin kafein miktarı marka, demlenme zamanı ve yöntemine göre değişebilir de genel olarak gebelerin günlük 2-4 bardak çay, 2 bardak hazır toz kahve ya da 1 bardak öğütülmüş/ filtre kahve sınırını aşmamaları önerilebilir. Kafein gebelik boyunca plasentadan serbestçe geçer ve plasenta ya da fetüs tarafından yıkılamaz. Fetüs doğum sonrası 3. Aya kadar kafeini metabolize edecek enzimlere sahip değildir. Bu nedenle özellikle ileri derecede kafein alımının (>400 mg/ gün) abortus, ani bebek ölümü sendromu ve gelişme geriliği risklerini özellikle arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kafeinin yarılanma ömrü gebelik ilerledikçe uzar. İlk trimesterde yarılanma ömrü 3 saat iken, ilerleyen dönemde 80-100 saate ilerler. Yarılanma ömrünün uzaması nedeni ile ortaya çıkabilecek uykusuzluk, çarpıntı, anksiyete gibi maternal etkiler açısından da kafein alımının sınırlandırılmasında fayda vardır.

9. Enerji İçecekleri: Enerji içecekleri anlık olarak enerji sağlayabilmek için yasal olan uyarıcı maddeler içermektedir. Ayrıca bu içecekler yüksek miktarlarda şeker ve kafein, değişken miktarlarda da taurin, karnitin, inositol, ginkgo, ve boğadikeni içerir. Bu maddelerden çoğunun gebelikte güvenli olup olmadığına dair çalışma bulunmasa da bu içeceklerde özellikle yaygın şekilde kullanılan ginsengin gebelikte kullanılmasının önerilmediğini bilmekteyiz. Bu nedenle gebelik boyunca enerji içeceği kullanımı önerilmez.

10. Şekerli Gıdalar: Tatlandırıcı ve şeker ilaveli gıdaların tüketimi gebelik boyunca kısıtlanmalıdır. Gebelik boyunca günde 2'den fazla şeker ilaveli gıda tüketenlerin, haftada birden az tüketenlere göre gebelikte daha fazla kilo aldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda şeker ya da tatlandırıcı ilaveli gıdaların glukoz toleransını bozup gestasyonel diyabet riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu gıdaları sıklıkla tüketen gebelerin bebeklerinin anne karnında iken gebelik yaşına göre büyük (LGA) olma riski, doğum sonrası dönemde ise aşırı kilolu olma riski anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca yine bu bebeklerde atopi ve astım riski de artmıştır

11. Fast food: Bu grupta yer alan gıdaların (örneğin yemeğe hazır haldeki yiyecek ve içecekler) besin değeri düşük olup içerdikleri enerji ise çok yüksektir. Bu gıdaların tüketiminin gebelikte gestasyonel diyabet, bebeklik döneminde ise egzama ve astım riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle bu gıdalar azaltılmalı mümkünse hiç tüketilmemelidir. Genellemenin için yeterli veri olmasa da küçük bir vaka kontrol çalışmasında gebe iken kızgın yağda kızartılmış gıda tüketiminin retinoblastom gelişimi ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmektedir.

12. Bitkisel Ürünler: Gebelikte herhangi bir bitkisel ürün kullanmadan önce mutlaka hekime danışılması gerekir. Tablo 6'da kanıtlanmış zararları olması nedeni gebelikte kullanılmaması gereken bitkiler, zararsız olduğunu gösteren yeterli veri olmadığı için kullanılması önerilmeyen bitkiler ve kullanımında bilinen sakınca olmayan ancak olası yan etkiler nedeni ile tüketiminin sınırlandırılması (2-3 kupa/gün) önerilen bitkiler detaylıca listelenmiştir. Bitkisel destekler (tablet, kapsül ya da esans) ise olası yan etkileri nedeni ile gebelik boyunca kullanılmamalıdır.

Tablo 6: Gebelikte Kullanılması Önerilmeyen Bitkisel Ürünler

Kanıtlanmış Zararları Olması Nedeni İle Kullanılmaması Gereken Bitkiler	Zararsız Olduğunu Gösteren Yeterli Veri Olmadığı İçin Kullanılması Önerilmeyen Bitkiler	Kullanılabilen Ancak Sınırlı Tüketilmesi Önerilen Bitkiler (2-3 kupa/gün)
<ul style="list-style-type: none"> • Aloe Vera • Karayılan Otu • Krizantem • Ginkgo • Aynısefa çiçeği • Papatya çayı (sık tüketim) • Hayıt ağacı meyvesi • Öksürük otu • Karakafes otu • Efedra • Çin Melek Otu (Dong quai) • Çuha Çiçeği yağı • Ardıç • Kava biberi • Meyan kökü • Labrador çayı • Ginseng • Çarkıfelek • Yarpuz • Adaçayı (sık tüketim) • Sassafras • Sinameki • Kılıç otu • Çay çiçeği yağı • Kırmızı ardıç • Ayıüzümü • Badem yağı 	<ul style="list-style-type: none"> • Dulavrat Otu • Rezene • Şerbetçiotu • Japon nanesi • Limon otu • İhlamur (sık tüketim) • Kırmızı çalı çayı • Kedi otu • Yams kökü 	<ul style="list-style-type: none"> • Ekinezya • Biberiye • Kuşburnu • Nane • Kırmızı böğürtlen • Acı portakal

Clinical Practice Guideline of Canadian Consensus on Female Nutrition, 2016

C. Gebelikte Gıda Güvenliği İçin Öneriler

1. Hazırlık Aşaması

- Buzdolabı sıcaklığı 4°C ve altında olmalıdır
- Dondurucu sıcaklığı -18 °C ve altında olmalıdır

- Soğuk ya da dondurulmuş bir ürün alacaksanız oda sıcaklığında bekleme süresini en aza indirmek için alışverişin en sonunda alın
- Artan yemekleri buzdolabında bekletip en geç iki gün içerisinde t ketlenmelidir
- Yemek hazırlanırken çiğ et kullanıldıysa eller, kullanılan tüm aletler ve temas eden yüzeyler güzelce yıkanmalıdır
- Buzdolabında pişmiş ve çiğ et mutlaka ayrı ayrı saklanmalıdır
- Artan yemekleri tüketmeden önce mutlaka i sıcaklıkları 70°C olana kadar yeniden ısıtılmalıdır

2.Kırmızı Et-Beyaz Et ve Balık

- Tüm kırmızı ve beyaz et ürünleri, balık, ıstakoz, yengeç vb i sıcaklıkları 75°C olana kadar iyice pişirilmelidir. Aynı şekilde Soğuk etler, salam, sosis, sucuk, pastırma, pepperoni, jambon, tütsülenmiş balık gibi et ürünler de pişirilmeden t ketlenmemelidir. Çiğ balık ya da suşi yenilmemelidir
- İstiridye, midye, deniztarağı gibi yumuşakçalar çiğ ya da pişmiş olması fark etmeksizin t ketlenmemelidir.

3.Yumurta

- Yumurta beyazı ve sarısı katı kıvam alana kadar pişirilmelidir
- İçerisinde iğ yumurta bulunan ev yapımı mayonez, cheesecake, tiramisu, mousse gibi gıdalar da t ketlenmemelidir.

4. Meyve ve Sebze

- Taze sebze ve meyveler t ketlenmeden önce mutlaka bol su ile yıkanmalıdır

5. Süt ve süt  r nleri

- Sadece pastörize edilmiş ya da UHT süt ve bu sütlerden üretilmiş gıdalar t ketlenmelidir
- Hiçbir hayvanın pastörize edilmemiş sütü ve bu sütlerden üretilen yoğurt, peynir gibi ürünleri t ketlenmemelidir
- Küflü dışında beyaz kabuk olan yumuşak peynirler (brie, kamembert) ya da yumuşak mavi damarlı peynirler (gorgonzola, Danish blue ve Rokfor) pişirilmediği sürece gebelikte t ketlenmemelidir.
- Tüm sert peynirler gebelik süresince yemek için güvenlidir

- Pastorize edilmiş ve küflü olmayan yumuşak peynirler(süzme peynir, çökelek, mozzarella, feta, hellim, ricotta vb) tüketmek gebelikte güvenlidir.

Tablo 7: Gebelikte Gıda Kaynaklı Hastalıklardan Kaçınmak İçin Dikkat Edilmesi Gereken

Yiyecek	Kaçınma Sebebi	Öneriler	Kaynak
Çiğ Yumurta	Salmonella	Yumurta ya da yumurta içeren herhangi bir gıda çok iyi pişirilmelidir	Çiğ ya da az pişmiş yumurta ya da bunu içeren yiyecekler, ev yapımı mayonez, çiğ yumurta ile yapılan muhallebi ya da cheesecake
Pastörize Edilmemiş Süt rnleri	Gıda kaynaklı hastalık	Tketilmemeli	Pastorize edilmemiş sütten yapılan her türlü hayvan sütü, peynir ya da yoğurt
Çiğ Et	Toksoplasma	İyi Pişirin Bulaşı engellemek için çiğ et ürünlerini buzdolabında en alt rafta, yemeye hazır ürünleri ise daha üst raflarda ayrı ayrı saklayın	İyi pişmemiş et, hamburger ve tütsülenmiş et
Çiğ Balık	Gıda kaynaklı hastalık	Tketilmemeli	Sushi, iyi pişmemiş deniz kabukluları, soğuk tütsülenmiş somon
Küflü Yumuşak Peynir eşitleri	Gıda kaynaklı hastalık	Tketilmemeli ya da öncesinde mutlaka pişirilmeli	Brie, kamembert, gorgonzola, Danish blue ve Rokfor peynirleri
Uygunsuz hazırlanan ya da rafta bekletilen rnler	Gıda kaynaklı hastalık	Yiyeceklerin el hijyenine ve gıda gvenliğine dikkat edilerek hazırlanması	Çiğ ,nceden pişirilmemiş, ttslenmiş vb tm gıdalar

Clinical Practice Guideline Nutrition During Pregnancy Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive, 2022

KAYNAKLAR

WHO Regional Office for Europe. Good Maternal Nutrition the Best Start in Life. Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2016/good-maternal-nutrition.-the-best-start-in-life-2016>

Department of Health; Australian Government. Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care 2020 Edition; National Medical Health and Research Council: Canberra, Australia, 2021. Available online: <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-careguidelines>

Institute of Medicine (US), Committee to Reexamine IOM PregnancyWeight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines; Rasmussen, K.M., Yaktine, A.L., Eds.; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2009.

Clinical Practice Guideline Nutrition During Pregnancy Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive, 2022

Clinical Practice Guideline of Canadian Consensus on Female Nutrition, 2016

FDA, US Food & Drug, Advice Food Safety,2022

Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and Lifestyle for a Healthy

Pregnancy Outcome Sandra B Procter , Christina G Campbell July,2014

Nutrition during pregnancy, Jean T Cox 1, Sharon T Phelan, Obstet Gynecol Clin North Am. 2008 Sep;35(3):369-83, viii.

Family Medicine Obstetrics: Pregnancy and Nutrition Jean M. Harnisch, BS, RDa, Patricia H. Harnisch, BS, MEd, RDb, David R. Harnisch Sr, MDc,2011

Özel Gereksinimli Çocuklarda Aile Tutumunun Beslenme Durumu Üzerine Etkisi

Eda Nur ÇAKIR¹
Aliye ÖZENOĐLU²

GİRİŞ

Engellilik, 1.7.2005 tarihinde Resmî Gazetede yayınlanan 5378 sayılı “Özürlüler ve Bazı Kanun ve Kanun Hükümün Kararnamelerde Değişiklik Yapılması Hakkındaki Kanunun” Tanımlar başlıklı Madde 3/a’da “Özürlü” olarak tanımlanmıştır. 25.4.2013 tarihli ve 6462 sayılı Kanunun 1 inci maddesiyle, “özürlülerin” ve “özürlüler” ibareleri sırasıyla “engellilerin” ve “engelliler” şeklinde değiştirilmiş, aynı zamanda bu kanun ile birlikte “özürlü” ibaresi tüm mevzuatlardan kaldırılmıştır. İlgili kanunda engelli; “Doğuştan veya sonradan herhangi bir nedenle bedensel, zihinsel, ruhsal, duysal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılama güçlükleri olan ve korunma, bakım, rehabilitasyon, danışmanlık ve destek hizmetlerine ihtiyaç duyan kişi” olarak ifade edilmektedir. Türk Dil Kurumu (TDK) Türkçe sözlüğünde engelli kelimesi “Vücudunda eksik veya kusuru olan” anlamına gelmekle birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre engelli olma hâli için yeti yitimi terimi kullanılmaktadır.

Engelli bireyler; duysal, işlevsel, zihinsel ve ruhsal farklılıkları öne sürülerek; toplumsal veya bireysel, yaşamın birçok alanında kısıtlama ve engellerle karşılaşmaktadırlar. Hatta halen birçok toplum için engellilik durumu en yaygın ayrımcılık türlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Unicef’in tüm dünyada gerçekleştirdiği kapsamlı analizine göre dünya genelinde yaklaşık 240 milyon engelli çocuk bulunmaktadır. Bu çocukların 10’da 1’inin sağlık, eğitim ve koruma hizmetleri de dahil olmak üzere engellik durumları nedeniyle engeli olmayan çocuklara oranla çok daha fazla dezavantajlı durumda oldukları bildirilmiştir (Unicef,2021). Konuyla ilgili açıklamada; “*Bu yeni araştırma, hâlihazırda bildiklerimizi doğruluyor: Engelli çocuklar; baklarını hayata geçirme sürecinde çok sayıda ve çoğu zaman karmaşık zorluklarla karşı karşıya kalıyor. Engeli olan çocukların eğitime erişimden evde öğrenime kadar, her tedbirde yer alma veya seslerini duyurma ihtimali daha düşük. Engelli çocuklar, çoğu zaman geride bırakılıyor*” ifadesi kullanılmıştır. UNICEF’in bu çalışmasında, engeli olan çocuklar engeli olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında; aşırı zayıf olma olasılıklarının yüzde 25 ve bodur olma olasılıklarının yüzde 34, akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösterme olasılıklarının ise yüzde 53 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, bu çocukların normal gelişim gösteren çocuklara göre ilkokulu bırakma olasılığı yüzde 47, ortaokulu bırakma olasılığı yüzde 33 ve liseyi bırakma olasılığı yüzde 27 oranında daha yüksek olarak saptanmıştır (Unicef,2021).

Türkiye’de engelli çocuklar için yapılan düzenleme kapsamında engellilik durumu ve düzeyi belirlenmektedir. Buna uygun olarak çocuğa ve bakımını üstlenen kişilere devlet kurumlarınca maddi ve manevi destek politikaları uygulanmaktadır. On sekiz yaş altı çocuklara verilen özel

¹ Diyetisyen, İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, edaanurcakir@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4327-9449

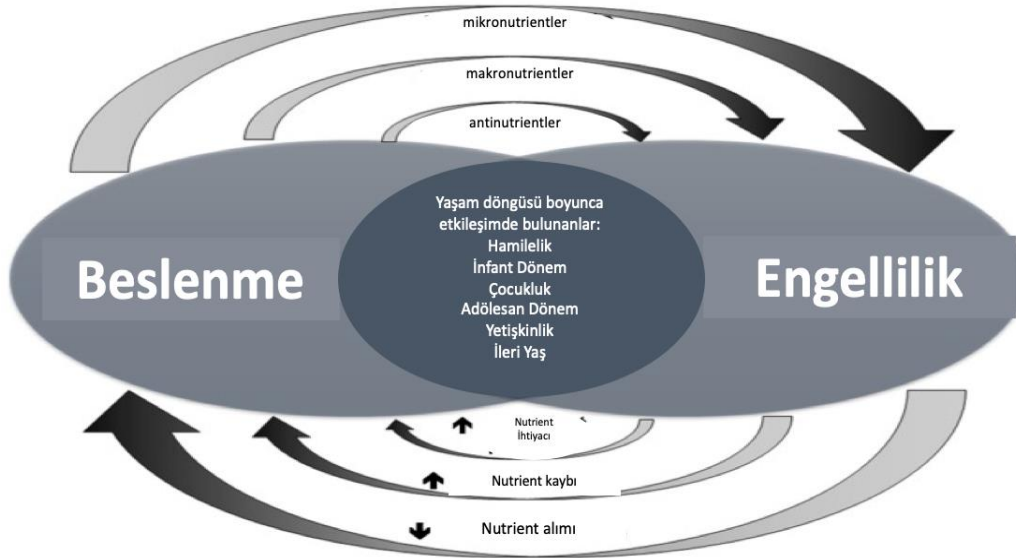
² Prof. Dr. İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, aozenoglu@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-3101-7342

gereksinimin belirlendiği sağlık kurulu raporunda (ÇÖZGER) %20-39 oranında engelli olan çocuklar “özel gereksinime gerek vardır” yani özel gereksinimli (ÖGV) olarak adlandırılmaktadır. Bu oran %40-49 olarak tespit edildiğinde “Hafif düzeyde ÖGV”, %50-59 oranı “Orta düzeyde ÖGV” şeklinde tanımlanmakta, engellilik düzeyi arttıkça engellilik düzeyi sınıflandırması da artmaktadır. Yüzde 90-99 engellilik tespit edilmiş çocuklar ise “özel koşul gereksinimi vardır” olarak belirtilmektedir. Bu özel gereksinimli olma durumu Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı ile birlikte Sağlık Bakanlığı tarafından 20 Şubat 2019 tarihli Resmî Gazete’ de yayımlanmış olan yönetmelik (Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik) ile belirlenmiştir.

Optimal Beslenme, Yetersiz Beslenme ve Engellilik Durumu

Yetersiz beslenme ve engellilik durumu birçok ortak noktası nedeniyle yakından ilişkili iki kavramdır. Besine ulaşmanın zor olduğu durumlarda ya da yüksek düzeyde besin çeşitliliğinin bulunduğu fakat yetersiz beslenmenin yaygın olduğu ülkelerde yaşamını sürdüren çocuklarda gelişimsel bozukluklar, gecikmeler ve engellilik oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu oranların açıklayıcısı veya iki kavramın bağının olduğu noktalar ise yetersiz beslenmenin çocuklarda çeşitli farklı engellilik durumlarına neden olması veya katkıda bulunması ile birlikte; engellilik durumlarının da yetersiz beslenmeye neden olması veya katkıda bulunmasıdır. Bu durumun oluşmasını gösteren kavramsal bir çerçeve Şekil 1’deki diyagramla özetlenmiştir.

Özel gereksinimli çocuklarda beslenmenin önemi, gebelik döneminde annenin beslenmesine kadar dayandırılmaktadır. İlk 1000 gün boyunca, yani gebelikten 2. doğum gününe kadar optimal düzeyde beslenmenin, yeni doğanın sağlıklı gelişimi ve yaşamı için kritik öneme sahip olduğu yönünde görüş birliği vardır (Beluska-Turkan K., 2019).



Şekil 1. Malnutrisyon ve engelliliğin ilişkisi ve etkileşimini gösteren kavramsal çerçeve (Kerac ve ark., 2014’den uyarlanmıştır)

Gebe Beslenmesi ve Erken Çocukluk Döneminde Beslenme

Yaşamın ilk 1000 günü boyunca optimal beslenme, yenidoğanın sağlıklı gelişimi ve yaşamı için kritik öneme sahiptir. İlk 1000 günde temel beslenme ve besin öğelerinin sağlanamaması, bebeğin vücut fonksiyonlarında ve beyin gelişiminde ömür boyu sürecek bir gelişim bozukluğuna, eksikliğe veya anomaliye neden olabilmektedir. Erken embriyonik gelişimi, organogenezi ve nöral gelişimi etkilemesi nedeniyle gebelik öncesi ve gebelik sırasında optimal beslenme özel öneme sahiptir (Beluska-Turkan K., 2019). Özellikle, gebelik döneminde karotenoidler (lutein+zeaksantin), folat, demir, iyot, kolin, omega-3 yağ asitleri ve D vitamini içeren besinlerle beslenmenin, fetal gelişim için kritik role sahip olduğu vurgulanmaktadır. Gebelik sırasında insan vücudu beslenmeye oldukça duyarlı olduğundan tüm bu besin öğelerinin gebelik döneminde yeterli ve dengeli biçimde tüketilmesi majör veya minör, fonksiyonel veya yapısal fetal kusurların önlenmesine katkı sağlayabilmektedir.

Ulusal ve uluslararası bilim kurulları tarafından (Amerikan Pediatri Akademisi, Beslenme ve Diyetetik Akademisi vb.) en az 6 ay olmak üzere annenin isteği doğrultusunda bir yıldan da uzun sürebilecek sadece emzirme modeli önerilmektedir. Gebelik öncesi ve esnasında yeterli ve dengeli beslenmiş annenin, bebeğini altı ay boyunca yalnızca anne sütü ile beslemesinin, yenidoğanın enerji, protein ve çoğu vitamin-mineral ihtiyacını karşılayabileceği bildirilmiştir (Eidelman, 2012; Lessen. & Kavanagh, 2015). Bu bağlamda, emziren anneler için yeterli ve dengeli beslenme örüntüsü, aynı yağ ve ağırlıkta emziklik döneminde olmayan kadınlara göre protein, A, E, B6, B12 vitaminleri, kolin, folat, iyot, lutein ve zeaksantin, çinko, omega-3 yağ asitleri ve diyet lifi miktarı yönünden daha zengin olmalıdır.

Özel Gereksinimli Çocuklarda Beslenme Durumu ve Beslenmeye Bağlı Görülen Problemler

Bilişsel, fiziksel ve ruhsal gelişim basamakları ile beslenme arasındaki etkileşim incelendiğinde, özel gereksinimleri bulunan çocukların yeterli ve dengeli beslenmelerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Çünkü yaşanabilecek herhangi bir beslenme sorunu özel gereksinimli çocuklarda gelişimsel geriliğe katkıda bulunabilmekte ya da hastalık tablosuna neden olabilmektedir (Çoban & Özcebe, 2019; Yoldaş & Yılmaz, 2021). Bilinen bu gerçeğe karşın bu çocuklarda obeziteden malnutrisyona kadar geniş bir skalada incelenebilecek beslenme sorunları da sıklıkla izlenmektedir. Sağlıklı çocukların %25-30'unda görülen beslenmeye ilişkin sorunlar, engelli çocuklarda %30-80'lere kadar çıkabilmekte ve bu beslenme sorunları, normal gelişim gösteren çocuklarda çoğunlukla geçici iken özel gereksinimli çocuklarda çoğunlukla kalıcı olmaktadır. Buradaki en büyük sorunlardan birisi ise özel gereksinimli çocuklarda mevcut engelin veya süregelen hastalığın/hastalıkların bir getirisi olarak değerlendirilen beslenme sorunlarının ebeveynler tarafından çoğunlukla önem verilmemesidir.

Özel gereksinimli çocuklarda görülen engellilik durumları, hastalıklar veya gelişimsel süregelen bozulmuş oral fonksiyon ve yutma bozuklukları çocuğun yaşamını etkileyen majör problemlerden birkaçıdır. Tüm bu problemler nedeniyle oluşan kusma, aspirasyon gibi istenmeyen durumlar, çocuğa temel beslenme ihtiyacını karşılamada zorluklar yaratmakta ve çocuğu bakım verene özellikle, beslenme konusunda bağımlı hale getirebilmektedir. Besin öğelerini tanımlayamama, tercih beyanındaki zorluklar ya da ebeveynlerin/bakım verenlerin çocukları sakinleştirmek için besinleri sakinleştirici olarak kullanımları sıklıkla izlenen sorunlar arasındayken bu zorlayıcı bileşenlere ek çocuklardaki fiziksel aktivite yetersizlikleri, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan durumlar, kas becerilerindeki olası yetersizlikler de besin alımını zorlaştıran/kısıtlayan böylelikle dengesiz beslenmeye yol açan durumlardır. Özel gereksinimi bulunan çocuklarda işte tüm bu

sebepler ve bakım verenin ya da çoğunlukla ebeveynin konuyla ilgili bilgi yetersizliği yetersiz beslenme durumunu kaçınılmaz sonuç olarak karşımıza çıkarmaktadır. Ortaya çıkan yetersiz beslenme durumu ise gelişim bozukluğuna neden olabilmekte ve var olan fiziksel veya psikolojik sorunları tetikleyebilmekte ya da yeni bir gelişim bozukluğuna neden olarak çoğunlukla karmaşık bir tabloya sürüklemektedir (Taveras ve ark., 2010).

Özel gereksinimli çocuklarda beslenme durumunun belirlenmesine yönelik Türkiye’de Akdeniz Bölgesi’nden seçilen bir zihinsel engelliler okulunda gerçekleştirilen çalışmada, çocukların %43,8’inde beslenme ile ilgili sorun tespit edilirken; çocukların %28,1’inin öğün atladığı, en çok atlanan öğünün öğle öğünü (%55,6 oranla) olduğu ve Beden Kütle İndeksi’ne (BKI) göre bu çocukların %21,9’unun aşırı kilolu olduğu bildirilmiştir (Özbaş & ark., 2018.). Kayseri’de bir özel eğitim ve rehabilitasyon merkezinde eğitim alan 6-18 yaş arası 241 zihinsel engelli çocukla gerçekleştirilen bir başka çalışmada; çocukların en sevdiği yiyecekler şekerli gıdalar (%96,3), makarna (%17,0), patates kızartması (%14,5) olarak belirlenmiştir. Bu çocukların %15,4’ünün malnütrisyonlu, %9,1’inin zayıf, %44,4’ünün normal ağırlıklı, %10,4’ünün hafif şişman, %20,7’sinin ise şişman olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, ağır ve çok ağır zihinsel gerilik durumu, kaşığı ağza götürememe, ağızdan salya akması ve çiğnemedede zorluk malnütrisyon için; annenin lise ve üzeri eğitimi olması, çocuğun kurumda öğle yemeği yemesi, ebeveynin çocuğunun normalden fazla yediğini ifade etmesi, salyasının akmaması ise fazla kiloluk/ obezite için risk faktörü olarak belirlenmiştir (Özgüven, 2015).

Besin Alımını Zorlaştıran Etmenler

Besini çiğnemedede ya da yutmada zorluk, ağıza alınan yemeğin geri çıkarılması ve dişleri sıkma, zor çiğneme, sürekli sıvı/sulu besin alımına bağlı konstipasyon, besini ağıza götürememe ve kendi başına yemek yiyememe özel gereksinimli çocuklarda en temel besin alımını zorlaştıran etmenlerdir. Bunlar yanında, değişen büyüme durumu ile birlikte kısa boy, zayıflık veya obezite durumu, beslenme şekli (oral, enteral, parenteral beslenme), konstipasyon dışında sık görülen gastrointestinal problemler (diyare, dumping sendromu, dismotilite, gastroözofageal reflü, malrotasyon), ortopedik problemler (beslenmeyi etkileyen kronik ağrı veya anatomik kısıtlama oluştıran durumlar), kullanılan ilaçlar veya uygulanan tamamlayıcı tıp teknikleri, disfaji (orofarengeal, özofageal) ve enerji gereksinimi ile günlük kalori harcamaları üzerine etkisi bulunan diğer durumlar (kas tonusu, hareketlilik durumu, fizik tedavi vb.) da bu çocuklarda besin alımını zorlaştıran etmenler arasındadır.

Özel Gereksinimli Çocuklarda Görülen Gastrointestinal (GİS) Problemler

Gastrointestinal sistem, ağızdan başlayıp anüste sonlanan, organizmanın yaşamını sürdürmesi için gerekli besin maddelerinin vücuda alınması, parçalanarak öğütülmesi, temel yapıtaşlarına ayrıldıktan sonra bağırsak duvarlarından emilerek dolaşım sistemine verilmesini sağlayan karmaşık tübüler bir sistemdir. Bu çocuklarda gastrointestinal sistem (GİS) sorunları çok sık görülmektedir. Değişik derecelerde görülen oromotor disfonksiyonlar, motilite/dismotilite, hipotoni ve hareket kısıtlılığı GİS sorunlarının temel nedenleridir. En sık görülen GİS sorunları; gastrointestinal motilite, bulantı, kusma, disfaji/ oral motor disfonksiyon, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) diyare ve konstipasyondur. Ayrıca, diş problemleri, anormal çene özellikleri, salya akması, postür bozuklukları ve ortopedik sorunlar, kullanılan ilaçlar, uygulanan diyetler, beslenme örüntüleri de doğrudan veya dolaylı olarak GİS fonksiyonunu etkilemektedir (Güngör, 2021).

Özel Gereksinimli Çocuklarda Obezite

Obezite, her yaş grubunu etkileyen ve prevalansı gittikçe artan bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve adolesan dönemde görülen obezite prevalansı, çocukluk çağı obezitesinin de küresel boyutta bir sorun olduğunu göstermektedir (World Health Organization [WHO], 2016). Genel popülasyonda olduğu gibi özel gereksinimli çocuklarda da obezite sık karşılaşılan önemli bir sorundur. Aşırı kilo ve obezitenin bu çocuklarda gelişimini tetikleyen birçok etken bulunmaktadır. Daha az sağlıklı yiyeceklerin tüketiminin artması, hipotoni, sistemik inflamasyona duyarlılık, yavaş metabolizma ve metabolik hastalıkların seyri bu etkenler arasında sayılmaktadır. Ayrıca, hastalığa özel kullanılan birçok ilaç da obeziteyi destekler niteliktedir (Martínez-Espinosa & ark., 2020; Brantmüller & ark., 2015). Öneğin, birçok nöromusküler hastalıkta tedavi amacıyla steroid kullanılmakta ve steroid kullanımına bağlı sekonder obezite görülebilmektedir (Güngör, 2021).

Özel gereksinim tanımına giren hastalıklarda obeziteye yol açan etmenler kadar, obezite görülme sıklığı da farklı nedenlere bağlı olabilir. Örneğin, istirahatatta enerji tüketimi yapan ana sistem iskelet kaslarıdır ve Duchenne Musküler Distrofi'de yıllık ortalama %3-4 kas kitlesinde kayıp olmaktadır. Nöromusküler hastalıklardaki bu kas kitlesi kaybı, istirahatatteki enerji harcanmasını etkileyen ana faktördür. Bu durum da bu hastalarda ikincil olarak obeziteye yol açabilmektedir. Aynı zamanda, kas kaybı arttıkça mobilitenin azalması da obezite için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bazı araştırmalar, Down sendromlu çocukların daha düşük kas gücüne, motor gelişim seviyelerine ve kardiyovasküler zindeliğe sahip olduğunu ve bu nedenle, çocukluk çağı obezitesine yakalanma riski açısından yüksek risk altında olduklarını doğrulamaktadır. (Mahy & ark., 2010; Barr & ark., 2011; Fox & ark., 2019). Fernández ve ark. (2020) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 4-15 yaş arası 69 serebral palsili çocuğun vücut kompozisyonları incelenmiştir. Çocukların %21,8'inde orta derecede malnütrisyon, %5,8'inde şiddetli malnütrisyon, %23,2'inde aşırı kilo/obezite olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, serebral palsili ve ağır nörolojik bozukluğu olan çocukların yetersiz beslenme olasılığı daha yüksek iken, ağır serebral palsili çocukların üçte birinde aşırı kilo veya obezite sorununun görüldüğü bildirilmiştir.

Özel Gereksinimli Çocuklarda Malnütrisyon

Malnütrisyon, bir ya da daha fazla besin öğesinin vücut dinamiğini bozacak biçimde uzun süre yetersiz veya dengesiz alınması sonucu oluşan bir fizyolojik tablodur. Hareket kısıtlılığı veya hareket azlığı olan özel gereksinimli çocuklarda malnütrisyon farklı nedenlerden kaynaklanabilir. Malnütrisyon ile birlikte bu çocuklarda işlevsellik ve fiziksel aktivite düzeyi azalır veya tamamen sonlanır, gastrointestinal sistem aktivitesi azalır ve bağışıklık sistemi olumsuz etkilenir. Fiziksel işlevler ile birlikte psikolojik işlevlerde bozulma/kötüleşme sonucu yaşam kalitesinin düşmesi de sık karşılaşılan sorunlardandır (Köksal, 2008).

Özel gereksinim tanımına giren hastalıklarda malnütrisyonu açan etkenler ve görülme sıklığı farklı nedenlere bağlı olabilir. Örneğin, nörogelişimsel yetersizliklerde azalan besin alımı, artan besin gereksinimi ve besin kaybı sıklıkla malnütrisyonu açan faktörlerdendir (Gül Yücel, 2021). Beslenme sorunlarının serebral palsili çocukların tamamına yakınında yaşamın ilk yılında ortaya çıktığı ve yıllar içinde artış göstererek ilerlediği bilinmektedir. Brooks ve ark. (2011), 1988-2002 yılları arasındaki antropometrik kayıtları kullanarak, serebral palsili 25.500 çocuk ve ergenden alınan 102.163 ağırlık ölçümü ve beslenme durumunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, sağlıklı çocuklara göre serebral palsili çocukların büyüme eğrilerinde, yıllar içinde daha belirgin olarak artan lineer bir düşüş gözlemlendiğini bildirilmiştir (Brooks & ark., 2011). Serebral palsili çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda oromotor disfonksiyon malnütrisyon nedenleri arasında yer almaktadır.

Bu durum, yutma-çiğneme-konuşma işlevlerini gerçekleştiren kasların 1. motor nörondaki hasara bağlı olarak etkilenmesinden kaynaklanmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yetersiz oral alım, malnütrisyona neden olmaktadır. Bundan başka, bu çocuklarda seyrek karşılaşılmakla birlikte iletişim problemleri yaşanması, çocuğun beslenme ihtiyacını veya beslenmeyle ilgili sorunlarını ifade edememesi de malnütrisyon nedenleri arasındadır (Arvedson, 2013). Gaucher hastalığı (GH), lizozomal enzim glukoserebrosidaz eksikliğine bağlı dokularda makrofajların lizozomlarında glukoserebrosid ve diğer glukolipidlerin birikimiyle karakterize, çoklu organ tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Bir çalışmada, GH için tanıda %26 ve takipte %48 malnütrisyon sıklığı bulunmuştur (Stirnemann & ark., 2017). Özel gereksinimli çocuklarda yaşı ilerlemesi ile birlikte mesane ve dışkı kontrolünün bozulması ve bu nedenle sorun yaşıyan hasta ve bakım hizmeti veren kişilerin besin ve sıvı alımını kısırarak bu yöntemle kontrolü sağlamaya çalışmaları da malnütrisyon nedeni olarak görülmektedir (Dan, 2017).

Özel Gereksinimli Çocuklarda Besin Alımı ve Sinir Sistemi

Özel gereksinimi bulunan çocuklarda özellikle engel boyutu yüksek ise, büyük olasılıkla merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarından bir veya birkaçının varlığı söz konusudur. Aynı zamanda, çeşitli derecelerdeki zihinsel gerilik, zihinsel problemler, serebral palsy, epilepsi, hareket ve davranış bozuklukları yaygın görülen problemlerdir. Çocuklarda meydana gelen nörolojik bozuklukların büyük kısmı doğumda geç/güç veya zorlu dünyaya gelme şekli ya da doğum öncesinde bebeğin yaşadığı kardiyak problemlerden kaynaklanan oksijen yoksunluğu olabilmekte ve bu engellilik durumları hayat boyu devam etmektedir (Ayyıldız, 2007). Bu problemlerin nedenleri netlik kazanmamış olsa da minimal beyin yaralanmaları ya da santral sinir sistemi hasarı gibi fizyolojik faktörlerden kaynaklanabileceği ve dikkat eksikliği, hiperaktivite gibi engel yaratan durumlara neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, tüm bu durumların genetik problemler kaynaklı olabileceği de bildirilmektedir (Erdem ve ark., 2012). Multipl Skleroz (MS) da özel gereksinim gerektirebilen yaygın hastalıklardan biridir. Bu hastalık sinir sistemine ait hücrelerin myelin kılıfının bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır ve bunun sonucunda, beyinden çıkan ya da beyine giden elektrik akımları yavaşlayarak bu akımların gerekli yerlere iletilmemesi ya da yanlış yerlere iletilmek üzere farklı bir yol izlemelerine neden olmaktadır. Aynı şekilde, Spinal Musküler Atrofi (SMA) de nöromusküler bir hastalıktır. Vücutta istemli kasların kuvvetsizliğine ve erimesine yol açar. Bu hastalığın tüm tiplerinde ön boynuz denilen bölgedeki hücreler etkilenir. Tüm bu özel gereksinime neden olan hastalıkların oluşum mekanizması veya oluşumu sonrası ilerlemesi sürecinde beslenme anahtar role sahiptir. Sinir sistemindeki bozukluklara ilaveten, özel gereksinimli çocuklarda beslenmeyi etkileyen sorunlar ve bozukluklar da bu çocuklarda sinir sistemi ve bu sisteme ait hücrelerin oluşumu ve korunmasını etkilemektedir. Beslenmenin düzenlenmesi ve besin takviyeleri bu gereksinimlerin karşılanmasında yarar sağlayabilir. Protein ve yağlara beslenme örüntülerinde yeterli ölçüde yer vermek, sodyum, potasyum ve diğer elektrolitler ile birlikte B grubu (folik asit, B B12, B6) vitaminlerine olan ihtiyacı karşılamak ve oluşturulan beslenme planlarının bakım verenler tarafından uygulanabilirliğini sağlamak çözüme yönelik müdahalelerin başında yer alır.

Özel Gereksinimli Çocuğa Sahip Olmak/Ebeveynlik Rolü

Özel gereksinimli bireylerin toplam nüfus içindeki oranlarına bakıldığında, bu durumun toplumun her kesiminden bireyleri etkilediği ve özel gereksinimli olmanın önemli bir toplumsal sorun olduğu söylenebilir. Genel olarak bu bireyler toplum ortalamasına göre normal gereksinimli bireyler ile karşılaştırıldığında, daha kötü sağlık durumuna, daha düşük eğitim düzeyine, daha kötü ekonomik durumlara ve daha yüksek oranda yoksulluğa sahiptirler. Bunun en önemli nedeni, kendilerine sunulan hizmetlerin sınırlı veya yetersiz olması ile birlikte günlük hayatlarına devam edebilmek için bu insanların birçok engeli yarımsız olarak aşmalarının gerekliliğidir (Krahn, 2011).

Dünyada ve ülkemizde özel gereksinimli bireylerin temel yaşam, sağlık, eğitim gibi haklarını koruyan ve güvence altına alan yasal düzenlemeler ve politikalar olmasına karşın, ailelerin bu düzenlemeleri uygulamada ve karşılaştıkları sorunları çözümedeki yetersizlikleri oldukça önemli düzeyde görülmektedir (Kış & Sarica, 2018; Le Fanu, 2014; Nicholls, 2012).

Toplumun en küçük birimi olan aile, genel olarak ebeveynler ve çocuklardan oluşan ve pek çok farklı işlevi bulunan bir toplum birimi olarak tanımlanmaktadır (İçmeli & ark., 2008). Bu birimin işlevleri önemli ve toplumun bütünlüğü için elzemdir. Ailelerin varlıklarını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmeleri için “ailenin işlevsel” olması oldukça önemlidir. Çünkü, işlevselliği yüksek olan ailelere mensup üyeler hem kendi işlerindeki iletişimde hem de dış dünya ile gerçekleştirilen her türlü iletişim ve ilişkilerde daha başarılı, sağlıklı ve güçlü olabilmektedir (Arslantürk, 2009). Aynı zamanda ailelerin işlevselliğindeki güçlülüğün yaygın olması toplumdaki eğitim, sağlık, sosyal güvenlik gibi kurumların işleyişini de olumlu yönde etkilemektedir. Yani aile başta işlevselliği ile hem bireylerin hem de toplumun işleyişini etkileyebilmektedir (Mavili Aktaş, 2013; Kocakaya, 2017). Aile işlevleri Çağan tarafından (2016) şu şekilde sınıflandırılmıştır; biyolojik işlev (üreme), psikolojik doyum sağlama işlevi, ekonomik işlevi, eğitim işlevi, dini işlev ve boş zamanları değerlendirme işlevi.

Ailede hasta veya özel gereksinimli bir bireyin varlığı, bu durumun özellikle çocuklardan birisinde bulunması aile işlevselliği bozmakta ve bu durumda ailenin çocuğa olan tutumu değişmektedir. İlköğretim düzeyinde eğitim gören zihinsel engelli 50 çocuk ve aile ile yine aynı okulda normal gelişim gösteren benzer sosyo-ekonomik düzeyde 30 çocuğun katılımıyla aile işlevselliklerinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır (İçmeli, & ark., 2008). Çalışma özel gereksinimli çocuğu olan ailelerin işlevselliğinin bozulması temel hipotezi ile tasarlanmış ve araştırma sonucunda pek çok alt boyutta aile işlevselliğinde bozulma tespit edilmiştir. Çalışmanın diğer önemli başka bir bulgusu ise özel gereksinimli çocuğa sahip olan ailelerin çocuklarına karşı geliştirdikleri tutumlar ile aile işlevselliğinin bozulması arasındaki bağlantıdır. Aileler olumsuz tutumlar içinde olduklarında aile işlevselliklerini de daha düşük olarak beyan etmişlerdir. Kocakaya ve Var (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, engelli bireye sahip ailelerde aile işlevselliği konu edilmiştir. Bu çalışmadaki bulgularda ise engelli bireyin ailedeki varlığının risk olduğu fakat tek başına işlevselliği bozmadığı görülmüştür. Ailenin eğitim düzeyinin düşük olması, ailedeki fert sayısı, ekonomik problemler ve sağlık sorunları işlevselliğin bozulmasındaki önemli tamamlayıcı problemlerdir. Aynı çalışmada, ailelere verilen destekleyici hizmetlerin işlevselliği olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmış fakat ebeveynler verilen bu desteklerin eksik/yetersiz olduğunu belirtmiştir.

Bakım görevini üstlenen ebeveynlerin ruhsal veya fizyolojik sağlığının özel gereksinim durumundan etkilenmesi de aile işlevselliğini etkileyen olumsuz durumların başında gelmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda önemli bulgulardan birisi ebeveynlerin kaygı durumlarının cinsiyete bağlı olarak anlamlı düzeyde farklılıklar göstermesidir. Özel gereksinimli çocuğa sahip olan annelerdeki kaygı düzeyleri babalara göre daha yüksektir. Bunun nedenlerinin başında çocuktaki özel gereksinim durumunun toplum tarafından annenin kişisel başarısı olarak değerlendirilmesi, bu değerlendirme sonucunda annelerin suçlamalara ve hatta aşağılanmalara maruz kalabilmesi yer almaktadır (Ayyıldız & ark., 2012). Sosyal normlar ve dayatmalar nedeniyle annelerin çocuklar için birincil sorumlu kişi olması, onları daha kaygılı ve tükenmiş hissettirmektedir. Cinsiyete göre ebeveynlerde farklılık gösteren bir diğer durum ise gelecek kaygısıdır. Çalışmalarda annelerdeki gelecek kaygısı da babalara göre daha yüksek bulunmuş, kaygının annelerde daha yüksek olmasının nedeni ise yaşadıkları gelecek kaygısının yalnızca çocuklarına yönelik olmayışı, kendi sağlıkları konusunda da babalara göre çok daha fazla endişe duymaları olarak belirlenmiştir. Annelerin kendi sağlıklarına olan endişelerinin temel nedeni ise çocuklarının bakım faaliyetlerinde kendilerini öncelikli ve tek bakım veren olarak algılamaları ve gelecekte kendilerine olabilecek herhangi bir

sağlık sorununda çocuklarının yalnız kalacaklarını düşünmeleridir (Ayyıldız & ark., 2012; Bujnowska, 2019; Yüzbaşı, 2019).

Türkiye’de özel gereksinimli bireylere ebeveynlik/bakıcılık yapan kişilerin katılımlarıyla gerçekleşen diğer çalışmalarda, ailelerin yaşadığı birçok zorluk ve sorunla karşılaşmıştır. Bu sorunlardan bazıları; maddi sorunlar, toplumun bakış açısından rahatsız olma, çevreleri ile iletişim kurmakta güçlük çekme, çocuğa ilişkin sürekli yaralanma/kaza korkusu yaşama, çocuğun geleceğinden kaygı duyma, çocuklarının engeli nedeniyle suçluluk duygusu yaşama, tedavi sürecinde zorlanma ve çevrelerinden sosyal destek görmemidir (Altuğ-Özsoy & ark., 2006; Ayyıldız & ark., 2012). Özel gereksinimli çocuklara sahip aileler maddi ve manevi bakım yüküne yetersiz sosyal destek alarak baş etmeye çalışmaktadırlar (Aktürk, 2012; Yüzbaşı, 2019). Bu durumda yeterince tükenmiş ve bitkin hisseden ebeveynler ve özellikle anneler, kaygı düzeylerinin arttıklarını, yalnız ve toplumdaki izole hissetmiş olduklarını ifade etmektedirler (Akdoğan, 2016). Tüm bu neden ve sorunlar gözetilerek yapılan çalışmaların ortak sonucu ise özel gereksinimli çocuklara sahip olan ailelerin çevrelerinden aldıkları veya hissettikleri sosyal desteğin gerekli ve kritik olduğudur (Köksal & Kabasakal, 2012; Aktürk, 2012; Çifci Tekinarslan & ark.,2018)

Özel Gereksinim Durumu, Beslenme Davranışı ve Aile Üçgeni

Özel gereksinimli çocuğa sahip olan veya dünyaya gelen bebeklerinde bir engellilik durumuyla karşılaşan ebeveynler inanamama, şok yaşama, inkâr etme gibi karışık duygular yaşamaktadırlar (Zappella, 2016). Mevcut özel gereksinim gerektiren durum reddedilemez hale geldiğinde ise ebeveynler suçluluk, toplumun tepkilerinden korkma, çocuğunun geleceği ile ilgili korku ve belirsizlik hissiyle yaşamlarına devam etmek durumunda kalabilmektedirler (Mulcahy & Savage 2016). Yeni, zor ve karmaşık duygularla baş etmeye çalışan ebeveynlere, ilerleyen dönemlerde özel gereksinim ile ilişkili psikolojik, maddi veya fizyolojik başka yeni sorunların yükleri de eklenmekte ve bu sorunlardan çocuğun beslenmesi en önemlileri olarak öne çıkmaktadır. Zihinsel, fizyolojik ve psikolojik süregelen problemler çocuklarda besin alımını kısıtlamakta beslenme sürecini zorlu bir hale getirebilmektedir. Beslenme ve engellilik durumu arasındaki ilişki ve toplumun beslenme ile ilgili yaygın tutumları da aileyi bu konuyla ilgili endişeye sürüklemektedir. Özel gereksinimli çocukların beslenme süreçlerinde aileleri zorlayan temel problemler şu şekilde özetlenebilir; besin seçiciliği, öğün atlama, yeme farkındalığı bulunmaması, besini reddetme.

Besin Seçiciliği

Yeme alışkanlıkları tüm bireylerde erken çocukluk döneminden itibaren besinlerle temas, çevrenin gözlenmesi ve edinilen deneyimler sonucu şekillenir. Çocukluk çağına özgü beslenme bozukluklarından arasında yeni görülen/keşfedilen besinlere karşı ısrarcı bir isteksizlik, bilinmeyen ürünleri tatmaktan kaçınma, bilinmeyen kıvamları kabul etmeme davranışı sayılabilir. Besin seçiciliği hem fizyolojik hem de psikolojik olarak önemli bir beslenme sorunudur ve son bir ay içinde 20 veya daha az çeşitte besin tüketilmesi olarak tanımlanmaktadır. Çocuklardaki gelişim bozuklukları, psikolojik durum, çeşitli genetik koşullar, bireysel kişilik yatkınlıkları, tat alma düzeyleri/istekleri veya ebeveynlerinin besinlere karşı olan tutumları bu soruna temel olan nedenlerdir. Besin seçiciliğinin sağlıkla ilgili sonuçları ise temel olarak dengesiz beslenme ve içerikçe zengin besinlerin yetersiz tüketilmesine bağlı olarak potansiyel fayda kaybıdır. Seçiciliđin şiddeti, çocukların besleme örüntülerini belirlemekte, gelecek dönem yaşamları için yeme alışkanlıklarını oluşturmaktadır (Łoboś, & Januszewicz, 2019).

Besin seçiciliği problemi özellikle Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuklarda yaygın bir sorun olarak görülmekte, besin ögesi yetersizliğine neden olduğu için endişe verici bir problem

olarak değerdendirilmektedir (Zimmer & ark. 2012). OSB'li çocuklarda besin seçiciliği yetersiz beslenmenin yanında meyve sebzelerin reddi, yemek zamanının ayarlanamaması, ebeveyn stresine neden olması gibi problemlerle de sorunlu bir yeme davranışı olarak kabul edilmektedir. Özellikle besin seçiciliği olan OSB'li çocuklarda daha az besin seçiciliği veya hiç seçiciliği olmayan çocuklara göre daha az meyve ve sebze içeren diyetlerin tüketildiği bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda da meyve ve sebze alımındaki eksikliklere bağlı olarak OSB'li çocuklarda önemli beslenme sorunlarından olan skorbütün görüldüğü bildirilmiştir (Gongidi & ark., 2013, Ma & ark., 2016). Aynı zamanda, besin seçiciliği olan otizmliler çocukların normal gelişim gösteren çocuklara göre çinko, D vitamini ve B12 vitamini de dahil olmak üzere çeşitli besin maddelerince yetersiz alımı açısından risk altında olma olasılığının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Gongidi & ark., 2013, Ma & ark., 2016).

Öğün Atlama

Özel gereksinimli çocuklarda öğün atlama durumu, beslenme sürecini ve kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sorundur. Zihinsel engelli çocuklarda öğün atlama durumu ile birlikte özellikle şekerli gıdaları aşırı tüketme isteği, aşırı şekerli/asitli içecek tüketimi gibi sorunların yaşanabildiği de bilinmektedir. Öğün atlama ile ilgili yapılan araştırmalar, özel gereksinimli çocuklarda (özellikle otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel engellilikte) öğün atlamanın yaygın olduğunu, günlük alınan kalori miktarının da fazla olduğunu belirlemiştir (Nadon & ark., 2011; Girli. & ark., 2016; Özbaş, & ark., 2018).

Akdeniz Bölgesi'nde bir ilde, zihinsel engelliler okulunda eğitim gören eğitilebilir ve eğitimine düzenli devam eden 45 öğrenci, ebeveynleri ile birlikte araştırmaya dahil edilmiş ve yapılan çalışmada çocukların yarıya yakınında beslenme ile ilişkili bir sorun varlığı belirlenmiştir. Aynı zamanda, çalışmada beş çocuktan birisinin de obez olduğu saptanmıştır. Çalışmada ana öğünlerin, özellikle öğlen öğününün atlanıldığı tespit edilmiştir. Bunun nedenleri arasında, zihinsel engelli çocukların çalışmanın yapıldığı okulda daha geç bir saatte kahvaltı yapıyor olmaları, öğlen yemek saatinde yeterince acıkmamış olma ihtimallerinin olması varsayılmıştır (Özbaş, & ark., 2018).

Yeme Farkındalığı Bulunmaması

Yeme farkındalığı, tüketilen besin ile bedenimiz, duygularımız, zihnimiz ve birey ile çevre arasındaki ilişkilere dair farkındalık geliştirerek, besinlerden zevk alma durumudur (Fung, & ark., 2016). Fakat sadece zevk alma noktasında bireye faydası bulunmaz. Bireylerde yeme farkındalığı bulunduğunda, yemek hızı azaltılabilir, açlık tokluk ipuçları takip edilebilir, porsiyon boyutları düzenlenebilir, yemek yerken sadece yemeğe odaklanılır ve dikkat dağıtıcı unsurlardan kaçınılır. Bütün bu aşamalar zihinsel bir durumun sonucunda gerçekleşebilir. Özel gereksinimli çocuklarda zihinsel kaynaklı gelişim bozukluklarında yemek yeme davranışında ve yemek ile ilgili süreçlerde yaşanan zorluklar, yemek yeme faaliyetinin ve zamanının çocuk tarafından algılanamaması, ailenin çocuğu çok veya az beslemesi yeme farkındalığının bulunmamasından kaynaklanabilir. Yeme farkındalığı, dolayısıyla açlık-tokluk sinyallerini takip edemeyen çocuklarda, bakım veren tarafından öğün saatlerinin ayarlanamaması ve bu doğrultuda az veya çok beslenmek de çocukları temelde obezite veya malnütrisyona sürükleyen durumlardır. Budan başka, çocuğun ağırlık algısının bulunmaması veya ebeveynlerin bu çocuklarla ilgili ağırlık kaygıları da çoğunlukla obeziteye alt yapı hazırlamaktadır (Hendrix, & Dekkers, ark., 2014).

Çalışmalar, özellikle Down sendromu ve otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda duyuşsal algılama yeteneklerinde hipo ve hipersensitivite, işitsel ve görsel uyarıya karşı hassaslık, sınırlı yemek yeme alışkanlıkları, dikkat zayıflığı, emosyonel cevap oluşturmada yetersizlikler, farklı şekillerde cevaplarını oluşturma, artmış hareket durumu ve her konuda anormal cevaplar gözlendiğini ve

bunların da yeme farkındalığını kısıtlayan durumlar olduğunu ileri sürmektedir (Stewart ve ark., 2009). Benzer şekilde, özel gereksinimli çocuklardaki taktik, görsel ve oral duyu işlemedeki düşük veya aşırı duyarlılık durumu da yeme farkındalığını azaltmakta hatta ortadan kaldırmaktadır. Vücut algısı düşük veya olmayan özel gereksinimli çocuklarda yeme farkındalığının bulunması da güçtür. Bu aşamada, çocuğa spesifik yeme farkındalığı yaratılması en azından çocuk için belirli bir yemek yeme zamanı alışkanlığı oluşturulması önemlidir, çünkü beslenme, besin alımı dışında duygusal bir tatmin aracı ve çocuk ile ailesi/arkadaşları arasındaki sosyal paylaşım aracıdır. Oluşturulmaya çalışılan yeme farkındalığı ve sağlıklı beslenme ortamı çocuğun tatmin ve paylaşım güdülerini de destekleyici özellik gösterebilecektir (Asafov, 2012.)

Besin Reddi

Besin reddi, yiyecekleri türü-kıvamı bakımından seçme problemidir ve özel gereksinimli çocuklarda oromotor problemler, disfaji gibi doğumdan itibaren çocukları etkileyen beslenme bozukluklarından bir tanesidir. Bu beslenme probleminin özel gereksinime sahip tüm çocuklarda görülebileceği fakat özellikle otizm spektrum bozukluğunda en sık görülen problemlerden olduğu bilinmektedir. Besin reddi ile birlikte besin seçiciliği, bazı kıvam ve sıcaklıktaki gıdalara aşırı tepki çok fazla görülen sorunlardandır, bu sorunlar besin çeşitliliğin arttığı (12-24 ay) yaşının ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır. Normal gelişimli çocuklarda da görülebilecek besinin tadına, kokusuna, kıvamına ve görünümüne karşı oluşabilecek besin reddi davranışı özellikle özel gereksinimli çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir (Asafov, 2012). Besin reddi gösteren özel gereksinimli çocuklarda, davranış sorunlarının ve kendine zarar verme davranışlarının da yemek sırasında arttığına dikkat çekilmektedir. Aynı zamanda, bu çocuklarda görülen oral- duyu-motor becerilerindeki yetersizlikler de besin reddine neden olabilmektedir (Yi ve ark., 2015; Crasta, ve ark., 2014; Overland, 2011).

Çalışmalarda otizm spektrum bozukluğu bulunan özel gereksinimli çocukların ebeveynleri, tipik gelişim gösteren çocukların ebeveynlerine göre daha yüksek oranlarda besin reddi davranışı ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Bu çocuklarda ve özel gereksinimi bulunan diğer çocuklarda duyuşal işlemede, dokunma hassasiyetinde veya davranışsal süreçlerde izlenen sorunların besin seçiciliğinde rol oynadığı düşünölmektedir. Özellikle beslenme sürecindeki duyuşal özelliklerin fazla olması, duyuşal işlemede zorluk yaşayan çocuklarda besin reddini kaçınılmaz kılmaktadır. Aynı zamanda özel gereksinimli çocukların büyük bir kısmında izlenen sebze ve meyvelere olan reddetme davranışı da özellikle duyuşal işlemedeki problemle ilişkilendirilmektedir (Hubbard & ark., 2014; Emond & ark., 2010)

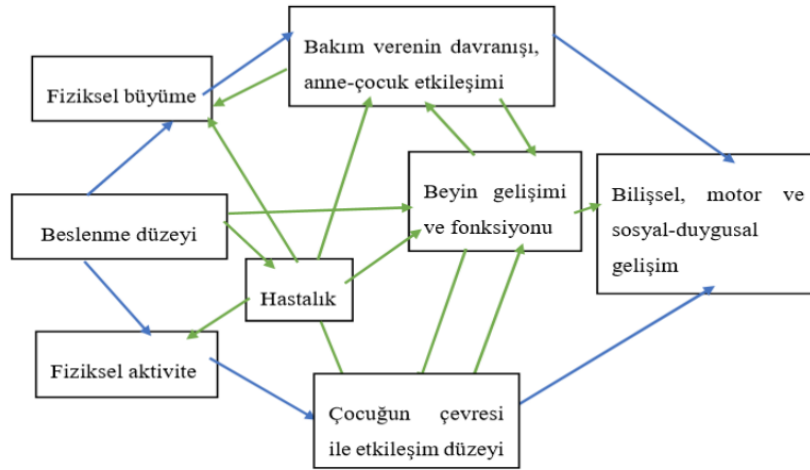
Fiziksel Aktivite Kısıtlılığı

Özel gereksinimli çocuklarda engel türüne göre fiziksel aktivitenin olmaması, fiziksel aktivitenin azlığı ve egzersiz düzeyi, obezite ile sonuçlanabilen, sağlığı olumsuz yönde etkileyen önemli bir durumdur. Bazı engelliliklerin varlığında, engelliliğe bağlı kardiyovasküler ve pulmoner riskler oldukça yaygın olup bu sorunlar fiziksel aktivite düzeyini etkileyerek bu çocuklarda yaşam tazını olumsuz yönde değiştirebilmektedir (Çoban ve Özcebe, 2019). Özel gereksinim durumunda obezitenin nedeninin sadece bireysel kaynaklı değil, engellilik durumuna bağlı olarak bazal metabolizma hızının düşük olması ve mevcut motor bozukluk ile ilgili olması da olasıdır. Özel gereksinime neden olan engellilik durumu ve oluşum mekanizmalarına göre fiziksel aktivite birey tarafından istemli olarak yapılamayabileceği gibi bireyin fizyolojik ve psikolojik sağlığı da aktif fiziksel aktiviteye izin vermeyebilmektedir. Bazı özel gereksinim durumlarında çocuklarda pasif eklem hareketleri bile yapılamamaktadır (Ünsal & Acar Tek, 2017). Örneğin görme engelli çocuklarda görsel girdi olmaması, motor gelişim basamaklarında sorun olması veya görsel takipte

yetersizlikler nedeniyle hareketlerde zorlanma veya yavaşlama gözlenmekte ve buna bağlı olarak fiziksel aktivite düzeyi düşmektedir. Bu çocuklarda hareket kısıtlılığı, yetersiz fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme, bilgi eksikliği ya da yanlış beslenme nedeniyle obezite gelişebilmekte ve bu durum, sağlıklı çocuklara oranla daha fazla görülmektedir (Pınarbaşı & Hisar2019). Öğrenme güçlüğü de özel gereksinim gerektiren bir problem olarak kabul edilmektedir. Öğrenme güçlüğünde fiziksel aktivite yetersizliği sıklıkla göz ardı edilebilmektedir. Öğrenme güçlüğü bulunun 40 çocukla üzerinde Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ve Öğrenme Güçlüğü Tanıma Anketi kullanılarak yürütölen çalışmada, bu öğrencilerin sadece %12'sinin yeterli fiziksel aktivite düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın yapıldığı çocuklarda fiziksel aktivite düzeyleri ile öğrenme yetenekleri arasında da anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Demirci ve ark., 2012).

Özel Gereksinimli Çocuğa Sahip Ailelerin Beslenmeye Bakışı ve Beslenme Bilgileri

Beslenme, insan organizmasının yaşamını devam ettirmesi için gerekli olan temel ihtiyaçlarının başında gelir. Aynı zamanda, sağlığının devamı için de insan organizması beslenmeye ve hatta iyi beslenmeye muhtaçtır. Beslenme durumuna biyolojik faktörler, aile dinamikleri ve aile işlevselliği, gelişimsel ve sosyokültürel etmenler ve maddi durum gibi birçok faktör etki etmektedir (Köksal Akyol & Didin, 2019). Bu nedenle, çocuklar özel gereksinimli olsun olmasın tüm gelişim alanlarında beslenme yetersizlikleri ve yanlış beslenmeye bağlı olarak olumsuz etkilenebilmektedir. Var olan veya yeni oluşmuş beslenme bozukluklarının özel gereksinimli çocuklar üzerindeki etkisi Şekil 2'de gösterilmiştir (Prado & Dewey, 2012).



Şekil 2. Prado ve Dewey (2012) tarafından geliştirilen beslenme ve diğer faktörlere bağlı besin ögesi yetersizliğinin çocukların bilişsel, motor ve duygusal gelişimleri üzerine etki mekanizması

Engellilik durumuna bağlı beslenme problemleri ile birlikte psikolojik ve sosyokültürel beslenmeye müdahalede bulunan birçok etken özel gereksinimli çocukları ve ebeveynlerini olumsuz etkilemekte ve ailelerde beslenme ile ilgili strese neden olmaktadır. Özel gereksinim durumlarına göre değişen beslenme problemleri/kısıtlılıkları ve buna bağlı ebeveyn tutumu da çocukların beslenme davranışlarını uzun veya kısa vadeli olarak etkilemektedir. Çocuğa sürekli olarak besin sağlanamaması, ailelerde artan kaygı ve stres için bir tetikleyici olarak değerlendirilmektedir. Besin

güvencesizliğinin, sosyal sınıfa bakılmaksızın depresyon, kaygı ve stres ile ilişkili olduğu da bilinmektedir.

Ailede beslenme ile ilgili tutum ve davranışlar çocuğun yenidoğan döneminde başlamakta, çok faktörlü olarak gelişmektedir. Ailenin beslenme ilgili tutumlarına toplumun dayatmaları ve müdahaleleri de sık görülen ulusal ve uluslararası bir problemidir. Toplum kaynaklı dayatmalar nedeniyle bu çocuklar eksik, fazla veya yanlış beslenmeye yönlendirilmektedir. Erken dönemlerde anne sütünden tamamlayıcı beslenmeye geçen çocuklar ve ailelerinin dahil edildiği Kuzey Tayland'da gerçekleştirilen bir çalışmada, kent ortamında yaşayan ebeveynlerin tamamlayıcı beslenme konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları değerlendirilmiş; hayvansal protein alımında gecikme, yetersiz besin çeşitliliği, yoğun baharat kullanımı, önceden yumuşatılmış kıvamı değiştirilmiş besinlerle besleme ve çocuklara ödül olarak yiyecek sunma gibi istenmeyen uygulamaların olduğu bulunmuştur. Anneler ile ailenin diğer üyeleri arasında farklı tutumların bulunması ve bilgi eksikliklerinin yoğunluğu, ailenin diğer üyelerinin çocuğun büyümesi ve gelişimi için tamamlayıcı beslenmeye aynı düzeyde değer vermemesi gibi sorunlar saptanmıştır (Kittisakmontri & ark., 2019). Malawi'de yapılan bir çalışmada ise annenin sütü dışındaki besinlerin ne zaman verilmesi gerektiğine karar vermede büyükannelerin kilit rolde olduğu bildirilmiştir (Kerr & ark., 2008). Çalışmada, büyükannelerdeki inanış ve bilgi birikiminin bebeklerin tamamlayıcı beslenme basamaklarını oluşturduduğ; geleneksel olarak, yeni doğan ve altı aylıktan küçük çocuklara mzuwula (kök suyu infüzyonu), dawale (bitkisel infüzyon), su ve yulaf lapası verildiği belirlenmiştir. Bu besinler hastalıklardan koruduğu inancı ile çocukların beslenmelerine dahil edilmektedir.

Özel gereksinimli çocuklarda en sık beslenme problemleri ile karşılaşılan ve çalışmaların en sık yapıldığı grup otizm spektrum bozukluğu olan çocuklardır. Bu çocuklarda oral duyuşal işlemlerdeki zorluk ve yemek seçiciliğine bağlı kısıtlılık temel problemlerdir. Ebeveynlerin, çocukların beslenmesine yardımcı olabilmek için genellikle görsel uyanları kullandıkları, çocukların bağımsız beslenme isteklerine yanıt vermedikleri ve otizm spektrum bozukluğunda uygulanan diyetler konusunda bilgi edinme/araştırma yaptıkları ve araştırma sonucunda buldukları doğru veya yanlış tüm bu diyetleri uygulama eğiliminde oldukları saptanmıştır (Meral, 2017). Kars & ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmaya göre ise OSB'li çocukların çoğunlukla beslenme saatlerinin belli olmadığı ve çocuk ne zaman beslenmek isterse yemeğini o zaman yediği, yemek masasına aile ile birlikte oturmadığı ve genellikle tek başına yemek yediği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Curtiss & Ebata (2019) tarafından yapılan çalışmada da ebeveynlerin OSB'li çocuklarıyla birlikte yemek yemekten kaçındıkları belirtilmektedir. Kaleli & ark. (2017) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise otizimli çocukların ana öğünleri düzenli tüketmedikleri ve bu durumun ebeveynlerin çocuklarının beslenme durumları ile ilgili bilgi yetersizliğinden kaynaklandığı savunulmaktadır. Türkiye'de Sakarya ilinde özel eğitim kurumlarında öğrenimlerine devam eden özel gereksinimli çocukların aileleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada, öğün aralarında çocuğun dilediği yiyeceklerin verilmemesi, çocuğa acıkınca yemek sağlanmaması, çocuğun herhangi bir neden olmadan her gün düzenli olarak akşam yemeği yememesi gibi beslenme ile ilgili yanlış uygulamalar tespit edilmiştir (Kaleli & ark., 2017). Çalışmaların sonuçları, özel gereksinimli çocukları olan birçok ailenin özel gereksinime neden olan durumları ile ilgili çocuk beslenmesinde yetersiz bilgiye sahip olduklarını düşündürmektedir (Curtiss & Ebata,2019; Sinem & ark., 2019).

Özel Gereksinimli Çocuğun Beslenmesinde Porsiyon Miktarı ve İçerik

Özel gereksinimli çocuklarda optimal büyüme için beslenmenin değerlendirilmesi ve buna dayalı olarak beslenmenin planlanması dikkat edilmesi gereken önemli hususlardır. Çünkü özel gereksinimin türüne göre çocuklarda makro ve mikro besin öğeleri ihtiyaçları değişebilecek, bunların alım şekli ve zamanı farklılık gösterebilecektir. Beslenmenin değerlendirmesinde beslenme

öyküsü ve/veya 24 saatlik geriye dönük besin kaydına ihtiyaç duyulur. Bu değerlendirmede ebeveynlerin ve bakım verenlerin gözlemleri ve yorumları da önemli katkı sağlamaktadır. Beslenme ile ilgili bilgi verecek kişi/kişilerin olabildiğince çocuğun beslenmesi ile ilgili objektif bilgiler sunması ve toplumsal baskılardan etkilenmemesi büyük önem taşımaktadır. Sürekli olarak besleme eğilimi ile çocuğu gerektiğinden daha fazla besleme dürtüsü yanında besin alımını az göstermek veya fizyolojik problemlerden (oromotor disfonksiyon, aspirasyon gibi) endişelenerek çocuğun beslenmesini kısıtlamak ya da besin alımını olduğundan fazla tarif etmek karşılaşılabilecek yanıtıcı davranışlardır. Besin alımının boyutunun ebeveyn tarafından algılanma biçimi en kritik noktadır, çünkü yapılan bir çalışmada serebral palsisi olan çocuklarının ebeveynleri, çocuklarının besin alımlarını %300'e kadar fazla tahmin etmiştir (Arrowsmith & ark., 2012). Ebeveynler tarafından tüketilecek besinin porsiyon miktarı ve besin içeriği analizi ile birlikte, beslenme ortamı, kullanılan ekipmanlar, çocuğun beslenme yetenekleri, beslenme zorlukları ve engellilik durumu, öğünlerin tüketilme süresi, yiyeceklerin hazırlanma ve pişirilme yöntemleri, hangi yiyecek ve içeceklerin sunulduğu ve/veya sunulması gerektiği, çocuk tarafından hangi besinlerin reddedildiği veya tüketildiği de belirlenmeli ve buna uygun olarak çözümler ve planlamalar yapılmalıdır. Bu süreçte diyetisyen ile ebeveynler arasındaki iş birliği ve karşılıklı bakış açılarına saygı duyulması beslenme tedavisinin başarısını arttıracaktır.

Enerji Gereksinmesi

Özel gereksinimi olan çocuklarda enerji ihtiyacı, değişen vücut ağırlığı ve bileşimi ile fiziksel aktivite seviyelerine bağlı olup çocuğa özeldir. Gelişim bozukluğu olan bazı çocuklarda, gereksinimden %20 ile %40 daha az enerji alımında ağırlık kazanımı meydana gelebilmektedir (Davisvark., 2015; Khan, 2016; Quitadamo & ark., 2016). Kanıta dayalı beslenme önerileri olmamakla birlikte, nörolojik bozukluğu olan özel gereksinimli çocuklarda önerilen besin öğeleri miktarları, normal gelişim gösteren çocuklara önerilen miktarlar ile aynıdır. Triheksifenidil ve Baklofen gibi kas tonusunu etkileyen ilaçlar spastisiteyi azaltarak enerji tüketimini düşürebilmekte, Risperidon ise iştahı ve enerji alımını artırabilmektedir. Özel gereksinimli çocuklarda beslenme yalnızca oral yolla değil enteral ürünlerle de yapılabilir. Serebral palsisi olan çocuklarda gastrotomi tüpü ile besleme aşırı beslenme ve ağırlık artışına neden olabileceğinden beslenme yakından izlenmelidir (Vernon-Roberts A& ark., 2010). Enerji gereksinimi diyetisyenler tarafından hesaplanırken amaç yalnızca çocuğu beslemek değil aynı zamanda, çevresel ve fizyolojik olarak risksiz ve sağlıklı bir beslenme davranışı sağlamaktır. Beslenme hangi yolla yapıyor olursa olsun, aspirasyon riskini azaltmak, dehidratasyonu önlemek oldukça önemlidir.

Nöromusküler hastalıklarda (NM), enerji ihtiyacının değerlendirilmesi, bu çocuklara uygun spesifik öneriler olmadığı için güçtür. Bu nedenle sağlık çalışanları ile birlikte ailelerin de sürece dahil olması önemlidir. Hastalıkların işleyişi ve ilerleyişi her bireyde farklı olduğu için NM'li çocuklar yürümek için daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarken, tekerlekli sandalyeye bağımlı özel gereksinimi olan çocuklar sağlıklı çocuklara kıyasla %30-%40 daha az enerjiye gereksinim duymaktadırlar. Bu nedenlerle enerji ihtiyacının fazla tahmin edilmesi, çocukların yaklaşık %15'inde görülen aşırı kiloya veya obeziteye neden olmaktadır. Enerji gereksinimleri ve beslenme planları, çocukların hareketlilik, kas tonusu, aktivite düzeyi, değişen metabolizma hızları ve büyümeleri hesaba katılarak kişiselleştirilmelidir (Yılmaz & Orak 2017).

Protein Gereksinmesi

Özel gereksinimli çocuklarda günlük protein gereksinmesi, normal gelişim gösteren çocuklar ile hemen hemen aynıdır. Erken çocukluk döneminde günde yaklaşık 1.1 g/kg iken geç çocukluk döneminde 0,95 g/kg'a düşmektedir. Protein alımı da özel gereksinim durumuna, çocuğun vücut

bileşimine, fiziksel aktivite miktarına, beslenme şekline ve engellilik durumuna göre farklılık göstereceğinden çocuğa özel olarak planlanmaktadır. Ameliyat sonrası veya yara iyileşmesi istenen durumlarda 1,5 ile 2 g/kg/gün olarak protein alımı artırılabilir. Yapılan çalışmalar arttırılan günlük kalori veya protein miktarının, Duchenne kas distrofisinde veya serebral palside yağsız vücut kütlelerinin artmasıyla sonuçlanmadığını, fakat artan enerjinin daha yüksek vücut yağ kütleleri ve daha düşük kas kütleleri ile sonuçlandığını bildirmişlerdir (Davis, & ark., 2015; Ohata & ark., 2009). Burada aileler ile iş birliği içinde çalışılması ve beslenme eğitimlerinin çocukların özel gereksinimleri doğrultusunda verilmesi önemlidir.

Mikro Besin Öğeleri

Besin seçiciliği, besin reddi gibi hastalığa spesifik psikolojik durumlar ile birlikte çığneme-yutma fonksiyon bozuklukları, kas tonusundaki artma/azalma gibi fizyolojik sınırlayıcılar beslenmeyi olumsuz etkilemektedir. Bu özellikleri olan çocuklar diyet posası içeriği yüksek sebze ve meyveleri yemek istememe/tüketememe durumu gösterebilmektedirler. Ailelerin çocukların beslenmesi için besin tercihlerini tamamıyla çocuklara bırakması ve buna bağlı olarak çocukların daha az mikro besin içeren şekerli yiyecek ve içeceklerle, cipse, paketli gıdalara veya işlem görmüş ürünlere yönelmesi ve tek tip beslenme davranışları mikro besin öğeleri yönünden fakir bir beslenmeye zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle, çocuklarda miktar ve besin çeşitliliği yönünden yeterli öğünlerin planlanması ve ebeveynler tarafından uygulanması, vitamin ve minerallerin yeterli düzeyde alınmasına katkı sağlayacaktır. Mikro besin öğelerinin besinlerle yetersiz alınması ve bu durumun devam etmesi, mikro besin takviyesini gerektirebilir (Vernon-Roberts & ark., 2010)

Sonuç

Yetersiz beslenme ve engellilik durumu birçok ortak noktası ve etkileşimi nedeniyle yakından ilişkili iki kavramdır. Besine ulaşmanın zor olduğu, yüksek düzeyde besin çeşitliliğinde veya besin bulmada eksiklik olan ya da yetersiz beslenmenin yüksek olduğu ülkelerde çocuklarda gelişimsel bozukluklar, gecikmeler ve engellilik oranları daha yüksektir. **Zihinsel ve fiziksel engellilik durumları maternal dönemde oluşabileceği gibi daha sonradan metabolik veya fizyolojik hatalar, travmalar gibi nedenlerle de oluşabilir.** Özel gereksinimli çocuklarda beslenmenin önemi, gebelik döneminde annenin beslenmesine kadar uzanmaktadır. İlk 1000 gün boyunca (gebelikten 2. doğum gününe kadar) optimal beslenme, yeni doğanın sağlıklı gelişimi ve yaşamı için kritik öneme sahiptir. Doğumdan itibaren 1000 gün boyunca temel beslenmenin ve elzem besin öğelerinin sağlanamaması, bebeğin vücut fonksiyonlarında ve beyin gelişiminde ömür boyu sürecek bir gelişim bozukluğuna, eksikliğe veya anomaliye neden olabilir. Bu tip beslenme sorunları normal gelişim gösteren çocuklarda çoğunlukla geçiciyken özel gereksinimli çocuklarda ise genellikle kalıcı olabilmektedir. Ailede beslenme ile ilgili tutum ve davranışlar çocuğun yeni doğan döneminde başlamakta olup çok faktörlü olarak gelişmektedir. Aileler bir yandan maddi sorunlar, toplumun bakış açısından etkilenme, çevreleri ile iletişimde güçlük çekme, çocuğa ilişkin sürekli yaralanma/kaza korkusu yaşama, çocuğun geleceğinden kaygı duyma, çocuklarının engeli nedeniyle suçluluk duygusu yaşama, tedavi sürecinde zorlanma ve çevrelerinden sosyal destek görmeme gibi sorunlar yaşarken, bir yandan da çocuğun bakımını üstlenmeleri ve çocuklarını korumasız görmeleri nedeniyle kaygılı olarak yaşamlarını sürdürmeye çalışmaktadırlar. Özel gereksinimli çocukların fizyolojik ve psikolojik beslenme sorunları ve bozuklukları, beslenme sürecini ebeveynler için daha karmaşık bir hale sokmaktadır. Bu aşamada, çocuğunu yeterince besleyememe düşüncesi ile aileler ağırlık kazanımına ve obezite ile birlikte gelişen hastalıklara yol açmakta veya beslenmede yanlışlıklar yapacağı korkusu ve çocuktaki fizyolojik sorunlar nedeniyle beslenmenin zararlı olacağı düşüncesiyle çocukları malnütrisyona sürükleyebilmektedirler. Tüm bu değişkenler ışığında ailelere yapılacak

öneriler sağlık personellerinin yönlendirmeleri ile çocuklarının özel gereksinim ve sağlık durumunu dikkate alarak beslenme faaliyetini gerçekleştirilmesi olmalıdır. Down sendromu ve otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda genellikle haftada en az 3 kez 30 dakika olan fiziksel aktivite önerisi yapılmaktadır. Ancak, bu çocuklarda obezite sıklığının yüksek olması nedeniyle beslenme ve fiziksel aktivite önerilerinin bireysel olarak planlanması daha etkili olabilir. Malnütrisyonu yatkinlık gösteren özel gereksinimli çocuklarda beslenme bozukluğunun nedeni iyi tespit edilmeli ve soruna yönelik beslenme uygulanmalıdır.

KAYNAKÇA

Akdoğan, R. (2016). A holistic approach to cope with depression and hopelessness for parents of special needs children. *International Journal of Early Childhood Special Education*, 8(2), 134-150. Doi: 10.20489/intjcesse.284594

Aktürk, Ü. (2012). Engelli çocuğu olan anne-babaların kaygı düzeyi ve başa çıkma stratejilerinin değerlendirilmesi (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.

Altuğ-Özsoy, S., Özkahraman, Ş., & Çallı, F. (2006). Zihinsel engelli çocuk sahibi ailelerin yaşadıkları güçlüklerin incelenmesi [Review of hardships undergone by families with mentally retarded children]. *Aile ve Toplum*, 8(3), 69-77.

Arrowsmith, F. E., Allen, J. R., Gaskin, K. J., Somerville, H., Birdsall, J., Barzi, F., & O'Loughlin, E. V. (2012). Nutritional rehabilitation increases the resting energy expenditure of malnourished children with severe cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(2), 170-175.

Arslantürk C.T. (2009). Engelli çocuğa sahip annelerin kendi ebeveynlerinden algıladıkları destek ile ailenin fonksiyonelliği arasındaki ilişki. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). M.Ü. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Arvedson JC. (2013). Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. *Eur J Clin Nutr*. 67(2), 9-12.

Asafov, A. (2012). Yaygın Gelişimsel Bozukluğu Olan Çocuklarda Sorunlu Yeme Davranışları. (Yayımlanmamış doktora tezi). Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Ayyıldız, E. (2007). Çok engelli çocuklarda erken müdahale. *Sapiens: Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Dergisi*, 10(1), 46-49.

Ayyıldız, T., Konuk Şener, D., Kulakçı, H. & Veren, F. (2012). Zihinsel engelli çocuğa sahip annelerin stresle baş etme yöntemlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 11 (2), 1-12 . Doi: 10.1501/Ashd_0000000078

Barr, M. M. & Shields, N. N. (2011). Identifying the barriers and facilitators to participation in physical activity for children with Down syndrome. *Journal Of Intellectual Disability Research*, 55(11), 1020-1033. Doi:10.1111/ j.1365-2788.2011.01425.x

Beluska-Turkan, K., Korczak, R., Hartell, B., Moskal, K., Maukonen, J., Alexander, D. E., & Siriwardhana, N. (2019). Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients*, 11(12), 2891. Doi: 10.3390/nu11122891

Brantmüller, É.; Gyuró, M.; Karácsony, I. (2015). Development of Walking and Self-sufficiency Ability Related to Nutrition among People with Down Syndrome. *Pract. Theory Syst. Educ*, 10, 165–176. Doi: 10.1515/ptse-2015-0016

Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: New clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128(2):299-307.

Bujnowska, A. M., Rodríguez, C., García, T., Areces, D., & Marsh, N. V. (2019). Parenting and future anxiety: The impact of having a child with developmental disabilities. *International journal of environmental research and public health*, 16(4), 668. Doi: 10.3390/ijerph16040668

Crasta J.E., Benjamin, T.A., Suresh, A.P.C., Alwinesh, M.T.J., Kanniappan, G., Padankatti, S.M., Russell, P.S.S., Nair, M.K.C. (2014). Feeding problems among children with Autism in a clinical population in India. *Indian J Pediatr*. Doi: 10.1007/s12098-014-1630-1

Curtiss, S. L., & Ebata, A. T. (2019). The nature of family meals: A new vision of families of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(2), 441-452. doi: 10.1007/s10803-018-3720-9

Çağan, K. (2016). Ailenin İşlevleri. Canatan, K. & Yıldırım, E (Ed.). *Aile Sosyolojisi içinde* (83-93) İstanbul: Açılım Kitap.

Çifci Tekinarslan, İ., Sivrikaya, T., Keskin, N. K., Özlü, Ö., & Uçar Rasmussen, M. (2018). Kaynaştırma eğitimi alan öğrencilerin ebeveynlerinin gereksinimlerinin belirlenmesi. *İlköğretim Online* 17(1), 82-101. Doi: 10.17051/ilkonline.2018.413746

Çoban, T. & Özcebe, H. (2019). Engelliliğe Genel Bakış ve Engelli Çocukların Sağlık Davranışları. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* , 13 (4) , 553-566. Doi: 10.21763/tjfmpe.545343

(Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı & Sağlık Bakanlığı). Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik 2019. (11/04/2022 tarihinde <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm> adresinden ulaşılmıştır).

Dan B. Understanding the autonomic nervous system in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(7):668-668. Doi: 10.1111/dmcn.13440

Davis, J., Samuels, E., & Mullins, L. (2015). Nutrition considerations in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(4), 511-521.

Demirci, N, Engin AO, Özmen, A. (2012). The influence of physical activity level on the children's learning ability of disabled children having difficulties in learning. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 69, 1572-1578. Doi: 10.1016/j.sbspro.2012.12.100

Eidelman, A. I., Schanler, R. J., Johnston, M., Landers, S., Noble, L., ... & Viehmann, L. (2012). Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeeding medicine*, 7(5), 323-324. Doi: 10.1542/peds.2011-3552

Emond, A., Emmett, P., Steer, C., & Golding, J. (2010). Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 126(2), e337-e342. Doi: 10.1542/peds.2009-2391

Fernández JMMdZ, Arnal IR, Segura JLP, Romero RG, Martínez GR. (2020). Nutritional status of a population with moderate-severe cerebral palsy: Beyond the weight. *Annals of Pediatrics*, 92, 192-9. Doi: 10.1016/j.anpede.2019.06.008

Fox, B., Moffett, G.E., Kinnison, C., Brooks, G., Case, L.E. (2019). Physical Activity Levels of Children With Down Syndrome. *Pediatr Phys Ther*; 31:33–41. Doi: 10.1097/PEP.0000000000000556

Fung, T. T, Long, M. W, Hung, P. and Cheung, L. W. Y. (2016). “An Expanded Model for Mindful Eating for Health Promotion and Sustainability: Issues and Challenges for Dietetics Practice”. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116 (7), 1081-1086.

Gongidi P, Johnson C, Dinan D. (2013). Scurvy in an autistic child: MRI findings. *Pediatric Radiology*. 43(10), 1396–1399. Doi: 10.1007/s00247-013-2688-z

Güngör, M. (2021). Nörolojik Hastalıklarda Beslenme. *Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme 4 (içinde)* s.105-115. Ankara: Orient Yayınları

Hendrix, C. G., Prins, M. R., & Dekkers, H. (2014). Developmental coordination disorder and overweight and obesity in children: a systematic review. *Obesity Reviews*, 15(5), 408-423. Doi: 10.1111/obr.12137

Hubbard, K. L., Anderson, S. E., Curtin, C., Must, A., & Bandini, L. G. (2014). A comparison of food refusal related to characteristics of food in children with autism spectrum disorder and typically developing children. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(12), 1981-1987. Doi: 10.1016/j.jand.2014.04.2017

İçmeli, C., Ataoğlu, A., Canan, F., & Özçetin, A. (2008). Zihinsel özürlü çocukları olan ebeveynler ile sağlıklı çocuklara sahip ebeveynlerin çocuk yetiştirme tutumlarının karşılaştırılması. *Duzce Medical Journal*, 10(3), 21-28.

Kaleli, S., Kılıç, N., Balçın, D., Bingöllü, E., & Açıcı, N. (2017). Sakarya Özel Eğitim Kurumunda eğitim gören çocukların beslenme tarzında ebeveynlerin bilgi ve tutumlarının incelenmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 19-26.

Kerr RB, Dakishoni J, Shumba L, Msachi R & Chirwa M. (2008). “We grandmothers know plenty”: Breastfeeding, complementary feeding and the multifaceted role of grandmothers in Malawi. *Social Science & Medicine*, 66 (5), 1095-105. Doi: 10.1016/j.socscimed.2007.11.2019

Khan, M. J., Gerasimidis, K., Edwards, C. A., & Shaikh, M. G. (2018). Mechanisms of obesity in Prader–Willi syndrome. *Pediatric obesity*, 13(1), 3-13. Doi: 10.1111/ijpo.12177

Kiş, A., & Sarica, A. D. (2018). Including the excluded: the case of a student with multiple disabilities. *International Journal of Inclusive Education*, 23(4), 454-468. doi: 10.1080/13603116.2018.1441338

Kittisakmontri K., Fewtrell M. & Roekworachai K. (2019). Complementary feeding: Attitudes, knowledge and practices of urban families in northern Thailand. *Nutrition & Dietetics Journal of Dietitians Australia*, 76 (1), 57-66. Doi: 10.1111/1747-0080.12474

Kocakaya, R. (2017). Engelli üyeye sahip ailelerdeki bireylerin psikolojik dayanıklılığı ile algılanan aile işlevselliği arasındaki ilişki (Doktora Tezi). Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Köksal Akyol, A., & Didin, E. (2019). Algısal Gelişim. A. Köksal Akyol (Ed.), *Erken Çocukluk Döneminde Gelişim I içinde* (2. Baskı ss. 298-318). Ankara: Anı Yayıncılık.

Köksal, G. (2008). Engellilerde beslenme. TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, Ankara.

Köksal, G., & Kabasakal, Z. (2012). Zihinsel engelli çocukları olan ebeveynlerin yaşamlarında algıladıkları stresi yordayan faktörlerin incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*, 32(32), 71-91.

Krahn, G. L. (2011). WHO World Report on Disability: a review. *Disability and health journal*, 4(3), 141-142. Doi: 10.1016/j.djho.2011.05.001

Le Fanu, G. (2014). International development, disability, and education: Towards a capabilities-focused discourse and praxis. *International Journal of Educational Development*, 38, 69-79. Doi: 10.1016/j.ijedudev.2014.04.001

Lessen, R., & Kavanagh, K. (2015). Position of the academy of nutrition and dietetics: promoting and supporting breastfeeding. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(3), 444-449. Doi: 10.1016/j.jand.2014.12.014

Loboś, P., & Januszewicz, A. (2019). Food neophobia in children. *Neofobia żywieniowa u dzieci. Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 25(3), 150–154. Doi: 10.5114/pedim.2019.87711

Ma N, Thompson C., & Weston S. (2016). Brief report: Scurvy as a manifestation of food selectivity in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(4), 1464–1470. Doi: 10.1007/s10803-015-2660-x

Mahy, J. J., Shields, N. N., Taylor, N. F., & Dodd, K. J. (2010). Identifying facilitators and barriers to physical activity for adults with Down syndrome. *Journal Of Intellectual Disability Research*, 54(9), 795-805. doi:10.1111/ j.1365-2788.2010.01308.x

Martínez-Espinosa R.M., Molina Vila M.D., García-Galbis, M.R. (2020). Evidences from Clinical Trials in Down Syndrome: Diet, Exercise and Body Composition. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17, 4294; Doi:10.3390/ijerph17124294

Mavili Aktaş, A. (2013). Aile Danışmanlığı ve Hizmet Yaklaşımı. İçinde: H.Acar, N.Negiz & E. Akman (Ed.). *Sosyal Politika ve Kamu Yönetimi Bileşenleriyle Sosyal Hizmet Temelleri ve Uygulama Alanları içinde* (s.181-194). Ankara: Maya Akademi.

Meral, B. F. (2017). Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Beslenme Problemleri ve Bilimsel Dayanaklı Davranışsal Müdahaleler. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi, 18 (03), 493-508. Doi: 10.21565/ozelegitimdersisi.323301

Mulcahy H, Savage E. (2016) Uncertainty: a little bit not sure. Parental concern about child growth or development. *Journal of Child Health Care* 20(3): 333–343. Doi: 10.1177/1367493515587059

Nadon, G., Feldman, D. E., Dunn, W., & Gisel, E. (2011). Mealtime problems in children with autism spectrum disorder and their typically developing siblings: A comparison study. *Autism*, 15(1), 98-113. Doi: 10.1177/1362361309348943

Ohata, K., Tsuboyama, T., Haruta, T., Ichihashi, N., & Nakamura, T. (2009). Longitudinal change in muscle and fat thickness in children and adolescents with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(12), 943-948. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03342.x

Overland L. (2011) A sensory-motor approach to feeding. Perspectives on swallowing and swallowing disorders. *Dysphagia*, 20(3), 60-64. Doi: 10.1044/sasd20.3.60

Özbaş, S., Uskun, E., Küçüksoku, B., Hocoğlu, Ü., Akalın, S., & Özbaş, H. (2018). Eğitilebilir zihinsel engelli çocukların besin tüketim kayıtlarına göre beslenme durumları. *Akademik Gıda*, 16(2), 192-196. Doi: 10.24323/akademik-gida.449854

Özgüven L. Zihinsel engelli çocuk ve adolesanların, beslenme durumu ve alışkanlıkları. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 2015, s.43-69.

Pınarbaşı, S. E., & Hisar, F. (2019). Görme Engelli Çocukların Fiziksel Aktivite ve Obezite Düzeyleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 6(2), 75-82.

Quitadamo, P., Thapar, N., Staiano, A., & Borrelli, O. (2016). Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(6), 810-815. Doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.019

Kars, S., Abaoğlu, H., & Meral, H., (2019). Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Beslenme Aktivitesinin İncelenmesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 6(3), 232-242.

Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C. & al. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 18(2):441. Doi: 10.3390/ijms18020441

Taveras, E. M., Gillman, M. W., Kleinman, K., Rich-Edwards, J. W., & Rifas-Shiman, S. L. (2010). Racial/ethnic differences in early-life risk factors for childhood obesity. *Pediatrics*, 125(4), 686-695. Doi: 10.1542/peds.2009-2100

UNICEF, (2021) Basın Bülteni, 11 Kasım 2021. (04/04/2022 tarihinde <https://www.unicef.org/turkey/bas%C4%B1n-b%C3%BClenleri/unicefin-kapsaml%C4%B1-istatistiksel-analizine-g%C3%B6re-d%C3%BCnya-%C3%A7ap%C4%B1nda-yakla%C5%9F%C4%B1k-240-milyon-adresinden-ulaşılıştır.>)

Ünsal, N. & Acar Tek, N. (2017). Serebral palsili çocuklarda beslenme sorunları ve enerji gereksiniminin belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 10 (2) , 132-141 . Doi: 10.26559/mersinsbd.300992

Var, E. Ç. & Kocakaya R., (2018). Aile İşlevselliği: Engelli Üyeye Sahip Aile Örneği. *The Journal*, 11(58). Doi: 10.17719/jisr.2018.2585

Vernon-Roberts, A., Wells, J., Grant, H., Alder, N., Vadamalayan, B., Eltumi, M., & Sullivan, P. B. (2010). Gastrostomy feeding in cerebral palsy: enough and no more. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(12), 1099-1105. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.03789.x

Vural Yüzbaşı, D. (2019). Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerin İyi Oluşlarının Başa Çıkma Tarzları, Aile Gereksinimleri ve Sosyal Destek Değişkenleriyle Modellenmesi. Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 17(1). Doi: 10.18026/cbayarsos.467127

World Health Organization. (2016). Report of the commission on ending childhood obesity. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.

Yılmaz, C., & Orak, S. A., 2022. Nöromusküler Hastalıklarda Beslenme. Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme 4 (içinde), s.129-130. Ankara: Orient Yayınları

Yi, S.H., Joung, Y.S., Choe, Y.H., Kim, E.H., Kwon, J.Y. (2015). Sensory processing difficulties in toddlers with nonorganic failure-to-thrive and feeding problems. JPGN, 60 (6), 819-824. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000707

Yoldaş K., Yılmaz Y. (2021). Down sendromlu bireylerde beslenme. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (23), 617-26. Doi: 10.31590/ejosat.831542

Yücel, G. (2021). Hastaneye Yatan Nörolojik Problemlili Çocuklarda Beslenmenin Önemi. Çocuk Kronik Hastalıklarda Beslenme 4 (s.13-15). Ankara: Orient Yayınları

Zappella E. (2016) Being a parent of a child with a disability in Italy: from diagnosis to starting school. Scandinavian Journal of Disability Research 18(3): 200–209. Doi: 10.1080/15017419.2015.1063543

Zemel BS., Pipan M., Stallings vA., Hall W., Schadt K., Freedman DS., Thorpe P. (2015) Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States American Academy of Pediatrics, 136(5):e1204-11 Doi: 10.1542/peds.2015-1652

Zimmer MH., Hart LC., Manning-Courtney P., Murray DS., Bing NM., Summer S. Food Variety as a Predictor of Nutritional Status Among Children with Autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2012;42(4):549–556. Doi: 10.1007/s10803-011-1268-z

Meme Kanseri Radyoterapisinde Güncel Tedavi Yaklaşımları

Gülçin Ertaş¹

Meme koruyucu cerrahi (MKC) erken evre meme kanserli hastalarda standart tedavi olarak kabul edilmektedir. EORTC 10801 faz- 3 randomize çalışmasında, stage 1-2, tümör çapı ≤ 5 cm, aksilla pozitif ya da negatif hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) ve adjuvan radyoterapi (RT) tedavi sonuçları ile modifiye radikal mastektomi (MRM) sonuçları karşılaştırılmış; 22.1 aylık izlemde, genel sağkalım oranları iki kolda da benzer bulunmuştur. (MRM %44,5; MKC ve RT %39,1) (1).

Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda lokal kontrolü sağlamak ve nüksü azaltmak için cerrahi sonrası hastalara adjuvan radyoterapi (RT) uygulanmaktadır (2,3). Fisher ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1851 hastayı kapsayan randomize kontrollü çalışmanın 20 yıllık izlem sonuçlarında ipsilateral memede rekürrens oranları sadece lumpektomi olan hastalarda %39,2 iken, lumpektomi sonrası RT uygulanan hastalarda %14,3'tür ($p < 0.001$) (2). EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) tarafından radyoterapi ve farklı cerrahi yöntemlerin lokal rekürrens ve sağkalıma etkilerinin araştırıldığı, 17.273 hastayı kapsayan metaanalizde ise cerrahi sonrası adjuvan radyoterapinin lokal rekürrensi azalttığı görülmüştür (4).

EORTC 22881-10882 randomize kontrollü çalışmasında ise evre 1-2 meme kanserli hastalarda tüm meme radyoterapisi sonrası, 16 Gy ek doz (boost) uygulamasının lokal kontrol ve sağkalıma etkileri araştırılmıştır. Komplet eksizyon uygulanan 2657 hastaya sadece 50 Gy tüm meme RT'si uygulanırken, 2661 hastaya ise 50 Gy sonrası 16 Gy ek doz RT uygulandı. Bu çalışmada 10 yılda kümülatif lokal rekürrens inisidansı boost uygulanmayan grupta %10,2, uygulanan grupta ise %6,2 olarak bulunmuştur ($p < 0.0001$). Median 10.8 yıl olan takipte ise ek doz RT uygulanması tüm yaş gruplarında lokal kontrolde iyileşme sağlarken genel sağkalımda iki grup arasında önemli bir farklılık görülmedi. Çalışmada salvage mastektomi oranı ek doz RT uygulanan hasta grubunda %81 oranında azalırken, 10 yılda ek doz uygulanan grupta %4,4; uygulanmayan grupta %1,6 ciddi fibrozis görüldü ($p < 0.0001$) (5).

Meme koruyucu cerrahi uygulanan meme kanserli hastalarda standart konvansiyonel adjuvan radyoterapi dozu tüm memeye 25 fraksiyonda 50 Gy (5 hafta) sonrası, tümör yatağına 5-7 fraksiyonda 10-14 Gy ek doz RT şeklindedir. Ancak son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan hipofraksiyone radyoterapinin yanı sıra, hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi (APBİ) ve intraoperatif radyoterapi teknikleri konvansiyonel tedaviye göre daha kısa süreli olup hem hastanın hastanede kalış süresini kısaltmakta hem de tedavi maliyetini azaltmaktadır. Tedavi süresinin kısalması ile birlikte hasta konforu da artırılarak hastaların normal yaşama adaptasyon sürecinin de hızlandırılması da amaçlanmaktadır. Özellikle ileri yaştaki hastalarda eşlik eden (komorbid) hastalıklar nedeniyle uzun tedavi sürelerine uyum sağlanmasında ve tedavinin devamlılığı konusunda sorunlar yaşanmaktadır.

¹ Doktor, Radyasyon Onkolojisi Uzmanı

Hipofraksiyone Meme Radyoterapisi

Radyobiyojik çalışmalarda meme kanserinde düşük α/β (2.0-4.0 Gy) oranları nedeniyle hipofraksiyone radyoterapi doz şemalarının konvansiyonel fraksiyon şemaları kadar etkili olduğu bildirilmiştir (6). Hipofraksiyone radyoterapide günlük fraksiyon dozu artırılarak total tedavi sürelerinin kısaltılması amaçlanmaktadır.

Meme kanseri radyoterapisinde farklı hipofraksiyone radyoterapi doz şemaları bulunmaktadır. 40 Gy/15 fx ve 42.6 Gy/16 fx şeklindeki ılımlı (moderate) hipofraksiyon doz şemalarını güvenli bulan çalışmalar mevcuttur (7). Bunun yanı sıra daha kısa süreli hipofraksiyone RT şemalarının etkinliğinin ve yan etkilerinin araştırıldığı FAST ve FAST-forward faz-3 randomize çalışmaları da bulunmaktadır (8,9).

Meme koruyucu cerrahi sonrası hipofraksiyone radyoterapinin güvenilirliği ve uzun dönem sonuçları ile ilgili Whelan ve arkadaşları tarafından yapılan kontrollü randomize çalışmada, meme koruyucu cerrahi uygulanan, cerrahi sınır ve aksilla negatif hastalarda, 50 Gy/25 fx (612 hasta) konvansiyonel doz şeması ile 42.5 Gy/16 fx (622 hasta) hipofraksiyone doz şemasının sonuçları karşılaştırıldı (10). 10 yıllık izlemde lokal rekürrens oranları 50 Gy kolunda %6,7; 42.5 Gy kolunda %6,2 olarak bulundu (CI %95). Kozmetik sonuçlar değerlendirildiğinde 50 Gy kolunda %71,3; 42.5 Gy kolunda ise %69,8 oranında iyi-mükemmel kozmetik sonuç elde edildi.

ılımlı (Moderate) Hipofraksiyone Radyoterapi

Erken evre meme kanserli hastalarda ılımlı hipofraksiyone radyoterapi ile 50 Gy/15fx konvansiyonel doz şemasının lokal kontrol ve normal doku etkileri açısından karşılaştırıldığı birçok kontrollü randomize çalışma mevcuttur.

İngiltere'deki 17 merkezden, pT1-3A-pN0-1 toplam 2236 hastanın incelendiği randomize kontrollü Start-A çalışmasında standart konvansiyonel 50 Gy/25 fx (749 hasta) radyoterapi şeması ile 41.6 Gy/13 fx (750 hasta) ve 39 Gy/13 fx (737 hasta) hipofraksiyone doz şemalarının sonuçları karşılaştırıldı (11). Median 5,1 yıllık takipte, loko-rejyonel rekürrens oranları 50 Gy kolunda %3,6; 41.6 Gy kolunda %3,5 ve 39 Gy kolunda %5,2 olarak bulundu. Bu çalışmada fotografik değerlendirmeye göre yapılan normal doku etkileri ise 50 Gy ve 41.6 Gy kolunda benzerdi.

Start B çalışması ise 1999-2001 yılları arasında, İngiltere'deki 23 merkezde tedavi gören pT1-3A,pN0-1 kriterlerine sahip 2215 hasta 50 Gy/25 fx (1105 hasta) ve 40 Gy/15 fx (1110 hasta) tedavi kollarına randomize edildiler (12). Median 6 yıllık takipte loko-rejyonel rekürrens oranları 50 Gy/25 fx kolunda %3,3, 40 Gy/15fx kolunda %2,2'di. Fotografik değerlendirme ve hastaların kendi değerlendirmeleri baz alınarak belirlenen normal doku etkileri ise 40 Gy tedavi kolunda 50 Gy koluna göre daha iyiydi.

Günümüzde ılımlı hipofraksiyon doz şeması birçok ülkede meme koruyucu cerrahi sonrası tüm meme ışınlamasında önerilen doz şeması haline gelmiştir (13).ASTRO (American Society for RadiationOncology) 2018 kılavuzunda, level 1 aksilla olsun ya da olmasın tüm meme radyoterapisi uygulanacak olan invaziv meme kanserli hastalarda önerilen doz şeması 40-42.5 Gy/15-16 fx 'dur. NCCN 2022 kılavuzunda invaziv meme kanserli hastalarda önerilen tedavi dozu 40-42.5 Gy/15-16 fx şeklindeki ılımlı hipofraksiyone radyoterapi doz şemasıdır. Ek doz RT alması gereken hastalarda ise 4-10 fraksiyonda 10-16 Gy önerilmektedir. Haftada bir, 5 hafta süresince toplamda 28.5 Gy olan ultrahipofraksiyone doz şeması ise ≥ 50 yaş, Tis/T1-2,N0 hastalarda önerilebilmektedir.

Lei Liu ve arkadaşlarının 25 kontrollü klinik çalışmayı kapsayan meta-analizinde mastektomi sonrası konvansiyonel doz radyoterapi (50 Gy/25fx) ve hipofraksiyone radyoterapi uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırıldı. 2080 hastaya 39-48.3 Gy/13-17 fx hipofraksiyone doz şeması uygulanırken, 1791 hastaya 48.5-50 Gy/22-25fx konvansiyonel doz şeması uygulandı. Çalışmada iki grup arasında genel sağkalım ($p=0,49$), hastalısız sağkalım ($p=0,28$), loko-rejyonel rekürrens ($p=0,96$) oranları açısından fark bulunmadı. Tedaviye bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde ise akut ($p=0,72$) ve geç dönem cilt toksisitesi ($p=0,88$); akut akciğer toksisitesi ($p=0,62$) ve geç kardiyak toksisite ($p=0,39$) açısından gruplar arasında fark yoktu (14).

Offersen B. V. ve arkadaşlarının çalışmasında ise ≥ 40 yaş, meme koruyucu cerrahi uygulanan nod negatif, invaziv meme kanseri (1608 hasta) ve duktal karsinoma insitu (DCIS)-(246 hasta) tanılı hastalarda 50 Gy/25 fx konvansiyonel doz RT şeması ile 40 Gy/15 fx hipofraksiyone radyoterapi sonuçları karşılaştırıldı (15). 3 yılda memede endurasyon oranları 50 Gy grubunda (937 hasta) %11,8, 40 Gy grubunda (917 hasta) %9,0 ($p=0,07$) olarak bulunmuştur. Çalışmada sistemik kemoterapi ve ek doz RT uygulanması endurasyon riskini artırmadı. 9 yılda loko-rejyonel rekürrens oranı 50 Gy grubunda %3,3; 40 Gy grubunda %3 olarak bulundu. Genel sağkalım ise her iki grupta benzerdi (%93,4).

Sonuç olarak ılımlı hipofraksiyone doz şemaları konvansiyonel doz şemaları ile karşılaştırıldığında lokal kontrol oranları ve akut-geç dönem normal doku etkileri açısından benzerdir. Günümüzde tüm meme ışınlaması yapılacak olan hastalarda 40-42.5 Gy/15-16 fx ılımlı hipofraksiyone doz şeması standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Ultra-Hipofraksiyone Radyoterapi

Haviland ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada START A ve START B kontrollü randomize çalışmalarının uzun dönem sonuçları bildirilmiştir (16). 2236 hastayı kapsayan START A çalışmasında, median 9.3 yıllık izlemde toplam 139 hastada loko-rejyonel rekürrens saptandı. 10 yılda loko-rejyonel rekürrens oranları bakımından 3 tedavi kolu arasında önemli bir fark görülmedi (41.6 Gy kolunda %6,3; 50 Gy kolunda %7,4; 39 Gy kolunda %8,8; $p=0,41$). Orta ya da belirgin düzeyde memede sertlik, ödem ve telenjektazi gibi yan etkiler 36 Gy kolunda 50 Gy koluna göre önemli düzeyde daha azdı. 41.6 Gy ve 50 Gy kolları arasında ise normal doku etkileri açısından önemli bir fark yoktu. 2215 hastayı kapsayan START B çalışmasında ise median 9.9 yıllık izlemde toplam 95 hastada loko-rejyonel rekürrens saptandı. 40 Gy ve 50 Gy kolları arasında loko-rejyonel rekürrens oranları bakımından önemli bir fark yoktu (40 Gy kolunda %4,3; 50 Gy kolunda %5,5 ; $p=0,21$). Memede kontraksiyon, telenjektazi ve ödem gibi yan etkiler ise 40 Gy kolunda 50 Gy koluna göre önemli düzeyde daha azdı.

START A VE START B randomize çalışmalarında, loko-rejyonel rekürrens ve normal doku yan etki oranlarının 50 Gy/25 fx olan konvansiyonel doz şeması ile benzer olması nedeniyle daha kısa süreli ultra hipofraksiyone doz şemalarının etkileri araştırılmaya başlanmıştır. FAST ve FAST-forward kontrollü randomize çalışmalarında konvansiyonel doz şemaları ile ultra hipofraksiyone doz şemalarının lokal kontrol ve sağkalım oranları ile normal doku etkileri karşılaştırılmıştır.

FAST randomize kontrollü çalışmasında erken evre meme kanserinde 28.5-30 Gy/5 fx-tüm meme radyoterapisinin 10 yıllık izlem sonuçları 2020 yılında bildirilmiştir (8). İngiltere'deki 18 radyoterapi merkezinden 915 hastanın dahil olduğu çalışmada kozmetik değerlendirme için 615/862 (%71) hastanın 5 yıllık fotoğraf sonuçları incelendi. Memede endurasyon, telenjektazi, ödem gibi normal doku etkileri açısından 50 Gy/25 fx konvansiyonel grupla karşılaştırıldığında 28.5 Gy/5fx kolunda fark görülmezken ($p=0,248$); 30Gy/5fx tedavi kolunda normal doku etkileri daha fazlaydı ($p<0,001$). Median 9.9 yıllık izlemde 11 hastada ipsilateral kanser vakaları (50 Gy:3 hasta,

30 Gy:4 hasta, 28.5 Gy:4 hasta) görülürken ; 96 hastada ex (50 Gy:30 hasta, 30 Gy:33 hasta, 28.5 Gy:33 hasta) oldu.

FAST-Forward çalışması ise çok merkezli, faz 3 çalışma olup 2011-2014 yılları arasında tedavi gören, İngiltere'deki 97 merkezden ≥ 18 yaş, PT1-3,PN0-1,M0 kriterlerine sahip toplam 4096 hastayı kapsamaktadır (9). Çalışmada 40 Gy/15 fx (1361 hasta), 27 Gy/5 fx (1367 hasta) ve 26 Gy/5 fx (1368 hasta) hipofraksiyone doz şemalarının sonuçları karşılaştırılmıştır. Median 71.5 aylık izlemde, 40 Gy/15 fx kolunda 31; 27 Gy/5fx kolunda 27; 26 Gy/5 fx kolunda 21 hastada ipsilateral meme rekürrensi saptanmıştır. 5 yılda orta-belirgin düzeyde normal doku etkileri 27 Gy kolunda (%15.4) daha yüksekti (40 Gy kolunda %9.9, 26 Gy kolunda % 11.9). Hasta ve fotografik değerlendirmede ise şiddetli normal doku etkileri 40 Gy kolu ile karşılaştırıldığında 27 Gy kolunda daha yüksek oranda bulunurken, 26 Gy kolunda benzerdi.

NCCN 2022 klavuzunda haftada bir, 5 hafta süresince toplamda 28.5 Gy olan ultra hipofraksiyone doz şeması ≥ 50 yaş, Tis/T/1, T2-N0 hastalarda önerilmektedir.

Sonuç olarak 28.5 Gy/5 fx ultra hipofraksiyone radyoterapinin normal doku etkileri 50 Gy/5x konvansiyonel doz şeması benzer olup; 30 Gy/5 fx olan ultra hipofraksiyone radyoterapide normal doku etkileri daha fazla görülmüştür. 40 Gy/15 fx ılımlı hipofraksiyone doz şeması ile 26 Gy/5fx ve 27 Gy/5 fx ultra hipofraksiyone doz şemaları karşılaştırıldığında ise 27 Gy/5x ultra hipofraksiyone RT kolunda normal doku etkileri daha fazladır.

Akselere (hızlandırılmış) Parsiyel Meme Radyoterapisi

Hızlandırılmış parsiyel meme ışınlamasında ise MKC sonrası primer nükslerin %80-90 oranında tümör yatağı ve 2 cm çevresinde oluşuyor olması nedeniyle, tümör yatağının 2 cm marjinele ışınlanması esas alınmıştır. Bu yolla uygun olan hastalarda tedavi zamanında azalma ile birlikte sağlam meme dokusunun, kalp, akciğerler ve karşı meme gibi normal dokuların daha fazla korunması amaçlanmaktadır (17).

Hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi iki farklı yöntemle yapılabilmektedir. Birinci yöntemde multikateterlerin kullanıldığı interstisyel brakiterapi tekniği ile tümör yatağına sıklıkla yüksek doz oranında (HDR) radyoterapi uygulanmaktadır. İkinci yöntemde ise longitudinal eksende tedavi volümü, tümör yatağı ve 2 cm çevresindeki sağlam dokuyu kapsayacak şekilde küçültülerek tanjansiyel alanlardan ışınlanmaktadır.

Doktor Meattini ve arkadaşlarının parsiyel meme radyoterapisi ile ilgili sonuçları 2019 yılında San Antonio Meme Kanseri sempozyumunda sunulmuştur. Bu çalışmada 2005-2013 yılları arasında tedavi gören ≥ 40 yaş, evre 1-2 toplam 520 hasta hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi (APBI) ve tüm meme radyoterapisi (WBRT) şeklinde iki gruba randomize edildi. Hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi kolundaki hastalar 5 günlük fraksiyonlarla tümör yatağına 30 Gy alırken, diğer koldaki hastalara 50 Gy/25 fx tüm meme radyoterapisi sonrası, 10 Gy/5fx ek doz RT (boost) uygulandı. 10 yıllık takipte APBI kolundaki hastalarda %3,3; WBRT kolundaki hastalarda %2,6 kanser nüksü saptandı. 10 yıllık izlemde genel sağkalım her iki kolda da benzerdi (APBI kolunda %92,7; WBRT kolunda %93,3) (18).

Erken evre, düşük riskli opere meme kanserli hastalarda adjuvan HDR- brakiterapi şeklindeki hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi ile ilgili de yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. İnterstisyel brakiterapi ile ilgili erken dönemlerde yapılan çalışmalarda lokal rekürrens oranları daha yüksekti. Fentian ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayınlanan faz 2 çalışmada, tümör çapı ≤ 4 cm , tümör eksizyonu uygulanan 50 hastaya Cs (137) kaynağı kullanılarak 6 saatlik intervale günde

4 kez toplam 45 Gy brakiterapi uygulandı (19). Bu çalışmada median 6.3 yıllık izlemde lokal rekürrensiz sağkalım %80 düzeyindeydi. %78'i primer kadranda olmak üzere ipsilateral memede %18 oranında rekürrens görülürken, mükemmel-iyi kozmetik sonuç %81 oranında elde edildi. Zamanla hastaların tümör çapı, nodal durum, grad, cerrahi sınır gibi risk parametrelerinin daha iyi tanımlanması ve kullanılan tekniklerdeki gelişmeler nedeniyle hızlandırılmış parsiyel interstisyel brakiterapi tekniğinden elde edilen sonuçlarda da iyileşme sağlanmıştır.

Hannoun –Levi ve arkadaşlarının prospektif faz- 2 çalışmasında, ≥ 70 yaş (ortalama yaş 77), MKC sonrası tek doz 16 Gy hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi uygulanan 26 hastanın median 5 yıllık izlemdeki lokal rekürrensiz sağkalım oranları %100, metastazsız sağkalım oranı %95,5; genel sağkalım oranı ise %88.5 olarak saptandı (20).

Latorre ve arkadaşlarının çalışmasında ise invaziv ve duktal karsinoma-insitu tanılı, düşük risk grubunda 20 hastaya tek doz 18 Gy HDR-brakiterapi uygulandı. Median 24 aylık izlemde genel sağkalım ve lokorejyonel kontrol %100, iyi-mükemmel kozmetik sonuç %80 düzeyindeydi. Geç toksisite analizinde 1 hastada grad 2 yağ nekrozu, 1 hastada grad 2 fibrozis görüldü (21).

Wilkinson ve arkadaşlarının prospektif faz 1-2 çalışmasında, cerrahi sınır negatif, opere erken evre 45 hastaya 4 fx'da 28 Gy (günde 2 kez 7 Gy) balon bazlı aplikatörler kullanılarak HDR-brakiterapi uygulandı (22). İki hastada nod pozitifliği (N1) saptanırken ,median tümör çapı 0.8 santimdi. (0.2-2.3 cm). Median yaşı 66 olan hastaların 6.2 yıllık izleminde %91 oranında iyi-mükemmel kozmetik sonuç elde edildi. %11 oranında kronik asemptomatik yağ nekrozu, %13 oranında mamogramda asemptomatik seroma tespit edildi. Median 6 yıllık izlemde lokal rekürrensiz sağkalım %100, genel sağkalım %93'tü. İki hastada saptanan kot fraktürü ise konservetaif yöntemlerle tedavi edildi.

Sonuç olarak erken evre, düşük riskli meme kanserli hastalarda tek fraksiyon ya da kısa süreli HDR- brakiterapi tekniği yan etkiler ve lokal kontrol açısından güvenli bulunmuştur ancak uzun dönem takip sonuçlarının da bilinmesi yöntemin güvenilirliği ve etkinliği açısından daha yararlı olacaktır.

İntraoperatif radyoterapi (İORT)

İntraoperatif radyoterapi operasyon sırasında küratif dozda ya da boost dozu şeklinde tümör yatağının ışınlanması esasına dayanmaktadır. Buradaki amaç cerrahi-RT arasındaki interval sürecinde ve radyoterapi sırasında fraksiyonlar arasındaki sürede tümöral hücre proliferasyonunu önlemektir.

Nguyan M L ve arkadaşları tarafından yapılan, Oklahoma Health Sciences Center'da 2013-2017 yılları arasında yürütülen prospektif çalışmada T1-2,N0-1 opere erken evre meme kanserli 77 hastaya intraoperatif radyoterapi uygulandı (23). Çalışmada ipsilateral memede rekürrens oranı %3,9 (3 hasta) olarak saptandı. Rekürrens saptanan 3 hastada da cerrahi sınır 1 mm'nin altındaydı. Bu hastalardan 2 tanesi başlangıçta DCIS olup bu çalışmada, cerrahi sınırın 1 mm'nin altında olması İORT için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.

TARGIT-R (Retrospective) çalışmasında 2007-2013 yılları arasında lumpektomi sonrası İORT uygulanan 667 hastanın İORT sonrası memede rekürrens oranları incelendi (24). 667 hastanın %72'sine ameliyat sırasında, %3'üne gecikmiş dönemde , %8'ine boost tedavisi olarak İORT uygulanırken ;%17'sine ise ameliyat sırasında saptanan risk durumları nedeniyle İORT sonrası eksternal tüm meme radyoterapisi uygulandı. Median 5.1 yıllık takipte ipsilateral memede rekürrens oranları primer İORT kolunda %6,6; İORT ve eksternal tüm meme radyoterapisi

uygulanan kolda %1,7 olarak saptandı. Gecikmiş IORT kolu ve boost tedavisi olarak IORT uygulanan kolda ise memede rekürrens saptanmadı.

TARGIT-IORT randomize çalışmasında ise 2000-2012 yılları arasında tümör çapı ≤ 3.5 cm, ≥ 45 yaş hastalar IORT (1140 hasta) ve eksternal tüm meme radyoterapisi (1158 hasta) kollarına randomize edildi (25). Operasyon sırasında < 1 mm cerrahi marjin, ekstensif intraduktal komponent pozitifliği, aksiler lenf nodu pozitifliği gibi risk faktörlerinin tespit edildiği hastalara ameliyat sonrasında eksternal tüm meme radyoterapisi de uygulandı. Bu çalışmada 5 yılda lokal rekürrens oranları IORT kolunda %2,11; eksternal tüm meme radyoterapisi kolunda %0,95 olarak tespit edildi (%90 CI). IORT kolunda 5 yılda 13 ek lokal rekürrens, 14 daha az ölüm saptanırken; 8.6 yıllık izlemde ise genel sağkalım ($p=0.13$), lokal rekürrensiz sağkalım ($p=0.28$) ve mastektomisiz sağkalım oranları ($p=0.74$) açısından iki kol arasında anlamlı farklılık görülmedi.

İleri Yaştaki Meme Kanserli Hastalarda Radyoterapi

İleri yaş meme kanserli hastalarda hormon reseptörü pozitif, Her-2 negatif tümörler çoğunlukta olup koroner hastalık, KOAH, organ hasarlı diabetes mellitus gibi komorbid hastalıkların varlığı, hem tedavi seçiminde hem de sağkalımda belirleyici rol oynamaktadır. Meme kanserli hastalarda yaş ilerledikçe meme kanserine bağlı ölümlerin de azaldığı görülmektedir. Bu yaş grubunda hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltmak amacıyla hipofraksiyone RT, IORT ve hızlandırılmış parsiyel meme ışınlanması gibi tedavi seçenekleri daha çok tercih edilmektedir.

İleri Yaş Grubunda IORT

TARGIT -IORT çalışmasından yola çıkılarak başlatılan TARGIT-E (elderly) prospektif, faz -2 çalışmasında ≥ 70 yaş, tümör çapı ≤ 3.5 , klinik nod negatif invaziv duktal kanserli hastalarda 20 Gy IORT'nin lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır. 2015 yılında sonlandırılan çalışmada 10 yıllık izlem planlanmıştır. Çalışmada operasyon sırasında tüm hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmış olup, güvenli cerrahi sınır invaziv tümörler için > 1 mm, insitu tümörler için > 2 mm olarak tanımlanmıştır. 2.5,5 ve 7.5 yıllık izlemde beklenen lokal rekürrens oranları % 0.5-1-1.5 olarak belirlenmiştir. Primer sonlanım tümör yatağı ve 2 cm çevresindeki sağlam dokuda nüks olarak belirlenen çalışmada pN1 aksilla pozitifliği saptanan hastalarda IORT sonrası tüm memeye 50 Gy eksternal RT; pN2 aksilla pozitifliği saptanan hastalarda ise 50 Gy nodal RT'nin eklenmesi planlanmıştır. Çalışmanın median izlemin 3.25 yıl olduğu erken dönem sonuçlarında 4 hastada ipsilateral meme rekürrensi saptanmıştır. Lokal relapsız sağkalım 2.5 yılda %99,8 ; 5 yılda %98,5' tir (26).

İleri Yaş Grubunda Hipofraksiyone Meme Radyoterapisi

Günlük fraksiyon dozunun artırılarak total tedavi süresinin kısaltıldığı hipofraksiyone radyoterapi ileri yaş grubunda tercih edilen tedavi yöntemlerindedir. Bu yaş grubunda farklı hipofraksiyone doz şemaları ile ilgili yapılmış olan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan bir tanesi Melanie Dore ve arkadaşlarının çalışması olup bu çalışmada median yaşı 81 olan 205 hastaya MKC ve mastektomi sonrası tüm memeye 40 Gy/15 fraksiyon RT, sonrasında tümör yatağına 9 Gy/3fx ek doz RT uygulanmıştır (27). Çalışmada ayrıca %32 oranında nodal RT, %24 oranında kemoterapi, %75 oranında hormonoterapi uygulanmıştır. Median 49 ay olan izlem sürecinde lokal rekürrens oranı %4,4 olup, triple negatif olması lokal rekürrens açısından bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Yan etki değerlendirmesinde ise grad 3 radyodermatit %4,5, geç dönem kronik cilt fibrozisi %14, telenjektazi %8 oranında görülmüştür. Hastalarda ciddi düzeyde kardiyak ve pulmoner toksisite ise görülmemiştir.

Javier Sanz ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, MKC ve mastektomi uygulanan ≥ 70 yaş 486 hastaya haftada bir 5-6.25 Gy, 6 hafta süresince toplam 30-37.5 Gy hipofraksiyone RT uygulanmıştır (28). 5 yılda genel sağkalım %74, meme kanserine spesifik sağkalım %90, lokal relapsız sağkalım %96.5 olarak bulunmuştur. Radyoterapiye sekonder yan etkiler değerlendirildiğinde grad 1-3 akut radyodermatit %75.6, orta derecede kronik cilt fibrozisi %30.6 oranında görülmüştür.

Sonuç olarak ileri yaş grubundaki meme kanserli hastalarda tedavi süresinin kısalığı nedeniyle hipofraksiyone radyoterapi tercih edilebilir, güvenli ve etkin bir tedavi olup, ılımlı doz şemaları yan etkiler açısından daha güvenli görünmektedir.

İleri Yaş Grubunda Hızlandırılmış Parsiyel Meme Radyoterapisi

Hızlandırılmış parsiyel meme radyoterapisi de ileri yaştaki hastalarda tedavi süresinin kısalığı nedeniyle tercih edilen tedavi yöntemlerinden bir tanesidir. Hem multikateterlerin kullanıldığı kısa süreli parsiyel meme ışınlamaları hem de tedavi volümünün küçültüldüğü infield IMRT ya da konformal planlama tekniklerinin kullanıldığı hızlandırılmış tedaviler ileri yaştaki hastalarda uygulanmıştır.

İngiltere’de yapılan ‘UK İmpact Low’ faz 3-randomize kontrollü çalışmasında MKC uygulanan, tümör çapı ≤ 3 cm, PN0-1 ve cerrahi sınır ≤ 2 mm, 50 yaş ve üzerindeki hastalar 3 farklı kola randomize edildi. Birinci kolda (kontrol grubu) 674 hastaya 40 Gy/15 fx tüm meme radyoterapisi uygulanırken, 2. kolda (azaltılmış doz-673 hasta) tüm memeye 36 Gy/15 fx; 3.kolda (669 hasta) parsiyel memeye 40 Gy/15 fx hızlandırılmış radyoterapi uygulandı (29). Çalışmada parsiyel meme kolunda tedavi volümü belirlenirken tümör yatağı çevresinde yerleştirilmiş klipsler baz alındı. Klips yerleştirilmeyen hastalarda ise tedavi volümü meme ultrasonografisi, MRI ve tomografi görüntüleri baz alınarak belirlenirken planlamada field in field IMRT ya da konformal radyoterapi uygulandı. Median 72.2 ay olan izlemde lokal kontrol ve yan etkiler açısından 3 grup arasında önemli bir fark görülmedi. Lokal rekürrens toplam 18 hastada görülürken bunların 9’u 40 Gy/15 fx kontrol grubunda, 6’sı 40 Gy/15 fx parsiyel meme kolunda, 3 tanesi 36 Gy/15 fx azaltılmış doz kolundaydı. Çalışmada aksiler rekürrens toplam 4 hastada görülürken, bunların 2’si 40 Gy/15 fx parsiyel meme kolunda; 1 tanesi 40 Gy/15 fx kontrol grubunda, 1 tanesi 36 Gy/15 fx azaltılmış doz kolundaydı. Aksiller rekürrensin 2 tanesinde eşzamanlı olarak göğüs duvarı nüksü de görülmüştü. Kozmetik değerlendirmede parsiyel meme kolunda 2 hastada meme görünümünde değişiklik, 36 Gy/15 fx kolunda 2 hastada memede sertlik saptandı.

İleri yaştaki meme kanserli hastalarda HDR interstisyel multikateter brakiterapi ile ilgili de yapılmış olan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan bir tanesi Sumodhee ve arkadaşları tarafından yapılmış olan, 2005-2018 yılları arasında tedavi gören 109 hastayı kapsayan prospektif çalışmanın retrospektif analizidir (30). Hastaların median yaşı 81.7 olup median izlem 97 aydır. Hastaların %87.1’i invaziv duktal karsinom tanılıdır, median tümör boyutu 10 mm’dir. GEC-ESTRO APBİ sınıflamasına göre hastaların %72.5’i düşük, %11.9’u orta, %15.6’sı yüksek risk grubundadır. Hastaların tümüne 32-34Gy/8-10 fx HDR-interstisyel multikateter brakiterapi uygulanmıştır. Median 8 yıllık izlemde lokal rekürrenssiz sağkalım %96,7, meme kanserine spesifik sağkalım %96,7, genel sağkalım %72 olarak bulunmuştur. Kozmetik değerlendirmede hastaların 96,4’ünde iyi-mükemmel kozmetik sonuç elde edilmiştir. Tek değişkenli analizde ise APBİ sınıflaması anlamlı prognostik faktör olarak bulunmazken, moleküler sınıflama genel sağkalım ($p < 0.0001$), meme kanserine spesifik sağkalım ($p = 0.009$) ve metastazsız sağkalımda ($p = 0.586$) anlamlı prognostik faktör

ÖZET

Erken evre, düşük risk meme kanserli hastalarda meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmekte olup ek doz RT ile birlikte lokal kontrol oranları oldukça yüksektir. Ancak operasyon sonrası adjuvan radyoterapi sürecinde 6-6.5 haftayı bulan uzun tedavi süreleri düşük riskli, uygun hastalarda daha kısa süreli hipofraksiyone RT, hızlandırılmış parsiyel meme ışınlaması ve İORT gibi tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir.

Hipofraksiyone radyoterapide günlük fraksiyon dozu artırılarak total tedavi süresinin kısaltılması amaçlanmaktadır. İlimli (moderate) hipofraksiyone doz şemalarının uygulandığı çok sayıda hastayı kapsayan kontrollü randomize çalışmalarda lokal rekürrens oranlarının yanısıra, meme kanserine spesifik sağkalım, metastazsız sağkalım ve genel sağkalım oranları 50 Gy/15 fx konvansiyonel doz şeması ile benzer bulunmuştur. Kozmetik değerlendirmede akut ve geç dönem cilt toksisite oranları benzer düzeydedir. Tedaviye bağlı normal doku etkileri değerlendirildiğinde kardiyak ve pulmone toksisite oranları açısından konvansiyonel doz şeması ile karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Sonuç olarak erken evre hastalarda hipofraksiyone radyoterapi tedavi etkinliği, lokal kontrol ve tedaviye bağlı yan etkiler açısından güvenilirdir. Günümüzde tüm meme ışınlaması yapılacak olan erken evre hastalarda 40-42.5 Gy/15-16 fx ılımlı hipofraksiyone doz şeması standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Hızlandırılmış parsiyel meme ışınlamalarında MKC sonrası primer nükslerin %80-90 oranında tümör yatağı ve 2 cm çevresinde oluşuyor olması nedeniyle, tümör yatağının 2 cm marjine ışınlanması esas alınmıştır. İki farklı tekniğin kullanıldığı bu yöntemde uygun hastalarda tedavi zamanında azalma ile birlikte sağlam meme dokusunun, kalp, akciğerler ve karşı meme gibi normal dokuların daha fazla korunması amaçlanmaktadır. Hızlandırılmış parsiyel meme ışınlamalarında erken dönemlerde yapılan klinik çalışmalarda HDR-multikateter interstisyel brakiterapi yönteminde lokal nüks oranları %18 düzeyinde iken, zamanla yapılan çalışmalarda lokal nükte etkili prediktif faktörlerin daha iyi tanımlanmasıyla birlikte risk grupları daha iyi belirlenmiş olduğundan lokal kontrol oranlarında da iyileşme sağlanmıştır. Klipsle işaretlenmiş tümör yatağına tanjensiyel alanlarla yapılan parsiyel meme ışınlamalarında ise lokal kontrol oranları 50 Gy/25 fx ve ek doz RT şeklindeki konvansiyonel radyoterapi şeması ile benzerdir.

İntraoperatif radyoterapide operasyon sırasında tümör yatağına tek fraksiyon yüksek doz radyoterapi uygulanmakta olup temel amaç cerrahi-RT arasındaki interval ve radyoterapi fraksiyonları arasındaki sürede tümör hücrelerinin proliferasyonunu engellemektir. Tümör çapının <3.5 cm olduğu, ≥45 yaş, aksilla negatif düşük riskli hastalarda uygun bir tedavi yöntemi olup ameliyat sırasında aksiller metastaz, cerrahi sınır <1mm ve ekstensif intraduktal komponent varlığında eksternal tüm meme radyoterapisi ile desteklenmesi gerekmektedir.

İleri yaştaki meme grubundaki hastalarda ise temel tedavi cerrahi olup KOAH, organ hasarlı diabetes mellitus, demans, koroner hastalık gibi eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedavi gibi adjuvan tedavilerin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Meme kanserli hastalarda komorbid hastalıklar sağkalımda da belirleyici rol oynadıklarından yaş ilerledikçe meme kanserine bağlı ölümlerin de azaldığı görülmektedir. Bu yaş grubunda komorbid hastalık oranının yüksek olması ve bu nedenle hastaların hastaneye geliş gidişlerindeki zorluklar nedeniyle hipofraksiyone radyoterapi, hızlandırılmış parsiyel meme ışınlaması ve İORT gibi tedaviler ön plana çıkmaktadır. İORT 70 yaş üzeri, tümör çapının 3.5 cm den küçük olduğu, cerrahi sınır negatif ve aksiler metastazın saptanmadığı hastalarda operasyon sırasında tümör yatağına tek fraksiyonda 20 Gy dozda uygulanmakta olup lokal kontrol ve yan etkiler açısından güvenilir bir tedavi yöntemidir.

İleri yaştaki hastalarda hipofraksiyone radyoterapi yöntemleri de tercih edilmekte olup 40 Gy/15 fx Őekindeki ılımlı Őema yan etkiler açısından daha güvenilir olup lokal rekürrens oranları %4 düzeyindedir.

Hızlandırılmış parsiyel meme ışınlaması ise ≥ 70 yaş, düşük risk grubundaki aksiler metastazın olmadığı, cerrahi sınırın güvenli olduğu hastalarda tercih edilen tedavi yöntemlerindedir. Hem volümün küçültüldüğü 40 Gy/15 fx parsiyel meme ışınlamaları, hem de 32-34 Gy/8-10 fx HDR-multikateter interstisyel brakiterapi tekniği bu yaş grubundaki uygun kriterlere sahip hastalarda güvenilir tedavi yöntemlerindedir.

Kaynaklar

1. Litière S, Werutsky G, et al: Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20-year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:412-419
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241
3. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-1664
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455 [Erratum, *N Engl J Med* 1996;334:1003.]
5. Bartelink K, Horiot J C et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265.
6. Qi X, White J, Li X. Is α/β for breast cancer really low? An analysis of large randomized clinical trials for radiation therapy of breast cancer [J] *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):S146.
7. Krug D, Baumann R, Combs S.E., et al. Moderate hypofractionation remains the Standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward. *Strahlenther Onkol*, 2021 Apr;197(4):269-280
8. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020
9. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1613–1626.
10. Whelan J. T., Pignol P-J, Levine N M, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11; 362(6): 513-520
11. START Trialists' Group. Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:331–341.

12. START Trialists' Group. Agrawal RK, Aird EGA, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1098–1107.

13. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8:145–152.

14. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, Zhu Y, Tian Y. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in post mastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol*. 2020 Jan 17;15(1):17

15. Offersen B. V., Alsner J., Nielsen H.M. et al. Hypofractionated Radiotherapy versus Standard Fractionated Radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase 3 trial. The DBCG HYPO trial. *J Clin. Oncol* 2020, 1;38(31):3615-3625.

16. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14:1086–1094.

17. Huang H, Buchholz TA, Meric F. et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002;95;2059-2067

18. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract. GS4-06

19. Fentiman S I, Deshmeh V, et al. Caesium (137) implant as sole radiotherapy for operable breast cancer: a phase II study. *Radiother Oncol* 2004 June; 71(3):281-285

20. Hannoun –Levi J M, Kee C.L., et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-year results of the single fraction elderly breast irradiation (SiFEBI) phase I/II trial. *Brachytherapy* 2020;19:90-96

21. Latorre JA, Galdos P, et al. Accelerated partial breast irradiation in a single 18 Gy fraction with high-dose-rate brachytherapy: preliminary results. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10:58-63.

22. Wilkinson J B, Chen P Y, et al. Six-year results from a phase I/II trial for hypofractionated accelerated partial breast irradiation using a 2-day dose schedule. *Am J Clin Oncol* 2018;41:986-991

23. Nguyen M L, Pius P, Dooley W, et al. A prospective single-institution study of IORT for early stage breast cancer. *Breast J*. 2021;27(3):231-236

24. Valente S A, et al. TARGIT-R (Retrospective) :5 year follow-up evaluation of IORT for breast cancer performed in North America. *Ann Surg Oncol*. 2021

25. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical. BMJ. 2020 Aug 19;370

26. Frederik W, et al. TARGIT-E (elderly) :Prospective phase II trial of intra operative radiotherapy in elderly patients with small breast cancer. Journal of Clinical Oncology; Vol 37, issue 15.

27. Melanie Dore, Bruno Cutuli, et al. Hypofractionated irradiation in elderly patients with breast cancer after breast conserving surgery and mastectomy: Analysis of 205 cases. Radiat Oncol 2015;4;10:161

28. Javier Sanz, MinZhao et al. Once- weekly hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients: Efficacy and tolerability in 486 patients. Biomed Res Int. 2018, 15;2018:8321871

29. Coles E C, Griffin I C, et al. Partial breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non inferiority trial. Lancet 2017 Sep. 9;390 (10099):1048-1060

30. Sumodhee S, Pujalte M, et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 8-year oncological outcomes and prognostic factors. Brachytherapy. Jan-Feb. 2021; 20(1):146-154

Sitokinlerin Kanser Tedavisinde Kullanımı

Fatma SEÇER ÇELİK¹

Giriş

Kanser, normal doku hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize bir hastalıktır. İnflamasyon kanser patogenezi içinde önemli bir role sahiptir. Tümör mikroçevresindeki (TMÇ) inflamatuvar sitokinler tümör hücrelerince üretilmektedir. Bu sitokinler tümör hücrelerinin canlılığının sürmesini ve çoğalmasını sağlamaktadır. İlgili sitokinlerin anti apoptotik genleri uyarması tümör gelişimini teşvik etmektedir.

Kronik inflamasyonun kanser gelişimini destekleyici etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kabel & ark., 2013). Enfeksiyon, inflamasyon ve kanser, doğal immün hücreleri aktive ederek tümör progresyonunu ve gelişimini uyarmaktadır. Buna karşın inflamatuvar hücrelerde tümör gelişimini sınırlandırıcı sitokinler de üretebilmektedir (Lin & Karin, 2007). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar kanser ve kronik inflamasyonun güçlü bir bağlantısı olduğunu göstermiştir (Fox & Wang, 2007). Bu duruma en iyi örnekler; alkol bağımlılığının Hepatitis, Pankreatitis ve ilgili organ kanserlerine ya da sigara dumanının içerdiği asbest ve silika maruziyetinin akciğerde inflamasyonla ilişkili olarak akciğer karsinomasına sebep olmasıdır (De Visser & ark., 2006).

İnflamasyon, doku hasarı ya da patojenlere karşı metabolizmanın bağışıklık sisteminin verdiği cevaptır. Bununla birlikte oluşan inflamasyon düzenlenemez ve kontrol edilemezse, kronikleşerek doku çevresinde malign transformasyonu uyarabilmektedir. İnflamasyon cevabı karsinojenik süreçte birçok hücresele hedefi ve sinyal yolağını paylaşmaktadır. Bu yollar özellikle apoptoz, yüksek proliferasyon oranları ve anjiogenezle yakından ilişkilidir. Ayrıca steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların bazı kanser türlerinde mortalite ve insidanslarında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon süreci, makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler (NK'lar) tarafından gerçekleşmektedir. Bunların arasında tümör alanında en çok tümör ilişkili makrofajlar (TAM'lar) ve T hücreleri en sıklıkla bulunan lökositlerdir (Mantovani & ark., 2002). Farklı çalışmalar, tümör süzücü lökositlerin (TIL'ler) tetiklediği akut inflamasyonun, kanserin ortadan kaldırılmasına yol açan immüno protektif mekanizmaları oluşturmadığını göstermektedir. Ancak aşırı ve kronik inflamatuvar mediyatörlerin tümörün gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Lin & Karin, 2007). Tümör mikroçevresinde anti tümöral immünite ile tümör kaynaklı proinflamatuvar aktivite arasında bir denge söz konusudur. Antitümör aktivite, tümör aracılı immüno süpresif aktiviteye göre daha güçlü olduğunda tümör hücreleri ortadan kaldırılmaktadır. Kronik inflamasyonun kesin sonucu tümörün ilerlemesi, hızlanmış tümör progresyonu, çevredeki dokulara invazyon, anjiogenez ve metastazdır (Kim & ark., 2006).

İnflamasyon ve tümör progresyonu arasındaki en önemli moleküler bağ, birçok proinflamatuvar sitokin tarafından aktive edilen NF-Kb sinyal yolağıdır (Karin, 2006). NF-Kb tümör hücresinin ölümünü baskılayabilen, tümör hücre döngüsünün ilerlemesini uyarabilen, tümör invazyonunda en önemli rolü olan epitelyal-mezenşimal geçişi (EMT) arttıran ve yeni oluşan tümörlerin gen ifadesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (Luo & ark., 2005).

Sitokinler ve kanser gelişimi

¹ Dr., Konya Gıda ve Tarım Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, bio.secer@gmail.com

Sitokinler, bağışıklık sistemi hücrelerinin bir hedef antijene karşı koordine ve kendi öz antijenlerine karşı sınırlayıcı cevap oluşturmasını sağlayan moleküler habercilerdir. Bağışıklık sistemindeki iletişimin bir kısmı hücre-hücre etkileşimi yoluyla gerçekleşirken, sitokinlerin salgılanması, çok yönlü ve etkili bir Şekilde bağışıklık sinyalizasyonunun daha hızla yayılmasını sağlamaktadır. Son yıllarda kanseri yok etmek için bağışıklık sisteminden yararlanma konusundaki artan bilgiye sitokinleri karakterize etmek ve kanser tedavilerini geliştirmek için artan çabalar eşlik etmiştir.

Sitokinler, sitotoksik efektör hücreler tarafından tümör hücrelerinin tanınmasını uyarmaktadır. Birçok hayvan modeli deneylerinde sitokinlerin geniş anti tümör aktivitesine sahip olduğunu ve bunun kanser tedavisi için bir dizi sitokin temelli yaklaşıma dnştrldğini gösterilmiştir. Son yıllarda, GM-CSF, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-21 dahil olmak üzere bir dizi sitokin, ilerlemiş kanserli hastalar için klinik çalışmalara girmiştir. Bunların yanı sıra adaptif hücre terapisindeki çalışmalarında *in vitro* ortamda anti tümör T hücrelerinin gelişimi sitokinlerin kullanımıyla oluşturulmaktadır.

Günümüzde iki sitokin kanser tedavisi için tek ajan olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır. Metastatik melanoma ve renal hücre karsinoması için yüksek dozda bolus olarak verilen IL-2 ve evre III melanoma tedavisinde adjuvan olarak interferon- α (IFN- α) kullanılmaktadır. Kanseri immünoterapisi alanında kullanılan sitokinlerden en iyi potansiyele örnek olarak yüksek doz IL-2 gösterilmektedir. Metastatik melanoma ve renal hücre karsinoması hastalarının bir kısmında tam cevap oluşturmaktadır. Bununla birlikte geniş çaplı pleiotropizm ve sitokin sinyalizasyonunun fazlalığıyla birlikte birçok sitokinin immün aktivasyon ve immün süpresyon gibi ikili fonksiyonu tedavi sınırlayıcı toksisiteye neden olmaksızın anlamlı anti tümör yanıtlarının elde edilmesi açısından önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Bu durum düşük cevap oranları ve IL-2'nin bilinen toksisiteleriyle örneklendirilmektedir (Jiang & ark., 2016).

Kansere karşı etkili immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesi için, anti tümör cevabının geliştirilmesi ve düzenlenmesinde oynadığı karmaşık, çok yönlü roller açısından sitokinlerin anlaşılması önemlidir.

Sitokinlerin Genel zellikleri

Sitokinler, bağışıklık sisteminin homeostazını düzenlemek için hücreler arası sinyalizasyonun aracıları olarak görev yapan salgı veya membrana bağlı proteinlerdir. Mikroorganizmalara ve tümör antijenlerine yanıt olarak doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık hücreleri tarafından üretilmektedirler. Tek tek sitokinlerin bağışıklık üzerindeki etkileri, lokal sitokin konsantrasyonu, sitokin reseptörü ekspresyonunun paterni ve bağışıklık hücrelerine cevap vermek için çoklu sinyal yollarının entegrasyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Sitokinlerin immün gzetimdeki nemi Tıp I ve II IFN reseptörleri veya interferon yolağının alt basamaklarında bir defekte sahip fare modellerinde yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre, farelerde spontan kanser oluşumunun arttığı gösterilmiştir (Picaud & ark., 2002). Sitokinlerin genel zellikleri Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. Sitokinlerin genel zellikleri

Sitokin	Kaynak hücre	Hedef hücre	Biyolojik aktivite
GM-CSF	T hücreleri	Kemik iliği projenitör hücreleri	-Antijen sunumunu sağlamak
	Makrofajlar	DC'ler	-T hücre hemostazı
	Endotel hücreleri	Makrofajlar	-Hematopoietik hücre büyüme faktörü
	Fibroblastlar	NKT hücreleri	
	Mast hücreleri		
IL-1	Monositler	T hücreleri	-Ko-stimulasyon
	Makrofajlar	B hücreleri	-Ko-aktivasyon
	Fibroblastlar	Endotel hücreleri	-İnflamasyon
	Epitel hücreleri	Hipotalamus	-Ateş
	Endotel hücreleri	Karaciğer	-Akut faz reaktant
	Astrositler		
IL-2	T hücreleri	T hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu
	NK hücreleri	NK hücreleri	
		B hücreleri Monositler	
IL-3	T hücreleri	Kemik iliği projenitör hücreleri	-Hücre büyümesi ve farklılaşması
IL-4	T hücreleri	T hücreleri	-Th2 farklılaşması
		B hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu -IgE izotip değişimi
IL-5	T hücreleri	B hücreleri Eozinofiller	-Hücre büyümesi/aktivasyonu
IL-6	T hücreleri	T hücreleri	-Ko-stimulasyon
	Makrofajlar	B hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu
	Fibroblastlar	Karaciğer	-Akut faz reaktant
IL-7	Fibroblastlar	Immatur lenfoid	-T hücre sağkalımı, profilasyonu,
	Kemik iliği	projenitrleri	hemostazı
	Stromal hücreleri		-B hücre gelişimi
IL-8	Makrofajlar	Nötrofiller	-Aktivasyon
	Epitel hücreleri		-Kemotaksis
	Plateletler		
IL-10	Th2 T hücreleri	Makrofajlar	-Antijenle hücrelerin inhibisyonu
		T hücreleri	-Sitokin üretiminin inhibisyonu
IL-12	Makrofajlar	T hücreleri	-Th1 farklılaşması
	NK hücreleri		
IL-15	Monositler	T hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu

		NK hücreleri	-NK hücre gelişimi -Apoptozun blokasyonu
IL-18	Makrofajlar	T hücreleri NK hücreleri B hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu -İnflamasyon
IL-21	CD4+ T hücreleri NKT hücreleri	NK hücreleri T hücreleri B hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu -Alerjik cevapların ve viral enfeksiyonların kontrolü
IL-23	APC	T hücreleri NK hücreleri DC	-Kronik inflamasyon -Th17 hücrelerini destekleme
IFN- α	Plasmasitoid DC NK hücreleri T hücreleri B hücreleri Makrofajlar Fibroblastlar	Makrofajlar NK hücreleri	-Anti-viral -MHC ifadesini artırma
IFN- γ	T hücreleri NK hücreleri NKT hücreleri	Monositler Makrofajlar Endotel hücreleri	-Hücre büyümesi/aktivasyonu -MHC ifadesinin artırma
TGF- β	T hücreleri Makrofajlar	T hücreleri	-Hücre büyümesi/ aktivasyonunun inhibisyonu
TNF- α	Makrofajlar T hücreleri	T hücreleri B hücreleri Endotel hücreleri Hipotalamus Karaciğer	-Ko-stimulasyon -Ko-aktivasyon -İnflamasyon -Ateş -Akut faz reaktant

DC;dendritik hücre, GM-CSF;granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, IL;İnterlökin, IFN;interferon, TNF;tümör nekrozis faktör, TGF;dönüştürücü büyüme faktörü

Kanser İmmünoterapisinde Kullanılan Sitokinler

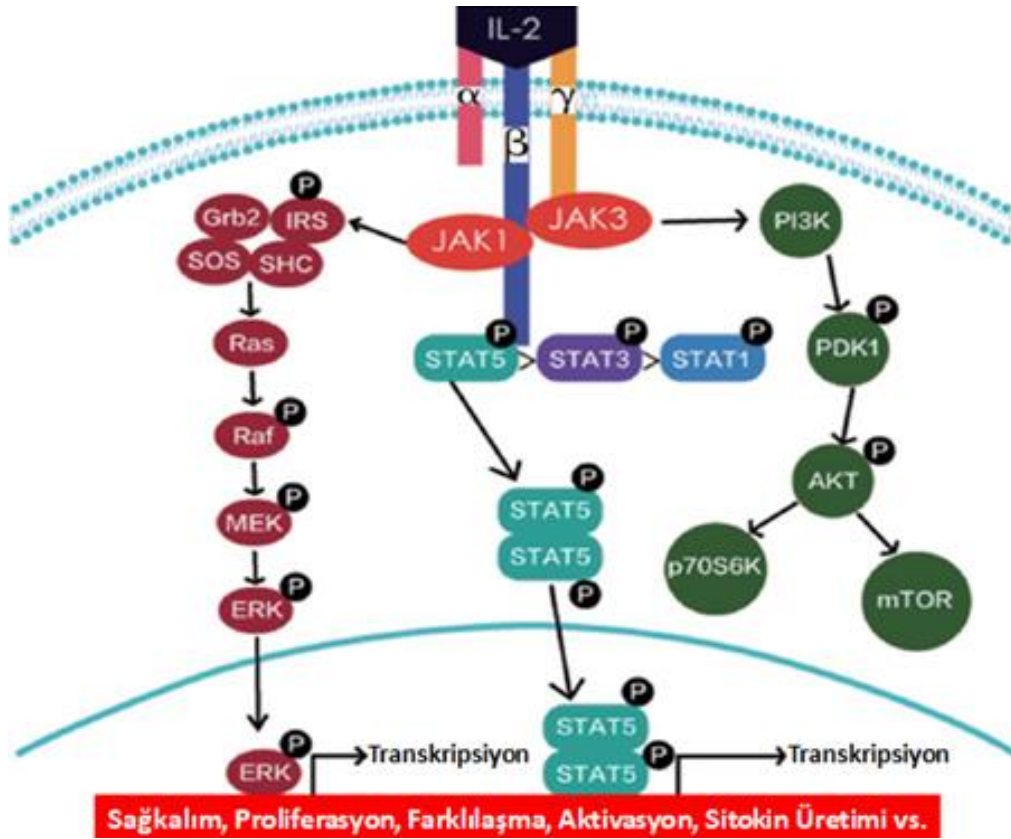
Bu bölümde halen klinik kullanımda olan ya da güçlü bir prelinik çalışmalara sahip sitokinler kısaca özetlenmiştir.

İnterlökinler (IL)

IL-2

1976'da interlökin-2'nin "T-hücre büyüme faktörü" (TCGF) olarak keşfedilmesi, kanser ve kronik viral enfeksiyonlar için temel immünoloji araştırmaları ve immünoterapi alanlarında devrim yaratmıştır. Daha sonra, 1980'lerde saflaştırılmış ve rekombinant IL-2'nin üretilmesi, immünologlara, kültür içinde ilk kez uzun süre aktif T hücrelerini ve NK hücrelerini çoğaltmak için

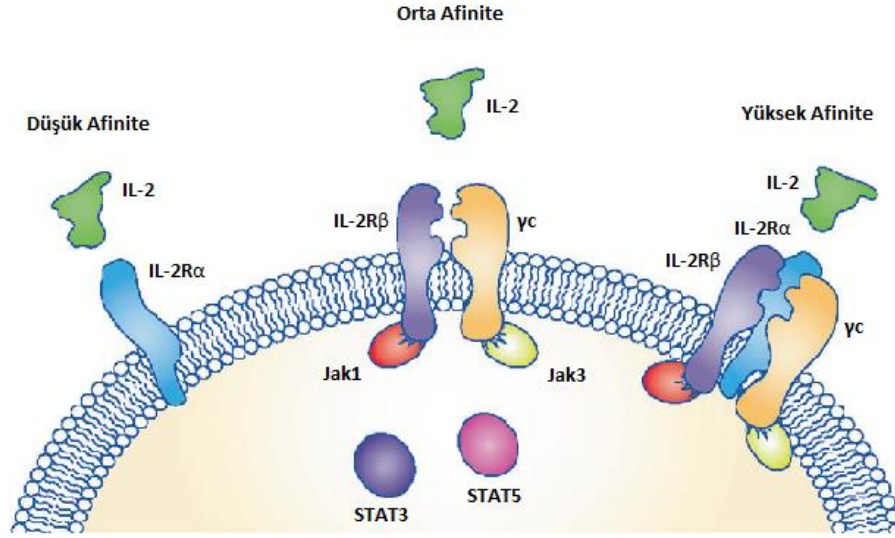
güçlü bir deneysel yöntem kazandırmıştır. Bu durum, T hücresi ve NK hücresi aktivasyonu, farklılaşması, fonksiyonu ve immün yanıt sırasında bu hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen anahtar moleküllerin karakterizasyonu üzerine araştırmaları büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. IL-2, transkripsiyon faktörü STAT5'i aktive ederek aktif T hücreleri ve NK hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen bir anahtar sitokin olarak ortaya çıkmıştır. Bu keşif ile doğrudan kanser immüno terapisindeki ilk klinik metod geliştirilmiştir (Malek, 2008; Şekil 1.). IL-2 terapisi, metastatik renal hücreli karsinom (1994) ve daha sonra metastatik melanomun (1998) tedavisi için onay almıştır. Bu gelişme, ilk kez bağışıklık sisteminin modülasyonunun kanser için etkili bir terapi seçeneği olduğunu gösteren büyük bir atılım olmuştur. Bunların yanı sıra, IL-2, tümörlerden izole edilen T hücrelerinin ex vivo genişlemesini sağlayan anahtar bir sitokin olarak kullanılmış, melanom için yüksek oranda genişlemiş TIL transferini içeren yeni ve güçlü bir kanser tedavisinin geliştirilmesini kolaylaştırmıştır (Dudley & ark., 2002; Dudley & ark., 2005).



Şekil 1. IL-2'nin aktive ettiği sinyal yolları (Malek, 2008)

IL-2, üç alt ünite olan; IL2R α (CD25), IL-2R β (CD122) ve IL2R γ (CD132), IL-2 reseptörüne bağlanır. IL-2'nin baskın hücresel kaynağı, CD4+ T hücresi, özellikle Th1 alt kümesidir ve IL-2'nin ana fizyolojik rolü, T ve NK hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu otokrin ve parakrin tarzda sağlamaktadır (Asao & ark., 2001). T hücrelerinin aksine, NK hücreleri orta afinite IL-2 reseptörünü eksprese etmektedir. NK hücrelerinin IL-2'ye maruz bırakılması proliferasyon, artmış sitolitik aktivite ve diğer sitokinlerin salgılanmasıyla sonuçlanır. IL-2, doğal katil (NK) ve T lenfositlerinde ifade edilen üç tip reseptör kompleksi tarafından tanınır. Sinyal vermeyen, düşük afiniteli reseptör, sadece IL-2R α zincirinden oluşur. Orta afinite reseptörü, IL-2R β zinciri ve ortak γ zincirinden oluşur. Son olarak, yüksek afiniteli IL-2 reseptörü, IL-2R α , IL-2R β zinciri ve ortak γ zincirinden oluşur. Orta afinite ve yüksek afinite reseptörlerine ligand bağlanması, Janus kinaz-1 (JAK1) ve JAK3'ün fosforilasyonuna ve sinyal transdüseri ve transkripsiyon-3 (STAT3) ve STAT5'in aktivatörünün alınmasına ve ardından fosforilasyonuna ve transkripsiyonel değişikliklere

neden olur (Şekil 2.). B hücreleri de ortalama bir afinite ile IL-2 reseptörlerini eksprese eder ve B hücre çoğalması ve farklılaşması ile sonuçlanan diğere sitokinlerle işbirliğı içinde IL-2 salgılayabilir.



Şekil 2. IL-2 reseptörleri (Berraondo & ark., 2018).

IL-2 ayrıca T hücresi tepkilerinin baskılanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek CD25 seviyeleri ve atal/kanatlı (forkhead/winged ya da scurfın) heliks transkripsiyon faktörü FoxP3 ile karakterize edilen CD4+ T hücrelerinin bir alt popülasyonu, kendiliğinden reaktif T hücrelerini baskılamak için işlev görmektedir. Bu düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), toleransı korur ve efektör T hücre yanıtlarının aktivasyonundan sonra otoimmüniteyi önlemektedir (Hinrichs & ark., 2008). Fare modellerinde, CD4+ FoxP3+ Treg'lerin tükenmesi, tümör reddini artırır ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerin fonksiyonunu teşvik ederek kanser aşılara verilen terapötik tepkileri arttırmaktadır (Ozaki & ark., 2004). Treg'lerin CD8+ CTL'lerin fonksiyonunu inhibe ettiği mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, *in vivo* çalışmalar IL-2 için Treg'lerin CD8+T hücre genişlemesini ve efektör farklılaşmasını sınırladığı kritik bir yol olduğunu göstermektedir (Ivanov & ark., 2007). IL-2Rα, Treg hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ve bu nedenle, yüksek afiniteli IL-2 reseptörü, anti tümör efektörü NK ve T lenfositlerini uyarmak için sitokinin biyoyararlanımını sınırlandırır, Treg hücrelerinin genişlemesi IL-2 aktivitesini azaltır (Waldmann, 2018).

IL-2 veya IL-2 reseptörü knock out farelerde IL-2 sinyalinin kaybı, yaygın bir inflamatuvar sendroma ve genellikle ölümcül bir otoimmün kolite yol açmaktadır (Josefowicz & ark., 2012; Wan & ark., 2013). IL-2'nin rolüne ilişkin, sadece immün yanıtların bir aktivatörü olarak değil, aynı zamanda immün toleransın önemli bir mediatörü olarak da işlev gördüğü gösterilmiştir.

İkinci nesil IL-2 bazlı bileşiklerin IL-2Rα/CD25'e bağlanmasını önlemek için tasarlanan moleküllerin birçoğı klinik deneylere girmiştir. NKTR-214, çoklu PEG molekülleriyle birlikte rekombinant IL-2'den oluşur. Yönlendirilmiş PEGilasyon, dolaşımda uzun yarı ömürlü, aktif olmayan bir sitokin oluşturur. PEG grupları, orta afinite IL-2 reseptörü ile etkileşime girebilen, ancak yüksek afiniteli IL-2 reseptörü ile etkileşime girmeyen çift veya tek PEGilasyonlu IL-2 molekülleri verecek şekilde aşamalı olarak salınır. Bu değiştirilmiş sitokin, immün kontrol noktası inhibitörleri atezolizumab (NCT03138889), nivolumab (NCT02983045, NCT03282344 ve NCT03435640) ve nivolumab+ipilimumab (NCT029353040) ile kombinasyon halinde klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneğı (ASCO) 'nin 2018'deki yıllık toplantısında bildirildiğı üzere NKTR-214, doz yükseltme çalışmalarına tabi tutulmuştur. Ayrıca

214 hastayı tedavi etmek için nivolumab ile kombinasyon halinde kullanılmıştır, bu da melanom, RCC veya NSCLC hastalarında umut verici tepki oranları göstermiştir. Güvenlik açısından bu kombinasyonlar tarafından tolere edilmiştir ve nivolumab tek ajan tedavisi üzerindeki faydayı doğrulamak için karşılaştırmalı randomize çalışmalar yapılması planlanmıştır (Diab & ark., 2018).

IL-6

IL-6, büyümeyi destekleyici ve antiapoptotik bir faktör olarak kabul edilen güçlü bir inflamatuvar sitokindir. IL-6 reseptörünün aktivasyonu, STAT1 ve STAT3 proteinlerinin fosforilasyonunu tetiklemektedir. STAT3, malign hücre proliferasyonunda baskın bir role sahipken, STAT1, tümör hücresi büyümesini baskılamaktadır. Çoğu IL-6 hedef geni, tümör döngüsüne yol açan hücre döngüsü ilerlemesinde ve apoptozun baskılanmasında rol oynamaktadır (Haura & ark., 2005). IL-6'nın, Kaposi sarkomunun patogeneğinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Diğer çalışmalar, dolaşımdaki IL-6 ile Hodgkin lenfoma gelişme riski arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Cozen & ark., 2004).

IL-10

IL-10'un etkileri, IL-10'un immüno süpresif ve anti inflamatuvar olması nedeniyle IL-6'nın etkileri ile zıttır. IL-10, NF-kB aktivasyonunu baskılar ve sonuç olarak TNF- α , IL-6 ve IL-12 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir. IL-10'un ayrıca apoptozu modüle ettiği ve tümör regresyonu sırasında anjiyogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Meme ve yumurtalık karsinomu ksenogreftlerinde IL-10'un ekspresyonu, tümör büyümesini ve yayılmasını baskılamıştır (Lin & Karin, 2007). IL-10'nun immün baskılayıcı etkisinin DC hücrelerinde antijen sunucu aktivitesinin düşürülmesinden dolayı oluştuğu düşünülmektedir (Llopiz & ark., 2017).

Kronik enfeksiyonlarda ve kanserde, CD8+T lenfositlerinde otokrin IL-10 aktivitesinin, antijen kaynaklı CD8+T hücre apoptosisini inhibe etmek için çok önemli olduğu, bu nedenle bu sitotoksik lenfositlerin efektör aktivitesini uzattığı gösterilmiştir (Fioravanti & ark., 2017).

IL-12 ve IL-23

Fagositler tarafından üretilirler. Hem IL-12 hem de IL-23 reseptörleri çoğunlukla T hücreleri, NK hücreleri, monositler, makrofajlar ve dentritik hücreler (DC'ler) üzerinde eksprese edilmektedir. Her iki sitokin de STAT proteinini aktive etmektedir (Watford & ark., 2004). IL-12'nin antitümör aktivitesinin, fare tümör modellerinde, tümör oluşumunu baskıladığı ve Th1 adaptif bağışıklığın aktivasyonu ile yerleşik tümörlerin regresyonunu indüklediği ve kanser hücreleri ile anti anjiyogenik aktivite üzerinde doğrudan toksik etkiye sahip olan interferon üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Trinchieri, 2003).

TNF- α

Tümör mikro-ortamında tümör hücreleri veya inflamatuvar hücreler tarafından üretilen TNF- α , NF-kB'ye bağımlı anti apoptotik molekülleri kodlayan genlerin indüklenmesi yoluyla tümör hücresinin hayatta kalmasını destekleyebilmektedir (Luo & ark., 2004). Asbeste bağlı malign mezotelyomada, makrofajlar asbestleri fagosite ederek ardından TNF- α 'yı serbest bırakmaktadır. TNF- α hücre sağkalımını artırır ve böylece asbest kaynaklı sitotoksisiteyi azaltarak asbestin zarar verdiği mezotel hücre havuzunu artırır böylelikle malign transformasyona yatkınlığı sağlamaktadır (Lin & Karin, 2007).

TNF- α 'nın ayrıca nitrik oksit ve reaktif oksijen türleri gibi DNA hasarına ve mutasyonlarına yol açabilecek genotoksik moleküllerin üretimini uyararak tümörün başlatılmasına katkıda bulunacağı ileri sürülmüştür (Hussain & ark., 2003).

TNF- α üretimini arttıran genetik polimorfizmler, mesane kanseri, hepatoselüler karsinom, mide kanseri ve meme kanseri riskinin yanı sıra çeşitli hematolojik malignitelerde kötü prognoz riski ile ilişkilidir. TNF- α 'nın diğer etkileri arasında anjiyogenez ve metastazın uyarılması, T hücre

cevabını ve aktive edilmiş makrofajların sitotoksik aktivitesini kuvvetle baskılayarak immün sistemin bozulması bulunmaktadır (Mocellin & ark., 2005). Fare modeli çalışmalarının sonuçlarında keratinositler tarafından üretilen TNF- α 'nın cilt karsinogenezinde rol oynadığını göstermiştir. TNF- α reseptörlerinde defekt bulunan farelerde azalmış tümörojenite tespit edilmiştir (Arnott & ark., 2004).

Tümör gelişim aşamasında TNF- α 'ya özgü nötralize edici antikorla tedavi, transforme hepatositlerin apoptozuna ve hepatoselüler karsinomun ilerlememesine neden olmuştur (Pikarsky & ark., 2004). Başka bir çalışma, TNF- α sinyallemesinin kolon adenokarsinomunun karaciğer metastazı için çok önemli olduğunu gösterilmiştir (Kitakata & ark., 2002). Yapılan çalışmalar birlikte ele alındığında, konak ve tümör hücreleri tarafından salınan TNF- α 'nın, çeşitli kanser türlerinin başlatılması, proliferasyonu, anjiyogenez ve metastazı ile ilgili önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmaktadır (Luo & ark., 2004).

Fare modellerinde TNF- α 'nın, PD-1 yolağının blokajına dayanan immünoterapiler üzerinde zararlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Önerilen mekanizma, anti-PD-1 antikor terapisi ile indüklenen CD8+T lenfositlerinde ikincil kontrol noktası bileşeni TIM-3'ün TNF- α aracılı düzenlenmesidir (Bertrand & ark., 2017). Pilmumab, Nivolumab ve TNF- α 'yı bloke eden bir antikorun (infliksimab veya sertolizumab) üçlü kombinasyonunun güvenliği, faz I klinik deneylerinde (NCT03293784) değerlendirilmektedir.

TGF- β

Transforme büyüme faktörü- β (TGF- β) yolağının en önemli özelliği pleiotropik özelliği olmasıdır. Çok çeşitli fonksiyonları yerine getiren TGF- β , embriyogenez ve doku homeostazında kritik bir sitokindir. TGF- β , embriyodaki doku büyümesinin ve morfogenezinin indüklenmesinden, epitel hücrelerinde hücrel sitostatik ve ölüm süreçlerinin aktivasyonuna kadar değişen geniş bir etki alanına sahiptir. TGF- β 'nın pleiotropik doğası hücrel bağlamda TGF- β yolağının diğer sinyal kaskadlarıyla olan entegrasyonu ile açıklanmaktadır. Paradoksal olarak ve TGF- β pleiotropik kavramı içinde, hücre çoğalmasını baskılar ve normal hücrelerde farklılaşmayı uyarır, böylece bir tümör baskılayıcı faktör olarak görev yapmaktadır (Bierie ve Moses, 2006). Buna karşılık, ilerlemiş kanserde, tümör ilerlemesini ve metastazı indüklemekte, böylece onkogenik bir faktör olarak görev yapmaktadır. TGF- β sinyal yolağı sırasıyla Smad2/3/4 molekülleri üzerinden çekirdekte ilgili genlerin ifadesini düzenleyerek gerçekleşmektedir.

Tümör hücreleri, TGF- β sinyal yolağı bileşenlerinde mutasyonlar biriktirerek veya seçici bir şekilde anti tümöral tepkiye zarar vererek TGF- β 'nın büyüme inhibe edici etkilerinden kaçarlar. Bunu takiben, kanser hücreleri, TGF- β 'yı, kendi yararı için TGF- β ile başlatılan birkaç yolu ele geçirerek, TGF- β 'yı, anjiyogenez, invazyon, immünosupresyon ve kansere neden olan kendini yenilemeyi indükleyen onkogenik bir faktöre dönüştürmektedirler. Araştırmacılar, bu fenomenin altında yatan mekanizmaları araştırmış, hücre tipi ve hücre fonksiyonunun özgülüğünün yanı sıra stromal katkının da bu karmaşık mekanizmayı etkilediğini bulmuşlardır.

Sitokinlerin immünosupresif aktivitesinin, kanserle ilişkili TGF- β yolunu bloke eden birkaç küçük molekül, peptid, antisens oligonükleotit ve antikor geliştirilmesinde etkili olmuştur. Monoterapi ajanları olarak etkinlikleri klinik olarak yararlı bulunmamış olsa bile anti-PD-1 veya anti-PD-L1 ajanları ile kombinasyon halinde aktiviteleri artması bu şekilde tedavi rejimlerine ilgiyi arttırmıştır (Tauriello & ark., 2018).

İnterferonlar (IFN)

Tip I İnterferonlar

Tip-1 interferonlar olarak bilinen IFN- α ve IFN- β , kanser tedavisinde klinik olarak en kullanışlı interferonlardır. Neredeyse tüm hücrelerden salgılanırlar ve viral enfeksiyonlarda hücrel immün

cevabın oluşmasında etkilidirler (Constantinescu & ark., 1994). Tip 1 interferonlar tümör hücrelerindeki majör histokompatibilite kompleksi sınıf-I_i (MHC-I) uyarılar ve dentritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasına aracılık ederler (Trepikas & ark., 2009). Ayrıca CTL'lerin, NK'ların ve makrofajların aktive olmasını sağlamaktadır (Wagner & ark., 2004). Tip 1 interferon reseptörü delesyona uğratılmış fare modellerinde karsinojenle indüklenmiş kanser oranında artış ve transplante edilebilir tümör modellerinde tümör gelişiminin arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuç tip 1 interferonların tümör immün gözetiminde önemli bir role sahip olduğu hipotezini desteklemektedir (Dunn & ark., 2005). Tip 1 IFN'ların hepsi aynı reseptör kompleksini kullanmaktadır (IFN- α R1 ve IFN- α R2). Rekombinant IFN α -2a, IFN α -2b ve IFN α -2c bir ya da iki amino asitlik farklara sahip olup ve klinikte en çok kullanılan izoformlardır (Pestka & ark., 2004).

IFN'ler JAK/STAT yolunu uyarmaktadırlar. IFN- α ve IFN- β , JAK1 ve TYK2 proteinlerinin aktivasyonunu uyararak, STAT1 ve STAT2 tirozin fosforilasyonunu sağlar ve son olarak IL-4 sekresyonunu uyararak bunu takiben B hücrelerinin aktive olmasına sebep olmaktadır (Decker & ark., 2005). IFN- α tümör hücrelerinde kaspaz bağımlı apoptozu uyarmaktadır. Düşük dozda IFN- α anti anjiyogenik ajan gibi davranmaktadır (Kerbel ve Kamen, 2004). İnsan kanserlerinin tedavisinde en geniş kapsamlı araştırılan sitokin IFN- α 'dır.

IFN- α

IFN- α , sadece yüksek riskli evre II ve evre III melanoma hastalarında adjuvan terapi olarak uygulanmaktadır. On sekiz yıllık bir sürede 8.112 hastayı kapsayan 14 randomize klinik çalışmanın meta-analizinde, IFN- α 'nın hastaliksız sağkalımla önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. IFN- α 'nın yüksek riskli melanom hastalarında standart adjuvan terapi olması gerektiği sonucuna varılmıştır (Mocellin & ark., 2010). Melanoma için diğer IFN- α adjuvan tedavi rejimleri, nüksüz sağkalımın iyileşmesi veya uzak nüks olmadan sağkalımın artmasıyla ilişkilidir, ancak genel sağkalıma yararı yoktur. A.B.D.'de melanom hastalarına yüksek doz IFN- α uygulaması en çok uygulanan sitokin tedavisi olsa da daha iyi bir terapötik indeksi olan tedavi yaklaşımlarına halen ihtiyaç vardır. Farklı tedavi rejimleri halen araştırılmaktadır.

Melanom tedavisine ek olarak, IFN- α bazı hematolojik maligniteler, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomlarının tedavisi için ve ileri derecede böbrek kanseri için Bevasizumab ile anti anjiyogenik kombinasyon rejiminin bir bileşeni olarak onaylanmıştır. IFN- α özellikle kılı hücre lösemi (HCL) ve kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde etkili olmuştur. HCL tedavisi için, bir yıl boyunca haftada üç kez subkutan düşük dozda (2×10^6 ünite/m²) verilen IFN α -2b, %5'lik tam bir cevap oranı ve %77'lik genel sağkalım cevap oranı ile sonuçlanmıştır. Düşük doz IFN- α -2b uygulaması iyi tolere edilmiştir. IFN- α tedavisinin ardından HCL'de relapslar yaygın olsa da, çoğu hastada tekrar doz verilmesi remisyon sağlamıştır (Golomb & ark., 1986, Quesada & ark., 1986). Bununla birlikte, çoğu hastada %90'a yakın tam bir yanıt oranına ve kalıcı remisyona sahip olan nükleosid analoglarının ortaya çıkışı, refrakter hastalığı olan veya nükleosid analog ilaçlarına kontrendikasyonları olan hastalarda IFN tedavisini ikinci basamak tedaviye indirgemıştır (Goodman & ark., 2003).

IFN- α 'nın karmaşık etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmasına rağmen, iyi bilinen bir işlevi, MHC-I ekspresyonunu uyararak tümör antijeninin tanınmasını artırma kabiliyetidir. HCL ve melanom arasında keşfedilen ve merak uyandıran bir paralel durum olarak önemlidir. Zira iki kanser hücreleri BRAF geninde bir mutasyon taşımaktadır (Tiacci & ark., 2011). Melanomda, BRAF mutasyonlarının tipik olarak anti-tümör T hücrelerinin hedefleri olarak görev yapan melanom farklılaşma antijenlerinin ekspresyonunu baskılayarak immün gözetimden kaçışı sağladığı görülmektedir (Boni & ark., 2010). Bu antijenin ifadesi, BRAF inhibitörleri tarafından düzeltilebilmektedir. Tümör antijen ekspresyonundaki artışın IFN- α 'nın primer terapötik mekanizması olduğu kanıtlanırsa, bu durum BRAF inhibitörleri ile kombinasyon halinde IFN- α ile ilgili ileriye yönelik çalışmalar yapılabileceğini göstermektedir.

IFN- α uygulamaları ile ilgili tecrübeler, toksisite ve yan etkilerin tanınması ve yönetimi için belirlenmiş kurallar oluşturulmasını sağlamıştır. IFN- α 'nın toksisite profili genellikle doza bağlıdır ve çoğu yan etki, tedavinin kesilmesine gerek kalmadan yönetilebilmektedir. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar ve miyaljiler gibi oldukça yaygındır ve hastaların %80 veya daha fazlasında ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda bazı hastalarda, özellikle yüksek dozda intravenöz IFN- α tedavi sırasında hepatik enzimlerin yükselmelerine neden olabilir. Bu durumda tedavi hasta izlenerek sürdürülür veya doz düşürülmesi tavsiye edilmektedir. Trombositopeni, lökopeni ve nötropeni yaygındır ve ayrıca dozların düşürülmesiyle veya nadiren transfüzyonlarla kolayca yönetilebilmektedir (Jonasch & Haluska, 2001). Daha ciddi, depresyon (%45), konfüzyon (%10) ve mani (<%1) içeren nöropsikiyatrik durumlar oluşabilmektedir (Greenberg & ark., 2000). Bazı IFN- α ve depresyon çalışmalarında oldukça anlamlı ilişki tespit edilmiş ve nadir intiharlar bildirilmiştir (Musselman & ark., 2001).

IFN- α 'nın sitotoksik etkilerinin immün uyarıcı etkilerinden ayırmak için yapılan çalışmalar, IFN- α ve Apolipoprotein A-I füzyonunu ortaya çıkarmıştır. Apolipoprotein A-I kısmı, sitokin IFN- α 'nın farmakokinetiğini ve anti-tümör aktivitesini geliştirerek yüksek yoğunluklu lipoproteinlere dahil ederek etki göstermesini kolaylaştırır (Fioravanti & ark., 2012; Vasquez & ark., 2017). Hedef üzerinde aktivite gösteren sitokinler olan Aktakinler (AcTakines), IFN- α 'nın toksisitesini en aza indirebilir ve immünostimülatör aktivitesini maksimuma çıkarabilmektedir. Bu strateji, reseptörü için hücreye özgü bir hedefleme bölgesine karşı afinitesinin düşük olan, mutasyona uğramış bir sitokinin kaynaşmasına dayanır. IFN- α , Clec9A'ya hedefli tek antikör domainiyle füzyon edildiğinde potansiyel bir anti-tümör etkisi göstermektedir. Clec9A, DC'ler üzerinde çapraz uyarım için özelleşmiş moleküllerdir (Cauwels & ark., 2018). Son olarak, IFN- α 'nın immün sistem hücrelerinin aktivasyonunun aracılık ederek anti-tümör etkisi gösterdiği gösterilmiştir.

IFN- β

IFN- β sadece lökositler tarafından değil, aynı zamanda bazı tümörleri tarafından da üretilir (Satomi & ark., 2002). Bununla birlikte, immüno modülatör stratejilerdeki terapötik potansiyelinin, hem otoimmün reaktivitenin baskılanması (ilacın dört farklı formülasyonu, çoklu skleroz için onaylanmıştır) hem de birçok prelinik modelde malignite tedavisinde immüno stimülasyon için kullanılabilmesi gösterilmiştir.

Tip-I IFN'lerin anti-tümör etkilerinin karşılaştırmalı analizlerinde, IFN- β , prelinik kanser modellerinde anti-proliferatif etkilerin indüklenmesinde IFN- α 'dan daha güçlüdür (Johns & ark., 1992).

IFN- α 'ya kıyasla anti-proliferatif potansiyelinin yüksek olmasına rağmen, kanser tedavisinde IFN- β 'nın klinik kullanımı, düşük biyoyararlanımı ve devam eden yan etkileri sebebiyle henüz yaygın değildir.

Tip 2 İnterferonlar

Bu ailenin tek üyesi, farklı bir reseptör kompleksine bağlanan IFN- γ 'dır (IFN- γ R1 ve IFN- γ R2; Pestka, 2007). Tip II IFN reseptörü, tip II sitokin reseptörlerinin bir alt kümesidir (Mackall & ark., 2011). IFN- γ , NK hücreleri, İnvariant Doğal Öldürücü T hücreleri (NKT'ler), Th1 CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri, antijen sunan hücreler (APC'ler) ve B hücreleri tarafından salgılanır (Lighvani & ark., 2001; Frucht & ark., 2001). IFN- γ makrofajları aktive eder ve APC'ler üzerinde MHC-I, MHC-II ve ko-stimülatör moleküllerin ekspresyonunu uyarır (Boehm & ark., 1997). Ek olarak, IFN- γ proteazomda gelişmiş antijen sunumuna yol açan değişiklikleri tetikler (Groettrup & ark., 2001). IFN- γ ayrıca CD4+ T hücrelerinin Th1 farklılaşmasını desteklemektedir ve B hücrelerinde IL-4'e bağlı izotip değişimini bloke etmektedir (Snapper & Paul, 1987). IFN- γ , STAT1 aktivasyonu için gerekli JAK1 ve JAK2 proteinlerini fosforile ederek JAK-STAT sinyal yolunu aktive etmektedir.

Klinik çalışmalar ve çok sayıda fare modeli çalışmalarında IFN- γ 'nın tümör immünitesinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. IFN- γ ve Tip 2 interferon reseptör genlerinde delesyon olan farelerin spontan ya da kimyasallar ile indüklenen kanserlere kontrollere oranla daha fazla risk taşıdığı gösterilmiştir (Kaplan & ark., 1998; Street & ark., 2002; Dunn & ark., 2005). IFN- γ bazı malign hücelere sitotoksiktir ve azda olsa anti anjiyojenik aktiviteye sahiptir (Friesel & ark., 1987; Coughlin & ark., 1998). IFN- γ ayrıca diğer sitokinlerin, özellikle IL-12'nin ve muhtemelen IL-2'nin aracılık ettiği anti tümör aktivitesinin önemli bir düzenleyicisi olabilir (Elhilali & ark., 2000; Koziner & ark., 2002). Bununla birlikte, IFN- γ , kanser tedavisinde, kısmen miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin (MDSC) aktivasyonundaki immün düzenleyici rolü ve dar bir terapötik indeks nedeniyle çok sınırlı bir klinik kullanım alanı bulmuştur.

Tip III İnterferonlar

Yeni keşfedilen bir aile olan tip III interferonlar, IL-10 reseptör 2 alt ünitesini ve IL-28 reseptör α alt ünite kompleksini aktive eden, IFN- λ 1, IFN- λ 2 ve IFN- λ 3'ten oluşmaktadır (Vilcek, 2003). İlginç bir şekilde, tip III IFN'ler, benzer sinyal yolağından dolayı tip I IFN'lerle aynı biyolojik aktivitelerin çoğunu paylaşırken, tip III IFN reseptör ekspresyonu, çoğunlukla epitelyal kökenli hücreler (örneğin, karaciğer, akciğer) ile sınırlıdır ve özellikle hematopoetik hücrelerden ve merkezi sinir sisteminden yoksundur. Bu durum Tip III IFN'lerin, ilişkili hematolojik ve nörolojik toksisiteler olmadan IFN- α 'nın anti tümör etkilerini belirlemek için gelecek çalışmalara yön verebilir (Steen & Gamero, 2010).

Sonuç

İmmünoterapi, bağışıklığın kanser gelişimine engel olacak güçlü bir cevabın oluşturulmasıyla sağlanmaktadır. Sitokinlerin kanser tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır ve kanser immünoterapisinde gelecekte önemli roller üstleneceği şüphe götürmez bir gerçektir. Tümörün reddi ya da ortadan kaldırılması efektif bir sitokin sinyalizasyonu ile gerçekleşmektedir. Kanser oluşumu sırasında bireyin bağışıklığının güçlendirilmesi ya da kanser tedavisi sırasında adjuvan uygulanan bağışıklık destekleyici tedaviler klinik olarak olumlu geri dönüşler sağlamış olsa da aşılması gereken bazı engeller hala devam etmektedir.

Geniş pleitropik doğaları ve artmış sinyalizasyon ağı sayesinde yakın bir zamanda sitokinlerin kanser immünoterapisinde oldukça sık rastlayacağımız efektif ve kombine tedavi rejimlerine gireceği düşünülmektedir. Terapötik kullanımında iki önemli engellerinden olan toksisiteleri ve gelişebilecek zıt etkilerinin elimine edilmesi, sitokinlerin klinik kullanımını daha da kolaylaştıracaktır. Hali hazırda kullanılan IL-2 ve IFN- α 'nın düşük tedavi yanıtları ve toksisiteleri sebebiyle bu tedavilere daha fazla yanıt verecek hasta popülasyonunun seçimi için ek araştırmalar gerektirmektedir. Kullanılacak tedavinin hastanın bireysel genetik alt yapısına uygun yapılması hem tedavi cevabını arttıracak hem de ekonomik olarak gereksiz tedavi masraflarını ortadan kaldıracaktır. Sitokinlerin kontrol noktası inhibitörleri ile kombine kullanımının, sitokinlerin immün uyarıcı etkilerini arttırırken immün süpresif etkilerinin elimine edilmesine yardımcı olacaktır. Bunların yanı sıra tümör mikroçevresinin kontrolü, tümör progresyonunu arttırıcı ajanların ortadan kaldırılması da tedavilerde olumlu etkiler oluşturacaktır.

Günümüzde, IFN- α , IFN- β , IL-2 ve GM-CSF antikanser tedavisi dahil olmak üzere çeşitli klinik endikasyonlar için onaylanmıştır, ayrıca IL-12, IL-15 ve IL-21 gibi diğer sitokinler de klinik olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Arnott CH, Scott KA, Moore RJ, et al. Expression of both TNF- α receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development. *Oncogene* 2004;23.10:1902-1908.
- Asao H, Okuyama C, Kumaki S, et al. Cutting edge: the common gamma-chain is an indispensable subunit of the IL-21 receptor complex. *Journal of Immunology* 2001;167:1-5.
- Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, et al. TNF α blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nature Communications* 2017;8.1:2256-2264.
- Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer* 2018;1.
- Bierie B ve Moses HL. TGF- β and cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2006;17.1-2:29-40.
- Boehm U, Klamp T, Groot M, et al. Cellular responses to interferon-gamma. *Annual Review of Immunology* 1997;15:749-795.
- Boni A, Cogdill AP, Dang P, et al. Selective brafv600e inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Research* 2010;70,5213-5219.
- Cauwels A, Van Lint S, Paul F, et al. Delivering type I interferon to dendritic cells empowers tumor eradication and immune combination treatments. *Cancer Research* 2018;78.2:463-474.
- Coughlin CM, Salhany KE, Gee MS, et al. Tumor cell responses to ifngamma affect tumorigenicity and response to IL-12 therapy and antiangiogenesis. *Immunity* 1998;9,25-34.
- Constantinescu SN, Croze E, Wang C, et al. Role of interferon alpha/beta receptor chain 1 in the structure and transmembrane signaling of the interferon alpha/beta receptor complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994;91,9602-9606.
- Cozen Wendy, Gill PS, Ingles SA, et al. IL-6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;103.8:3216-3221.
- De Visser KE, Eichten A, Eichten, Alexandra, et al. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer* 2006;6.1:24-31.
- Decker T, Muller M, Stockinger S. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nature Reviews Immunology* 2005;5,675-687.
- Diab A, Hurwitz ME, Cho DC, et al. NKTR-214 (CD122-biased agonist) plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: Preliminary phase 1/2 results of PIVOT. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36.3006-3013.
- Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850-4.
- Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:2346-57.
- Dunn GP, Ikeda H, Bruce AT, et al. Interferon-gamma and cancer immunoediting. *Immunology Research* 2005;32,231-245.
- Elhilali MM, Gleave M, Fradet Y, et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The canadian urologic oncology group. *British Journal of Urology* 2000;86,613-618.

- Fioravanti J, Medina-Echeverz J, Ardaiz N, et al. The fusion protein of IFN- α and apolipoprotein AI crosses the blood–brain barrier by a saturable transport mechanism. *The Journal of Immunology* 2012;188.8:3988-3992.
- Fioravanti J, Di Lucia P, Magini D, et al. Effector CD8+ T cell-derived interleukin-10 enhances acute liver immunopathology. *Journal of Hepatology* 2017;67.3:543-548.
- Fox JG ve Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *The Journal of Clinical Investigation* 2007;117.1:60-69.
- Friesel R, Komoriya A, Maciag T. Inhibition of endothelial cell proliferation by gammainterferon. *Journal of Cell Biology* 1987;104,689-696.
- Frucht DM, Fukao T, Bogdan C, et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: Mechanisms emerge. *Trends of Immunology* 2001;22,556-560.
- Golomb HM, Jacobs A, Fefer A, et al. Alpha-2 interferon therapy of hairy-cell leukemia: A multicenter study of 64 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1986;4,900-905.
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21,891-896.
- Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer* 2000;89,356-362.
- Groettrup M, van den Broek M, Schwarz K, et al. Structural plasticity of the proteasome and its function in antigen processing. *Critical Reviews of Immunology* 2001;21,339-358.
- Haura EB, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: Insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2005;2.6:315-322.
- Hinrichs C, Spolski R, Paulos CM, et al. IL-2 and IL-21 confer opposing differentiation programs to CD8+ T cells for adoptive immunotherapy. *Blood* 2008;111:5326–5333.
- Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nature Reviews Cancer* 2003;3.4: 276.
- Ivanov II, Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Seminars in Immunol* 2007;19:409–517.
- Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2016;5(6): e1163462.
- John TG, Mackay IR, Callister KA, et al. Antiproliferative potencies of interferons on melanoma cell lines and xenografts: Higher efficacy of interferon beta. *Journal of the National Cancer Institute* 1992;84,1185-1190.
- Jonasch E ve Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001;6,34-55.
- Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual Reviews of Immunology* 2012;30:531–564.
- Kabel AM, Abdel-Rahman MN, El-Sisi Ael-D, et al. Effect of atorvastatin and methotrexate on solid Ehrlich tumor. *European Journal of Pharmacology* 2013;713.1-3:47-53.

- Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, et al. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1998;95, 7556-7561.
- Karin M. Nuclear factor-kB in cancer development and progression. *Nature* 2006;441:431-436.
- Kerbel RS ve Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2004;4, 423-436.
- Kim R, Emi M, Tanabe K, et al. Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression. *Cancer Research* 2006;66:5527-5536.
- Kitakata H, Nemoto-Sasaki Y, Takahashi Y, et al. Essential roles of tumor necrosis factor receptor p 55 in liver metastasis of intrasplenic administration of colon 26 cells. *Cancer Research* 2002; 62:6682-6687.
- Koziner B, Dengr C, Cisneros M, et al. Double-blind prospective randomized comparison of interferon gamma-1b versus placebo after autologous stem cell transplantation. *Acta Haematologica* 2002;108,66-73.
- Lighvani AA, Frucht DM, Jankovic D, et al. T-bet is rapidly induced by interferon-gamma in lymphoid and myeloid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2001;98,15137-15142.
- Lin WW ve Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *Journal of Clinical Investigation* 2007;117:1175-1183.
- Llopiz D, Ruiz M, Infante S, et al. IL-10 expression defines an immunosuppressive dendritic cell population induced by antitumor therapeutic vaccination. *Oncotarget* 2017;8.2:2659.
- Luo JL, Maeda S, Hsu LC, et al. Inhibition of NF-kB in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNF- α to TRAIL-mediated tumor regression. *Cancer Cell* 2004;6:297-305.
- Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-kB signaling: balancing life and death-a new approach to cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115:2625-2632.
- Mackall CL, Fry TJ, Gress RE. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nature Reviews Immunology* 2011;11,330-342.
- Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annual Reviews of Immunology* 2008;26:453-479.
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends of Immunology* 2002;23:549-555.
- Mocellin S, Rossi CR, Pilati P, et al. Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Reviews* 2005;16:35-53.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102,493-501.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *The New England Journal of Medicine* 2001;344,961-966.
- Ozaki K, Spolski R, Ettinger R, et al. Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6. *Journal of Immunology* 2004;173:5361-5371.

- Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunology Reviews* 2004;202,8-32.
- Pestka S. The interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282,20047-20051.
- Picaud S, Bardot B, De Maeyer E, et al. Enhanced Tumor Development in Mice Lacking a Functional Type I Interferon Receptor. *Journal of Interferon Cytokine Research* 2002;22,457-462.
- Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004; 431:461-466.
- Quesada JR, Gutterman JU. Alpha interferons in B-cell neoplasms. *British Journal of Haematology* 1986;64,639-646.
- Satomi H, Wang B, Fujisawa H, et al. Interferon-beta from melanoma cells suppresses the proliferations of melanoma cells in an autocrine manner. *Cytokine* 2002;18,108-115.
- Snapper CM, Paul WE. Interferon-gamma and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate ig isotype production. *Science* 1987;236,944-947.
- Street SE, Trapani JA, MacGregor D, et al. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *Journal of Experimental Medicine* 2002;196,129-134.
- Steen HC, Gamero AM. Interferon-lambda as a potential therapeutic agent in cancer treatment. *Journal of Interferon Cytokine Research* 2010;30,597-602.
- Tauriello DV, Palomo-Ponce S, Stork D, et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 2018;554(7693),538.
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. Braf mutations in hairy-cell leukemia. *New England Journal of Medicine* 2011;364,2305-2315.
- Trepiakas R, Pedersen AE, Met O, et al. Addition of interferon-alpha to a standard maturation cocktail induces CD38 up-regulation and increases dendritic cell function. *Vaccine* 2009;27,2213-2219.
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Reviews* 2003;3:133-146.
- Vasquez M, Paredes-Cervantes V, Aranda F, et al. Antitumor effect of an adeno-associated virus expressing apolipoprotein A-1 fused to interferon alpha in an interferon alpha-resistant murine tumor model. *Oncotarget* 2017;8.3:5247.
- Vilcek J. Novel interferons. *Nature Immunology* 2003;4,8-9.
- Wagner TC, Velichko S, Chesney SK, et al. Interferon receptor expression regulates the antiproliferative effects of interferons on cancer cells and solid tumors. *International Journal of Cancer* 2004;111,32-42.
- Waldmann TA. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2018, 10.12: a028472.
- Wan CK, Oh J, Li P, et al. The cytokines IL-21 and GM-CSF have opposing regulatory roles in the apoptosis of conventional dendritic cells. *Immunity* 2013;38:514-27.
- Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunology Reviews* 2004;202:139-156.

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR

3

